T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YENİ TANI TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA TEDAVİ PARAMETRELERİNİN OKSİDATİF STRES VE ATEROSKLEROZ ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. SEDAT YILDIRIM

İSTANBUL-2018

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YENİ TANI TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA TEDAVİ PARAMETRELERİNİN OKSİDATİF STRES VE ATEROSKLEROZ ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. SEDAT YILDIRIM

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ahmet Engin ATAY

İSTANBUL-2018

TEŞEKKÜR

Her konuda kendisine danışabildiğimiz, desteğini tüm asistan arkadaşlarım ve benden hiçbir zaman esirgemeyen, bizlere sadece hocalık değil ağabeylik yapan, hep daha iyisini yapmaya teşvik eden, tez hazırlık dönemimde değerli vaktini büyük bir özveriyle bana ayıran, yakın ilgi ve desteğini gördüğüm klinik şefim kıymetli hocam Doç.Dr. Ahmet Engin ATAY'a,

Asistanlık sürecimizde her fırsatta bilgi ve birikimlerini bizlerle paylaşan, daha iyi hekimler olarak yetişebilmemiz adına tüm imkanları ile biz asistanlar için pek çok yenilik gerçekleştirmekten çekinmeyen eğitim sorumlum değerli hocam Doç. Dr. Numan GÖRGÜLÜ'ye

Asistanlık hayatım boyunca bizlere öncülük eden tüm hocalarım, başasistanlarım ve tüm dahiliye uzmanlarına,

4 yıllık asistanlığım süresince birlikte yoğun çalışma temposu içinde, hem mesai hem nöbet şartlarında gece ve gündüz, her türlü zorlukla beraber mücadele ettiğimiz, birlikte acı tatlı pek çok anı biriktirdiğimiz başta eşkıdemlilerim olmak üzere, tüm asistan ve şimdi uzman olmuş arkadaşlarıma,

Uzun yıllar birlikte uyum içinde çalıştığımız tüm İç Hastalıkları Kliniği hemşire, sekreter ve personellerine;

Şu ana kadar yetişmemde çok büyük katkısı olan, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan anneme ve babama canım annem, babam ve sevgili kardeşlerime;

Her türlü zorlu koşullarda yanımda olan, moral ve güç veren, sevgili eşime; doğumuyla hayatıma yeni bir renk katan, gülen yüzüm, hayatımın en masum yanı ve yarına dair umudum biricik kızım Azra'ma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **iii**

İÇİNDEKİLER ..... **iv**

ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ ..... **vi**

KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vii**

ÖZET ..... **ix**

SUMMARY ..... **x**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **1**

2.1. DİABETES MELLİTUS 3

2.1.1. Tanımı ve tanısı 3

2.1.2. Epidemiyoloji 5

2.1.3. Sınıflandırma 6

2.1.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus 6

2.1.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus 7

2.1.3.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus 9

2.1.3.4. Diğer Özel Tip Diyabetler 9

2.1.4. Diyabetik hastalarda standart bakım ilkeleri……..……9

2.1.5. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları 11

2.1.5.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar……11

2.1.5.2. Makrovasküler Komplikasyonlar 15

2.1.5.2.1. Serebrovasküler hastalıklar 16

2.1.5.2.2. Periferik arter hastalıkları 16

2.1.5.2.3. Kardiyovasküler hastalıklar 17

2.1.6 Diyabetes mellitusun tedavisinde kullanınlan ilaçlar……...19

2.1.7 Yeni tanı tip 2 diyabet hastasında tedavi seçimi……..22

2.2. ATEROKSLEROZ..... 23

2.2.1. Tanımı 23

2.2.2. Risk faktörleri..... 23

2.2.3. Ateroskleroz oluşumu 26

2.2.4. Diyabet ve Ateroskleroz..... 27

2.3. OKSİDATİF STRES……..30

2.3.1. Oksidatif stress tanımı..... 30

2.3.2. Serbest Radikaller..... 30

2.3.3 Serbest radikallerin etkileri……...32

2.3.4. Antioksidanlar……34

2.3.4.1. Süperoksit Dismutaz..... 35

2.3.4.2. Glutatyon Peroksidaz..... 36

2.3.4.3. Total Antioksidan Kapasite..... 36

2.3.5.Diyabet ve Oksidatif Stres 36

3. GEREÇ VE YÖNTEM 38

4. BULGULAR..... 40

5. TARTIŞMA VE SONUÇ..... 48

6. KAYNAKLAR 60

ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: ADA 2017 kılavuzuna göre diyabetes mellitus tanı kriterleri……4

Tablo 2: ADA 2017 kılavuzuna göre diyabetes mellitus için risk katagorisi……...5

Tablo 3: ADA 2017 kılavuzuna göre diyabetes mellitus sınıflandırması…….8

Tablo 4: TEMD 2017 kılavuzuna göre kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek riskli kabul ve koruma programlarına öncelikli olarak dahil edilmesi gereken diyabet hastaları….18

Tablo 5: 2017 TEMD kılavuzuna tip 2 diyabet tedavi algoritması…….....…….23

Tablo 6: Tip 2 Diyabetes mellitus hastalarında aterosklerozun oluşumuna katkıda bulunan faktörleri.....27

Tablo 7: Bazı serbest radikaller ve özellikleri……..31

Tablo 8: Başlıca ekzojen antioksidanlar……..34

Tablo 9: Başlıca endojen antioksidanlar……..…35

Şekil 1: Diyabette Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıkların Patofizyolojisi……...…29

Şekil 2: Oksidatif stres……32

KISALTMALAR DİZİNİ

DM : Diabetes Mellitus

TEMD : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

ADA/US : American Diabetes Association / United states

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

OGTT : Oral glukoz tolerans testi

IDF : Ululslararası Diyabet Federasyonu

APG : Açlık plazma glukozu

BAG/ BGT : Bozulmuş açlık glukozu / Bozulmuş glukoz toleransı

LADA : "Latent autoimmune diabetes in adults

TURDEP : Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması

SOD : Süperoksid dismutaz

AGE : İleri glikasyon son ürünleri

GPx : Glutatyon peroksidaz

TAC : Total antioksidan kapasite

VKİ : Vücut kitle indeksi

HbA1C : Glikozile hemoglobin

Hb : Hemoglobin

AST/ALT : Aspartat aminotransferaz / Alanin aminotransferaz

NPH : Neutral protamine hagedorn

LDL/VLDL : Low density lipoprotein /Very Low Density Lipoprotein

HDL/IDL/TK : High density lipoprotein/İntermediate density lipoprotein/Total kolesterol

OGTT : Oral glukoz tolerans testi

HT : Hipertansiyon

EKO/EF : Ekokardiyografi / Ejeksiyon fraksiyonu

GFR : Glomerular filtration rate

TSH : Tiroid stimülan hormon

NCSS : Number cruncher statistical system

HHD : Hiperozmolar hiperglisemik durum

DKA : Diyabetik ketoasidoz

MCV : Transforming growth factor

IL-6 : İnterlokin-6

TNF : Tümör nekrozis faktör

DNA/RNA : Deoksiribo nükleik asit / Ribo nükleik asit

OAD : Oral antidiyabetik

NADPH : Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

Fe/Cu/OH : Demir / Bakır / Hidroksil

H2O2/HOCI :Hidrojen peroksit / hidrojen klorür

SVEDK : Sol Ventrikül End Diastolik Kalınlık

ÖZET

Amaç: Tip 2 diyabetes mellitus (DM) sıklığı hem Dünya genelinde hem de ülkemizde giderek artmaktadır. 1998 yılında tamamlanan TURDEP-1 ve 2010 yılında yapılan TURDEP-2 çalışmalarının sonuçlarına göre ülkemizde DM sıklığı dramatik şekilde artmıştır. Bu çalışmalara göre 1998 % 7 olan DM sıklığı 2010 yılında % 13.7'ye yükselmiştir. Ateroskleroz hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde mortalite ve morbititenin başta gelen nedenlerinden biri olmayı sürdürmektedir. Ateroskleroz diyabetin en önemli makrovasküler komplikasyonlarından biri olup diyabetik hastalarda sık görülen serebral vasküler hastalıklar, iskemik kalp hastalıkları, periferik damar hastalıklarının oluşmasında dominant rol oynar. Yapılan birçok çalışmada oksidatif stresin diyabetin patogenezinde, hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonlarının ortaya çıkmasında ve bu komplikasyonların ilerlemesinde rol oynadığı görülmüştür. Biz bu çalışmada son 3 ay içinde tip 2 diyabetes mellitus tanısı alıp farklı tedaviler başlanmış hastaları tanı anında ve 6. ayda oksidatif stres parametrelerini (total antioksidan kapasite, glutatyon peroksidaz, süperoksid dismutaz) ve ekokardiyografik ölçümlerini karşılaştırdık. Farklı yaş ve tedavi gruplarındaki DM hastalarında, hastalık komplikasyonları ve progresyonunda rol oynayan oksidatif stres markerlarında değişimi olup olmadığı ve bunların ekokardiyografik yansımalarının belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran toplam 81 yeni tanı tip 2 diyabetik hasta HbA1c değeri <8.5, HbA1c değeri 8.5-10 arası ve HbA1c değeri>10 olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastaların hemogram, biyokimya parametreleri, glutatyon peroksidaz(GPx), süperoksit dismutaz(SOD), total antioksidan kapasite(TAC) ve ekokardiyografik(EKO) olarak asendan aorta çapı ve sol ventrikül end diyastolik çapları tedavi öncesi ve 6 aylık takip sonrası ölçülerek elde edilen sonuçlar birbirleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda grupların başlangıç ve 6.ay SOD, GPx ve TAC ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmezken; başlangıç ve 6. Ay TAC ortalamaları incelendiğinde 3 grupta da istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş görülmüştür (sırasıyla p=0,0001,p=0,002, p=0,0001). HbA1c<8.5 grubunun ise SOD, GPx ve TAC 6. aydaki değerlerinin ortalamalarında başlangıca göre düşüş görülmüştür (sırasıyla

p=0,009, p=0,021, p=0,0001). HbA1c>10 grubunun da SOD ve TAC değerlerinde 6.ay ortalamaları başlangıca göre düşme göstermiştir (sırasıyla, p=0,017, p=0,001). Grupların başlangıç ve 6.ay ejeksiyon fraksiyonu sol ventrikül end. diyastolik kalınlık ve asendan aorta çapı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemesine rağmen asendan aorta çapı 6. ayda, tanı anına göre 3 grupta da istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir (sırasıyla p>0,0001, p>0,03, p>0,0001). Oksidatif stres parametreleri ile ekokardiyograf bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmedi.

Sonuç: Çalışmamızda kan şekeri regülasyonu iyi, orta ve kötü olan grupların hepsinde antioksidan parametrelerin birbirleriyle sıkı korelasyonu bu moleküllerin oksidatif strese karşı birlikte rol aldığının kanıtı olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca total antioksidan kapasitenin (TAC) oksidatif stresi ve hastalık progresyonunu yansıtmakta süperoksit dismutaz(SOD) ve glutatyon peroksidaza(GPx) göre daha değerli olduğu değerlendirilmiştir. Ekokardiyografik parametrelerden asendan aorta çapının aterosklerozu erken göstermede ejeksiyon fraksiyonu(EF) ve sol ventrikül end. diastolik kalınlık(SVEDK) gibi parametrelerden daha güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır. Fakat SOD, GPx, TAC, EF, SVEDK ve asendan aorta çapı gibi parametreler arasında istatistiksel anlamlı sonuç izlenmemiştir. Daha geniş ölçekli ve daha uzun takip süreli çalışmalarla daha anlamlı bir sonuca varacağımızı düşünmekteyiz.

SUMMARY

Aim: The incidence of Type 2 diabetes mellitus (DM) is increasing both globally and in our country. According to the results of TURDEP-1 which was completed in 1998 and TURDEP-2 which was made in 2010, the frequency of DM in our country has increased dramatically. According to these studies, the DM frequency which was 7% in 1998 increased to 13.7% in 2010. Atherosclerosis remains one of the leading causes of mortality and morbidity in both developed and developing countries. Atherosclerosis is one of the most important macrovascular complications of diabetes and plays a dominant role in cerebral vascular diseases, ischemic heart diseases and peripheral vascular diseases which are common in diabetic patients. In many studies, oxidative stress has been shown to play a role in the pathogenesis of diabetes, both the emergence of microvascular and macrovascular complications and the progression of these complications. In this study, we compared the oxidative stress parameters (total antioxidant capacity, glutathione peroxidase, superoxide dismutase) and echocardiographic measurements at the time of diagnosis and at the 6th month in patients who had type 2 diabetes mellitus diagnosed within the last 3 months and started different treatments. The purpose of this study is to determine whether the oxidative stress markers that play a role in disease complications and progression in DM patients of different ages and treatment groups are changed and their echocardiographic reflections

Materials and metods: 81 new diagnosed type 2 diabetic patients who applied to Bağcılar Training and Research Hospital Internal Medicine Policlinic of Health Sciences University are divided into 3 groups according to HbA1c value <8.5, HbA1c value between 8.5-10 and HbA1c value> 10. Results of hemogram, biochemical parameters, glutathione peroxidase (GPx), superoxide dismutase (SOD), total antioxidant capacity (TAC) and echocardiographic parameters (EKO) of the patients were measured before treatment and after 6 months of treatment compared to each other.

Results: While there is no statistically significant difference between the baseline and 6th month averages of SOD, GPx and TAC values in our study, when the baseline and 6-month averages of TAC values are examined, a statistically significant decrease is observed in the 3 groups (seriatim p=0,0001,p=0,002, p=0,0001). For the group of HbA1c <8.5, the decrease in SOD, GPx and TAC values at 6th month is determined according to initial values (seriatim

p=0,009, p=0,021, p=0,0001). The SOD and TAC values of HbA1c> 10 groups showed a decrease compared to the baseline average of 6th month (seriatim, p=0,017, p=0,001). Although no statistically significant difference is observed between the baseline and 6th month intervals of ejection fraction, left ventricular end. diastolic thickness and ascendant aorta diameter values of groups, the value of ascending aorta at 6th month increased statistically significantly in 3 groups according to the diagnosis (seriatim p>0,0001, p>0,03, p>0,0001). There is no statistically significant correlation between oxidative stress parameters and echocardiographic findings.

Conclusion: In our study, antioxidant parameters in all groups with blood sugar regulation(fairly, mediate and poorly) were closely correlated with each other and these molecules were evaluated as proof that they acted together against the oxidative stress. It is also evaluated that total antioxidant capacity (TAC) reflects oxidative stress and disease progression and is more valuable than superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPx). Echocardiographic parameters revealed that ascending aorta diameter was more reliable than parameters such as ejection fraction (EF) and left ventricular end diastolic thickness (SVEDC) in atherosclerosis. However, no statistically significant results were observed between parameters such as SOD, GPx, TAC, EF, SVEDK and ascending aorta diameter. We are thinking that we will reach a more meaningful result with larger scale and longer follow-up studies.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 2 diyabetes mellitus (DM) sıklığı hem Dünya genelinde hem de ülkemizde giderek artmaktadır. 1998 yılında tamamlanan TURDEP-1 ve 2010 yılında yapılan TURDEP-2 çalışmalarının sonuçlarına göre ülkemizde DM sıklığı dramatik şekilde artmıştır. Bu çalışmalara göre 1998 % 7 olan DM sıklığı 2010 yılında % 13.7'ye yükselmiştir (1).

Ateroskleroz; endotelyal disfonsiyon, apotosis, neovaskülarizasyon, matriks dejenerasyonu, inflamasyon, trombosis ve oksidatif stres gibi patofizyolojik mekanizlar sonucunda arteryal darlık veya tıkanmalara, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerin bozulmasına denir(2). Ateroskleroz hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde mortalite ve morbititenin başta gelen nedenlerinden biri olmayı sürdürmektedir (3). Aterosklerotik risk faktörleri; dislipidemi, hipertansiyon, sigara, diyabetes mellitus, yaş, cinsiyet, kalıtım obezite, stres, fiziksel aktivite azlığı, koagülasyona eğilimi artıran faktörler ve oksidatif stres gibi parametreleri içerir. Ateroskleroz diyabetin en önemli makrovasküler komplikasyonlarından biri olup diyabetik hastalarda sık görülen serebral vasküler hastalıklar, iskemik kalp hastalıkları, periferik damar hastalıklarının oluşmasında dominant rol oynar (4).

Hücresel metabolizma sırasında oksidan üretiminde artış ile onları detoksifiye eden antioksidan mekanizmalarında yetersizlik sonucu oksidatif dengenin bozulmasına oksidatif stres denir. Bu dengenin bozulması sonucu artan reaktif oksijen türleri vücuttaki biyolojik markerları (karbonhidrat, lipit, protein, DNA vb.) okside ederek; bu yapıların hasarlanmasına sebep olur. Diyabet, kanser, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar, ateroskleroz ve inflamatuar gibi pek çok hastalığın patogenezinde oksidatif stres sorumludur. Hücrenin olağan metabolik etkinliklerinde veya yaşlanma, iskemi, radyasyon, inflamasyon, kimyasal ajanlara maruz kalma gibi durumlarda oluşan reaktif oksijen; yüksek reaktiviteye sahip olup vücudun oksidatif stres kaynağını oluşturur (5). Yapılan birçok çalışmada oksidatif stresin diyabetin patogenezinde, hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonlarının ortaya çıkmasında ve bu komplikasyonların ilerlemesinde rol oynadığı görülmüştür (6,7).

Biz bu çalışmada son 3 ay içinde tip 2 diyabetes mellitus tanısı alıp farklı tedaviler başlanmış hastaları tanı anında ve 6. ayda oksidatif stres parametrelerini (total antioksidan kapasite, glutatyon peroksidaz, süperoksid dismutaz) ve ekokardiyografik ölçümlerini

karşılaştırdık. Farklı yaş ve tedavi gruplarındaki DM hastalarında, hastalık komplikasyonları ve progresyonunda rol oynayan oksidatif stres markerlarında değişimi olup olmadığı ve bunların ekokardiyografik yansımalarının belirlenmesini amaçlandık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanımı ve tanısı

İnsanlığın en eski hastalıklarından biri olan diyabet ilk olarak milattan 1500 yıllarında Mısır da tanımlanmıştır. Milattan 400-500 yıllarında Hindistanlı hekimler tarafından iki türü olduğu bulunmuştur. Diabetes Mellitus(DM) eski Yunanca'da 'sifon' anlamına gelir ve aşırı idrar yapımını anlatır. Mellitus ise yine Yunanca'da bal anlamına gelen mel kelimesinden geliştirilmiştir(8). Dünya Sağlık Örgütü tarafından DM'nin dünyada 400 milyondan fazla insanı etkileyen pankreas yetersiz insülin üretmesi veya üretilen insülinin etkin şekilde kullanılamamasına bağlı olarak kan şekeri yüksekliği ile seyreden kronik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Kontrolsüz diyabetin en belirgin özelliği olan kan şekeri yüksekliği; zamanla kalp, damarlar, gözler, böbrekler ve sinirler üzerinde ciddi hasara yol açar(9).

ADA 2017 DM Tanı Kriterleri

1 En az 8 saatlik açlıktan sonra venöz plazma glukoz seviyesinin, 126 mg/dl' ye eşit veya yüksek saptanması

1. WHO nun belirlediği standartlara göre yapılan 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) 2. saat plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl' ye eşit veya yüksek olması
2. HbA1C ≥%6.5. (HbA1C testi Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (National Glycohemoglobin Standardization Program, NGSP) ile sertifikalandırlmış Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışmasına (Diabetes Control and Complications Trial, DCTT) göre standardize edilmiş bir yöntemle çalışılmalıdır.)
3. Hiperglisemiye özgü semptomların (poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı) varlığına ek olarak, günün herhangi bir zamanında rastgele ölçülen venöz plazma glukoz değerinin 200 mg/dl' ye eşit veya yüksek olması

Bu 4 kriterden herhangi birinin bulunması durumunda diyabetes mellitus tanısı konur. Fakat hastada semptomları belirgin değilse ölçümlerin tekrarlanması önerilir.

TABLO 1:ADA 2017 DİYABET KILAVUZUNA GÖRE DİYABET MELLİTUS TANI KRİTELERİ

APG ≥126 mg/dl olması (en az 8 saat ve üzerinde açlık sonrası)
veya
WHO nun belirlediği standartlara göre yapılan 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) 2. saat plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl' ye eşit veya yüksek olması
veya
HbA1C ≥%6.5. (HbA1C testi Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (National Glycohemoglobin Standardization Program, NGSP) ile sertifikalandırlmış Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışmasına (Diabetes Control andComplications Trial, DCTT) göre standardize edilmiş bir yöntemleçalışılmalıdır.)
veya
Hiperglisemiye özgü semptomların (poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı) varlığına ek olarak, günün herhangi bir zamanında rastgele ölçülen venöz plazma glukoz değerinin 200 mg/dl' ye eşit veya yüksek olması
Hiperglisemi açık bir şekilde belirgin değilse sonuçlar tekrarlanmalıdır.

ADA 2017 diyabet kılavuzuna göre bozulmuş açlık glukozu (IFG, impaired fasting glucose) :açlık plazma glukozunun 100 mg/dL (5.6 mmol/L) ve 125 mg/dL (6.9 mmol/L) arasında olmasıdır. Bozulmuş glukoz toleransını (IGT, impaired glucose tolerance) :75 gram OGTT ile yapılan teste 2. saat plazma glukozunun 140 mg/dL (7.8 mmol/L) ve 199 mg/dL (11.0 mmol/L) arasında olmasıdır. ADA 2017 diyabet kılavuzu bozulmuş açlık glukozunu, bozulmuş glukoz toleransını ve HbA1C 5.72-6.4 % (39-47 mmol/mol) olmasını prediyabet olarak tanımlanmaktadır. Bu guruba giren insanlarda tip 2 diyabet açısından belirgin derecede artmış risk mevcuttur. Ayrıca bu kişilerde kardiyovasküler hastalıklar açısından da artmış risk mevcuttur(10,11).

TABLO 2: ADA 2017 DİYABET KILAVUZUNA GÖRE DİYABET MELLİTUS İÇİN RİSK KATAGORİSİ

Bozulmuş açlık glukozu: açlık plazma glukozunun 100 mg/dL (5.6 mmol/L) ve 125 mg/dL (6.9 mmol/L) arasında olması
veya
Bozulmuş glukoz toleransı: 75 gram OGTT ile yapılan teste 2. saat plazma glukozunun 140 mg/dL (7.8 mmol/L) ve 199 mg/dL (11.0 mmol/L) arasında olması
veya
HbA1C 5.72-6.4 % (39-47 mmol/mol) olması
Yapılan biyokimyasal tetkikleri bu aralıkta olan insan kendi yaş aralığında olan kişilere göre diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar açısından da artmış riske sahiptir.

2.1.2. Epidemiyoloji

Diyabetes mellitus tüm dünyada sıklığı giderek artan her ırk ve toplumda görülen ve sıklığı bölgeden bölgeye ve topluluktan topluluğa değişkenlik gösteren bir hastalıktır. Grönland ve Alaska Eskimolarından DM prevalansı düşük iken Amerika da yaşayan Pima Kızılderilileri % 55 ile dünyadaki en yüksek prevalans sahiptir(12). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre diyabet prevalansı 1980 de 4.7% iken 2014 yılından 8.5% yükselmiştir. Diyabetes mellitus sıklığı gelişmiş ülkelerde daha planda iken günümüzde orta ve düşük gelirli ülkelerde DM prevalans daha hızlı artmaktadır(12). Aynı zamanda diyabetin komplikasyonlarında ve buna bağlı olarak mortalite ve morbitite de ciddi artış olmuş. Diyabetes mellitus günümüzde körlüğün, kronik böbrek hastalığının, kalp krizi, inme ve alt ekstremite ampütasyonlarının başlıca sebebidir. Amerika Birleşik Devletler (ABD) 'inde 1980 yıllarının başında diyabet prevalansı 5% civarında iken 2017 yılında 10%'lara yaklaşmıştır. Bu artış hem kadınlarda hem de erkeklerde olmakla beraber erkeklerde daha ön plandadır(12).

Ülkemizde dünya ile benzer olarak diyabet oranında önemli bir artış görülmüştür. 2015 Uluslararası Diyabet Federasyonuna (İDF) Atlas'ına göre ülkemiz Avrupa da diyabet yaygınlığınınen yüksek olduğu ülkedir(13). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre ülkemizde kadınlarda prevalans %14,2' iken erkeklerin ise %12.2 olarak belirtilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından da desteklenen ilki 1999 yılından yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans çalışmasında (TURDEP)-1 de diyabet

prvalansı ülkemizde %7.2 iken 2010 yılında yapılan TURDEP-2'de bu oran %13.7 ulaşmıştır(1). Hastaların % 90 kadarını tip 2 diyabet oluşturmaktadır.

2.1.3. Sınıflandırma

DM sınıflamasında dört temel tip yer almaktadır: Tip 1diyabet, tip 2 diyabet, gestasyonel tip diyabet ve diğer spesifik tipler. Bu dört tipten ilk üçü primer dördüncüsü ise sekonder form olarak bilinir(14).

Tip 1 diyabet pankreasın insülin salgılama yeteneğini tam veya tama yakın şekilde kaybetmesidir. Tip 2 diyabet ise insülin direnci, yetersiz insulin sekresyonu ve artmış glukoz yapımı sonucu ortaya çıkar. Zamanla pankreasta insülin salgılayan hücre revzervi tükendiğinde tip 2 diyabet hastaları da insülin bağımlı hale gelir. Tip 1 diyabette olan otoimmün zemin erişkin yaşlarda diyabete neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca özellikle obezite yaygınlaşmasının da etkisiyle tip 2 diyabet adolesanlarda görülmeye başlanmıştır. Bunun sonucunda günümüzde "İnsuline Bağımlı Diyabetes Mellitus"-"İnsuline Bağımlı Olmayan Diyabetes Mellitus" ve "Juvenil Tip "-"Erişkin Tip" gibi eski tanımlamalar değiştirilmiştir(6,7).

2.1.3.1 Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 diyabetes mellitue pankreas beta hücrelerinin seçici ve ilerleyici şekilde harabiyetine bağlı olarak çıkar. Hastaların % 90'da otoimmün hadise kaynaklı olup % 10'u ise nonimmün kaynaklıdır. Hastalarda ilerleyici beta hücre yıkımı söz konusu olması nedeniyle zamanla endojen insülin salgılanması son bulup hastalarda mutlak insülin bağlılığı ortaya çıkar(14). Mutlak insülin eksikliği söz konusu olduğundan ekzojen insülin verilmediği takdirde ölüme dahil sebebiyet verecek diyabetik ketoasidoz gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir(15).

Tip 1 diyabet hastalarının büyük çoğunluğunu oluşturan otoimmünite bulguları olan adacık hücresi otoantikorları (islet cell antibody, ICA), glutamik asit dekarboksilaz antikorları (anti-GAD) veya insülin antikorları tek başlarına ve birlikte pozitif olabilir. Bu otoimmün hadiseyi viral enfeksiyon veya çevresel bir faktörün tetiklediği düşünülmektedir. Herhangi bir otoimmün antikorun pozitif olmadığı ve bilinemeyen nedenlerle ortaya çıkan nonimmün tip 1 diyabettir. Tip1 diyabet hastalarının bir kısmında HLA antijenleri pozitif bulunmuştur. Fakat

tek yumurta ikizlerinde tip 1 diyabet açısından %30 ile %70 arasında genetik uyumluluk tespit edilmiştir. Buda genetik yatkınlığa ek bazı faktörlerin etkiklil olduğu göstermektedir. Ayrıca tip 1 diyabet hastalarınadiğer otoimmün hastalıklarda eşlik edebilir(16,17).

2.1.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 diyabet kronik seyirli bir hastalıktır. Tanı anında genellikle poliüri, polidipsi, polifaji gibi semptomlar mevcuttur. Ayrıca tip 2 diyabete sebep olan olaylar zinciri tanı anından çok önce başladığından hastada tanı anında bazı komplikasyonlar gelişmiş olabilir. Diyabet hastalarının yaklaşık % 90'nı oluşturan tip 2 diyabet; ailede diyabet öyküsü, fiziksel inaktivite, artmış hepatik glukoz yapımı, obezite, diyet, etnik yapı, ailede diyabet öyküsü, yaşlanma faktörlere bağlı olarak ortaya çıkar(14). Tip 2 diyabet gelişiminde insülin direncinin önemli rol oynadığı bilinse de hastaların bir kısmında insülin yetersizliği de gözlenebilir(14). Obezite tip 2 diyabet gelişiminde önemli bir rol oynamakta olup insülin direncinin de önemli bir sebebidir. Hastaların yaklaşık olarak %80'de obezite mevcuttur. Ayrıca tip 2 diyabette kalıtım da önemli rol oynamaktadır. Tek yumurta ikizlerinde tip 2 diyabet açısından genetik uyumluluk % 70-90 civarındadır. Özelikle birinci derece yakınlarında tip 2 diyabet olanlarda önemli oranda artmış risk vardır(18).

Kas, karaciğer, yağdokusu başta olmak üzere vücut dokularında hücre reseptör defekti gibi bir takım nedenler ile insülin etkisine duyarlılığın azalmasına insülin direnci denir. Karbonhidrat ve yağ metabolizmasını düzenleme görevi olan insülin, dokulardaki insülin direncine bağlı olarak kandaki fazla glukoz hücre içine girmesine etki edememesi sonucunda kan şekeri yükselir. Hücre içinde hipoglisemi, hücre dışında ise hiperglisemi mevcuttur. Buna bağlı olarak hücre içi hipoglisemiye yanıt olarak; insüline duyarlı dokularda glukoz kullanımının azaltılıp, karaciğerden glukoneogenez ile glukoz yapımını artırlır. Vücudun bu yanıtı hücre dışında hiperglisemiyi daha artırıp beta hücrelerinde daha fazla insülin salgılanmasına yol açar. İnsülinin fazla salgılanması zamanla pankreasın bezinin aşırı çalışması sonucu beta hücrelerinin rezerv ve fonksiyonlarında defektine yol açar. Fakat hala insülin direncinin patofizyolojisi tam olarak açıklanamamıştır(17,19).

İnsülin direnci ile başlayan kan glukoz düzeyi yüksekliğinin tetiklediği mekanizmalarla pankreastan daha fazla insülin salgılanır. Bu durum başta hiperinsülinemi yaparsada zamanla pankreas beta hücrelerinde fonksiyon kaybı ve hücre rezervinde azalmaya sebep olur. Sonuç olarak insülin salgılanmasında yetersizlik ortaya çıkar. Tip 2 diyabet

hastaların da insülin direnci ve sebep olduğu olaylar zinciri tanı anından çok önce başladığından hastalar zamanla insülin bağımlı hale gelir(20).

TABLO 3: ADA 2018 DİYABET KILAVUZUNA GÖRE DİYABET MELLİTUS SINIFLANDIRILMASI

- **Tip 1 diyabet** Otoimmünitenin sebep olduğu beta hücre hasarı kaynaklı genellikle mutlak insülin yetersizliği mevcuttur. • İmmün aracılıklı • İdiyopatik
- **Tip 2 diyabet** İlerleyici insülin sekresyon bozukluğuna bağlı oluşur. Sıklıkla arka planın insülin direnci vardır.
- **Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)** Gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde ortaya çıkan ve gebelik öncesi diyabetinin olmadığı açıkça gösterilmiş olmalıdır.
- **Diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet tipleri** • beta hücre fonksiyonlarının genetik defekti defektine bağlı (monogenik diyabet formları-MODY formları) • İnsülinin etkisindeki genetik defektler • Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları • Endokrinopatiler • İlaç veya kimyasal ajanlar • İmmun aracılıklı nadir diyabet formları • Diyabetle ilişkili genetik sendromlar • İnfeksiyonlar

2.1.3.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gebelik öncesi olmayıp gebelik ile beraber saptanan glukoz tolerans bozukluğuna gestasyonel diyabet denir. Gebeliğin fizyolojik bir sonucu olan insülin direncine bağlı olarak ortaya çıkar. Sıklığı dünyada gittikçe artmaktadır. Gestasyonel diyabet için risk faktörleri; genetik yatkınlık, birinci derece akrabalarında diyabet öyküsü olması, obezite, önceki gebeliklerde gestayonel diyabet öyküsü, ileri yaşlarda gebelik içerir. Genelikle asemptomatik olmakla beraber hidramniyoz, makrozomi ve fetal organomegali (hepatomegali, kardiyomegali), preeklampsi, konjenital anomaliler (Kaudal regresyon, anensefali, spina bifida, kardiyak anomaliler, anal/rektal atrezi, renal anomaliler, situs inversus) gibi komplikasyonlara neden olabilir. Bunun sonucu olarak neonatal mortalite ve morbidite riskinde artış mevcuttur. Genellikle doğumla sıklıkla düzelmekle beraber tip 2 diyabet için risk faktörüdür. Sonraki gebeliklerde tekrarlama riski mevcuttur. Bu nedenle önceki gebeliklerinde gestasyonel diyabet öyküsü olanlar yakından takip edilmelidir(14,21).

2.1.3.4. Diğer Özel Tip Diyabetler

Çeşitli genetik bozuklukların, metabolik hastalıkların ve bazı ilaçların kullanılması sonucu ortaya çıkan diyabet hastalığı diğer spesifik tip diyabetler grubun da incelenir. Örneğin genetik nedenlerde otozomal dominant kalıtımla geçen MODY(maturity onset diabetes of the young) 30 yaş altında görülen insülin sekresyon bozukluğu ile giden DM tipidir. Ayrıca Turner sendromu, Down sendromu ve Klinefelter sendromu gibi genetik hastalıklara bağlı da diyabet görülebilir. İlaçlardan başta glukokortikoidler olmak üzere atipik antipsikotikler, anti viral ilaçlar, beta adrenerjik agonistler, proteaz inhibitörleri ve bir kısım antineoplastik ilaçlar gibi pek çok ilaç diyabete sebep olabilir. Akromegali, cushing sendromu, hemokromatoz, kistik fibrozis, panreatit, glukagonoma gibi metabolik hastalıklarda diyabete sebep olabilir. Konjenital rubella, sitomegalovirüz ve koksaki b gibi infeksiyon hastalıklarının da diyabet gelişimine yol açtığına dair çalışmalar mevcuttur (18,22).

2.1.4. Diyabetik hastalarda standart bakım ilkeleri

Hasta hem diyabet tanısı aldığı anda hem de sonraki kontrollerinde ayrıntılı anamnez ve fizik muayenesi yapılıp komplikasyonlar açısından değerlendirilmelidir. Hastanın diyabet

ile ilgili semptomlarının süresi ve hastalığının takip ve tedavisini etkileyebilecek yaşam tarzı, beslenme özellikleri, ek hastalık varlığı, kullandığı ilaçlar, alışkanlıkları sorgulanmalıdır. Kronik komplikasyonlar açısından göz, böbrek, kardiyovasküler, genitoüriner, diyabetik ayak, gastrointestinal, serebrovasküler ve sinir sistemleri incelenmelidir. Ateroskleroz risk faktörleri açısından sigara, obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve aile öyküsü değerlendirilmelidir(14,17).

Fizik muayenesinde boy, kilo, kan basıncı ve bel çevresi bakılmalıdır. Tüm organ ve sistem muayeneleri yapılıp özellikle ayaklar başta olmak üzere ciltte diyabetik yara, infeksiyon odağı varlığı incelenmelidir. Sekonder diyabet nedeni olabilecek hastalık ve durumlar (hemokromaroz, pankreas hastalıkları, endokrinopatiler ve genetik sendromlar) açısından dikkatli olunmalıdır. Hastalara gerekli beslenme, davranış ve bakım eğitimleri verilmelidir.

Diyabet hastalarının rutin izlemlerinde 3-6 ayda bir HbA1c düzeyi ve yılda bir kreatinin düzeyi ve EKG ve açlık lipid profili(total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid) görülmelidir. Her vizitte keton, protein ve sediment açsından idrar incelemesi yapılmalıdır. Diyabet kılavuzlarının önerileri doğrultusunda belli aralıklarlamikroalbuminüri (üriner albumin ekskresyonu: UAE veya albumin/kreatinin oranı) kontrol edilmelidir. Tercihen sabah ilk (veya spot) idrarda albumin/kreatinin oranı çalışılmalıdır (14,17).

Tip 1 diyabet hastalarının tümü ve tip 2 diyabet hastalarından gerektiğinde TSH görülüp normal değilse serbest T4 istenmelidir. Tip 1 diyabette ayrıca otoimmün tiroidit açısından tiroid otoantikorları istenmelidir. Metabolik kontrol sağlandıktan sonra TSH kontrolü yapılmalı normal ise 1-2 yılda bir veya tiroid hastalığı şüphesi durumunda bakılmalıdır. Ayrıca tip 1 diyabet hastalarında diğer otoimmün hastalıklarının eşlik edebileceği unutmamalı rutin kontrollerde bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Metformin kullanan ve pernisiyöz anemi şüphesi olan bireylerde vitamin B12 düzeyi ölçülmelidir (14).

Hastanın rutin kontrollerinde kan basıncı kontrolü yapılmalı ve genel hedef ≤140/90 mmHg olmalıdır. Kardiyovasküler risk faktörleri olan ve ciddi hipotansiyon riski bulunmayan genç vakalarda hedef ≤130/80 mmHg olmalıdır. Kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda hedef lipid değerleri LDL kolesterol <100 mg/dl, trigliserid <150 mg/dl olmalıdır (14).

2.1.5. Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları

Tedavi altında olsun veya olmasın tüm diyabet hastalarında kan şekeri (plazma glukoz) düzeylerinin kontrol altında olmadığı durumlarda kısa (akut) ve uzun (kronik) dönemde çeşitli sistem, organ veya doku hasarları sonucu çeşitli komplikasyonlar ortaya çıkabilir(23). Kronik komplikasyonlar ise mikrovasküler ve makrovasküler olmak üzere ikiye ayrılır. Diyabetik komplikasyonları şu şekilde sınıflandırılır(17,24).

- **Akut (metabolik) komplikasyonlar:**

  -Diyabetik ketoasidoz

  -Hiperosmolor non-ketotik koma

  -Laktik asidoz koması

  -Hipoglisemi koması

- **Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar:**

1)Makrovasküler komplikasyonlar:

-Kardiyovasküler hastalıklar

-Serebrovasküler hastalıklar

-Periferik damar hastalığı

2)Mikrovasküler komplikasyonlar:

-Diyabetik nefropati

-Diyabetik retinopati

-Diyabetik nöropati

2.1.5.1 Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.1.5.1.1. Diyabetik Retinopati

Ülkemizde görme kaybının önde gelen sebeplerinde biride diyabetik retinopatidir. Vitreus içerisinde yeni damarların var olup olmamasına göre nonproliferatif diyabetik retinopati ve proliferatif diyabetik retinopati olmak üzere ikiye ayrılır(25). Görmedeki olumsuz etkilenme retinal ödem ve yeni damar oluşumu ile genellikle uyumludur. Diyabetik retinopati gelişmesinde en önemli etkenler hastalığın süresi ve kan şekerindeki düzensizliklerdir. Tip 1 diyabet hastaları diyabetik retinopati açısından daha riskli olmakla

beraber tip 2 diyabet tanı anından çok önce başlayan patofizyolojik mekanizmalar nedeniyle tanı anında diyabetik retinopati açısından değerlendirilmelidir. Tip 1 diyabetli hastalar ise tanıdan 5 yıl sonra başlayarak puberteden itibaren yılda bir retinopati taraması yapılmalıdır. Tip 2 diyabet hastalarında tanı anındaki muayene bulguları normal ise 1 yıl sonra muayene tekrarlanmalı ve bulgular yine normal gelirse takip aralığı 2 yıla çıkarılabilir. Eğer tanı anıda ciddi retinopatisi var ise 3-6 aylık aralıklar ile takip edilmelidir(14).

2.1.5.1.2. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati diyabetin ilerleyen dönemlerinde hastaların yaklaşık olarak yarısında ortaya çıkar. Vücudun her sistemi etkilenebilir. İskemi ve infeksiyonun eşlik ettiği özellikle alt ekstremiteleri tutan distal simetrik polinöropati ayak ampütasyonlarının en önemli nedenidir. Diyabetik retinopatide olduğu gibi diyabetik nöropatide gelişmesinde en önemli etkenlerde hastalığın süresi ve kan şekerindeki düzensizliklerdir. Nonenzimatik glikolizasyondaki artış, vasküler disfonksiyon, poliol yolunun aktivasyonu, lipit metabolizmasının hasarı ve bozulmuş nörotrofizim diyabetik nöropati gelişmesinde suçlanan patofizyolojik mekanizmalardır. Distal duyu kaybına bağlı bilateral ayaklarda uyuşma, karıncalanma, yanma hissi ile kendini gösteren distal simetrik polinöropati diyabetik nöropatinin en sık tipidir(14,26).

A. Periferik Polinöropati

1. Distal polinöropati: ataksik ve dengesiz yürüme, el ve ayak kaslarında güçsüzlük şeklinde semptom veren en sık görülen ilerleyici diyabetik nöropati formudur. Propriosepsiyon, hafif dokunma, ağrı ve ısı duyuları azalmıştır. El ve ayaklarda distalden proksimale “eldiven-çorap” tarzı tutulum tipiktir(14).

2. Fokal nöropatiler: Ani başlangıçlıdır ve genellikle birkaç hafta ya da ay içinde spontan olarak gerileyebilir(14).

- Kraniyal mononöropatiler: en sık görülen ve kafa sinir çiftlerini tutar, en sık 3. Sinir felcidir.
- Radikülopati: sinir kök tutulumuna bağlı bant tarzında yayılım
- Pleksopati: brakial ve lumbosarkal pleksusların tulumu bağlı semptomlar

B. Otonom Nöropati

Ortostatik hipotansiyon

Kardiyak denervasyon sendromu:

Kardiyovasküler refleksleri etkiler.

Kalp katekolaminlere aşırı duyarlı hale gelir.

Disritmiler,

Egzersiz toleransında azalma,

Sessiz miyokard infarktüsü,

Ani ölüme neden olabilir.

Gastrointestinal nöropati;

Mide boşalması gecikir (gastroparezi)

Motilite azalarak yutma güçlüğü, çabuk doyma, bulantı, kusma görülebilir

Alınan gıdaların absorpsiyonu gecikir.

Kolon atonisi sonucu

Konstipasyon,

Gece diyareleri,

Kolesistit, safra çamuru

Genitoüriner nöropati;

Erektil disfonksiyon

Retrograd ejakülasyon ve infertilite,

Kadınlarda cinsel uyarılma güçlüğü, ağrılı cinsel temas,

Mesane disfonksiyonu (nörojen mesaneye bağlı inkontinans, infeksiyon)

Hipogliseminin farkına varamama:

Hipoglisemiye kontr-regülatuvar hormon (epinefrin, glukagon) yanıtı körelir.

Otonom sudomotor disfonksiyon;

Ekstremitelerde kontrol edilemeyen terleme azlığına yol açar

Gustator terleme (santral hiperhidroz) : Özelikle yemeklerden sonra göğüs üst kısım, boyun ve yüzde terleme (14).

2.1.5.1.3. Diyabetik Nefropati

Ülkemizde ve dünyada diyabet ve diyabete bağlı komplikasyonların görülme hızında yaşanan ciddi artışlar sonucunda son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) yol açan faktörler arasında diyabet ilk sıraya yerleşmiştir. Mortalite ve morbiditenin önemli bir neden olmasının yanında kardiyovasküler risk artışının da sebeplerinin biridir. Diyabetik nefropatinin bu özelliğinden dolayı farkındalığı artırmak için diyabetik böbrek hastalığı terimi kullanılmaya başlanmıştır(14,27,28,29). Diyabetik nefropati sonucunda böbreğin tüm kısımları ve fonksiyonları etkilenmektedir. Kan glukozunun bozuk regülasyonuna bağlı çeşitli sitokinler, büyüme faktörleri ve kemokinler diyabetik nefropati için tetikleyici rol oynar. Hiperglisemin yanında hipertansiyon, dislipidemi, sigara, aile öyküsü ve renin-anjiyotensin-aldesteron aksını etkileyen gen polimorfizmi gibi genetik faktörler diyabetik nefropati için risk faktörleridir. Özellikle hipertansiyon ilerleyen dönemde diyabetik nefropatiye giden süreci oldukça hızlandırmaktadır (10,27).

Diyabetin böbrekler üzerindeki olumsuz etkilerini erken fark etmek için eGFR ve idrar albumin/kreatinin oranından yararlanılarak tarama yapılır. İdrar albumin/kreatinin oranın için sabah ilk idrarda bakılması önerilir. Diyabetik nefropati taraması için tip 1 diyabet hastalarında tanı başlangıcından 5 yıl sonra başlamak üzere yılda bir kez, tip 2 diyabetlilerde ise tanı anından başlanarak yılda bir kez eGFR ve idrar albumin/kreatinin oranına bakılır. Şayet mikroalbuminüri gelişmişse daha sık aralıklar ile ölçüm yapılması önerilir.

Günümüzde diyabetik nefropatinin kesin tanı halen biyopsi ile konulmaktadır. Böbrek plazma akımında artış, intraglomerüler hidrostatik basınç artışı ve glomerüler basınç hızında artış diyabetin erken döneminde görülmekle beraber morfolojik değişim başlamamıştır. Hiperliseminin tetiklediği metabolik ve hormonal değişiklikler ile beraber pek çok etken bu değişikliklerde rol oynar (27,30).

Diyabetik nefropatinin en önemli sonucu olan son-dönem böbrek yetersizliğinin evrelenmesi nondiyabetik hastalardaki gibi kan, idrar, görüntüleme ve patolojik değerlendirilmelere göre aşağıdaki evreleme yapılır (14).

1.Evre: eGFR ≥90 ml/dk/1.73 m2 (vücut yüzey alanı için) ise normal/yüksek GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

2.Evre: eGFR 60-89 ml/dk/1.73 m2 ise hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

3.Evre: eGFR 30-59 ml/dk/1.73 m2 ise orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

4.Evre: eGFR 15-29 ml/dk/1.73 m2 ise ileri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

5.Evre: eGFR <15 ml/dk/1.73 m2 veya diyaliz uygulanıyorsa son dönem böbrek yetersizliği vardır.

Diyabetli bir hastada kronik böbrek hastalığı gelişmesi durumunda 3-6 aylık periyotlarla kontrole çağrılması gerekir (14).

Diyabetik nefropatinin önlenmesi veya ilerlemesinin yavaşlatılmasında glisemik ve kan basıncının kontrolü çok önemlidir. Bu nedenle en iyi şekilde glisemik kontrol sağlanıp optimal kan basıncı kontrolü sağlanmalıdır. Diyabetik nefropatide genel hedef ≤140/90 mmHg olmalıdır. Kardiyovasküler risk faktörleri olan ve ciddi hipotansiyon riski bulunmayan genç vakalarda hedef ≤130/80 mmHg olmalıdır. Kan basıncı ve mikroalbuminüri için tedavi gerekmesi durumunda ACE inhibitörü ya da ARB tercih edilmelidir. Diyabetik nefropati gelişen hastalarda protein alımı azaltılmalıdır. Eğer GFR de azalma var ise nefrotoksik ilaçlardan kaçınıp başlanacak her ilaç için doz ayarlaması yapılmalıdır.

2.1.5.2 Makrovasküler Komplikasyonlar

Kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalık (SVH-inme) ve periferik arter hastalığı (PAH) diyabetin makrovasküler komplikasyonlardır. Makrovasküler komplikasyonlar diyabete bağlı ölümlerin en önemli nedenidir. Her iki cinsiyet eşit oranda etkilenir. Diyabetik hastalar diyabetik olmayan hastalar ile kıyaslandığında kardiyovasküler hastalıklar 2-8 kat fazla görülür. Makrovasküler komplikasyonların temelininde yatan aterosklerozun oluşum mekanizmasında yer alan lipid birikimi, düz kasa hücre artışı, monosit, fagosit ve kalsifikasyonlar içeren aterosklerotik plağın diyabetik olmayanlardan bir farkı yoktur. Ateroskleroz diyabetik hastalarda bu süreç daha erken başlayıp daha hızlı seyirlidir (14,31,32,33).

2.1.5.2.1. Serebrovasküler hastalıklar

Diyabetik hastalarda daha erken ve daha hızlı seyirli olan ateroskleroz sebebiyle beyne giden damarlarda değişikliği uğrar ve trombüs oluşumu, hiperkoagülabilite yaratan faktörlerin de etkisiyle serebrovasküler hastalıklar, diyabetik olmayanlara göre daha sık görülür. İskemik inme riski diyabetli hastalarda %1,8-3 oranında artmakta olup diyabetin bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. İnmeler diyabetiklerde daha fazla sekel bırakır ve daha fazla ölüme neden olur. Diyabete bağlı serebrovasküler komplikasyonlar kadınlarda daha sıktır(34,35). Atrial fibrilasyon riskinin diyabetik hastalarda % 40 oranında arttığı ve iskemik inmenin hemorajik inmeye göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir.

Akut iskemik inme sonrası ilk 3 ay mortalitede diyabeti olmayanlar ile diyabetik olanlar arasında belirgin fark görülmese de inme sonrası ilk 1 yıl içinde mortalite oranlarının diyabetiklerde arttığı görülmüştür. Ayrıca fonksiyonel defisit açısından da uzun dönemde diyabetiklerde artmış risk vardır. Akut serebrovasküler olay sonrası tüm hastalarda açlık glukoz seviyesi, OGTT ya da HbA1C ile diyabet taraması American Heart Association (AHA) 2014 kılavuzunda önerilmiştir. Akut inmeye bağlı görülen hiperglisemi ile diyabetik hiperglisemin ayırıcı tanısı yapılmalı ve tedavisi buna göre düzenlenmelidir. Ayrıca hipoglisemi riski nedeniyle agresif hiperglisemi tedavisi önerilmemektedir. Amerikan Diyabet Birliği serebrovasküler hastalıklara bağlı hastanede yatan tüm hastaların kan glukoz değerinin 140-180 mg/dL arasında tutulmasını önermektedir (36,37,38).

2.1.5.2.2. Periferik Arter Hastalıkları

Periferik arter hastalığı; diyabetli hastalarda yaygın görülen bir komplikasyondur. Hastaların çoğunun asemptomatik olması ve belirlemenin oldukça zor olması dolayısıyla periferik arter hastalığının sıklığına dair kesin bir fikir birliği yoktur. Fakat semptomatik diyabetlilerin yaklaşık olarak % 20'sinde periferik arter hastalığının olduğu belirtilmektedir. Periferik arter hastalığı diyabetlilerde daha sık, daha erken yaşlarda ve daha hızlı ilerleyen özelliktedir. Bu hastalarda genellikle eşlik eden periferik nöropati olması nedeniyle ağrıyı tam olarak tarif edilemediğinden iskemik ülser ve gangren diyabetik periferik hastalarında diyabetik olmayanlara göre daha yüksektir(32,39). Diyabetik olmayan hastalarda daha çok proksimal arterler (femoral arter, iliak arter, aorta) ön plandayken diyabetiklerde ise daha çok alt ekstremitelerin tutulumu görülür (31).

Periferik arter hastalığı için bilinen en önemli risk faktörleri diyabet ve sigaradır. Ayrıca ileri yaş, hipertansiyon ve hiperlipidemi bilinen diğer risk faktörleridir. Diyabetikler

hastalarda hastalığının süresi, hastanın yaşı, periferik nöropati periferik arter hastalığı riskini artırır. HbA1C'nin her %1 artışının periferik arter hastalığı riskini % 28 artırdığı UKPDS çalışması sonuçlarında belirtilmiştir(40). Hiperglisemi, sigara kullanmanın etkisiyle meydana gelen ileri glukozilasyon ürünleri ve damar duvarında artmış oksidatif stresin periferik arter hastalığı oluşumuna neden olan mekanizmalardan olduğu düşünülmektedir(32,41,42).

Antiagregan tedavinin kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki olumlu etkileri düşünülerek periferik arter hastalığında kullanımı önerilir(43).

2.1.5.2.3. Kardiyovasküler hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar diyabetli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite sebebi olup beraberinde diyabetin maliyetini doğrudan veya dolaylı yoldan arttırmaktadır. Koroner arter hastalığı tip 2 diyabetlilerde, non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksektir(14,44,47,60). Makrovasküler olayalar nedeniyle de bu hastaların yaklaşık olarak % 60-75 kaybedilmektedir. Diyabetik hastalarda ateroslerotik kardiyovasküler hastalıklar; miyokard infarktüsü öyküsü, stabil veya unstabil angina, akut koroner sendromlar, periferik arteriyel hastalık aterosklerotik, koroner ya da diğer arteriyel revaskülarizasyon ve inme, geçici iskemik atak gibi hastalıkların tümünü kapsar. Diyabetlilerde ateroskleroz daha erken yaşlarda multisegmenter tutulumlu, daha yaygın ve daha hızlı seyirlidir. Kardiyovasküler risklerin ve vasküler hasarın insülin direncine bağlı risk faktörlerin etkisiyle özellikle tip 2 diyabet aşikar hale gelmeden çok önce başlar(14,44).

Ateroslerotik kardiyovasküler hastalıkların diyabetli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedeni olmasında diyabete eşlik eden majör risk faktörlerinin de bulunmasıdır. Ateroslerotik kardiyovasküler hastalık risk faktörleri açısından (dislipidemi, hipertansiyon, sigara, ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü ve albuminüri varlığı gibi) tüm diyabet hastaları yılda bir kez değerlendirilip gereğinde tedavi başlanmalıdır. Diyabetli hastaların yaklaşık olarak % 80'de hipertansiyon, % 80'de dislipidemi ve % 65'de obezite bulunur(14,44).

Ateroslerotik kardiyovasküler hastalıklar riskinin en azı indirilmesinde diyabetin ile birlikte değiştirilebilir risk faktörleri olan obezite, sigara, hipertansiyon, dislipidemi ve fiziksel inaktiviteden kaynaklı riskler sıkı şekilde kontrol altına alınmalıdır. Fakat sadece klasik risk faktörleriyle diyabetli hastalardaki aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar açıklanamaz. Diyabet hastalarında klasik risk faktörlerine eşlik eden oksidatif stres, endotel disfonksiyonu, enflamasyon, bozulmuş fibrinoliz, mikroalbuminüri ve vasküler anormallikler

gibi risk faktörleri de ateroslerotik kardiyovasküler hastalıkların gelişmesinde rol oynar (14,44,45).

Aşağıda belirtilen özelliklere sahip diyabetli hastalar kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek riskli kabul edilmeli ve kardiyovasküler koruma programlarına öncelikli olarak dahil edilmelidir(14).

TABLO 4: TEMD 2017 KILAVUZUNA GÖRE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR AÇISINDAN YÜKSEK RİSKLİ KABUL VE KORUMA PROGRAMLARINA ÖNCELİKLİ OLARAK DAHİL EDİLMESİ GEREKEN DİYABET HASTALARI(14)

Yaşı ≥ 45 olan erkek ve yaşı ≥50 olan kadın diyabetliler
Ayrıca, yaşı <45 olan erkek ve <50 olan kadın diyabetlilerde aşağıdaki sorunlardan en az birinin bulunması: • Makrovasküler hastalık (sessiz miyokard infarktüsü, sessiz iskemi, periferik arter hastalığı, karotis arter hastalığı veya serebrovasküler olay) • Mikrovasküler hastalık (özellikle nefropati ve retinopati) • KAH açısından çok sayıda ilave risk faktörleri bulunması (ailevi erken koroner olay veya birinci derece akrabalarda serebrovasküler olay) • Tek bir risk faktörünün aşırı derecede olması (örneğin LDL-kolesterol>200 mg/dl veya KB >180 mmHg) • Diyabet süresi uzun (>15 yıl) olan 40 yaş üzeri diyabetliler

Diyabet için rutin kontrole başvuran hastalarda ateroslerotik kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek riskli hastaların belirlemek için yapılacak değerlendirmelerde lipid profili, kan basıncı, kardiyovasküler öykü (dispne, göğüs ağrısı), uzun diyabet süresi, glisemik kontrol derecesi, yaşam tarzı düzensizliği (sigara, sedanter yaşam, dengesiz beslenme), empotans öyküsü, abdominal obezite, periferik arter hastalığı yada retinopati varlığı, EKG, sabah ilk idrarda albumin/kreatinin ve eGFR dikkate alınacak parametrelerdir. Kardivasküler tarama amacıyla yapılacak değerlendirmede istirahat EKG'si tercih edilmelidir. Şüphe uyandıracak semptomları ve ek hastalıkları olanlara stres testi yapılmalıdır(14).

2.1.6.Diyabetes Mellitusun Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

2.1.6.1. İnsülin Salgılatıcı İlaçlar

Pankreas b-hücrelerinden insülin salınımını artıran sulfonilüreler (Gliklazid, Glipizid, Glibenklamid…) ile etki mekanizması benzer, ancak etki süresi daha kısa olan glinidler (meglitinidler: Rapeglinid, Nateglinid) yer alır. Glukozdan bağımsız olarak β-hücresi plazma membranı üzerindeki potasyum ATP kanallarını sırası ile uzun ve kısa süreli kapatarak insülin sekresyonunu artırır(14). Postprandiyal glukozu etkisi daha belirgin olan düşük maliyetli bu grup ilaçların mikrovasküler komplikasyon riskini azalttıkları bazı çalışmalarda gösterilmiştir(14,40).

Yan etkileri, hipoglisemi, kilo artışı, alerjik reaksiyonlar, hematolojik toksisite (agranülositoz, kemik iliği aplazisi) ve hepatotoksisitedir. Hiperglisemik acil durumlar, ağır hipoglisemiye yatkınlık, stres, tip 1 diabetes mellitus, sekonder diyabet (pankreas hastalıkları vd. nedenler), gebelik, travma, stres, cerrahi müdahale, ağır infeksiyon, sulfonilüre alerjisi, dekompanse karaciğer ve son dönem böbrek yetersizliği gibi durumlarda ise kontrendikedirler.

2.1.6.2.İnsülin Duyarlılaştırıcı ve İnsülin Direncini Azaltmaya Yönelik İlaçlar

A)Biguanidler: Bu grubun tek kullanılan ilacı olan metformin, hücresel düzeyde 5'-adenozin monofosfat-aktive protein kinazı aktive etmek ve kısmen gliserofosfat dehidrogenazı inhibe ederek etki gösterir. Tip 2 diyabette artmış olan glukoneogenezi, iştahı ve barsaktan glukoz absorpsiyonunu azaltır, kas glukoz uptake'ni, insülin duyarlılığını ve yağ asidi oksidasyonunu artırır. Hipoglisemi riskinin düşük olması, kardiyavasküler komplikasyonları azaltmaları ve kilo açısından nötr veya hafif kilo kaybı yapmaları ek yararlı etkileridir(14,40).

Metformin yan etkileri; gastrointestinal şikayetler (şişkinlik, diyare, hazımsızlık), kramplar, ağızda metalik tad ve B-12 vitamin eksikliği olup kontrendikasyonları, renal fonskiyon bozukluğu (eGFR'ye göre doz azaltılmalı ve eGFR <30 ml/dl ise kullanılmamalı), karaciğer yetmezliği, laktik asidoz öyküsü, ağır hipoksi, dehidratasyon, kronik alkolizm, akut miyokard infarktüsü, ketonemi ve ketonüri, tedaviye dirençli (sınıf 3-4) konjestif kalp yetersizliği, kronik pulmoner hastalık (kronik obstrüktif akciğer hastalığı), periferik damar hastalığı, major cerrahi girişim, gebelik ve emzirme dönemidir(14).

B)Tiazolidindionlar: Bu grup ilaçlar (pioglitazon ve rosiglitazon) hücresel düzeyde nükleer transkripsiyon faktörü PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor-γ) aktive ederek etki gösterirler. İnsüline duyarlılığı artırıp periferik dokularda (kas, karaciğer ve yağ dokusunda) insülin direncini azaltırlar. Böylece yağ dokusunda adiposit diferansiyasyonunu artırmak suretiyle etkili olmaktadırlar. Uzun süreli etkinlikleri ve HbA1C'yi düşürücü etkileri kanıtlanmıştır. Ayrıca hafifte olsa kan basıncı düşürücü etkileri de vardır. Bu grup ilaçların hipoglisemi yapmaması, HDL-kolesterolü yükseltmesi ve trigliserid düzeylerini düşürmesi ek avantajlarıdır(14).

Yan etkileri, ödem, anemi, kilo artışı, sıvı retansiyonu, konjestif kalp yetersizliği, LDL-kolesterol artışı, transaminazlarda yükselme, graves oftalmopatisi olan hastalarda oftalmopatiyi alevlendirme, postmenopozal kadınlarda ve ileri yaştaki erkeklerde kırık riskinde artış ve kemik kitlesinde azalmadır. Kontrendikasyonları ise alanin amino transferaz yüksekliği (2.5 kattan fazla artış), son evre konjestif kalp yetersizliği, kronik ağır böbrek yetersizliği, gebelik, tip 1 diyabetliler, maküla ödemi riski bulunan kişiler, adolesanlar ve çocuklarda kullanılmamasıdır(14).

2.1.6.3. | Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

Bu grup ilaçlar (akarboz ve miglitol) intestinal a-glukozidazı inhibe edip böylece polisakkaridlerin enzimatik degradasyonunun azalmasına karbonhidratların sindirimini yavaşlamasına ve absorpsiyonunu gecikmesine yol açarak etki ederler. Kilo açısından nötr olması ve sistemik etkilerinin olmaması ve hipoglisemi riskinin düşük olması avantajlarıdır. Yan etkileri şişkinlik, hazımsızlık, diyare, karaciğer enzimlerinde artış ve nadiren demir eksikliği anemisidir. Kontrendikasyonları ise inflamatuvar barsak hastalığı, kronik ülserasyon, malabsorpsiyon, parsiyel barsak obstrüksiyonu, siroz, gebelik, laktasyon ve 18 yaş altı diyabetlilerdir(14).

2.1.6.4. İnsülinomimetik İlaçlar- Amilin Analogları

Beta hücre hormonu olan amilin'in sentetik analoğu olan pramlintid'in insülin tedavisine destek amacıyla kullanılmaktadır. Bu grup ilaçlar; glukagon sekresyonunu azaltıp ve mide boşalmasını yavaşlatır. Böylece doygunluk hissini artırır ve bir miktar kilo kaybı sağlar. Günde üç kez subkutan injeksiyon gerektirir. Tokluk glukoz düzeylerine etkilidir(14).

2.1.6.5. İnsülinomimetik İlaçlar-İnkretin-Bazlı İlaçlar

A)İnkretinmimetikler (Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri; GLP-1 analogları; GLP-1A)

Bu grup ilaçlar (eksenatid, liksisenatid ve liraglutid) GLP-1 reseptörlerini aktive ederek pankreas β-hücrelerinin glukoza duyarlılığını artırır, α-hücrelerinden glukagon sekresyonunu baskılar, gastrik boşalmayı geciktirir ve doyma hissini artırırlar. Etkileri glukoza bağımlı insülin sekresyonunu arttırarak gösterdikleri için hipoglisemi riski düşüktür. Ayrıca sistolik kan basıncını hafif şekilde düşürmeleri ve bir miktar kilo kaybı yapmaları kullanım avantajlarıdır. Yan etkileri bulantı, kusma, diyare ve hafif taşikardidir. Bu grup ilaçlar akut pankreatit şüphesi durumunda derhal kesilmelidir. Ayrıca safra yolları ve gastroözofagiyal reflü hastalığı olanlarda kullanmaktan kaçınılması önerilmektedir(14).

B)Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri; DPP4-İ; Gliptinler

Bu grup ilaçlar (sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin) endojen inkretinleri yıkan dipeptidil peptidaz 4'ü inhibe ederek endojen inkretinlerin geç yıkılmasını sağlar. Bunun sonucunda insülin sekresyonunu glukoza bağımlı olarak artırıp glukagon sekresyonunu azaltır. Kilo alımı açısından nötr olan bu ilaçların hipoglisemi yapma risk çok düşüktür. Belli bir yan etkileri olmayıp akut pankreatit öyküsü ve kalp yetmezliği olanlarda dikkatli kullanılmaları ya da kullanılmamaları önerilir(14).

2.1.6.6. Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri (Glukoretikler; Gliflozinler)

Bu grup ilaçlar (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin) renal proksimal tubuluslarda glukoz ko-transporter 2 inhibe ederek böbrekten glukoz emilimini azaltıp idrar yoluyla glukoz atılımını artırır. Diyabetin herhangi bir aşamasında kullanılabilirler. Hipoglisemi yapıcı risklerinin düşük olması, bir miktar kilo kaybı sağlaması, hafif kan basıncını düşürücü etkileri, serum ürik asit düzeyini ve albuminüriyi azaltıcı etkileri kullanım avantajlarıdır. Bu grup ilaçların özellikle kadınlarda olmak üzere genitoüriner infeksiyonlara yol açması, poliüri, sıvı kaybı, hipotansiyon, baş dönmesi, LDL kolesterol ve serum kreatinin düzeyini bir miktar yükseltmeleri başlıca yan etkileridir. Tip 2 diyabetli hastalardan eGFR <45 ml/dk/1.73 m2 olanlarda kullanılması önerilmemektedir(14).

2.1.6.7.İnsülin Tedavisi

Oral antidiyabetikler ile regüle olmayan tip 2 diyabetlilerde, diyetle kontrol altına alınmayan gestasyonel diaybette, hiperglisemik acillerde, tip 1 diabetes mellitus ve LADA olgularında insülin endikasyonu vardır. İnsülin glukozun hücre içine girişini ve glikojen depolanmasını artırıp hepatik glukoz çıkışını, yağ ve proteinlerin yıkılmasını azalttır(14).

Kısa etkili (kristalize insan insülini), hızlı etkili (insülin aspart, insülin lispro, insülin glulisin), orta etkili (NPH insan insülini), uzun etkili(insülin detemir, insülin glargin, insülin degludec), bunların biyobenzeri ve karışımı olan mikst insülin tipleri vardır(14). İnsülin cilt altına yapılmakla beraber bazı acil durumlarda intramusküler veya intravenöz infüzyon şeklinde de yapılabilir(14).

Tip 2 diyabette insülin; oral antidiyabetik ilaçlar ile iyi metabolik kontrol sağlanamaması, aşırı kilo kaybı, ağır hiperglisemik semptomlar, akut miyokard infarktüsü, akut ateşli, sistemik hastalıklar, hiperozmolar hiperglisemik durum, ketotik koma, majör cerrahi operasyon, gebelik, laktasyon, oral ilaçlara alerji veya ağır yan etkileri ağır klinik insülin direnci, böbrek veya karaciğer yetersizliği durumlarında insülin kullanma endikasyonları vardır. İnsülinin komplikasyonları; kilo alma, hipoglisemi, hepatomegali, ödem, alerji, lipoatrofi, lipohipertrofi, kanama, sızma ve ağrıdır(14).

2.1.7.Yeni Tanı Tip 2 Diyabet Hastasında Tedavi Seçimi

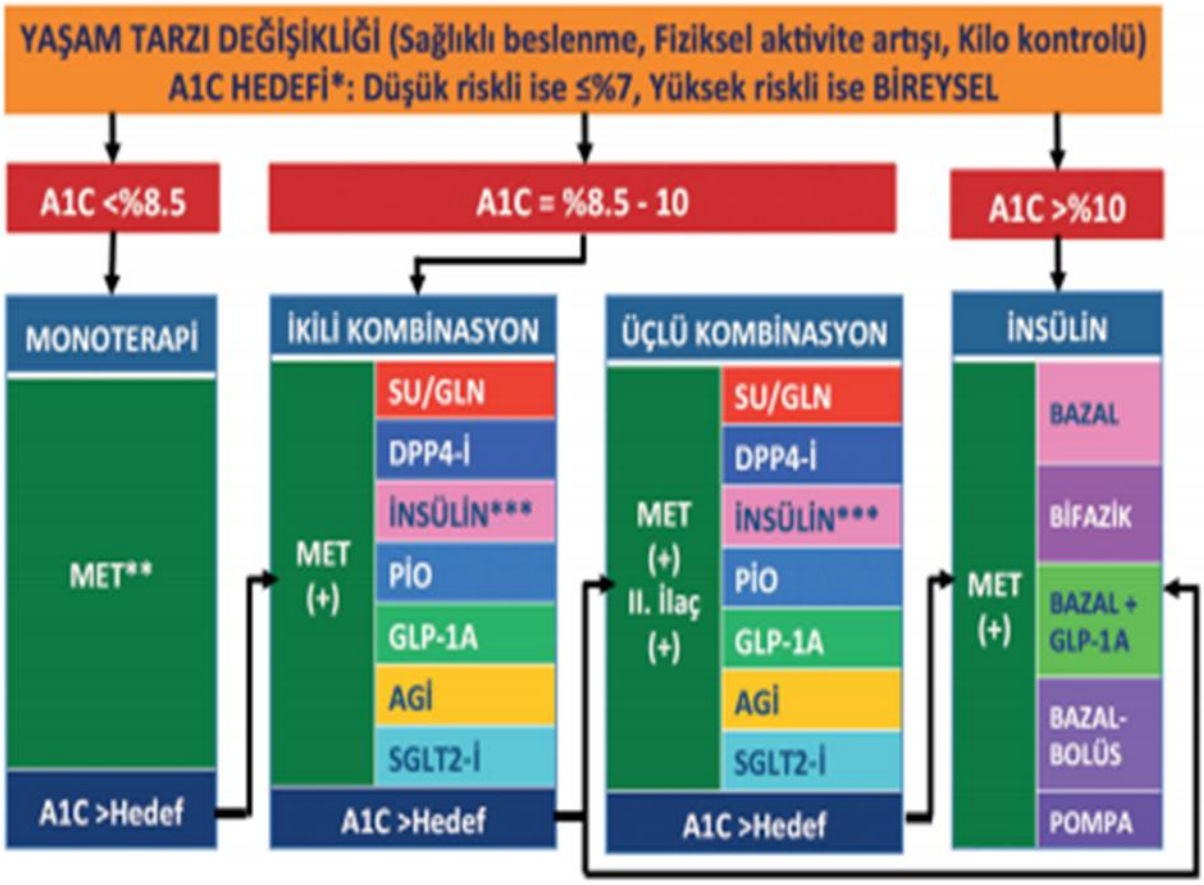
Her yeni tip 2 diyabet tanısı alan ve HbA1C değeri çok yüksek olmayan (<%8.5; <69 mmol/mol) hastalarda yaşam tarzı düzenlemeleri ile eş zamanlı olarak metformine başlanmalıdır. Yaşam tarzı düzenlemeleri tedavinin her aşamasında uygulanmalıdır(14).

Diyabet başlangıcında HbA1C %8.5-10 (69-75 mmol/mol) olan hastalarda tedaviye metformin ile birlikte ikinci bir OAD ya da bazal insülin kombinasyonu ile başlanması düşünülebilir. Özellikle insülinli kombinasyon ya da metformin ile birlikte sekretogog (SU/GLN) verilen durumlarda hasta yakın takip edilmeli ve glisemi düzeyleri düştüğünde dozlar azaltılmalıdır. Böylece, hastanın hipoglisemilere maruz kalması ve aşırı kilo alması önlenebilir(14).

Başlangıçtaki HbA1C ≥%10 (86 mmol/mol), APG >250 mg/dl veya random PG >300 mg/dl olan ya da hiperglisemik semptomları bulunan veya klinik tablosu katastrofik (DKA, HHD) olan hastalarda, tedaviye insülin ile başlanmalıdır. Bu durumdaki bazı hastaların gözden kaçan tip 1 diyabet hastaları olabileceği göz önünde bulundurulmalıdr. Bazıları ise ciddi insülin eksikliği olan tip 2 diyabetli olgulardır. Bu hastalarda insülin tedavisi

tercihen bazal-bolus (veya karışım) insülin ile yapılmalı ve beraberinde mümkünse metformin de verilmelidir (14).

TABLO 5:TEMD 2017 TİP 2 DİYABET TEDAVİ ALGORİTMASI



2.2.ATEROSKLEROZ

2.2.1. Tanımı

Arter duvarının inflamasyon komponentleri ile birlikte tomboz, fibröz ve vasküler lipid depolanması kalınlaşmasına ateroskleroz denir. Kardiyovasküler hastalıklar ve inme gibi ateroskleroz kaynaklı hastalıklar başta gelişmiş ülkeler olmak üzere tüm dünyada mortalite ve morbiditenin en başta gelen sebebidir. Ateroskleroz; damar endoteli, monositler, makrofajlar, düz kas hücreleri, bazı büyüme faktörleri ve sitokinlerin yer aldığı kronik inflamatuvar olaylar zinciridir. Aterom plakları aterosklerozun tipik lezyonu olup arterlerin intima tabakasını etkileyen bir hastalıktır. Ateroskleroz; arterlerin intima tabakasını tutan aorta, karotisler, koroner arterler ve serebral arterler dahil olmak üzere vücuttaki tüm orta-büyük arterlerde görülebilir. Fakat bazı arteryal damarlar ateroskleroza yatkın iken (örneğin koroner arterler) bazı arterler (arteria thoracica interna gibi) ateroskleroza dirençlidir. Ateroskleroz çocukluk yaşlarında başlasa da ilerleyen yaş ile hastalık aşikar hale gelir(46,47,48,55).

2.2.2. Risk Faktörleri

Pek çok çalışmada aterokslorozun oluşmasında genetik, çevresel faktörler, obezite, kronik hastalıklar olmak üzere pek çok risk faktörü mevcuttur. Aterosklerozun risk faktörleri majör, minör ve yeni risk faktörleri olmak üzere 3 gruba ayrılır (46,49,50,51,52,53,54,55).

A)Majör Risk Faktörleri

1)Dislipidemi:

Barsak ve karaciğerde sentezlen lipoproteinler yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), orta dansiteli lipoprotein (IDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve şilomikronlar olmak üzere 5 gruba ayrılır. LDL kolesterolden zengin olup, VLDL ve şilomikronlar ise trigliserid açısından zengindir. Şilomikronlar en büyük çaplı lipoprotein olup LDL ve HDL en küçük çaplı olanlardır. LDL kolesterol lipoproteinler içinde ateroskleroz açısından en riskli lipoproteindir. Ateroskleroz oluşumu ile LDL kolesterol arasında kuvvetli bir ilişki mevcuttur. Damar duvarında kolesterolden zengin aterom plağı oluşumu ve gelişiminde LDL kolesterolün çok ciddi etkisi vardır. Bunda LDL'nin küçük çaplı olması nedeniyle intimaya girebilmesi, birikmesi ve modifikasyon yapabilmesi rol oynar. HDL kolesterolün düşüklüğü risk faktörü olup HDL kolesterol yüksekliğinin ise koruyucu etkisi mevcuttur(51,53,55).

2)Hipertansiyon:

Kan basıncının yüksek seyretmesinin yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğu bir çok çalışmada belirtilmiştir. Hipertansiyonun intima yüzeyinde değişikliklere yol açıp lipid infiltrasyonu artırarak aterosklerozu ilerlemesinde rol oynar (32,46,49).

3)Sigara:

Hem ülkemizde hem de dünyada aterosklerozda rol oynayan düzeltilebilir çevresel etkenlerden en önemlisi sigara kullanımıdır. Sigara yaklaşık olarak yarısını kardiyovasküler hastalıkların oluşturduğu önlenebilir ölüm sebeplerinden en önemlisidir. Sigara; serbest oksijen radikallerini artırarak endotel fonksiyonlarını bozar ve içerdiği nikotin ile damar tonusunu artırarak aterosklerozda rol oynar. sekonder polisitemi yoluyla kan viskositesini artırmak, kan fibrinojen konsantrasyonunu artırmak, trombosit tepkilerini artırmak ve HDL kolesterolü düşürmek diğer sigaranın aterosklerotik etkilerindendir (41,65,60).

4)Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellitus'un ateroskleroz ile ilişkisine aşağıda ayrıntılı olarak değinilecektir.

5)Yaş ve Cinsiyet:

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların insidansı ve prevalansı için yaş güçlü bir risk faktörüdür. Kadınlarda erkeklere göre aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar daha geç başlar. Ateroskleroz çocukluk yaşlarında başlasa da aşikar hastalık için erkeklerde 45 yaş ve üzeri, kadınlar da ise 55 yaş ve üzeri olarak kabul edilir. Kadınlarda ateroskleroza bağlı hastalıkların geç başlamasında östrojenin koruyucu etkisi olduğu düşülmektedir. Menapozun başlamasıyla birlikte serum LDL kolesterol düzeyi yükselmeye başlar ve HDL kolesterol düzeyinde artma durup düşmeye başlar (46,49,58).

6)Kalıtım-Aile Öyküsü:

Aile bireylerinde aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar olan insanlarda risk 1,3-1,6 kat artar. Tek gen mutasyonuna bağlı lipid metabolizmasıbozukluklarından, hipertansiyon ve diyabet gibi hastalıklar gibi genetik temelleri bilinen çeşitli kardiyak risk faktörlerine bağlı olabileceği gibi bağımsız bir risk faktörü de olabilir(46,49,58).

B)Minör Risk Faktörleri

1. Fiziksel aktivite azlığı:

Fiziksel aktivite, kilo ve kan basıncındaki azalmadan ayrı olarak HDL kolesterolü yükseltir, ve trigliseridleri ve insülin direncini ise azaltır. Sedanter yaşam biçiminin, kardiyovasküler hastalık riskini artırdığına yönelik çalışmalar mevcuttur(46,49,58).

2. Obezite:

Obezite; insülin direnci ve hiperinsülineminin etkisiyle hipertansiyon, dislipidemi ve diyabetes mellitusa yol açan olaylar zincirinin ilk halkalarındandır. Aynı zamanda metabolik sendromun önemli bir bileşenlerinden biridir. neden olarak Özellikle abdominal obezite ateroskleroz risk faktörlerü olarak daha anlamlıdır. Bel-göbek çevresi artışı ateroskleroz ile daha yakın ilişkili bulunmuştur. Ayrıca abdominal obezite genellikle hipertansiyon, dislipdemi ve insülin direnci gibi diğer aterosklerotik risk faktörleriyle birliktelik gösterir(46,49,58).

3. Stresli kişilik yapısı:

Psikososyal çevre ve stresli yaşam ateroskleroz riskini artırdığına yönelik çalışmalar bulunmaktadır(46,49,58).

C) Yeni Risk Faktörleri:

1. Koagulasyon eğilimini arttıran faktörler
   - Fibrinojen
   - Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PaI-1)
   - Hiperhomosisteinemi
   - Lipoprotein (a) yüksekliği
   - F-vII, F-vIII, v-WF yüksekliği

2. Enflamasyon göstergeleri (fibrinojen, CrP, Cu, Fe, IL-6, TnF-α gibi (46,49,58).

2.2.3. Aterosklerozun oluşumu

Endotel hücreleri; damar duvarının fonksiyonel ve yapısal bütünlüğünü koruyup dengede tutmak amacıyla damar duvarı boyunca oksidatif ve antioksidatif, inflamatuar ve antiinflamatuar olarak dengede tutacak biyolojik maddeler üretir ve salgılar. Endotel hücrelerden üretilip salgılanan bu biyolojik maddeler; damarsal düz kas hücrelerinde çoğalma ve çoğalmayı önleme; damarlarda kasılma ve gevşeme; ve kanın koagülasyon ve fibrinoliz denge ve kontrolünü de sağlar. Diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, sigara, homosistein, hemodinamik etkenler, toksinler, virüsler ve immün reaksiyonlar gibi pek çok etmen kronik endotel hasarı ve endotel hücre fonksiyon bozukluğu yaparak ateroskleroza yol açar (48,56).

Aterosklerozu tetikleyen endotel hasarı ve buna bağlı olarak oluşan endotel disfonksiyonunun, artmış geçirgenlik, lökosit adezyonu ve trombozise yol açması ile

meydana gelir. Damarda oluşan lokal inflamasyonunun etkisiyle ortamda oksidatif stres ile birlikte kemokin ve sitokinlerin salınımı artar (48,56,57). Bunun sonucunda başta damar duvarında LDL'nin okside formları ve kolesterol kristalleri olmak üzere lipoproteinler birikir. Kemokin ve sitokinlerin etkisiyle dolaşımdaki monositler damar hasarının olduğu bölgeye toplanır. Trombosit adezyonu gerçekleşir. Kemokinler tarafından etkilenen monositler adezyon moleküllerinin yardımı ile endotelyuma yapışırlar.Monositler subendotelyal alana göç edip farklılaşarak makrofaja dönüşür. Monositten farklılaşarak oluşan makrofajdan salgılanan sitokinlerin etkisiyle LDL kolesterol subendotelyum ve intimaya infiltre olup okside hale geçer. Makrofajlarda okside olmuş LDL kolesterolü birikimi sonucu köpüksü hücre formasyonu gerçekleşip aterosklerozis başlar. Endotelyumda okside lipidlerin tetiklemesiyle birçok büyüme faktörü sentezlenir. Vasküler düz kas hücreleri damarın intima tabakasına göç edip yerleşerek çoğalıp ekstraselüler matriks sentezlemeye başlar. Vasküler düz kas hücrelerinde ortamda bulunan okside LDL'i alıp aterosklerotik forma dönüşüp çoğalma ve ekstraselüler matriks sentezinin etkisiyle damar duvarı kalınlaşır ve daralma başlar (48,56,57,58,59).

2.2.4. Diyabet ve Ateroskleroz

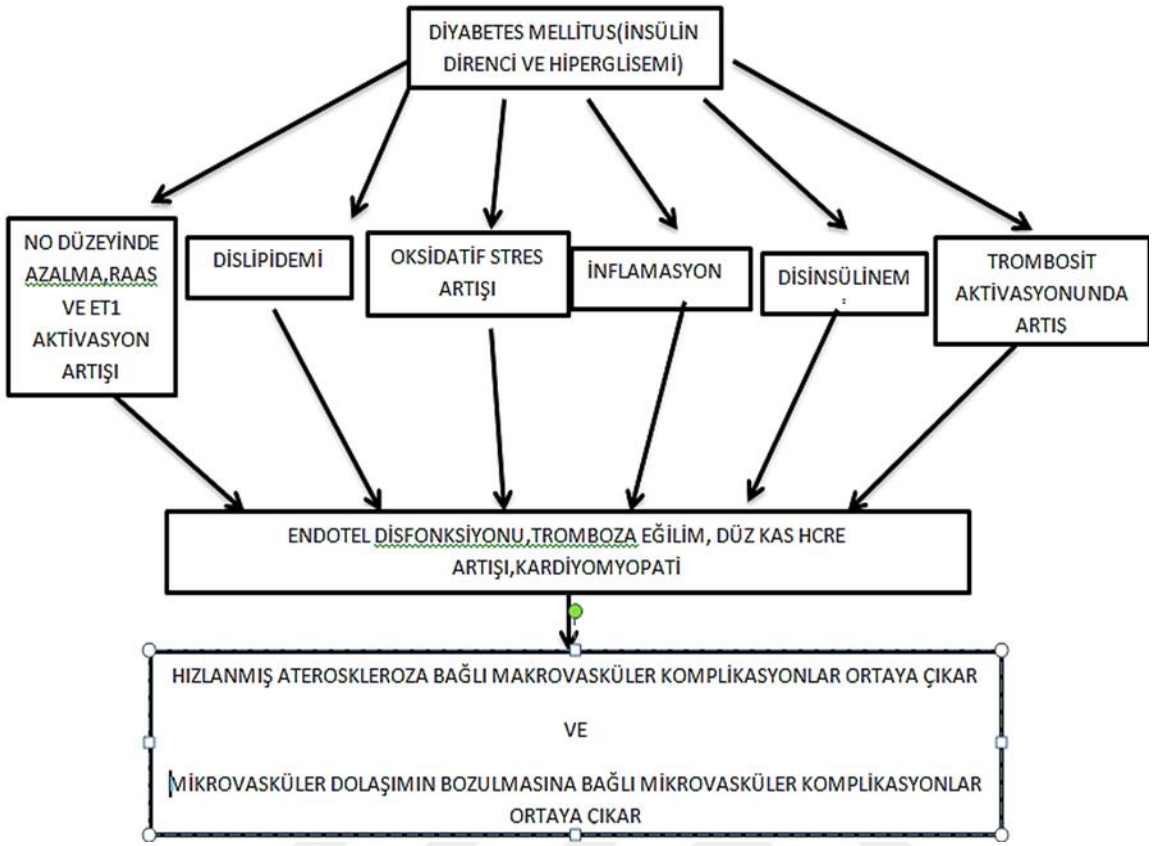
Kardiyovasküler hastalıklar gelişimi açısından en önemli risk faktörleri arasında yer alan diyabetes mellitus sıklığının ülkemiz ve dünyadan artması kardiyovasküler hastalık artışını da beraberinde getirir. Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin diyabetik olmayanlara göre 2-3 kat artığı çalışmalarda belirtilmiştir. Günümüzde diyabetes mellitusun aynı zamanda bir kardiyovasküler hastalık olarak kabul edilmesi düşüncesi giderek daha yaygın biçimde kabul görmektedir (14,44,47,60).

Diyabette ateroskleroz riskini artırıp makrovasküler komplikasyonları artıran birçok faktör mevcuttur. Bu faktörlerden her biri aterosklerozun gelişiminde önemli rol oynasa da diyabetli hastalarda genellikle bir arada bulunurlar. Bu nedenle diyabetik hastalarda aterosklerotik hastalıklar daha yaygın ve daha hızlı seyirlidir (50,63,64).

TABLO 6:DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA ATEROSKLEROZUN OLUŞUMUNA KATKIDA BULUNAN FAKTÖRLER (50,63,64)

1)	Hiperglisemi
2)	Artmış oksidatif stres
3)	İleri glikolizasyon son ürünleri
4)	Endotel disfonksiyonu
5)	Dislipidemi
6)	Hipertansiyon
7)	Hiperinsülinemi
8)	Genetik
9)	Artmış prokoagülan aktivite
10)	Lökosit aktivasyonu
11)	Trombosit aktivasyonu
12)	Azalmış fibrinolitik aktivite

Diyabetik hastalarda insülin direnci ve hipergliseminin etkisiyle oluşan endotel disfonksiyonu ve hızlanmış ateroskleroz kardiyovasküler komplikasyonlarda kilit rol oynamaktadır. Trigliserit değerlerinin yükselmesi, HDL değerlerinin düşmesi ve aterojenik dens ve küçük LDL kolesterolün artması diyabetik klasik özelliklerindendir (60,61,62).



Şekil1:Diyabette Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıkların Patofizyolojisi

Ayrıca artan oksidatif stresin etksiyle daha hızlı ve yaygın şekilde okside olan LDL kolesterolü immün sistem tarafından yabancı cisim olarak algınlamasına bağlı olarak vasküler yapılara lökosit göçü hızlanır ve endotel ile düz kas hücrelerinde proliferasyon başlar. Diyabetik hastalarda aterosklerozu etkileyen bir diğer mekanizma glikolizasyone olan LDL partiküllerinin ömrü uzar. Buda onları ateroskleroz açısından daha tehlikeli hale getirir (47,48,50,60,61).

Diyabetik hastalarda ayrıca insülin direnci ve hiperglisemi damar duvarından nitrik oksit salınımını azaltması sonucunda trombosit aktivasyonu, trombogenez ve inflamasyon meydana gelir. Nitrit oksitin azalması ek olarak diyabetik hastalarda endotelin-1 de artar. Buna bağlı olarak vazokonstrüksiyon meydana gelmektedir. Endotelin-1 aynı zamanda böbrek su-tuz retansiyonunu, renin-anjiotensin sistemini, ileri glikolizasyon son ürünleri reseptörlerinin artışını ve vasküler düz kas hipertrofisini uyarır. Diyabette damar duvarında kollajen sentezi azalır ve matriks metalloproteazlar artarak kollajen yıkımı artır. Böylece diyabetik hastalarda ateroskleroza yatkınlık oluşmasının dışında oluşan aterom plağının daha kolay yırtılması görülür. Sonuç olarak diyabetik hastaların damar duvarı hem ateroskleroza hem de trombotik hadiselere uygun hale gelir(47,48,50,68).

2.3.OKSİDATİF STRES

2.3.1.Oksidatif Stres tanımı

Hücresel metabolizma sırasında oksidan üretiminde artış ile onları detoksifiye eden antioksidan mekanizmalarında yetersizlik sonucu oksidatif dengenin bozulmasına oksidatif stres denir. Bu dengenin bozulması sonucu artan reaktif oksijen türleri vucuttaki bazı yapı taşlarını (karbonhidrat, lipit, protein, DNA vb.) okside ederek; bu yapıların hasarlanmasına sebep olur. Diyabet, kanser, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar, ateroskleroz ve inflamatuvar gibi pek çok hastalığın patogenezinde oksidatif stres sorumludur. Hücrenin olağan metabolizmik etkinliklerinde veya yaşlanma, iskemi, radyasyon, inflamasyon, kimyasal ajanlara maruz kalma gibi durumlarda oluşan reaktif oksijen; yüksek reaktiviteye sahip olup vucudun oksidatif stres kaynağını oluşturur(5). Yapılan birçok çalışmada oksidatif stresin diyabetin patogenezinde, hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonlarının ortaya çıkmasında ve bu komplikasyonların ilerlemesinde rol oynadığı görülmüştür (6,7).

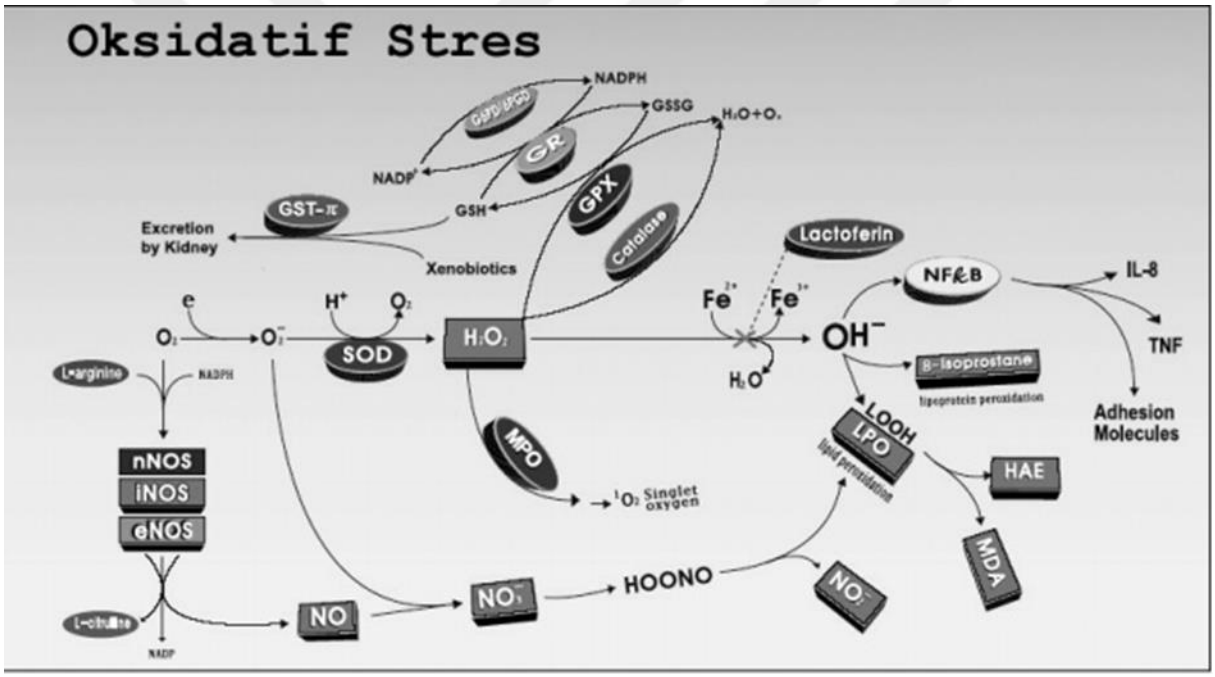
2.3.2.Serbest Radikaller

Elektriksel olarak pozitif yüklü, negatif yüklü veya nötral olan en az bir tane serbest eşlenmemiş elektron bulunduran kısa ömürlü, kararsız, düşük molekül ağırlıklı ve yüksek aktiviteye sahip moleküllere serbest radikal denir (6,65,66). Yüksek aktiviteye sahip ve kararlı duruma gelme eğilimindeki bu moleküller diğer moleküllerin en dış yörüngedesinki molekül ile etkileşime girerler.

TABLO 7: BAZI SERBEST RADİKALLER VE ÖZELLİKLERİ (66)

Hidrojen	H-	Bilinen en basit radikal
Nitrojen oksit	NO	L- arjinin aminoasitinden in vivo üretilir
Süperoksit radikali	O2.-	Oksijen metabolizmasının ilk ana ürünü.
Hidroksil radikali	OH-	En toksik oksijen metaboliti
Hidrojen peroksit	H2O2	Reaktivitesi çok düşük, moleküler hasar yeteneği zayıf.
Perhidroksi radikal	HO2-	Lipidlerde hızlı çözünerek lipid peroksidasyonunu arttırır
Nitrojen dioksit	NO2	NO'in oksijen ile reaksiyonundan üretilir.
Alkoksil	RO-	Organik peroksitlerin yıkımı ile üretilen oksijen metaboliti
Singlet oksijen	O2- .	Yarılanma ömrü hızlı, güçlü oksidatif oksijen formu
Peroksil radikali	ROO-	Perhidroksile oranla daha zayıf etkili, lipidlere lokalize olur
Triklorometil radikali .	CCI3	CCI4 metabolizması ürünü, karaciğerde üretilen bir radikal.
Thyl radikali	RS-	Sülfürlü ve çiftlenmemiş elektron içeren türlerin genel adı

Vücuttaki hücrelerin normal metabolik aktivleri sırasında oksijen içeren birçok biyokimyasal indirgenme reaksiyonlarına bağlı olarak oluşan serbest radikallerin en önemlisi serbest oksijen radikalleridir. Örneğin bağışıklık sistemi hücrelerinden nötrofil, makrofaj hücrelerinin savunma mekanizmasında olduğu gibi pek çok biyolojik aktivite için gereken serbest radikallerin belirli bir oranda ve dengede tutulması gerekir. Bu nedenle oluşan serbest radikaller bazı antioksidan reaksiyonlar ile ortamdan uzaklaştırılmaya ve dengede tutulmaya çalışılır. Serbest radikaller kontrolsüz şekilde artması durumunda doku hasarı ve hücre ölümü gibi sonuçları beraberinde getirecek şekilde hücrelerin lipid, protein, DNA, karbohidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve de yapılarının bozulmalarına neden olurlar (5,6,7,67,68).



Şekil 2: Oksidatif Stres(6, www.woongbee.com,)

2.3.3. Serbest Radikallerin Etkileri

Serbest radikaller başta lipid, protein, karbohidrat, DNA ve enzim gibi hücrelerin temel yapıtaşları olmak üzere hücrenin her fonksiyonu etkileyecek şekilde hasar bırakabilir.

2.3.3.1. Proteinler Üzerine Olan Etkileri

Serbest radikaller; geri-dönüşümlü veya geri-dönüşümsüz olmak üzere hücre içi proteinler üzerinde hasara neden olurlar. Oksidasyonun etkisiyle hücre içi protein yapıların

yan zincirleri üzerinde karbonil grupları meydana gelir. Aynı zamanda α-amidasyon yolağı ve glutamil yan zincirlerin oksidasyonuna bağlı olarak proteinlerin parçalanması sonucu da karbonil grupları oluşabilir. Ayrıca karbonil grupları; glikasyon, glikoksidasyon gibi proteinlerin lizin rezidülerinin oksidasyon ürünleri ile sekonder reaksiyonu, protein yan zincirleri üzerindeki sistein, histidin ve lizin rezidülerinin lipit peroksidasyonu sonucu ve ketoaminler ve ketoaldehitler gibi indirgeyici şekerler tarafından oluşturulan karbonil deriveleri sonucunda da oluşabilirler. Serbest radikaller ile gerçekleşen reaksiyonlar sonucunda proteinler ve enzimlerde fonksiyonel ve yapısal olmayan hale dönüşürler. Ayrıca proteinlerin üzerinde elektrik yüklerine bağlı olarak proteolize olan hassasiyetleri artar ve peptid zincirinin parçalanması ile sonuçlanır (5,66,69,70,71,72).

2.3.3.2. Membran Lipidleri Üzerine Olan Etkileri

Hücre zarı temel olarak lipitler, karbonhidratlar ve proteinlerden meydana gelir. Lipitler hücrelerin serbest radikallere karşı en hassas yapılarıdır. Yağ asitinde bulunan çift bağ, kendisine bitişik karbon ile hidrojen arasındaki bağı zayıflatması nedeniyle hidrojenin daha kolay koparılması sonucu hücresel membran lipitlerinin poliansatüre yağ asiti zincirleri peroksidasyona daha fazla duyarlı hale gelir. Reaktif oksijen ürünleri ile membran lipitlerindeki doymamış yağ asitleri arasındaki oksidasyona lipit peroksidasyonu denir. Hücre membranlarında lipit peroksidasyonu sonucunda oluşan peroksil radikalleri antioksidanların yokluğunda birbirleri ile çapraz kovalent bağ oluşturarak hücre membranının yapısını bozar ve membranın hasarlanmaya daha duyarlı hale gelmesine neden olur. Buda hücre membranlarında akışkanlığının bozulmasına, membran potansiyelinde azalmasına ve mebranların iyonlara karşı geçirgenliğinde artışına yol açarak membranların rüptüre olmasına ve organel içeriğinin sitoplazmaya çıkmasına sebep olur. Süreç hücre hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanır (5,69,70,71,72).

2.3.3.3. Karbohidratlar Üzerine Olan Etkileri

Karbonhidratlar tıpkı lipitler ve proteinler gibi serbest radikaller ile etkileşime girerler. Bu reaksiyonlar sonucu karbon atomlarının birinden bir hidrojen atomu çıkarması sonucu karbon merkezli radikal ortaya çıkar. Başta hidrojen peroksit olmak üzere diğer peroksitler ve okzoaldehidler; monosakkaritlerin oksidasyonu sonucu oluşur. Ayrıca bağ dokunun ana öğelerinden biri olan hiyalüronik asit gibi karbonhidratlar serbest radikaller ile girdiği reaksiyonlar sonucu parçalanabilir. DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilen

okzoaldehidler hücre çoğalma siklusunu etkileyip antimitotik etki gösterir. Buda kanser ve yaşlanmada rol oynabilir (66,70,73,74).

2.3.3.4.Nükleik Asitler Üzerine Olan Etkileri

Serbest radikaller DNA hasarı yaparak başta kanser olmak üzere pek çok hastalığın patofizyolojisinde rol oynarlar. Bu etki; nükleik asit baz modifikasyonlarından kaynaklanan kromozom değişiklikleri, mutasyonlar, DNA-protein çapraz bağları oluşturma ve DNA polimerazı inhibe etme şeklinde olabilir. DNA üzerindeki şeker kalıtlarından H atomu koparan hidroksil radikalleri; şeker modifikasyonlarına ve zincir kırılmalarına neden olur. H2O2 başta olmak üzere serbest radikallere maruz kalan hücrede transkripsiyon ve replikasyon etkilendiği gibi DNA tamir mekanizmaları da bozulur. Bu etkiler hücrede kanserleşmeye, fonskiyon bozukluklarına ve ölüme sebep olabilir(5,66,70).

2.3.4. Antioksidanlar

Serbest radikallerin hücresel yapı ve dokulara yapacağı hasarı önleyen ve elimine eden savunma mekanizmalarına antioksidan sistemler denir. Önce endojen ve ekzojen diye ikiye ayrılır iken endojen antioksidanlarda kendi içinde enzim yapıda olan ve olmayan diye ikiye ayrılır. Antioksidanlar; serbest radikal hasarına yol açan zincirleme reaksiyonların başlamasını engelleme, süperoksit veya hidrojen peroksit gibi anahtar role sahip serbest oksijen radikalleri ortamdan elimine etme, oksijeni ortamdan uzaklaştırma veya lokal olarak bulunduğu yerde konsantrasyonunu azaltma, serbest radikal hasarına yol açan zincirleme reaksiyonların başlamasını engelleme ve serbest radikallere bağlı oluşan hasarı onarma gibi mekanizmalar ile etki gösterirler (5,67,70).

TABLO 8: BAŞLICA EKZOJEN ANTİOKSİDANLAR(5)

Antioksidan	Etki mekanizması
Askorbik asit	Hidroksil radikallerini (OH•) temizler
B-Karoten	Yağda çözünür radikaller ile singlet oksijeni temizler
Vitamin E	Yağda çözünür, zincir kırıcı etki gösterir

TABLO 9: BAŞLICA ENDOJEN ANTİOKSİDANLAR(5)

Enzim yapıda olmayanlar	
Albümin	Bakır ve Hem grubu bağlar, HOCl'u ortamdan temizler
Seruloplazmim	Bakır iyonlarını bağlar, H2O2'i kullanarak bakırın reoksidasyonunu sağlar
Mukus	Hidroksil radikallerini (OH•) temizler
Glikoz	Hidroksil radikallerini (OH•) temizler
Transferrin	Ferrik haldeki demir iyonlarını (Fe3+)bağlar
Haptoglobin	Hemoglobini bağlar
Bilirübin	Peroksil radikallerini temizler
Laktoferrin	Ferrik haldeki demir iyonlarını (Fe3+) düşük pH değerlerinde bağlar
Hemopeksin	Hem grubunu bağlar
Ürat	Radikalleri temizler ve metalleri bağlar
Melatonin	Hidroksil radikallerini (OH•) temizler
Enzim yapıda olanlar	
Süperoksit dismutaz	Süperoksit radikalini temizler
Katalaz	Hidrojen peroksiti (yüksek konsantrasyonda ise) ortamdan uzaklaştırır
Glutatyon peroksidaz	Hidrojen peroksiti (düşük konsantrasyonda ise) ortamdan uzaklaştırır
Sitokrom oksidaz	Oksijenin suya indirgenmesi sırasında aktif oksijenin ortama salınımını engelleyerek serbest oksijen radikallerinin oluşumunu engeller.

2.3.4.1.Süperoksit Dismutaz

Metalloprotein yapıdaki süperoksit dismutaz; süperoksit radikallerini hidrojen peroksite ve moleküler oksijene dönüştürür. Mitokondride, sitozolde ve bakır içeren vasküler damarlarda bulunan 3 tür süperoksit dismutaz vardır. Endojen olarak üretilen ve organizmayı oluşturan her hücre için esansiyel bir enzim olan süperoksit dismutaz; serbest radikallere karşı organizmadanın ilk savunmasında görev alır. Böylece organizmayı serbest radikallerin toksik ve zararlı etkisinden korurlar. Ayrıca fagosite edilmiş bakterilerin intrasellüler olarak

öldürülmesinde görev alması nedeniyle granülosit fonksiyonları açısından önemlidir (66,70,75).

2.3.4.2. Glutatyon Peroksidaz

Selenosistein içeren dört alt birimden oluşan glutatyon peroksidaz hidrojen peroksitin ve lipid hidroperoksitlerin indirgenmesinde rol alır. Bunun sonucunda membran lipitlerini ve hemoglobini oksidan strese karşı korur ve eritrositlerde en kuvvetli antioksidandır. Selenyum eksikliği durumunda glutatyon peroksidaz eksikliği de oluşur. Glutatyon peroksidaz aktivitesinin diyabetli hastalarda azaldığı görülmüştür (66,70,75).

2.3.4.3. Total Antioksidan Kapasitesi

Serbest radikallerine bağlı ortaya çıkan oksidatif stresi azaltmaya veya serbest radikallerin temizlenmesi sağlayan ekzojen ve endojen kaynaklı antioksidan moleküllerinin meydana getirdiği antioksidan etkinin tümüne total antioksidan kapasite denir. Plazmada etkileşim halinde bulunan antioksidanlar arasında sinerjistik etki ile tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşturmaktadırlar. Ayrıca antioksidanlar arasındaki olası antagonistik etkileşimde gösterebileceği gibi henüz keşfedilmemiş antioksidanlarda bulunabilir. Bu nedenle total antioksidan durumun ölçülmesi, bu durumların etkisini de içine alacak şekilde antioksidanların yalnız ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir. Çünkü total antioksidan kapasite gerek enzimatik yapıda olan gerek enzimatik yapıda olmayan bütün antioksidan maddelerin toplam aktivitesini gerçeğe daha yakın şekilde yansıtır. Ayrıca membranlar ve diğer hücresel komponentleri oksidatif strese karşı koruma kapasitesinin bir göstergesi olarak da kabul edilir (66,70,75).

2.3.5. Diyabet ve Oksidatif Stres

Diyabetin nefropati, nöropati ve artan koroner arter hastalıkları gibi komplikasyonlarının oluşumu ve patogenezinde serbest radikaller ve oksidatif stresin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu etki özellikle tip 2 diyabette daha belirgindir.

Başta oksijen radikalleri olmak üzere serbest radikallerin artışı, glukozun otooksidasyonu, redoks dengelerindeki kaymalar, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin yetersiz aktivite göstermesi, indirgenmiş glutatyonun yokluğu ve E vitamini gibi antioksidanların doku konsantrasyonlarının azalması diyabette oksidatif stresin kaynağını oluşturan parametrelerdir.(69)

Diyabetli hastalarda oksidatif stresin hücre içi ve hücre dışı glukoz konsantrasyonlarının artması sonucu ortaya çıktığı belirtilmiştir. Örneğin sürekli kan şekeri yüksek seyretmesi durumunda daha belirgin ve hızlı şekilde glukoz otooksidasyonu meydan gelir ve bunun sonucunda glikozillenen proteinler ve antioksidan enzimler oksijen radikallerini detoksifiye edemediklerinden oksijen radikal üretimi artar. Glukoz metabolizması sonucu artan NADPH düzeyi aracılığıyla yüksek glukoz düzeylerinin sitokrom P450 benzeri aktiviteyi stimüle etmesi ve ketozis, serbest radikal oluşumu artırır. Ayrıca inflamatuar aracıların düzeylerindeki değişimler ve hipoksi ile iskemik reperfüzyona bağlı oluşan doku hasarı, metabolik stres ve sorbitol yolundaki aktivite değişiklikleri de mevcut oksidatif stresi şiddetlendirir (69,76,77).

Kronik hiperglisemiye bağlı olarak dokularda intrasellüler konsantrasyonu artan glukoz, proteinlere non-enzimatik bir tepkime sonucu bağlanıp glikasyon son ürünleri oluşturur. Hipergliseminin şiddetine ve süresine, proteinlerin yarı ömrüne, dokuların glukoza olan geçirgenliğine ve proteinlerdeki serbest amino gruplarının sayısına bağlı olmak üzere protein glikasyonu yarı ömrü kısa ve uzun olan tüm proteinlerde meydana gelir. Protein glikasyonunu, proteinlerin yapı ve işlevlerini etkileyerek serbest radikallerin oluşumu ve glikooksidasyonu meydana getirir. Süperoksit dismutaz ve katalaz gibi antioksidan enzimler glikasyonla inaktive olular. Glikasyon son ürünleri diyabette koagülasyona eğilimi artırıp koagulan-antikoagulan dengesini koagulanlar lehine bozar(69,76,77).

Diyabette serbest radikal ve andioksidan dengesinin serbest radikaller lehine bozulması sonucu mitokondri ve endoplazmik retikulum membranları ve plazmada bulunan lipidler; peroksidasyonun ve serbest radikallerin hedefi haline gelir. Lipid peroksidasyonu, yaygın vasküler inflamasyon sonucu aktifleşen lipooksijenaz yolu ile prostoglandinlerden ve serbest radikaller ve geçiş metallerinin etkisi ile endotelyal ve fagositik hücrelerin membranlarında bulunan lipidlerden, nonenzimatik şekilde meydana gelir. Diabetik hastalarda, LDL'nin oksidasyonu ve nonenzimatik glikasyonu hiperglisemiye bağlı olarak artar. Bu süreçlerin diyabetin hem mikrovasküler hemde makrovasküler komplikasyonları oluşumunda rol aldığı düşünülmektedir(6,7,69,70).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif, kesitsel, gözlem çalışması 1 Şubat 2017 ve 15 Şubat 2018 tarihleri arasında Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğinde yürütülmüştür. Hastanenin İç Hastalıkları polikliniğine başvuran 18 yaş üstü Türk Endokrin Derneği 2017 Diyabet Kılavuzuna göre yeni tanı almış 78 diyabet hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar demografik verileri ve komorbiditeleri hasta ve yakınları ile görüşülerek ve kayıtları incelenerek dahil edildi. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı. Onam formunu imzalamak istemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Lokal Etik kurulu tarafından etik onay alındı. Etik kurul onay numarası: 27.12.2016 tarih ve 2016-507,

Hastaların yaş, cinsiyet gibi verileri kimlik bilgileri ile doğrulanarak kaydedildi.. Hastaların sigara kullanıp kullanmadığı, mesleği ve eğitim durumu yine hastalar ile görüşülerek kaydedildi

Kan örnekleri 12 saat açlıktan sonra antekubital venden alındı. Kan örnekleri 3000 devirde 5 dakika santrifuj edildikten sonra analiz edilene kadar – 8 derecede muhafaz edildi.. Hemogram analizi EDTA içeren tüplerde otomatik hemogram cihazında çalışıldı. (XE-5000; Sysmex Corp, Kobe, Japan). Reference range for MPV was 7,2-11,1 fentoliters (fı). Serum glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, aspartat aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), lactate dehidrogenase (LDH), kalsiyum, sodyum, potasyum, klor, total protein, albumin, total cholesterol, low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), trigliceride gibi biyokimyasal parametreler fotometrik metotla Siemens Advia 1800 cihazında (Siemens Healthcare Diagnostics, Kobe, Japan) çalışıldı. Hormon parameters including HbA1c, insulin, C-peptide, TSH gibi hormon parametreleri chemiluminescence immunoassay metotla in Siemens Advia Centaur cihazında (XE-5000, Sysmex Corp. Kobe, Japan) çalışıldı. İdrar analizi spektrofotometrik metotla Siemens Advia 1800 cihazında (XE-5000, Sysmex Corp. Kobe, Japan) çalışıldı.

Süperoksit Dismutaz, Glutuatyon Peroksidaz ve Total Antioksidan Kapasite için tanı anında ve 6. Ayda numune ayırma tüplerine porsiyonlanan serum, çalışma yapılıncaya kadar –80 derecede saklandı. İdrar numuneleri spot idrar numunesi olarak alındı. 2000 g'de 5 dakika santrifüj edildi.

Hastaların demografik özellikleri hastanın medikal kayıtları incelenerek ve hasta ile görüşülerek belirlendi. Hastaların fizik muayeneleri aynı hekim tarafından yapıldı. Hastaların

vücut kitle indeksleri vücut ağırlığı/boy2 (kg/m2) formülü ile hesaplandı. Vücut kitle indeksi tablo 4 belirtilen aralığa göre hastalar değerlendirildi.

Tüm hastaların başvuru anında ve tanıdan sonraki 6. Ayda ekokardiyografik incelemeleri Bağcılar Eğitim ve Araştırma hastanesi Kardiyoloji kliniğinde aynı kardiyoloji uzmanı tarafından yapıldı. Tüm vakaların left ventricular end-diastolic dimension (LVEDD), left atrial diameter (LAD), left ventricular posterior wall thickness in diastole (LVPWT), interventricular septum thickness in diastole (IVST), left ventricular ejection fraction (LVEF) iE33 Echocardiography system cihazı ile değerlendirildi. Left ventricular kütlesi American Society of Echocardiography formulüne gore yapıldı.

İstatistiksel analiz: Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi, grupların Başlangıçve 6.ay karşılaştırmasında eşlendirlmiş T testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, Başlangıç ve 6.ay karşılaştırmasında Wilcoxon testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında Ki-Kare testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4.BULGULAR

Tablo-1: Grupların yaş, cinsiyet ve VKİ gibi demografik bulgular açısından karşılaştırılması

		<8,5 HbA1c n:47	8,5-10 HbA1c n:12	>10 HbA1c n:22	p
Yaş		53±10,98	51±10,95	49,59±11,3	0,477
Cinsiyet	**Erkek**	19 40,43%	8 66,67%	16 72,73%	
	Kadın	28 59,57%	4 33,33%	6 27,27%	**0,026**+
VKİ	**Başlangıç**	34±5,61	34,02±5,49	30,42±3,57	**0,024**
	6.Ay	31,85±4,87	31,78±5,2	28,76±3,61	**0,033**
	p	**0,0001**	**0,007**	**0,032**	

Tek Yönlü Varyans Analizi +Ki Kare testi VKİ: Vücut kitle indeksi

3 grup arasında yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,477). HbA1c<8.5 grubunda kadın hasta sayısı diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek gözlenmiştir.(p=0,026). Gruplar arasında VKİ açısından hem tanı anında hem de 6. aydaki kontrolde anlamlı fark mevcuttu (sırasıyla 0,024 ve 0,033). Her 3 grupta da tanı anı ile 6. aydaki kontrol arasında VKİ azalma açısından anlamlı fark izlendi (sırasıyla 0,0001, 0,007, 0,032).

Tablo-2: Hemogram parametreleri açısından grupların karşılaştırılması

		<8,5 HbA1c n:47	8,5-10 HbA1c n:12	>10 HbA1c n:22	p*
WBC	**Başlangıç**	7,84±1,56	8,81±2,02	7,99±1,66	0,200
	6.Ay	7,44±1,93	8,95±3,3	8,31±1,59	0,064
	p‡	0,099	0,868	0,316	
Nötrofil Lenfosit Oranı	**Başlangıç**	1,86±1,3	2,05±1,44	1,63±0,65	0,588
	6.Ay	1,8±0,74	2,4±2,29	1,88±0,79	0,248
	p‡	0,755	0,662	0,055	
Hemoglobin	**Başlangıç**	14,32±1,39	15,33±0,88	15,55±1,31	**0,001**
	6.Ay	16,49±17,74	14,73±1,07	14,8±1,47	0,856
	p‡	0,407	**0,027**	**0,0001**	
Platelet	**Başlangıç**	250,12±71,81	230,08±43,99	250,18±62,85	0,627
	6.Ay	274,72±83,57	260,25±49,25	300,73±77,11	0,286
	p‡	**0,0001**	**0,003**	**0,0001**	
MCV	**Başlangıç**	85,41±5,49	86,72±4,1	86,59±4,67	0,571
	6.Ay	85,82±4,61	85,33±3,5	86,28±4,71	0,834
	p‡	0,393	0,064	0,642	
MPV	**Başlangıç**	8,88±1,84	8,73±2,33	8,65±1,59	0,883
	6.Ay	10,65±1,02	11,06±1,04	10,39±0,85	0,169
	p‡	**0,0001**	**0,0001**	**0,0001**	

*** Tek Yönlü Varyans Analizi ‡Eşlendirilmiş t test WBC: Beyaz küre sayısı, MCV: Ortalama Corpuscular Hacim MPV: Ortalama Trombosit Hacmi**

Grupların başlangıç ve 6. ay WBC, nötrofil lenfosit oranı, platelet, MCV değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. HbA1c<8.5 grubunun başlangıç hemoglobin ortalaması diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla 14,32±1,39,15,33±0,88, 15,55±1,31; p:0,001). Tanı anı ile 6. aydaki hemoglobin değişimi açısından incelendiğinde, HbA1c <8.5 grupta anlamlı olmayan bir hemoglobin yükselişi izlenirken, HbA1c 8.5-10 ve HbA1c>10 grubunda anlamlı düşüş izlenmiştir (sırasıyla p=0,027 ve p=0,0001). Gruplar arasında hem tanı anı hem de 6 aydaki kontrolde trombosit değerleri açısından anlamlı fark izlenmezken trombosit değişimi açısından her 3 grupta da anlamlı artış izlendi (sırasıyla p: 0,0001, 0,003, 0,0001). Benzer şekilde hem tanı anı hem de 6 aydaki kontrolde MPV değerleri açısından anlamlı fark izlenmezken MPV değişimi açısından her 3 grupta da anlamlı artış izlendi (sırasıyla p: 0,0001, 0,0001, 0,0001).

Tablo-3: Biyokimya parametreleri açısından grupların karşılaştırılması

		<8,5 HbA1c n:47	8,5-10 HbA1c n:12	>10 HbA1c n:22	p*
	Başlangıç	129,24±28,86	227,67±71,01	289±88,14	**0,0001**
	6.Ay	122,66±27,54	184,96±65,78	124,46±24,8	**0,0001**
Glukoz	**p‡**	0,144	0,083	**0,0001**	
	Başlangıç	0,84±0,48	0,75±0,18	0,83±0,17	0,761
	6.Ay	0,8±0,17	0,83±0,18	0,88±18,79	0,254
Kreatinin	**p‡**	0,542	**0,029**	0,324	
	Başlangıç	29,9±7,31	45,67±58,43	29,82±8,03	0,097
	6.Ay	31,32±8,54	32,62±8,22	30,98±8,44	0,858
Üre	**p‡**	0,283	0,431	0,512	
	Başlangıç	127,76±26,88	133,17±31,62	139,04±32,18	0,323
	6.Ay	117,99±28,6	116,85±36,6	109,06±39,23	0,571
LDL	**p‡**	**0,012**	**0,026**	**0,005**	
	Başlangıç	204,81±137,46	318,25±364,07	283,76±299,66	0,208
	6.Ay	203,04±214,22	220,54±83,17	169,46±76,6	0,657
Trigliserit	**p‡**	0,937	0,381	0,095	
	Başlangıç	43,23±13,11	47,12±8,91	37,8±7,79	0,057
	6.Ay	52±13,19	45,13±13,51	46,26±13,42	0,126
HDL	**p‡**	**0,0001**	0,605	**0,001**	
	Başlangıç	207,94±29,25	233,24±42,7	227,73±46,09	0,062
	6.Ay	206,74±33,46	206,04±40,63	188,1±41,35	0,138
Total Kolesterol	**p‡**	0,784	**0,035**	**0,002**	
	Başlangıç	25,33±17,18	23,33±9,38	29,05±21,07	0,604‡
	6.Ay	22,46±10,99	19,4±6,11	28,21±21,89	0,172‡
ALT	**p†**	0,168	0,055	0,886	
	Başlangıç	22,64±10,93	20,58±10,83	21,36±17,55	0,858‡
	6.Ay	21,12±5,89	16,9±3,21	22,28±9,9	0,094‡
AST	**p†**	0,341	0,208	0,831	
	Başlangıç	2,4±2,35	2,68±1,56	2,43±1,08	0,907‡
	6.Ay	2,62±1,78	2,38±1,12	2,3±1,19	0,704‡
TSH	**p†**	0,282	0,364	0,488	
	Başlangıç	1,12±0,26	1,08±0,28	1,19±0,21	0,411
	6.Ay	1,23±0,24	1,21±0,2	1,19±0,21	0,781
ST4	**p‡**	**0,002**	0,221	0,959	

***Tek Yönlü Varyans Analizi ‡Eşlendirilmiş t testi ‡Kruskal Wallis testi †Wilcoxon testi**
LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, TSH: Tiroid Stimülan Hormon, ST4: Serbest Tiroksin 4

Grupların başlangıç ve 6. ay üre, trigliserit, AST, ALT VE TSH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (sırasıyla p>0,05, p>0,05, p>0,05, p>0,05, p>0,05). Her 3 gruptaki hastaların hem başlangıç hem de 6. aydaki LDL değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi. Fakat LDL değişikliği açısından incelendiğinde her 3 grupta da anlamlı bir azalma izlendi (sırasıyla p=0,012, p=0,026, p= 0,005). Benzer şekilde hem tanı anı

hem de 6 aydaki kontrolde total kolesterol değerleri açısından anlamlı fark izlenmezken total kolesterol değişimi açısından HbA1c 8.5-10 ve HbA1c>10 gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü (sırasıyla p=0,035, p=0,002). Aynı şekilde HDL değerlerinde her 3 grupta hem başlangıç hem de 6. aydaki HDL değerleri arasında anlamlı fark izlenmemesine karşın HDL değişikliği açısından incelendiğinde HbA1c<8.5 ve HbA1c>10 gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir artma görüldü (sırasıyla p=0,0001, p=0,001,).

Grupların başlangıç glukoz değerleri incelendiğinde HbA1c<8.5 ve HbA1c 8.5-10 gruplarının başlangıç glukoz ortalamaları HbA1c>10 grubunun başlangıç glukoz ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla p=0,0001, p=0,0001). Grupların 6. ay glukoz ortalamaları incelendiğinde ise HbA1c 8.5-10 grubunun 6. ay glukoz ortalamasının diğer iki grubun 6.ay glukoz ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0,002, p=0,013). Grupların başlangıç ve 6.ay glukoz değişikliği incelendiğinde ise sadece HbA1c>10 grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş görülmüştür (p=0,0001)

Her 3 gruptaki hastaların hem başlangıç hem de 6. aydaki kreatinin değerleri arasında anlamlı fark izlenmemesine karşın kreatinin değişikliği açısından incelendiğinde HbA1c 8.5-10 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artma görüldü (p=0,029). Her 3 gruptaki hastaların hem başlangıç hem de 6. aydaki ST4 değerleri arasında anlamlı fark izlenmemesine karşın ST4 değerlerindeki değişiklik göz önüne alındığında HbA1c<8.5 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış görüldü (p=0,029).

Tablo 4: Ekokardiyografik parametreler açısından grupların karşılaştırılması

		<8,5 HbA1c n:47	8,5-10 HbA1c n:12	>10 HbA1c n:22	p*
	Başlangıç	60,91±2,33	60,42±1,44	60,91±1,97	0,759
	6.Ay	59,96±2,05	60,42±1,44	60,23±0,75	0,653
EF %	**p‡**	0,059	0,999	0,163	
	Başlangıç	4,34±0,48	4,28±0,59	4,21±0,53	0,644
	6.Ay	4,34±0,61	4,33±0,48	4,48±0,57	0,634
SVEDK	**p‡**	0,931	0,352	0,155	
	Başlangıç	3,16±0,38	3,15±0,37	3,32±0,25	0,185
Asendan Aorta	**6.Ay**	3,34±0,39	3,31±0,42	3,52±0,25	0,116
Çapı	**p‡**	**0,0001**	**0,03**	**0,0001**	

*** Tek Yönlü Varyans Analizi ‡Eşlendirilmiş T testi EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, SVEDK: Sol Ventrikül End Diastolik Kalınlık**

Grupların başlangıç ve 6.ay ejeksiyon fraksiyonu sol ventrikül end. diyastolik kalınlık ve asendan aorta çapı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemesine rağmen asendan aorta çapı 6. ayda, tanı anına göre 3 grupta da istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir (sırasıyla p>0,0001, p>0,03, p>0,0001).

Tablo 5: Oksidatif stres parametreleri açısından grupların karşılaştırılması

		<8,5 HbA1c n:47	8,5-10 HbA1c n:12	>10 HbA1c n:22	p‡
	Başlangıç	63,36±110,87	57,33±156,38	58,11±104,54	0,388
	6.Ay	44,22±79,87	47,63±134,19	24,14±23,69	0,393
SOD	**p†**	**0,009**	0,147	**0,017**	
	Başlangıç	7,63±15,35	6,95±20,17	5,57±10,59	0,743
	6.Ay	4,56±8,9	5,5±14,41	2,52±2,62	0,845
GPx	**p†**	**0,021**	0,937	0,189	
	Başlangıç	2,43±3,78	2,33±5,49	2,16±3,43	0,907
	6.Ay	0,87±1,43	1±2,45	0,53±0,57	0,840
TAC	**p†**	**0,0001**	**0,002**	**0,0001**	

‡ Kruskal Wallis testi †Wilcoxon testi SOD: Süperoksit Dismutaz, GPx: Glutatyon Peroksidaz, TAC: Total Antioksidan Kapasite

Grupların başlangıç ve 6.ay SOD, GPx ve TAC ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmezken; başlangıç ve 6. ay TAC ortalamaları incelendiğinde 3 grupta da istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş görülmüştür (sırasıyla p=0,0001,p=0,002, p=0,0001). HbA1c<8.5 grubunun ise SOD, GPx ve TAC 6. aydaki değerlerinin ortalamalarında başlangıca göre düşüş görülmüştür (sırasıyla p=0,009, p=0,021, p=0,0001). HbA1c>10 grubunun da SOD ve TAC değerlerinde 6.ay ortalamaları başlangıca göre düşme göstermiştir (sırasıyla, p=0,017, p=0,001)

Tablo 6:Grupların hemogram parametreleri ve yaş, cinsiyet,VKİ gibi demografik bulgularının başlangıç ve 6. ay fark ortalamaları ile oksidatif stres parametrelerinin başlangıç ve 6. ay fark ortalamaları ile korelasyonu

		<8,5 HbA1c			8,5-10 HbA1c			>10 HbA1c		
		SOD	**GPx**	**TAC**	**SOD**	**GPx**	**TAC**	**SOD**	**GPx**	**TAC**
	r	-0,069	-0,162	-0,229	-0,262	-0,249	-0,360	0,132	0,146	0,176
Yaş	**p**	0,643	0,278	0,121	0,410	0,435	0,250	0,558	0,517	0,433
	r	0,054	-0,125	-0,084	0,299	0,32	0,326	0,263	0,263	0,273
VKİ	**p**	0,720	0,402	0,575	0,345	0,311	0,300	0,237	0,237	0,220
	r	-0,028	-0,117	-0,142	0,528	0,57	**0,580**	0,134	0,137	0,120
WBC	**p**	0,852	0,432	0,341	0,077	0,053	**0,048**	0,553	0,545	0,594
	r	-0,242	-0,251	-0,142	-0,214	-0,081	-0,043	0,111	0,076	0,023
NL Oranı	**p**	0,102	0,088	0,340	0,504	0,803	0,894	0,623	0,738	0,918
	r	0,051	-0,107	-0,089	0,552	**0,613**	**0,626**	0,247	0,290	0,303
HGB	**p**	0,732	0,473	0,554	0,063	**0,034**	**0,029**	0,268	0,190	0,171
	r	0,103	-0,001	-0,054	**-0,643**	**-0,751**	**-0,735**	-0,04	-0,02	-0,123
Platelet	**p**	0,489	0,995	0,72	**0,024**	**0,005**	**0,007**	0,861	0,929	0,586
	r	0,055	-0,034	-0,026	-0,004	0,05	-0,046	**0,446**	**0,511**	**0,499**
MCV	**p**	0,716	0,821	0,862	0,99	0,877	0,888	**0,037**	**0,015**	**0,018**
	r	-0,069	-0,162	-0,229	-0,262	-0,249	-0,360	0,132	0,146	0,176
MPV	**p**	0,643	0,278	0,121	0,410	0,435	0,250	0,558	0,517	0,433

Pearson Korelasyon testi VKİ: Vücut kitle indeksi, WBC: Beyaz küre sayısı, NL Oranı: Nötrofil lenfosit oranı, HGB: Hemoglobin, MCV: Ortalama Corpuscular Hacim MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, SOD: Süperoksit Dismutaz, GPx: Glutatyon Peroksidaz, TAC: Total Antioksidan Kapasite

HbA1c <8.5 grubunun SOD, GPx ve TAC başlangıç-6.ay fark değerleri ile Yaş, VKİ, HbA1C, WBC, Nötrofil Lenfosit Oranı, HGB, PLT, MCV, MPV başlangıç-6.ay fark değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (sırasıyla p>0,05, p>0,05, p>0,05). HbA1c 8,5-10 grubunun SOD, GPx ve TAC başlangıç-6.ay fark değerleri ile yaş, VKİ, HbA1C, Nötrofil Lenfosit Oranı, MCV, MPV başlangıç-6.ay fark değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmezken platelet başlangıç-6.ay fark değeri ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon gözlenmiştir (sırasıyla r= -0,643 p=0,024, r= -0,643 p=0,024, r= -0,751 p=0,005). Ayrıca HbA1c 8,5-10 grubunun GPx ve TAC ile HGB arasında ve TAC ile WBC arasında başlangıç-6.ay fark değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir (sırasıyla r=0,613 p=0,034, r=0,626 p=0,029, r=0,580 p=0,048). HbA1c >10 grubunun SOD, GPx ve TAC başlangıç-6.ay fark değerleri ile Yaş, VKİ, HbA1C, WBC, Nötrofil Lenfosit Oranı, HGB, PLT, MPV başlangıç-6.ay fark değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmezken SOD, GPx ve TAC başlangıç-6.ay fark değerleri ile MCV başlangıç-6.ay fark değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir (p=0,037 p=0,015, p=0,018).

Tablo 7: Grupların biyokimya parametrelerinin başlangıç ve 6. ay fark ortalamaları ile oksidatif stres parametrelerinin başlangıç ve 6. ay fark ortalamaları ile korelasyonu

		<8,5 HbA1c			8,5-10 HbA1c			>10 HbA1c		
		SOD	**GPx**	**TAC**	**SOD**	**GPx**	**TAC**	**SOD**	**GPx**	**TAC**
	r	-0,062	-0,056	-0,132	-0,177	0,029	-0,046	**-0,393**	**-0,449**	**-0,441**
Glukoz	**p**	0,678	0,710	0,376	0,581	0,928	0,887	**0,04**	**0,036**	**0,04**
	r	-0,021	-0,036	-0,066	-0,043	-0,12	-0,174	0,086	0,172	0,037
Kreatinin	**p**	0,890	0,812	0,658	0,895	0,711	0,589	0,705	0,445	0,87
	r	0,088	-0,058	-0,109	-0,058	-0,003	-0,053	0,111	0,111	0,101
Üre	**p**	0,557	0,700	0,467	0,857	0,993	0,870	0,622	0,622	0,653
	r	-0,027	0,024	-0,005	0,142	0,372	0,359	-0,223	-0,261	-0,274
LDL	**p**	0,857	0,872	0,972	0,659	0,234	0,251	0,319	0,240	0,218
	r	0,202	0,145	0,123	-0,109	-0,076	-0,089	-0,103	-0,125	-0,097
Trigliserid	**p**	0,174	0,329	0,411	0,737	0,816	0,783	0,648	0,580	0,669
	r	0,110	0,149	0,159	0,135	0,173	0,252	0,151	0,093	0,106
HDL	**p**	0,463	0,318	0,285	0,675	0,592	0,429	0,503	0,680	0,637
Total	**r**	-0,102	-0,08	-0,071	-0,061	0,129	0,137	-0,254	-0,316	-0,302
Kolesterol	**p**	0,497	0,594	0,633	0,851	0,689	0,671	0,253	0,151	0,172
	r	-0,106	-0,121	-0,133	0,296	0,250	0,295	0,019	-0,009	-0,03
ALT	**p**	0,480	0,418	0,374	0,349	0,434	0,352	0,934	0,967	0,893
	r	-0,048	-0,098	-0,08	-0,091	-0,057	0,009	0,056	0,044	0,039
AST	**p**	0,749	0,512	0,592	0,779	0,861	0,977	0,805	0,847	0,865
	r	-0,052	0,035	-0,05	-0,137	-0,277	-0,250	-0,042	-0,085	0,035
TSH	**p**	0,726	0,814	0,736	0,672	0,383	0,433	0,853	0,706	0,878
	r	-0,17	-0,149	-0,183	-0,118	0,09	0,152	0,253	0,258	0,216
ST4	**p**	0,254	0,316	0,218	0,716	0,780	0,636	0,255	0,246	0,335

Pearson Korelasyon testi LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, TSH: Tiroid Stimülan Hormon, ST4: Serbest Tiroksin 4, SOD: Süperoksit Dismutaz, GPx: Glutatyon Peroksidaz, TAC: Total Antioksidan Kapasite

Grupların SOD, GPx ve TAC başlangıç ve 6.ay fark değerleri ile kreatinin, üre , LDL , trigliserid , HDL , total kolesterol , ALT , AST , TSH, ST4 başlangıç-6.ay fark değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (sırasıyla p>0,05, p>0,05, p>0,05, p>0,05, p>0,05, p>0,05, p>0,05, p>0,05, p>0,05). HbA1c>10 grubunun glukoz başlangıç ve 6.ay fark değeri ile SOD, GPx ve TAC başlangıç ve 6.ay fark değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon görülmesine karşın diğer iki grupta bu ilişki görülmemiştir (sırasıyla r= -0,393 p=0,04, r= -0,449 p=0,036, r= -0,441 p=0,04).

Tablo 8: Grupların ekokardiyografik parametrelerinin başlangıç ve 6. ay fark ortalamaları ile oksidatif stres parametrelerinin başlangıç ve 6. ay fark ortalamaları ile korelasyonu

		<8,5 HbA1c			8,5-10 HbA1c			>10 HbA1c		
		SOD	**GPx**	**TAC**	**SOD**	**GPx**	**TAC**	**SOD**	**GPx**	**TAC**
	r	0,044	0,005	-0,004	-0,063	0,001	-0,003	-0,183	-0,249	-0,259
EF	**p**	0,767	0,973	0,981	0,846	0,997	0,991	0,415	0,264	0,244
	r	-0,101	-0,084	-0,049	-0,116	-0,072	-0,056	0,311	0,236	0,318
SVEDK	**p**	0,500	0,576	0,742	0,720	0,825	0,863	0,159	0,291	0,149
Asendan	**r**	0,011	-0,096	-0,148	0,014	-0,035	-0,05	0,379	0,383	0,306
Aorta Çapı	**p**	0,943	0,522	0,322	0,966	0,914	0,877	0,082	0,079	0,166

Pearson Korelasyon testi SOD: Süperoksit Dismutaz, GPx: Glutatyon Peroksidaz, TAC: Total Antioksidan Kapasite, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, SVEDK: Sol Ventrikül End Diastolik Kalınlık

Grupların SOD, GPx ve TAC başlangıç-6.ay fark değerleri ile enjeksiyon fraksiyonu sol ventrikül end. diastolik kalınlık ve asendan aorta çapı başlangıç-6.ay fark değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir.

Tablo 9: Grupların oksidatif stres parametrelerinin başlangıç ve 6. ay fark ortalamalarının birbirleri ile korelasyonu

		<8,5 HbA1c			8,5-10 HbA1c			>10 HbA1c		
		SOD	**GPx**	**TAC**	**SOD**	**GPx**	**TAC**	**SOD**	**GPx**	**TAC**
	r	1	**0,811**	**0,844**	1	**0,920**	**0,922**	1	**0,977**	**0,970**
SOD	**p**		**0,0001**	**0,0001**		**0,0001**	**0,0001**		**0,0001**	**0,0001**
	r	**0,811**	1	**0,912**	**0,920**	1	**0,985**	**0,977**	1	**0,970**
GPx	**p**	**0,0001**		**0,0001**	**0,0001**		**0,0001**	**0,0001**		**0,0001**
	r	**0,844**	**0,912**	1	**0,922**	**0,985**	1	**0,970**	**0,970**	1
TAC	**p**	**0,0001**	**0,0001**		**0,0001**	**0,0001**		**0,0001**	**0,0001**	

Pearson Korelasyon testi SOD: Süperoksit Dismutaz, GPx: Glutatyon Peroksidaz, TAC: Total Antioksidan Kapasite

HbA1c <8.5 olan grupta SOD ile GPx ve TAC düzeyleri arasında anlamlı ilişki izlendi (sırasıyla p:0,0001 ve p:0,0001) p:0,0001 ve p:0,0001). GPx ile SOD ve TAC arasında da anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla p:0,0001 ve p:0,0001p: 0,0001 ve p:0,0001). Yine bu grupta TAC ile SOD ve GPx arasında anlamlı ilişki mevcuttu (sırasıyla p:0,0001 ve p:0,0001) HbA1C 8.5-10 olan grupta SOD ile GPx ve TAC düzeyleri arasında anlamlı ilişki izlendi (sırasıyla p:0,0001 ve p:0,0001) p:0,0001 ve p:0,0001). GPx ile SOD ve TAC arasında da anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla p:0,0001 ve p:0,0001)p: 0,0001 ve p:0,0001). Yine bu grupta TAC ile SOD ve GPx arasında anlamlı ilişki mevcuttu (sırasıyla p:0,0001 ve p:0,0001). HbA1C>10 grupta SOD ile GPx ve TAC düzeyleri arasında anlamlı ilişki izlendi (sırasıyla p:0,0001 ve p:0,0001) p:0,0001 ve p:0,0001). GPx ile SOD ve TAC arasında da anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla p:0,0001 ve p:0,0001)p: 0,0001 ve p:0,0001). Yine bu grupta TAC ile SOD ve GPx arasında anlamlı ilişki mevcuttu (sırasıyla p:0,0001 ve p:0,0001).

4. TARTIŞMA-SONUÇ

Diyabetes mellitus; insülin üretim ve etkilerinde yetersizlik sonucu kan şekeri yüksekliği ile seyreden kronik bir hastalıktır. Kan şekerinin uzun dönem yüksek seyretmesi; kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, böbrek hastalıkları ve körlük gibi hem makrovasküler hem de mikrovasküler komplikasyonların gelişmesinde rol oynar. Hiperlipidemi ve oksidatif stres gibi pek çok faktör de bu komplikasyonların gelişmesinde hipergliseminin rolüne eşlik eder (7).

Oksidatif stres diyabetik hastalarda sağlıklı bireylere göre hem kanda hem de doku düzeyinde daha şiddetli ve daha yıkıcı bir etki yapar. Tip 2 diyabette daha belirgin olan bu etki; başta oksijen radikalleri olmak üzere serbest radikallerin artışı, glukozun otooksidasyonu, redoks dengelerindeki kaymalar, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin yetersiz aktivite göstermesi, indirgenmiş glutatyonun yokluğu ve E vitamini gibi antioksidanların doku konsantrasyonlarının azalması sonucu ortaya çıkar (69). Artmış serbest oksijen radikalleri ve bozulmuş antioksidan mekanizmalar sonucu artan oksidatif stres; diyabetik hastalarda hem kan düzeyinde hem de doku düzeyinde makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar oluşumunda ve daha hızlı ilerlemesinde önemli rol oynar (67).

Tip 2 diyabetin fizyopatolojisinin temelinde insülin direnci yatması nedeniyle yaşam tarzı değişikliklerinin yanında verilecek ilaçların insülin direncini azaltıcı etkiye sahip olmaları istenir. Metforminin; tip 2 diyabette artmış olan glukoneogenezi, iştahı ve barsaktan glukoz absorpsiyonunu azaltma, kas glukoz uptake'ni, insülin duyarlılığını ve yağ asidi oksidasyonunu artırma etkilerine sahip olması nedeniyle tip 2 diyabet tedavisinin başat ilacıdır (14,40). Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri; DPP4-İ; Gliptinler grubundan bir ilaç olan vildagliptin; endojen inkretinleri yıkan dipeptidil peptidaz 4'ü inhibe ederek endojen inkretinlerin geç yıkılmasını sağlar ve bunun sonucunda insülin sekresyonunu glukoza bağımlı olarak artırıp glukagon sekresyonunu azaltır. Ayrıca kilo alımı açısından nötr olan vildagliptinin hipoglisemi yapma risk çok düşüktür. Bu özellikleri nedeniyle tip 2 diyabette tedavisinde sık kullanın bir ilaçtır. İnsülin tedavisi; yeni tanı almış HbA1c değeri yüksek tip 2 diyabet hastalarında var olan insülin direncini ve glukotoksisiteyi kırmak ve kan şekeri regülasyonu sağlamak amacıyla başlanabilir (14).

Çalışmamızda süperoksit dismutaz (SOD) düzeyi açısında gruplar arasında başlangıç ve 6.ay ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmezken; HbA1c<8.5 (iyi glisemik kontrol) ve HbA1c>10 (kötü glisemik kontrol) gruplarında 6. ay değerleri başlangıca

göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş görülmüştür. Memişoğulları ve arkadaşları (78) da bizim çalışmamızın sonucuna benzer şekilde SOD düzeylerinde diyabetik hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulamamış. Türkalp ve arkadaşları(79) ile Rahbani-Nobar ve arkadaşları (80) HbA1c<8.5(iyi glisemik kontrol) ve HbA1c>10(kötü glisemik kontrol) gruplarımız SOD düşüşüne benzer şekilde diyabetik hasta grubunda kontrol grubunda göre SOD düzeylerinde anlamlı düşüklük görmüşler. SOD değerlerindeki bu değişimi HbA1c<8.5 grubu hastaların tanı anında antioksidan moleküllerin düzeyleri diğer 2 gruba göre daha yüksek olması bu grupta oksidatif stresin daha düşük olduğunu göstermektedir. Bu grupta GPx ve TAC değerlerinin de başlangıç değerlerine göre 6. ayda düşme göstermesi bu düşüncemizi kuvvetlendiren bir bulguydu. HbA1c>10 grubunda ise tanı anında var olan yüksek oksidatif stres yükünün yoğun tedavi ile gerilemesi sonucu olarak SOD düzeyinde azalmayı beraberinde getirdiğini düşündük.

Memişoğulları ve arkadaşları tip 2 diyabetli 38 hastada ve kontrol grubu olarak 18 sağlıklı kişinin dahil edildiği ve antioksidan statusu ve lipid peroksidasyonunu tespit etmek için yapılan çalışma sonucunda SOD düzeylerinde diyabetik hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulamamışlar (78).

Türkalp ve arkadaşları diyabetik 62 hasta ve kontrol grubu olarak 31 bireyin yer aldığı çalışmada SOD düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulmuşlar. Diyabetik hastaların SOD düzeyi ile HbA1c ve açlık plazma glukozu arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiş (79).

Rahbani-Nobar ve arkadaşları tip 2 diyabetik 125 hasta ile 120 sağlık bireyden oluşan kontrol grubu yer aldığı çalışmada SOD düzeylerini ölçmüşler. Diyabetik hasta grubunda kontrol grubunda göre SOD düzeylerinde anlamlı düşüklük görülmüş. Antioksidan kapasitesi ile hastaların glisemik kontrolü arasında önemli bir korelasyon olduğunu tespit etmişler ve antioksidan kapasitedeki azalmanın zayıf glisemik kontrol nedeniyle olabileceğini belirtmişler. Bu çalışmada ayrıca SOD ve glutatyon redüktaz (GR) düzeyi ile diyabetik hastaların açlık plazma glukozu ve HbA1c değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiş (80).

Abou-Seif ve arkadaşları tip 2 diyabetli 55 ve tip 1 diyabetli 40 hasta ve 20 sağlıklı bireyde SOD düzeyini tayin etmişler. SOD aktivitesi her 2 tip diyabetik hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuş. Yine diyabetik hasta gruplarında ileri glikasyon son ürünleri (AGE'ler) ve ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPP) sağlıklı kontrol grubuna göre artmış bulunmuş. Her iki diyabet grubunda oksidatif stres artmış olmakla birlikte tip 2 diyabette bu artış daha belirgin bulunmuş (81).

Halifeoğlu ve arkadaşları tarafından başka herhangi bir hastalığı olmayan diyabet tedavisi alan toplam 30 kişi çalışmaya alınmış. Aynı hasta grubunun kan glukoz düzeyi, regüle edilinceye kadar takip edilip HbA1c değeri %9'un altına düşen hastalar tedavi sonrası grup olarak çalışmaya dahil edilmiş. SOD düzeyi tedavi sonrası grupta tedavi öncesi gruba göre anlamlı bir artış görülmüş. SOD düzeyi ile HDL değerleri arasında tedavi öncesi grupta pozitif korelasyon var iken tedavi sonrası dönemde negatif bir korelasyon görülmüş (82).

Aouacheri ve arkadaşları 59 Tip 2 Diyabetik hasta ile kontrol grubu olarak 48 sağlıklı bireyden oluşan çalışmada; süperoksit dismutaz(SOD) düzeyleri diyabetik hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Çalışmada ayrıca SOD düzeyi ile HbA1c değeri arasında istatiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiş (83).

Moussa ve arkadaşları tip 2 diyabetli 45 hastada ve tip 1 diyabetli 30 hastada ve kontrol grubu olarak 20 sağlıklı bireyde oksidatif stres parametrelerini inceledikleri çalışmada SOD aktivitesinin her iki diyabetik hasta grubunda da sağlıklı kişilere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulunmuş. Moussa ve arkadaşları SOD aktivitesindeki artışı diyabetik hastalarda artmış oksidatif strese maruziyetine bağlamış (84).

Komosinska Vassev ve arkadaşları; tip 2 diyabetik 48 hasta ile kontrol grubu olarak 25 sağlıklı bireyin dahil edildiği çalışmada SOD düzeyleri diyabetik hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Komosinska Vassev ve arkadaşları; SOD aktivitesindeki artışın nedeni olarak serbest radikallerin artışına adapte olmak amaçlı artan SOD üretimine bağlamışlar (85).

Soliman ve arkadaşları 80 tip 2 diyabet hastasında ve kontrol grubu olarak 80 sağlık bireyde yaptıkları çalışmada SOD düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuş. Aynı çalışmada kadınlar hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda anlamlı şekilde daha yüksek SOD düzeyine sahipmiş. SOD düzeyi ile vücut kitle indeksi arasında anlamlı korelasyon bulunamazken kan glukoz ve HbA1c değerleri ile istatiksel olarak anlamlı ve pozitif korelasyon görülmüş (86).

Palanduz, Ademoglu ve arkadaşları; tip 2 diyabetik 30 hasta ile kontrol grubu olarak 20 sağlıklı bireyin dahil edildiği çalışmada SOD düzeyleri diyabetik hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş. SOD düzeyinde bu artış tip 2 diyabetli hastaların plazmasındaki oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengesizliğe bağlanmış (87).

Seghrouchni ve arkadaşları tip 2 diyabetik 55 hasta ile kontrol grubu olarak 12 sağlıklı bireyden oluşan çalışmada SOD düzeylerini diyabetik hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlar. Seghrouchni ve arkadaşları çalışmada ortaya çıkan

bulgulara göre diyabetik kişilerde oksidatif stres parametrelerinde artış olduğunu ve bu artışın reaktif oksijen radikallerinin artmış üretimi nedeniyle meydana geldiğini ileri sürmüşler (88).

Zitouni ve arkadaşları Afrikalı ve Kafkas kökenli tip 2 diyabetli 217 hastası ve bu hastalar ile eşit sayıda cinsiyete ve ırksal kökenlere göre eşleştirilerek sağlıklı bireylerden oluşturulan kontrol grubunun dahil edildiği çalışmada SOD düzeyleri diyabetik hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlar. Afrika kökenli diyabetli hastalar, Kafkasya kökenli hastalardan daha yüksek SOD aktivitesine sahip olduğu bulunmuş. Aynı çalışmada Afrika kökenli olmanın artmış SOD aktivitesi için bağımsız bir prediktör faktör olduğu belirtilmiş. Çalışmada SOD düzeyi HbA1c değeri arasında negatif korelesyon mevcut olup kontrol grubuna göre istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuş (89).

Çalışmamızda Halifeoğlu ve arkadaşları (82) ile benzer şekilde glutatyon peroksidaz (GPx) düzeyi açısında gruplar arasında başlangıç ve 6.ay ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemedik. Fakat HbA1c<8.5(iyi glisemik kontrol) grubunda 6. ay değerlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş görülmüştür (p=0,021). GPx değerinin sadece tanı anından başlayarak daha az oksidatif stres yüküne sahip HbA1c<8.5 grubunda düşüş göstermesi GPx'in vücudun oksidatif strese karşı savaşında yer alan antioksidan sistem ilk basamağı olabileceğini düşündürmüştür. Aouacheri ve arkadaşları(83), Gawlik ve arkadaşları(90) Kumawat ve arkadaşları (91) HbA1c<8.5 grubumuzdaki düşüşe benzer şekilde diyabetik hasta grubunda kontrol grubuna göre GPx düzeylerinde anlamlı düşüklük görmüşler. Ayrıca HbA1c 8,5-10 grubunda GPx ile platelet arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon gözlenirken HbA1c 8,5-10 grubunda GPx ile HGB ve HbA1c>10 grubunda da GPx ile MCV arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir. Kan şekeri regülasyonu iyi olan grupta (HbA1c <8,5) 6 aylık takip süresince SOD, GPx ve TAC düzeylerindeki değişimlerle hemogram parametrelerinin korelasyonu anlamlı değilken, kan şekeri regülasyonu orta olan grupta (HbA1c: 8,5-10) platelet sayısı ile antioksidan parametrelerdeki değişim arasındaki anlamlı ilişki plateletlerin ateroskleroz gibi oksidatif sürece aktif olarak katılan hücre grubu olmasından ileri gelmektedir. Platelet sayısı gibi fonksiyon testlerinin yapılması durumunda diğer gruplarla da anlamlı bir ilişki izlenme ihtimali olabilir. Ayrıca GPx değerinin hemogram parametrelerinde hemoglobin ile pozitif korelasyon gösterirken platelet ile negatif korelasyon göstermesi eritrositlerde GPx enzimin yoğun bulunmasının rolü bulunmaktadır.

Memişoğulları ve arkadaşları tip 2 diyabetli 38 hastada ve kontrol grubu olarak 18 sağlıklı kişinin dahil edildiği ve antioksidan statusu ve lipid peroksidasyonunu tespit etmek için yapılan çalışmada GPx düzeyleri diyabetik hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuş (78).

Rahbani-Nobar ve arkadaşları tip 2 diyabetik 125 hasta ile sağlıklı 120 bireyden oluşan kontrol grubunun yer aldığı çalışmada GPx düzeylerini ölçmüşler. Diyabetik hasta grubunda kontrol grubunda göre düzeylerinde anlamlı düşüklük görülmüş. Antioksidan kapasitesi ile hastaların glisemik kontrolü arasında önemli bir korelasyon olduğunu tespit etmişler ve antioksidan kapasitedeki azalmanın zayıf glisemik kontrol nedeniyle olabileceğini belirtmişler. Bu çalışmada ayrıca GPx düzeyi ile diyabetik hastaların açlık plazma glukozu ve HbA1c değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiş (79).

Halifeoğlu ve arkadaşları tarafından başka herhangi bir hastalığı olmayan diyabet tedavisi alan toplam 30 kişi çalışmaya alınmış. Aynı hasta grubunun kan glukoz düzeyi, regüle edilinceye kadar takip edilip ve HbA1c değeri %9'un altına düşen hastalar tedavi sonrası grup olarak çalışmaya dahil edilmiş. Gruplar arasında GPx düzeyi açısından tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı bir fark görülmemiş (82).

Aouacheri ve arkadaşları tip 2 diyabetik 59 hasta ile kontrol grubu olarak 48 sağlıklı bireyden oluşan çalışmada; GPx düzeylerinde diyabetik hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulmuşlar. GPx aktivitesindeki bu azalmanın tip 2 diyabetik hastalarda hiperglisemin antioksidan enzimler üzerinde inhibe edici etkisine bağlı olabileceği belirtilmiş. Ayrıca GPx düzeyi ile HbA1c değeri arasında istatiksel olarak anlamlı negatif korelasyon görülmüş (83).

Zitouni ve arkadaşları Afrikalı ve Kafkas kökenli tip 2 diyabetli 217 hasta ve bu hastalar ile eşit sayıda cinsiyete ve ırksal kökenlere göre eşleştirilerek sağlıklı bireylerden oluşturulan kontrol grubunun dahil edildiği çalışmada GPx düzeylerini diyabetik hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulmuşlar. Afrika kökenli diyabetli hastalar, Kafkasya kökenli hastalardan daha düşük GPx aktivitesine sahip olduğu bulunmuş. Normal albümin ekskresyon sahip Afrika kökenli hastaların, Kafkasya kökenli hastalara göre plazma kreatinin konsantrasyonları daha yüksek GPx aktiviteleri ise daha düşük bulunmuş. Bu bulgulardan yola çıkılarak Afrika kökenli hastaların böbrek hastalığına olan yatkınlıklarının GPx aktivitesinin düşük olmasına bağlı olabileceği belirtilmiş (89).

Gawlik ve arkadaşları tip 2 diyabetik 80 hasta ile kontrol grubu olarak 79 sağlıklı bireyden oluşan çalışmada; GPx düzeylerinin diyabetik hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulmuşlar. Bu azalma glutatyon peroksidazın bir substrat ve

kofaktörü olan ve çalışmada yer alan tip 2 diyabetli hastalarda bulunan reduced glutathione (GSH) düzeyinin düşük olmasına bağlanmış. Şiddetli oksidatif stres koşulları altında GPx inaktive olabilmesi de bu azalmanın sebebi olabileceği belirtilmiş. Bu inaktivasyonun plazma glikoz konsantrasyonu ile kontrol edilen glikasyona bağlı olabileceği de belirtilmiş (90).

Kumawat ve arkadaşları, mikrovasküler komplikasyonları olan tip 2 diyabetik 150 hasta ile kontrol grubu olarak 150 sağlıklı bireyden oluşan çalışmada; GPx düzeylerini diyabetik hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulmuşlar. Çalışmada bu azalmanın antioksidan proteinler üzerinde hasar verici etki yapabilen protein glikasyonuna bağlı olabileceği belirtilmiş (91).

Çalışmamızda total antioksidan kapasite (TAC) düzeyi açısında gruplar arasında başlangıç ve 6.ay ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. Her grupta takip süresince muhtemelen hastalık progresyonuna bağlı olarak antioksidan parametrelerde düşüş izlense de 3 grupta da sadece TAC 6. ay değerleri başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş göstermiştir. HbA1c 8,5-10 grubunun TAC ile WBC ve HGB değerleri arasında ve HbA1c>10 grubunda da TAC ile MCV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir. Ayrıca HbA1c 8,5-10 grubun TAC ile platelet değerleri arasında ve HbA1c>10 grubunda da TAC ile glukoz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon gözlenmiştir. Her 3 grubunda 6. ay değerlerinde başlangıca göre düşüş göstermesi TAC değerinin oksidatif stresi yansıtmakta daha değerli bir prediktör olduğunu gösterebilir. Çalışmamızda glukoz ile TAC arasında HbA1c>10 grubunda negatif korelasyon bulunması ile eş zamanlı olarak başlangıç ile 6. ay TAC düzeyleri kıyaslandığında en belirgin düşüşün HbA1c>10 grubunda olması TAC değerinin diyabette glisemik kontrolle daha yakın ve değerli prediktör olduğu düşüncemizi destekleyici bir bulgudur. Benzer şekilde glukoz ortalamalarında düşüş en çok, kan şekeri regülasyonu kötü olan grupta (HbA1c>10) grupta izlenmesi muhtemelen en yoğun tedavinin ve yaşam tarzı değişikliği önerilerinin bu gruba yapılmış olmasından kaynaklanabilir. TAC değerindeki bu düşüş ayrıca diyabet süresinin ilerlemesi ile komplikasyonlara giden sürecinde öncülü olabilir. Aslan ve arkadaşlarının(92) çalışmasında diyabetik nefropatili hasta grubunun TAC düzeylerini sağlıklı kontrol grubu düzeylerine göre anlamlı derecede düşük bulunmuşken nefropatisi olmayan hasta grubunun TAC düzeyleri kontrol grubunun TAC düzeylerine göre düşük olmakla birlikte istatistiksel bir anlamlılık bulunmaması bu düşüncemizi destekler niteliktedir. Opara ve arkadaşlarının(93) çalışmasında proteinürisi olan grupta TAC değeri daha belirgin olarak düşmesi bir başka açıdan düşüncemizi destekler

niteliktedir. Kreatinin düzeylerinde yükselme DM hastalarında hastalık progresyonuna bağlı olarak beklenmekle birlikte çalışmamızda kan şekeri regülasyonu iyi olan grupta (HbA1c<8,5) yükselme izlenmezken, kan şekeri regülasyonu orta (HbA1c 8,5-10) ve kötü (HbA1c>10) olan grupta kreatinin yükselişi anlamlı olmasa da görüldü. Rahbani-Nobar ve arkadaşları(79), Altınkaynak ve arkadaşları(94) ile Rani ve arkadaşları(95) çalışmamızdaki 6. ay değerlerindeki istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüşe benzer şekilde diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş görmüşler.

Rahbani-Nobar ve arkadaşları tip 2 diyabetik 125 hasta ile kontrol grubu olarak 120 sağlıklı bireyin yer aldığı çalışmada TAC düzeylerini ölçmüşler ve diyabetik hasta grubunda kontrol grubunda göre TAC düzeylerinde anlamlı düşüklük görmüşler. Antioksidan kapasitesi ile hastaların glisemik kontrolü arasında önemli bir korelasyon olduğunu tespit etmiş ve antioksidan kapasitedeki azalmanın zayıf glisemik kontrol nedeniyle olabileceğini belirtmişler. TAC düzeyleri ile açlık plazma glukozu ve HbA1c değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı ve negatif korelasyon gösteren bir ilişki görülmüş (79).

Aslan ve arkadaşları tip 2 diyabetik nefropatili 36 hasta, nefropatisi olmayan diyabetik 25 hasta ve kontrol grubu olarak sağlıklı 30 bireyin yer aldığı çalışmada diyabetik nefropatisi olan hasta grubunun TAC düzeylerini sağlıklı kontrol grubu düzeylerine göre anlamlı derecede düşük bulmuşlar. Fakat nefropatisi olmayan hasta grubunun TAC düzeylerinde kontrol grubunun TAC düzeylerine göre düşüklük olmakla birlikte istatistiksel bir anlamlılık bulunamamış. Nefropatisi olan hastalardaki artmış oksidatif stresin mikroalbuminüri düzeylerindeki artışa bağlı olabileceği belirtilmiş (92).

Opara ve arkadaşları sadece sülfonilüre kullanan proteinürisi olan tip 2 diyabetik 25 hasta ve proteinürisi olmayan tip 2 diyabetik 25 hasta ile kontrol grubu olarak 20 sağlıklı bireyden oluşan çalışmada; her iki diyabetik grupta lipid peroksidasyonu yüksek bulunsa da sadece proteinürisi olan grup da anlamlı derecede yükselme görmüşler. Her iki diyabetik hasta grubunda da TAC düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuş. TAC düzeylerindeki düşüş proteinürisi olan grupta daha belirginmiş. Bu bulgulardan yola çıkarak Opara ve arkadaşları TAC düzeylerinin lipid peroksidasyonuna göre oksidatif stresin daha belirgin bir belirteci olabileceğini belirtmişler (93).

Altınkaynak ve arkadaşları yeni tanı almış tip 2 diyabetli 50 hasta ve kontrol grubu olarak sağlıklı 30 bireyin dahil olduğu çalışmalarında diyabetik hastalar iki gruba ayrılarak rosiglitazon veya metformin ile 3 aylık tedavi uygulamış. Tedavi öncesinde total hasta grubunun TAC düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuş. Tedavi

öncesinde ve 3 aylık tedavi sonrasında da rosiglitazon grubunun TAC düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuş. Metformin grubunun ise tedavi sonrasında TAC düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Her iki grupta tedavi ile TAC düzeylerinde artış meydana gelmiş ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık sadece metformin grubunda görülmüş. Ayrıca tedavi öncesinde total hasta ve kontrol grubundaki bireylerin biyokimya parametreleri karşılaştırıldığında; total hasta grubunun serum açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Fakat LDL, HDL, trigliserit ile total kolesterol düzeyleri açısından anlamlı fark bulunamamış (94).

Rani ve arkadaşları tip 2 diyabetik 93 hasta ile aynı sayı ve benzer cinsiyet ve yaştan sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu yer aldığı çalışmada TAC düzeylerini ölçmüşler. Diyabetik hasta grubunda kontrol grubunda göre TAC düzeylerinde anlamlı düşüklük görülmüş. Çalışmada TAC düzeylerindeki bu azalmanın lipid peroksidasyon artışı ile kanıtlanan artmış oksidatif strese bağlı olduğunu ve antioksidanlar düzeyinde azalmanın oksidatif stresi yıkıcı etkisini en aza indirgemek için verilen mücadelenin bir yansıması olduğunu belirtmiş (95).

Hatipoglu ve arkadaşları; tip 2 diyabetes mellitusu olan 50 hasta iki gruba randomize ederek 1. gruba metforin ve insülin, glargin 2. gruba metformin ve sitagliptin tedavisi vererek 0. ve 3.ayda TAC düzeyi ölçtükleri çalışmada TAC düzeyleri her iki grupta da artmış olmasına rağmen bu artış metformin+sitagliptin grubunda istatiksel olarak anlamlı iken metformin+insülin glargin grubunda istatiksel olarak anlamlı bulunmamış. Her iki grubun TAC yüzde değişimlerinde ise istatiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamış. Çalışmada her iki grupta TAC düzeyi ile HbA1c, açlık plazma glukozu, vücut kitle indeksi düzeyleri arasında istatiksel olarak anlamlı olmayan negatif korelasyon görülürken LDL, HDL ve total kolesterol ile istatiksel olarak anlamlı olmayan pozitif korelasyon görülmüş. TAC düzeyi ile trigliserit düzeyi arasında istatiksel olarak anlamlı negatif korelasyon görülmüş (96).

Çalışmamızda grupların başlangıç ve 6.ay ejeksiyon fraksiyonu sol ventrikül end. diyastolik kalınlık ve asendan aorta çapı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemesine rağmen ejeksiyon fraksiyonu(EF), Sol Ventrikül End Diastolik Kalınlık(SVEDK) ve asendan aorta çapı başlangıç ve 6.ay değerleri karşılaştırıldığında sadece asendan aorta çapının 6. ay değerleri başlangıç değerlerine göre 3 grupta da istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir. Diyabet takibinde ekokardiyografik parametreler içerisinde asendan aorta çapının EF ve SVEDK göre aterosklerozu daha iyi yansıttığı

kanaatindeyiz. Yine buradan yola çıkarak diyabetik bireylerin tanı anından itibaren kan şekeri regülasyonu iyi olsa da kardiyovaskuler komplikasyonlar açısından sıkı takibinin doğru olacağı bir kez daha ortaya konmuştur. Grupların SOD, GPx ve TAC başlangıç-6.ay fark değerleri ile ejeksiyon fraksiyonu sol ventrikül end. diastolik kalınlık ve asendan aorta çapı başlangıç-6.ay fark değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olmamasının takip süresinin kısalığına işaret ediyor olabilmekle birlikte daha uzun takip süreli çalışmalar ile bu durum netliğe kavuşacaktır. Fakat TAC ve asendan aorta çap 6. ay değerleri başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermesi oksidatif stres ateroskleroz ilişkisini göstermede birbirleri ile daha yakın korelasyon içinde olduklarını düşündürmektedir. TAC ve asendan aorta çap değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı değişikliklerin en belirgin olarak HbA1c>10 grubunda olması ve glukoz ile TAC arasında HbA1c>10 grubunda negatif korelasyon bulunması diyabet ve ateroksleroz ilişkisini gösterilmesinde TAC değerinin güçlü bir prediktör olduğu kanaatindeyiz. Glukoz regülasyonu kötü olan grupta, 6 aylık takipte glukoz değişimi ile antioksidan parametrelerin ilişkisi, kan şekeri regülasyonun oksidatif streste rolü olduğuna işaret etmektedir. Kolesterol ve LDL değerleri glukoz regülasyonu iyi (HbA1c <8,5) olan grupta, diğer 2 gruba göre daha düşüktü. Her 3 grupta; özellikle glukoz regülasyonu orta (HbA1c 8,5-10) ve kötü (HbA1c>10) olan grupta kolesterol ve LDL düşüşleri daha belirgindi. Bu durumun açıklaması bu 2 grupta glukoz düşürücü tedavi ve yaşam tarzı değişikliğinin daha yoğun yapılmasına bağlı olabilir. Bu kanaatimizle uyumlu olarak Aslan ve arkadaşlarının(92) ve Opara ve arkadaşlarının(93) çalışmalarında TAC değerinin düşüşü ateroskleroz açısından daha değerli görülmüş. Demirbağ ve arkadaşları(97) çalışmalarında plazma TAK seviyeleri ateroskleroz arasında daha yakın ilişki olduğu belirmişler.

Demirbağ ve arkadaşları tarafından koroner endearterektomi uygulanan 30 hasta ve 30 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunda plazma total antioksidan kapasite(TAK) ve total oksidan seviye(TOS) değerleri değerlendirmişler. Plazma TAK ve TOS değerleri hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük ve doku TAK seviyesi ise plazmaya göre anlamlı derecede düşük iken total oksidan seviye ise plazmada dokuya göre belirgin derecede yüksek bulunmuş. Çalışmada doku oksidatif stres ve antioksidan kapasiteden ziyade plazma TAK seviyeleri ateroskleroz ile ilişki olduğu belirtilmiş (97).

Diyabetik hastalarda bizim çalışmamızda kullandığımız antioksidan parametrelerin aksine oksidatif stresi yansıtan moleküllerle de çalışmalar yapılmıştır. Vicentini ve arkadaşları 37 tip diyabet hastası ve 25 diyabeti olmayan sağlıklı bireyin yer aldığı çalışmada oksidatif

stres, diyabetik nefropati ilişkisini araştırmışlar. Çalışmada oksidatif stres parametresi olarak plazma malondialdehit(MDA), serum protein karbonil(PCO) kullanmışlar. Çalışmada MDA diyabetik grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuş. PCO kontrol grubuna göre 3.3 kat yüksek bulunmuş. MDA ve PCO, HbA1c ile güçlü pozitif korelasyonu olduğu görülmüş. Diyabetik grup ile kontrol grubu arasında kreatinin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamış (98).

Bikkada ve arakadaşları 40 tip 2 diyabetik hasta ile 40 sağlık bireyden oluşan kontrol grubu yer aldığı çalışmada; GPx, SOD, serum lipid peroksidasyon(MDA) düzeyleri ve kardiyovasküler olayları inceledikleri çalışmada GPx aktivitesinin kardiyovasküler olaylar açısından güçlü bir prediktör olduğunu belirtmişlerdir (99).

İnci ve arkadaşları diyabetik 109 hasta ve kontrol grubu olarak 32 sağlıklı bireyin yer aldığı çalışmada; diyabetik nefropatide oksidatif stres düzeyinde artış ve soluble klotho düzeyleri ile ilişkisini araştırmış ve üriner albümin kreatinin oranına göre hastaları 3 gruba ayırmışlar. S-Klotho, serum kreatinine, kalsiyum, fosfor, 25-hidroksivitamin D3 (25hD) ve parathormon (PTH) ölçümleri için kan örnekleri toplanmış. Oksidatif stresi ölçmek için TOS (Total oksidan durum), TAS (Total antioksidan durum), OSI (Oksidatif stres indeks) ve IMA (İskemi modifiye albümin) parametreleri kullanılmış ve neticede diyabetik nefropatisi olan hastalarda; TOS, TAS ve OSI değerleri anlamlı yüksek saptanmış. S-Klotho düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmış. S-Klotho düzeyi ile OSİ değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon görülmüş. S-Klotho düzeyi ile serum kreatinin düzeyi arasın anlamlı bir korealasyon görülmemiş (100).

Kimura ve arkadaşları tip 2 diyabetik 222 hasta ile kontrol grubu olarak 75 sağlık bireyden oluşan çalışmalarında serum ekstraselüler SOD tayini yaptıkları çalışmada diyabetik hastaların SOD aktivite düzeyleri sağlıklı grubun SOD düzeylerine göre anlamlı derecede yüksek bulmuş. Ayrıca serum SOD aktivitesi ile mikrovasküler ve makrovasküler diyabetik komplikasyonların şiddeti arasında da doğrusal bir ilişki olduğunu tespit etmişler. Çalışmanın yürütücüleri serum SOD aktivitesinin ölçümünün diyabetik vasküler hasarın belirleyicisi olabileceğini belirtmişler. Çalışmada ayrıca SOD düzeyi ile HbA1c (%), kreatinin, total kolesterol ve trigliserit düzeyleri arasında istaiksel olarak anlamlı olmayan pozitif korelesyon mevcut iken HDL ve vücut kitle(VKİ) ile istatiksel olarak anlamlı olmayan negatif korelasyon görülmüş (101).

Colak ve arkadaşları kardiyovasküler komplikasyonu olan diyabetik 69 hasta, herhangi bir komplikasyonu olmayan diyabetik 48 hasta ve kontrol grubu olarak da 42 sağlıklı bireyin dahil edildiği çalışmada GPx, SOD, total antioksidan status(TAS) ve

glutatyon redüktaz(GR) düzeylerini ölçmüşler. Kardiyovasküler komplikasyonu olan diyabetik hastaların SOD, TOS, GRve GPx aktivite düzeyleri hem sağlıklı grubunun SOD, TOS, GRve ve GPx düzeylerine hem de herhangi bir komplikasyonu olmayan diyabetik hasta grubunun SOD, TOS, GR ve GPx düzeylerine göre anlamlı derecede görülmüş. Herhangi bir komplikasyonu olmayan diyabetik hasta grubunun GPx düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük izlenmiş. SOD düzeyleri ile glukoz konsantrasyonu arasında pozitif ve anlamlı korelasyon bulunmuş. GPx düzeyleri ile glukoz konsantrasyonu arasında ise negatif ve anlamlı korelasyon görülmüş (102).

Marcos ve arkadaşları çalışmalarına diyabetik ve hipertansif 54 hasta, hipertansiyonu olmayan diyabetik 16 hasta, diyabetik olmayan hipertansif 185 hasta ve kontrol grubu ise diyabeti ile hipertansiyonu olmayan 52 kişiden oluşan toplam 307 kişi dahil ettikleri çalışma 24 ay boyunca sürüp SOD düzeyi ile D'Agostino skalası ve Framingham çalışması ile kardiyovasküler risk tayini yapılmışlar. Ayrıca karotis İnterna media kalınlığının değerlendirilmesi(C-IMT), ambulatuvar arteryal sertlik indeksi (AASI) ve kan basıncı takipleri de yapılmış. SOD düzeyi ile karotis İnterna media kalınlığının değerlendirilmesi (C-IMT), ambulatuvar arteryal sertlik indeksi (AASI), kardiyovasküler risk değerlendirilmesi ve kan basıncı ölçümleri ile ters korelasyon göstermiş. SOD düzeyi ile HDL değeri arasında negatif korelasyon görülürken trigliserid düzeyi ile pozitif korelasyon görüldüğü belirtilmiş (103).

Likidlilid ve arkadaşları çalışmalarında açlık plazma glukozu 180 ve üzerinde olan kötü glisemik kontrolü olan tip 2 diyabetik 19 hasta, açlık plazma glukozu 180'nin altında olan iyi glisemik kontrolü tip 2 diyabetik 26 hasta, koroner kalp hastalığı olan tip 2 diyabetik 20 hasta ve kontrol grubu olarak sağlıklı 20 birey yer almış. SOD düzeyi kötü glisemik kontrolü tip 2 diyabet hastaları ile koroner kalp hastalığı olan tip 2 diyabet hastalarında ve iyi glisemik kontroli olan diyabet hastalarında ve kontrol grubu göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş. SOD düzeyi kötü glisemik kontrolü tip 2 diyabet hastaları ile koroner kalp hastalığı olan tip 2 diyabet hastalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamış. GPx, düzeyi kötü glisemik kontrolü tip 2 diyabet hastaları ile koroner kalp hastalığı olan tip 2 diyabet hastalarında kontrol grubu göre anlamlı derecede yüksek görülmüş. Fakat iyi glisemik kontroli olan diyabetik hastalar ile anlamlı fark bulunamamış (104).

Çalışmamızın bazı limitasyonları bulunmaktadır. Birinci olarak, çalışmamızda vaka sayısı göreceli olarak az idi. Bunun en önemli nedeni sıkı dışlanma kriterlerimizden kaynaklanmaktadır. Çok sayıda hasta hipertansiyon, kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı ve prolaktinoma gibi eşlik eden komorbiditelerden dolayı çalışmadan dışlandı. Öte yandan, poliklinik takiplerine düzenli olarak riayet etmeyen ya da laboratuar incelemelerinde herhangi bir nedenden dolayı eksiklik olan bireylerde çalışma dışı bırakıldı. İkinci limitasyon olarak takip süresi kısalığı gösterilebilir. Daha uzun takip süresinin sonuçlarımızın anlamlılığı üzerine etkisi olacağını düşünmekteyiz. Bu çalışma Türk populasyonu üzerinde yapılmış olup genetik faktörlerin yanı sıra diyet ya da yaşam tarzı gibi çevresel faktörlerinde etkisi olabileceğinden dolayı çalışmamızın sonuçları diğer popülasyonlara genellenmesi doğru olmayabilir. Son olarak yaşam tarzı değişiklikleri ya da medikal tedavinin çalışmamızın primer parametreleri olan SOD, GPx ve TAC düzeyleri üzerine etkisi olabilir. Gelecekte bireylerin diyetsel alışkanlıkları ve fiziksel aktivitelerinin de dikkate alındığı bir çalışma planlanlanması daha anlamlı sonuçlar ortaya koymaya yardımcı olabilecektir.

Netice olarak, çalışmamızda kan şekeri regülasyonu iyi, orta ve kötü olan grupların hepsinde antioksidan parametrelerin birbirleriyle sıkı korelasyonu bu moleküllerin oksidatif strese karşı birlikte rol aldığının kanıtı olmasının yanında TAC'ın oksidatif stresi ve hastalık hastalık progresyonuna yansıtmakta süperoksit dismutaz(SOD) ve glutatyon peroksidaz(GPx) göre daha değerli olduğu ve ekokardiyografik parametrelerden asendan aorta çapının aterosklerozu erken evrede göstermede ejeksiyon fraksiyonu(EF) ve sol ventrikül end. diastolik kalınlık (SVEDK) gibi parametrelerden daha güvenilir olduğu sonucuna varılmış fakat SOD, GPx, TAC, EF, SVEDK ve asendan aorta çapı gibi parametrelerde anlamlı sonuç izlenmemiştir. Daha geniş ölçekli ve daha uzun takip süreli çalışmalarla daha anlamlı bir sonuca varacağımızı düşünmekteyiz.

5. KAYNAKLAR

1) Prof. Dr. İlhan Satman (Çalışma grubu adına) Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması). 13 Ekim 2010
2) Hansson, G. K. (2005). Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N. Engl. J. Med. 352, 1685–1695. doi: 10. 1056/NEJMra043430
3) Townsend, N., Nichols, M., Scarborough, P., and Rayner, M. (2015). Cardiovascular disease in Europe 2015: epidemiological update. Eur. Heart J. 36, 2673–2674 doi: 10. 1093/eurheartj/ehv428
4) Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Interventional trial. Diabetes Care 1993; 16: 434-444
5) Özcan O., Erdal H., Çakırca G., Yönden Z.. Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri.Journal of Clinical and Experimental Investigations 2015; 6 (3): 331-336
6) Altan N., Dinçel A.S., Koca C.. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry - Turk J Biochem] 2006; 31 (2); 51–56.
7) Ullah A., Khan A, Khan İ.. Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. Saudi Pharmaceutical Journal volume 24, Issue 5, Pages 507-626 (September 2016)
8) The History of Diabetes Mellitus Ritu Lakhtakia, Sultan Qaboos University Med J, August 2013, Vol. 13, Iss. 3, pp. 368-370,
9) World Health Organization, Global report on diabetes;2016
10) Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo (editors-in chief). Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th Edition. Mc Graw Hall, 2008
11) Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood, David E. Bruns (editors). Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry
12) American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017
13) İnternational Diabetes Federation; Europe Atlas
14) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2017
15) WHO. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation Geneva. 1999

16) Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo (editors-in chief). Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th Edition. Mc Graw Hall, 2008
17) Gül Avşar M., Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalar ve Nondiyabetik Obez Bireylerde Nefropati Değerlendirmesinde Mikroalbuminüri ve Haptoglobinürinin Rollerinin Karşılaştırılması, Tıpta Uzmanlık Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul 2018
18) Kılıçarslan G., Deneysel Diyabet Dluşturulmuş Sıçanlarda Quercetin'in Antioksidan Sistem ve Bazı Kan Parametreleri Üzerine Etkisi, Doktora Tezi, Selçuk Ünıversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
19) Porte D, 1991. β-Cells in type II diabetes mellitus. Diabetes, 40, 166-80.
20) Guillen C, Navarro P, Robledo M, at al., 2006. Differential mitogenic signaling in ınsulin receptordeficient fetal pancreatic β-Cells. Endocrinology, 147(4), 1959-68.
21) Oğuz A., Gestasyonel Diyabet, KSU Tıp Fak Der 2016;11(1):26- 29
22) Beers MH, Berkow R, 2002. The Merck Manual Of Diagnosis and Therapy. 17.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, s. 165-85, 344-5, 2041-5
23) Uludağ M.O., Diyabete Bağlı İkincil Hastalıklar (komplikasyonlar),Mised Sayı 23 - 24 Mayıs 2010
24) Defronzo R. A., Ferrannini E., Keen H., Zimmet P. (editors-in chief). International Textbook of Diabetes Mellitus. 3rd Edition. Vol. 1. John Wiley and Sons, Ltd., England 2005
25) Aydın K., Gürlek A., Diyabetin Mikrovasküler ve Makrovasküler Komplikasyonlarında Biyobelirteçlerin Yeri, İç Hastalıkları Dergisi 2013; 20: 65-72
26) Terzi M., Cengiz N., Onar M.K., Diyabetik Nöropati, O.M.Ü. Tıp Dergisi21(1): 39–49, 2004
27) Atasoy A., Atay A., Ahbab S., Hanedar M., Yenigün M., Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 16-9
28) Gábor L. Kovács. Diabetic Nephropathy. The Journal of The International Federation of Clinical Chemistry And Laboratory Medicine. eJIFCC 20/01 2009.
29) Barry M. Brenner. Brenner Rector's the Kidney. 7th Edition. Vol 2. Saunders, 2004.
30) Van Dijk C, Beri T. Pathogenesis of diabetic nephropathy. RevEndocr Metab Disord 2004;5: 237-48.
31) Satman İ, Büyüköztürk K, Atamer T, Dilmener M, Erzengin F, Kaysı A, Ökten A,İç Hastalıkları Cilt1, Nobel Tıp Kitapevleri 2007; s508-510, s554-558

32) Karakuş A, Tip 2 Diyabetli Hastalarda 25(OH)D Vitamini Düzeylerinin İnflamasyon ve Ateroskleroz Belirteçleri ile İlişkisi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir 2011
33) Williams G,Pickup John C. Handbook of Diabetes Mellitus. Third Edition. Published by Blackwell, 2004; s:185-195
34) Tekeşin A., Doğan B., Yağız O., Polat H., Tip 2 Diyabetli Hastalarda Serebrovasküler Hastalık ileHBA1C Seviyeleri Arasındaki Korelasyon, İstanbul Med J 2014; 15: 40-2
35) Burcfield CM, Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Chiu D. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence: the Honolulu Heart Program. Stroke 1994; 25: 951-7.
36) Ünal E., Akan O., Üçler S., Diyabet ve Nörolojik Hastalıklar, Okmeydanı Tıp Dergisi 31(Ek sayı):45-51, 2015
37) Idris I, Thomson GA, Sharma JC. Diabetes mellitus andstroke. Int J Clin Pract 2006;60(1):48-56
38) Merel JA, Biessels GJ. Diabetes, hyperglycaemia, andacuteischaemic stroke, Lancet Neurol 2012;11: 261-271
39) Bozoğlan O., Diyabetes Mellitus ve Periferik Arter Hastalığı, KSU Tıp Fak Der 2015; 10(2):64-67
40) Paromita King, Ian Peacock, Richard Donnelly, The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): Clinical and Therapeutic İmplications For Type 2 Diabetes, Br J Clin Pharmacol. 1999 Nov;48(5):643-8.
41) Cerami C, Founds H, Nicholl I, Mitsuhashi T, Giordano D, Vanpatten S, Lee A, Al-Abed Y, Vlassara H, Bucala R, Cerami A, Tobacco Smoke İs A Source Of Toxic Reactive Glycation Pproducts, Proc Natl Acad Sci U S A. 1997 Dec 9;94(25):13915-20.
42) Baynes JW, Thorpe SR, Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm, Diabetes. 1999 Jan;48(1):1-9.
43) Heart Protection Study Colloborative Group, Effects On 11-Year Mortality And Morbidity Of Lowering LDL Cholesterol With Simvastatin For About 5 Years İn 20 536 High-Risk İndividuals: A Randomised Controlled Trial, Lancet. 2011 Dec 10; 378(9808): 2013–2020.
44) Sökmen A., Sökmen G., Diyabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Hastalıklar, KSU Tıp Fak Der 2015; 10(2):58-63

45) Daniel Lorber, Importance Of Cardiovascular Disease Risk Management İn Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2014:7 169–183

46) Tanrıverdi B., Tetik Ş.Ş., Aterosklerozun Patofizyolojisi ve Risk Faktörleri, Marmara Pharmaceutical Journal 21: 1-9, 2017,

47) Keskin Ö., Balcı B, Diabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Komplikasyonlar, Kafkas J Med Sci 2011; 1(2):81–85

48) Katakami N., Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus, Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, Volume 25 (2018) Issue 1 Pages 27-39

49) 1) Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Interventional trial. Diabetes Care 1993; 16: 434-444

50) Yüksel S., Tip 2 Diyabetes Mellitus'lu Hastalarda Yağ Dokusundan Salınan Adipokinlerin ateroskleroz Gelişimindeki Rolü, (Yüksek Lisans Tezi) Gazi Üniversitesi sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara 2011

51) Steinberg D. atherogenesis in perspective: Hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. nat Med 2002;8: 1211-7.

52) Scheidegger KJ, James RW, Delafontaine P. Differential effects of low density lipoproteins on insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF-1 receptor expression in vascular smooth muscle cells. J Biol Chem. 2000; 275(35): 26864-26869

53) Third report of the national Cholesterol education Program (nCeP) expert Panel on Detection, evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in adults (adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002;106:3143-421.

54) Helgeland a, Hjermann I, Leren P, enger S, Holme I. HDL cholesterol and antihypertensive drugs: the Oslo Study. Br Med J 1978;2: 403.

55) Ayan D., Tip 2 Diyabetes Mellitus'lu Hastalarda Lipoprotein Bağımlı Fosfolipaz A2'nin Ateroskleroz Gelişimindeki Rolü, (Yüksek Lisans Tezi) Gazi Üniversitesi sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara 2010

56) Anderson TJ. Assessment and Treatment of Endothelial Dysfunction in Humans. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 631-638

57) Ross R. Atherosclerosis – An inflammatory Disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-126

58) Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation 2002; 105: 1135

59) Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Nature 2011; 473: 317-325

60) Dokken BB. The Pathophysiology of Cardiovascular Disease and Diabetes: Beyond Blood Pressure and Lipids Diabetes Spectrum 2008; 21: 160–5.

61) Oto A. Diabet ve Koroner Arter Hastalığı: Gelişen Dünyanın Korkunç İkilisi. Türkiye Kardiovasküler Tıp Elektronik Dergisi [serial on the internet] 2007 Nov [cited 2007 Nov 27] (about 3 pages) Avaible from: http://www. turkkardiyovaskulertipe-dergisi.com/?sayfa=sayilar&id=80 Last Access: 16th May 2011.

62) Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Cardiovascular Disease. The Framingham Study. JAMA 1979; 241: 2035–8.

63) Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: Epidemiyology, pathopyhsiology and management. JAMA 2002;287:2570-2586

64) Wagner AM, Rubio M, Llanas O, Perez AP. Diabetes mellitus and cardiovascular disease. Eur J Int Med 2002;13: 15-30

65) Karaca B., Oksidatif Stres ve Kardiyovasküler Hastalıklar, Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı Bitirme Ödevi, Kayseri 2011

66) Özuğur K., Tip 2 Diyabet Tanısı Alan Hastalarda İlk Altı Aylık Tedavinin Oksidatif Stres ve Carbohydrate Deficient Transferrin (CDT) Üzerine etkisi, Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Afyonkarahisar 2007

67) Kashıwagi A., Complications of Diabetes Mellitus andOxidative Stress, JMAJ 44(12): 521–528, 2001

68) Yang X., Li Y., Li Y., Ren X., Zhang X., Hu D., Gao Y., Xing Y., Hongcai Shang, Oxidative Stress-MediatedAtherosclerosis: Mechanisms and Therapies, journalFrontiers in PhysiologyAugust 2017 | Volume 8 | Article 600

69) Hamamcıoğlu A.C, Diyabette Oksidatif Stres ve Antioksidanların Rolü, Türk Diyab Obez / Turk J Diab Obes / 2017; 1: 7-13

70) Memişoğulları R, Diyabette Serbest Radikallerin Rolü ve Antioksidanların Etkisi, Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2005; 3: 30-39

71) Catalá A. An overview of lipid peroxidation with emphasis in outer segments of photoreceptors and the chemiluminescence assay. Int J Biochem Cell Biol 2006;38: 1482-1495.

72) Tiwari B.K, Pandey K.B, Abidi A.B, Rizvi S.I, Markers of Oxidative Stress During Diabetes Mellitus, Journal of Biomarkers Volume 2013,Article ID378790,8 pages
73) Karabulut H, Gülay M.Ş, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 2016, 4(1): 50-59
74) Ceballos, P.I., Trivier, J.M., Nıcole, A. Age- Correlated modification of copper –zinc superoxide dismutase and glutationic related enzyme activities in human erytrocytes. Clinical Chemistry 38-66, 1992.
75) Kılınçarslan G, Deneysel Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlarda Quercetin'in Anioksidan Sistem ve Bazı Karaciğer Enzimleri Üzerine Etkisi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Konya 2015
76) Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Diabetes mellitus, hypertension and cardiovascular diseases: which role for oxidative stress? Metabolism. 1995; 44: 363–368.
77) West IC. Radicals and oxidative stress in diabetes. Diabet Med. 2000; 17(3): 17171–17180.
78) Memisogullari R, Taysi S, Bakan E, Capoglu I: Antioxidant Status and Lipid Peroxidation in Type II Diabetes Mellitus. Cell Biochem Func. 21: 291-296, 2003.
79) Türkalp I, Şahinoğlu S, Özkazancı D, Diabetes Mellituslu Olgularda Total Antioksidan Status ve Süperoksid Dismutaz Düzeyleri, Kartal Eğitim ve Araşltırma Hastanesi Tıp Dergisi, Cilt XIV : 1 , 2003
80) Nobar M, Pour A, Nobar M, Beıg F, Mırhashemi S. Total antioxidant capacity, süperoxide dismutase and glutathion peroxidase in diabetic patients. Medical Journal of Islamic Academy of Sciences 1999;12(4), 109–114.
81) Abou-Seif MA, Youssef AA. Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients, Clinica Chimica Acta Volume 346, Issue 2, 16 August 2004, Pages 161-170
82) Halifeoğlu İ, Karataş F, Çolak R, Canatan H, Telo S, Tip 2 Diyabetik Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Oksidan ve Antioksidan Durum, Fırat Tıp Dergisi 2005;10(3): 117-122
83) Aouacheri O, Saka S, Krim M, Messaadia A, Maidi I. The investigation of the oxidative stress-related parameters in type 2 diabetes mellitus. Can J Diabetes. 2015 Feb;39(1):44-9.
84) Moussa S.A. Oxidative Stress In Diabetes Mellitus ROMANIAN J. BIOPHYS. 2008;18(3): 225–236.

85) Komosin´ska-Vassev K, Olczyk K, Olczyk P, Winsz-Szczotka K. Effects of metabolic control and vascular complications on indices of oxidative stress in type 2 diabetic patients. Diabetes Research and Clinical Practice 68 (2005) 207–216
86) Soliman G, Blood lipid peroxidation (superoxide dismutase, malondialdehyde, glutathione) levels in Egyptian type 2 diabetic patients, Singapore Med J 2008; 49(2) : 129
87) Palanduz S, Ademoglu E, Gokkusu C, Tamer S. Res Commun Mol pathol pharmocol 2001; 109 (56): 309-318.
88) Seghrouchni I, Drai J, Bannier E, Riviere J, Calmard P, Garcia I, Orgiazzi J, Revol A. Oxidative stress parameters in type I, type II and insulin-treated type 2 diabetes mellitus; insulin treatment efficiency. Clin Chim Acta. 2002; 321: 89–96.
89) Zitouni K, Nourooz-Zadeh J, Harry D, Kerry SM, Betteridge DJ, Cappuccio FP, Earle KA. Race-specific differences in antioxidant enzyme activity in patients with type 2 diabetes: a potential association with the risk of developing nephropathy, Diabetes Care 2005 Jul; 28(7): 1698-1703.
90) Gawlik K, Naskalski JW, Fedak D, Pawlica-Gosiewska D, Grudzień U, Dumnicka P, Małecki MT, Solnica B. Markers of Antioxidant Defense in Patients with Type 2 Diabetes. Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2016 (2016), Article ID 2352361, 6 pages
91) Kumawat M, Pahwa M.B, Gahlaut V.S, Singh N, Status of Antioxidant Enzymes and Lipid Peroxidation in Type 2 Diabetes Mellitus with Micro Vascular Complications, The Open Endocrinology Journal, 2009, 3, 12-15
92) Aslan M, Sabuncu T, Kocyigit A, Celik H, Selek S. Relationship between total oxidant status and severity of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2007;17(10):734– 40.
93) Emmanuel C. Opara, Eman Abdel-Rahman, Sohair Soliman, Wahiba A. Kamel, Samia Souka, James E. Lowe, Salah Abdel-Aleem, Depletion of total antioxidant capacity in type 2 diabetes, Metabolism. 1999 Nov;48(11):1414-7.
94) Altınkaynak Ş.E, Tip 2 Diabetes Mellitus'lu Hastalarda Rosiglitazon veya Metformin Tedavisinin Leptin, Total Antioksidan Kapasite, Süperoksit Dismutaz, Paraoksonaz ve Lipid Peroksidasyonu Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Ana Bilim Dalı, Ankara 2009

95) Rani A.J, S.V Mythili, Study on Total Antioxidant Status in Relation to Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus, Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2014 Mar, Vol-8(3): 108-110

96) Hatipoğlu H, Tip 2 Diyabetes Mellitus Hastalarında Metformin+İnsülin Glargine ile Metformin+Sitagliptin Tedavilerinin Total Oksidadif ve Antioksidadif Durum ile Paraoksonaz ve Arilesteraz Aktivitelerİne Etkilerinin Araştırılması, Harran Ünİversİtesİ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Şanlıurfa 2010

97) Demirbağ R,Rabuş B, Sezen Y,Taşkın A, Kalaycı S, Balkanay M, Koroner arter hastalığında plazma ve doku oksidatif durumu: Oksidatif stres ve koroner arter hastalığı, Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 2010;18(2):79-82

98) Vicentini J, Valentini J, Grotto D, Paniz C, Roehrs M, Brucker N, Charão MF, Moro AM, Tonello R, Moreira AP, Buffon A, Beck M, Garcia SC, Association Among Microalbuminuria and Oxidative Stress Biomarkers in Patients With Type 2 Diabetes, Journal of Investigative Medicine & Volume 59, Number 4, April 2011

99) Bikkad M.D., Sachin D. Somwanshi, Sandeep H. Ghuge, N. S. Nagane, Oxidative Stress in Type II Diabetes Mellitus, Biomedical Research 2014;25 (1):84-87

100) Inci A, Olmaz R, Sarı F, Coban M, Ellidag HY, Sarıkaya M1, Increased oxidative stress in diabetic nephropathy and its relationship with soluble Klotho levels, Hippokratia 2016, 20, 3: 198-203

101) Kimura F., Hasegawa G., Obayashi H., et al. Serum extracellular superoxide dismutase in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2003; 1246- 50.

102) Colak E, Majkić-Singh N, Stanković S, Srecković-Dimitrijević V, Djordjević PB, Lalić K, Lalić N. Parameters of antioxidative defense in type 2 diabetic patients with cardiovascular complications. Annals of Medicine. 2005; 37: 613–620

103) Gómez-Marcos MA, Blázquez-Medela AM, Gamella-Pozuelo L, Recio-Rodriguez JI, García-Ortiz L, Martínez-Salgado C. Serum Superoxide Dismutase Is Associated with Vascular Structure and Function in Hypertensive and Diabetic Patients. Oxid Med Cell Longev. 2016;2016:9124676

104) Likidlilid A, Patchanans N, Peerapatdit T, Sriratanasathavorn C, Lipid Peroxidation and Antioxidant Enzyme Activities in Erythrocytes of Type 2 Diabetic Patients, J Med Assoc Thai. 2010 Jun;93(6):682-93.