T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYONU DEĞERLENDİRMEDE BİR MARKER OLARAK İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN ÖLÇÜMÜ

Dr. EFNAN ÇALIK

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2018

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYONU DEĞERLENDİRMEDE BİR MARKER OLARAK İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN ÖLÇÜMÜ

DR. EFNAN ÇALIK

TEZ DANIŞMANI:

DOÇ. DR. HAYRİYE ESRA ATAOĞLU

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2018

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince; hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, bilgisi, deneyimleri ve sevgisi ile her daim yanımızda olan, kliniğinde çalışmaktan mutluluk duyduğum çok sevgili hocam Doç. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu'na;

Asistanlık eğitimimde kısa bir süre de olsa bilgi ve deneyimlerimden istifade etme fırsatı bulduğum, emekliliklerine şahit olduğumuz çok değerli hocalarımız Prof. Dr. Mustafa Yenigün hocam ve Uzm. Dr. Fuat Şar hocama;

Eğitimimiz boyunca bizlere destek olan; 1. Dahiliye Eğitim Sorumluları Uzm. Dr. Taner Alioğlu, Doç. Dr. Zeynep Karaali'ye, 2. Dahiliye Eğitim Sorumluları Uzm. Dr. Namık Yiğit, Uzm. Dr. Hikmet Feyizoğlu'na, Gastroenteroloji Kliniği Sorumlusu Doç. Dr. Şule Poturoğlu'na, Hematoloji Uzmanı Dr. Mesut Ayer'e, Nefroloji Kliniği'nden Doç. Dr. Sami Uzun, Uzm. Dr. Egemen Cebeci ve diğer Nefroloji uzmanlarına, Romatoloji Uzmanı Dr. Ayşenur Tufan'a, Endokrinoloji uzmanı Doç. Dr. Evrim Çakır'a, tüm uzman abi ve ablalarıma;

Bilimsel yönleriyle her daim yolumuza ışık tutan, güleryüzlü abimiz, Doç. Dr. Süleyman Ahbab hocama;

Tez çalışmamın laboratuvar sürecinde destek olan güleryüzlü biyokimya uzmanları Dr. Ayla Yıldız, Dr. Esma Yücetaş'a ve ekiplerine;

Dört yıl boyunca birlikte uyum içerisinde çalıştığımız, çokça güzel anı paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarıma;

Beraber çalıştığımız hemşire, sekreter, personel ve tüm mesai arkadaşlarıma;

Her zaman her koşulda yanımda olan, sevgilerini ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen canım aileme;

Sonsuz Teşekkürler

Dr. Efnan ÇALIK

2018

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

KISALTMALAR ..... **iv**

TABLO LİSTESİ ..... **vi**

ÖZET ..... **vii**

ABSTRACT ..... **viii**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **2**

2.1. DİYABETES MELLİTUS'UN TANIMI 2

2.2. DİYABETES MELLİTUS'UN EPİDEMİYOLOJİSİ 2

2.3. DİYABETES MELLİTUS'UN TANI KRİTERLERİ 3

2.4. DİYABETES MELLİTUS'UN SINIFLANDIRILMASI 6

2.5. DİYABETES MELLİTUS'UN FİZYOPATOLOJİSİ 8

2.5.1. TİP 1 DİYABETES MELLİTUS 8

2.5.2. TİP 2 DİYABETES MELLİTUS 8

2.5.2.1. İnsülin Direnci ve Tip 2 DM 9

2.5.2.2. İnflamasyon ve Tip 2 DM 10

2.5.2.3. Endotelyal disfonksiyon ve Tip 2 DM 11

2.5.2.4. Oksidatif Stres ve Tip 2 DM 12

2.5.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus 12

2.6. DİYABETES MELLİTUS'UN KOMPLİKASYONLARI 13

2.6.1. MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR 14

2.6.2. MiKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR 15

2.6.2.1. Diyabetik nefropati 16

2.6.2.2. Diyabetik retinopati 17

2.6.2.3. Diyabetik nöropati 17
2.7. DİYABET TEDAVİSİ 18
2.7.1. Glisemik kontrol hedefleri 18
2.7.2. Diyabet Eğitimi 18
2.7.3. Tıbbi Beslenme Tedavisi (TBT) 19
2.7.4. Egzersiz 19
2.7.5. TİP 1 DM TEDAVİSİ 19
2.7.6. TİP 2 DM TEDAVİSİ 19
2.8. ATEROSKLEROZ ve DM 20
2.8.1. Aterosklerotik Risk Faktörleri [84] 21
2.8.2. Ankle Brakial İndeks 22
2.8.3. İskemi modifiye albümin 22
3. GEREÇ VE YÖNTEM 24
3.1. Hasta seçimi ve laboratuvar tetkikleri: 24
3.2. İstatistiksel analiz 25
4. BULGULAR 26
5. TARTIŞMA 30
6. SONUÇ 33
KAYNAKLAR 34
ÖZGEÇMİŞ 43

KISALTMALAR

ABI : Ankle Brakial İndeks

ACB : Albumin Kobalt Bağlama Testi

ADA : Amerikan Diyabet Derneği

APG : Açlık Plazma Glukozu

BAG : Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT : Bozulmuş Glukoz Tolerans

BKI : Beden Kitle İndeksi

CRP : C-Reaktif Protein

DM : Diyabetes Mellitus

DPN : Diyabetik Polinöropati

DPP-4 : Dipeptidil peptidaz-4

DR : Diyabetik Retinopati

eGFR : Estimated Glomeruler Filtrasyon Hızı

GDM : Gestasyonel Diyabetes Mellitus

GLP-1A : Glukagon like peptid-1 agonistleri

GLUT : Glukoz Transporter

HbA1c : Glikolize Hemoglobin

HT : Hipertansiyon

IDF : Uluslararası Diyabet Federasyonu

IL-6 : İnterlökin-6

IMA : İskemi Modifiye Albumin

IRS1 : İnsülin Reseptör Substrat-1

İGÜ : Ileri Glikasyon Ürünleri

KAH **:** Koroner Arter Hastalığı

KVH **:** Kardiyovasküler Hastalık

MCP-1 **:** Monosit kemoatraktan protein-1

NO **:** Nitrik Oksit

NPDR **:** Proliferatif Olmayan Diyabetik Retinopati

OGTT **:** Oral Glukoz Tolerans Testi

PAH **:** Periferik Arter Hastalığı

PAI-1 **:** Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1

PDR **:** Proliferatif Diyabetik Retinopati

SDBY **:** Son Dönem Böbrek Yetmezliği

SVH **:** Serebrovasküler Hastalık

TBT **:** Tıbbi Beslenme Tedavisi

TEMD **:** Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği

TGF-β **:** Transforming Growth Factor-Beta

TNF-α **:** Tümör Nekrotizan Faktör

TxA2 **:** Tromboksan A2

VEGF **:** Vascular Endothelial Growth Factor

WHO **:** Dünya Sağlık Örgütü

SGLT-2 **:** Sodyum Glukoz Ko-Transporter-2

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Diyabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri(*) 4

Tablo 2: Diyabetes Mellitus'un Sınıflandırılması 7

Tablo 3: Hastaların genel özellikleri ve laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi 27

Tablo 4: Çalışma hastalarındaki komplikasyonların dağılımı 27

Tablo 5: Mikroanjiyopatisi olan ve olmayan hastalar arasında parametrelerin karşılaştırılması 28

Tablo 6: Makroanjiyopatisi olan ve olmayan hastalar arasında parametrelerin karşılaştırılması 29

ÖZET

Giriş ve Amaç: Diyabet prevalansının artması ile birlikte, diyabete bağlı komplikasyonların prevelansı da artmaktadır. Komplikasyonları erken tanımak ve tam olarak tedavi etmek için, erken müdahaleler gereklidir, bunları öngördürücü biyolojik belirteçlere ihtiyaç vardır. İskemi modifiye albümin(IMA), iskemik hasarı göstermede son yıllarda kullanılan ve oksidatif stresi gösteren bir marker olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmayla; IMA'nın diyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyonların gelişimini öngördürdürücü, kolay uygulanabilir bir marker olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya etik kurul onayı alındıktan sonra Diyabet ve İç Hastalıkları Polikliniklerine başvuran, ardarda gelen 18 yaş üstü aydınlatılmış onamı alınmış toplam 90 tip 2 diyabetik hasta alındı. Son dönem organ yetmezliği olan, malignitesi olan, steroid tedavisi altına olan, aktif enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Diyabet takibinde rutin istenen tetkiklere ilave olarak alınan kan örneklerinden uygun kit temin edildikten sonra IMA düzeyleri çalışıldı. Normal dağılıma göre iki grubun sayısal verilerini karşılaştırmak için; student t test veya Mann withney u testi kullanıldı. Kategorik değişkenler, ki kare testi ile değerlendirildi. İki sayısal veriyi karşılaştırmak için Pearson Spearman korelasyon testi kullanıldı. $p<0,05$ veya %95 güven aralığı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Makroanjiyopati olan hastalarda; yaş (p:0,010), kreatinin yüksekliği (p:0,001) ve eGFR'de azalma (p:<0,001) istatistiksel açıdan anlamlı olarak ilişkili saptandı. Mikroanjiyopati olan hastalarda; diyabet süresi (p:0,024), HgbA1c yüksekliği (p:0,038) , üre artışı (p:0,029), eGFR'de azalma (p:0,016) ve spot idrarda protein/kreatinin artış oranı (p:0,001) istatistiksel açıdan anlamlı olarak ilişkili saptandı.

Makroanjipati olan ve olmayan hastalar arasında glukoz, HgbA1c yüksekliği, diyabet süresi, BMI, lipid profili, karaciğer enzimleri, IMA ve ABI değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Mikroanjiyopatisi olan ve olmayan hastalar arasında yaş, BMI, lipid profili, karaciğer enzimleri, IMA ve ABI değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Diyabetik hastalarda, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların gelişimi ile IMA düzeyleri arasında ilişki yoktur. IMA'nın diyabette kronik komplikasyonların öngörülmesi için kullanılması uygun değildir, bu molekül muhtemelen akut hadiselerle daha ilişkilidir.

ABSTRACT

Background: With the increasing prevalence of diabetes, the prevalence of complications related to diabetes is increasing. Early intervention is necessary to recognize and treat complications precisely, and predictive biomarkers are needed. Ischemia-modified albumin (IMA) is considered as a marker of oxidative stress in recent years in demonstrating ischemic injury. With this study; We aimed to evaluate whether IMA is an easily applicable marker for predicting the development of macrovascular complications in diabetic patients.

Methods: A total of 90 type 2 diabetic patients who were consecutively admitted to the Diabetes and Internal Diseases outpatient clinics were enrolled in the study. Patients with end-stage organ failure, with malignancy, under steroid treatment, with active infection were excluded from the study. IMA levels were studied after obtaining the appropriate kit from the blood samples taken in addition to the routine examinations required for the follow-up of diabetes. To compare the numerical data of two groups by normal distribution; Student's t test or Mann withney u test was used. Categorical variables were evaluated by chi-square test. Pearson Spearman correlation test was used to compare two numerical data. A p <0.05 or 95% confidence interval was considered statistically significant.

Results: Age (p: 0,010), creatinine elevation (p: 0,001) and decrease in eGFR (p: <0,001) were found statistically significant in patients with macroangiopathy. The duration of diabetes mellitus (p: 0,024), increase in urea (p: 0,029), increase in urea (p: 0,029), decrease in eGFR (p: 0,016) and increase in protein / creatinine in spot urine (p: 0,001) were statistically significant in patients with microangiopathy. It was found to be significantly related.

There was no significant difference between the patients with and without macroangioma in terms of glucose, HgbA1c elevation, duration of diabetes, BMI, lipid profile, IMA, ABI and liver enzymes. No significant difference was found between the patients with and without microangiopathy in terms of age, BMI, lipid profile, IMA, ABI and liver enzymes.

Conclusion: There is no relationship between the development of macrovascular and microvascular complications in diabetic patients and their IMA levels. IMA; it is not suitable for use in predicting chronic complications in diabetes, this molecule is probably more associated with acute events.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu metabolik bir bozukluktur[1]. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, dünyadaki tüm yaş grupları için diyabet prevalansının giderek artacağı ve yakın zamanda büyük bir sayıya ulaşacağı tahmin edilmektedir[2].

Diyabet prevalansının artması ile birlikte, kardiyovasküler hastalıktan ölüm oranlarının artması ve bunun yanında diyabetin diğer komplikasyonlarının artan prevalansı ile ilişkili olarak diyabet, önemli bir halk sağlığı problemi olacaktır[2, 3].

Bu tür anormallikleri erken tanımak ve tedavi etmek için, erken müdahaleler önemlidir ve öngördürücü biyolojik belirteçlere ihtiyaç vardır.

Albumin kanda bol miktarda bulunan, karaciğerde sentezlenen farklı birçok işlevi olan bir proteindir. Kanda ilaçlar, bilirubin, hormon, yağ asitleri, katyonlar (Ca^{+2}, Na^{+2} ve K^{+}) ve diğer ligandları reversibl veya kovalent olarak bağlar. Albumin molekülünün amino ucu (N terminal) özellikle aspartil-alanil-histidil-lizin aminoasit dizisi kobalt (Co^{+2}), nikel (Ni^{+2}), bakır (Cu^{+2}) gibi geçişli metal iyonlarının primer bağlanma yeridir. Serbest radikal hasarı, enerji bağlı membran harabiyeti, serbest demir ve bakıra maruz kalma, asidoz ve hipoksi gibi durumlarda albuminin N terminal ucu modifiye olur ve Co^{+2}, Ni^{+2}, Cu^{+2} gibi geçişli metalleri bağlama kapasitesi azalır. Albuminin bu modifiye şekli iskemi modifiye albumin (IMA) olarak adlandırılır ve spektrofotometrik olarak albumin kobalt bağlama testi (ACB) ile ölçülür[4].

İskemi modifiye albumin ile ilgili non diyabetik ve diyabetik hastalarda yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur. İskemi modifiye albümin iskemik hasarı göstermede son yıllarda kullanılan ve oksidatif stresi gösteren bir marker olarak kabul edilmektedir[3, 5].

Bu çalışmada; IMA'nın diyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyonların gelişimini öngördürdürücü kolay uygulanabilir bir marker olup olmadığının değerlendirilmesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS'UN TANIMI

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu metabolik bir bozukluktur[1].

Diyabetes mellituslu hastalarda doku ve organlarda fonksiyonel ve biyokimyasal çok sayıda değişiklik olur. Akut komplikasyonlar bazen yaşamı tehdit edecek düzeyde olabilir. Ancak bugün esas problem, uzun dönemde küçük ve büyük damar hastalıklarına bağlı gelişen organ disfonksiyonlarıdır. Bunlar mikrovasküler (nefropati, retinopati, nöropati) ve makrovasküler (miyokard infarktüsü, inme, periferik arter hastalığı) komplikasyonlar olarak iki ana gruba ayrılır. Bu komplikasyonların ilerlemesi, erken evrede iyi glukoz regülasyonu ile engellenebilir[6].

2.2. DİYABETES MELLİTUS'UN EPİDEMİYOLOJİSİ

Diyabet tüm dünyada birçok insanı etkileyen ve her geçen gün etkisinin daha da arttığı gösterilmiş önemli bir sağlık problemidir. Fiziksel inaktivite ve obezite insidansinin artması, nüfusun genişlemesi, yaşlanma ve kentleşmeye paralel olarak diyabetli birey sayısı giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, yetişkinler arasında Tip 2 DM'nin genel yaygınlığının 1980'de % 4,7'den 2014'te % 8,5'e yükseldiği görülmektedir[7]. Yine Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, dünyadaki tüm yaş grupları için diyabet prevalansı 2000 yılında % 2.8 iken 2030 yılında % 4.4 olacağı tahmin edilmektedir. Bununla birlikte diyabetli kişilerin toplam sayısının 2000 yılında 171 milyondan 2030'da 366 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir[2]. Bu yıllar arasında beklenen nüfus artışının çoğunun, kentsel alanlarda yoğunlaşacağı düşünülmektedir[3].

Dünya genelinde diyabet prevalansındaki en önemli demografik değişim, 65 yaşın üzerindeki insanların oranındaki artış gibi görünmektedir. Diyabet prevalansının artması ile birlikte, kaçınılmaz olarak kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranları ve diyabetin diğer komplikasyonlarının prevalansında artış ortaya çıkacaktır[2].

Hızlı ekonomik büyümenin ardından, yaşam beklentisindeki artış ve yaşam tarzındaki değişimler nedeniyle diyabet dünyada olduğu gibi Türkiye'de de önemli halk sağlığı sorunlarından biri haline gelmektedir[8,9]. Türkiye'deki sağlık otoriteleri, sağlık programlarını planlamak ve önceliklendirmek için diyabetin epidemiyolojisi ve etkisi hakkında sağlam bilgilere ihtiyaç duymaktadır.

TURDEP-II(2010), Türkiye'de diyabetin epidemiyolojik eğilimlerini ve halk sağlığı etkilerini kapsamlı ve güncel bir şekilde gözden geçirmiştir. Araştırma, diyabet prevalansının son yıllarda büyük ölçüde arttığını ve salgın seviyelerine ulaştığını göstermektedir. Türkiye'de 6,5 milyon insanın diyabet olduğu ve bunların neredeyse yarısının bunun farkında olmadığı tahmin ediliyor. Bir başka 14,5 milyon insan, bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı ile prediyabet evresindedir. TURDEP-I (1997) ile kıyaslandığında diyabet %90, bozulmuş glukoz toleransı %110 oranında artış göstermiştir. Tüm bu sonuçlar, diyabetin önlenmesini amaçlayan ulusal stratejilerin geliştirilmesine ve komplikasyonları önlemek için hastalığın etkin bir şekilde yönetilmesine ilişkin olarak acil ihtiyaçların altını çizmektedir[10].

2.3. DİYABETES MELLİTUS'UN TANI KRİTERLERİ

Diyabet klinik olarak ortaya çıkana kadar bazı evrelerden geçer. İlk dönem normal glukoz seviyelerinin sağlanabildiği, oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldığında anormal yanıtın tespit edildiği evredir. Bu evreyi bozulmuş açlık glukozu veya OGTT ile bozulmuş glukoz toleransı görülen evre izler. Diyabet geliştiğinde ise açlık hiperglisemisi ve/veya glukoz tolerans bozukluğu görülebilir.

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) 2006 ve 2011'de Diyabetes Mellitus tanısı için kriterler oluşturmuştur. Aşağıda belirtilen ADA kriterlerinden bir tanesinin varlığı Diyabetes Mellitus tanısı için yeterlidir.

Bu kriterler:

a. Açlık plazma glukoz düzeyinin 126 mg/dl ve üzerinde saptanması,

b. İkinci saat tokluk plazma glukozunun 200 mg/dl ve üzeri değerlerde saptanması,

c. Diyabetes Mellitus semptomları ile birlikte olan ve rastgele alınan kanda plazma glukoz değerlerinin 200 mg/dl ve üzeri değerlere sahip olması[11].

Diyabetin gelişiminde; insülin direnci uzun yıllar öncesinden başlayarak tabloya hakim olmakta ve sessiz seyretmektedir. Ayrıca epidemiyolojik çalışmalarda, düşük seviyelerdeki karbonhidrat intoleranslarının bile vasküler komplikasyon gelişimi ile ilişkili olduğu ve bu durumun çoğunlukla diyabete ilerlediği gösterilmiştir[12]. Bu sebeple hiperglisemisi olup bu kriterleri tam olarak karşılamayan bireyler de, ayrıca tanımlanmıştır.(tablo1)

Tablo 1: Diyabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri(*)[13]

	Aşikar DM	**İzole BAG**	**İzole BGT**	**BAG + BGT**	**DM Riski Yüksek**
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları				
A1C(**)	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-47 mmol/mol)

(*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile ’mg/dl’ olarak ölçülür. ’Aşikar DM’ tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken ’İzole BAG’, ’İzole BGT’ ve ’BAG + BGT’ için her iki kriterin bulunması şarttır.

(**)Standardize metotlarla ölçülmelidir. DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

Standardizasyonundaki sorunlar ve tanı eşiğindeki belirsizlik nedeniyle, glikozillenmiş hemoglobin A1c(HbA1c: A1C)’nin diyabet tanı aracı olarak kullanılması uzun yıllar önerilmemiştir.

Dünya Sağlık Örgütü, 2011 yılında yayımladığı Konsültasyon Raporu'nda, güvenilir bir yöntemin kullanılması ve uluslararası referans değerlerine göre düzenli olarak standardize edilmesi koşulu ile A1C'nin tanı testi olarak kullanılmasını önermiştir[14].

Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi, diyabet tanısı için A1C kesim noktasını %6.5 (48 mmol/mol) olarak belirlemiştir. Ayrıca, A1C %5.7-6.4 (39-47 mmol/mol) aralığında bulunan bireylerin diyabet açısından yüksek riskli olduklarını ve koruma programlarına alınmaları gerektiğini bildirmiştir.

Diyabet prevalansının artması ve önemli bir halk sağlığı problemi olacak olması[3] göz önünde bulundurulunca diyabet gelişimi için yüksek riskli grupların taranması ve erken tanı konulması daha fazla önem kazanmaktadır.

Diyabet açısından riski yüksek bireyler[1] :

1. Ülkemizde 40 yaş üzeri toplumun %10'dan fazlasında diyabet bulunduğu için kilosu ne olursa olsun, 40 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır.

2. BKI ≥25 kg/m² olan asemptomatik kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık (örneğin yılda bir kez) diyabet yönünden araştırılmaları gerekir.

- Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler
- Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
- Makrozomik (doğum tartısı 4.5 kg veya üzerinde olan) bebek doğuran veya daha önce gestasyonel DM tanısı almış kadınlar
- Hipertansif bireyler (kan basıncı ≥140/90 mmHg)
- Dislipidemikler (HDL-kolesterol <35 mg/dl veya trigliserid ≥250 mg/dl)
- Polikistik over sendromu olan kadınlar
- İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler
- Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
- Düşük doğum tartılı doğan kişiler
- Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler

- Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
- Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler
- Solid organ (özellikle renal) transplantasyonu yapılmış hastalar
- Uzun süreli kortikosteroid ya da antiretroviral ilaç kullanan hastalar

3. Daha önce prediyabet (bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı) saptanan bireylerde yılda bir kez diyabet taraması yapılmalıdır.

4. Daha önce gestasyonel DM tanısı almış kadınlarda üç yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır.

2.4. DİYABETES MELLİTUS'UN SINIFLANDIRILMASI

Diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) primer; spesifik diyabet tipleri ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir. Uzmanlara göre, hem tip 1 hem de tip 2 diyabette çok sayıda genetik ve çevresel faktöre bağlı β-hücre hacmi ve fonksiyonu azalır. Ancak Tip 1 ve tip 2 diyabetin klinik başlangıç şekilleri ve bu hastalıkların ilerleme süreçleri birbirinden farklı seyretmektedir.

Tablo 2: Diyabetes Mellitus'un Sınıflandırılması[1]

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır)

II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)

III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)

IV. Diğer spesifik diyabet tipleri

A) β -hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)

- 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1)
- 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)
- 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3)
- 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)
- 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5)
- 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)
- 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)
- 9. Kromozom, CEL (MODY8)
- 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)
- 11. Kromozom, INS (MODY10)
- 8. Kromozom, BLK (MODY11)
- Mitokondriyal DNA
- 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)
- 11. Kromozom, KJN11 (MODY13)
- 3. Kromozom, APLL1 (MODY14)
- Diğerleri

B)İnsülinin etkisindeki genetik defektler

- Leprechaunism
- Lipoatrofik diyabet
- Rabson-Mendenhall sendromu
- Tip A insülin direnci
- Diğerleri

C)Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları

- Fibrokalkulöz pankreatopati
- Hemokromatoz
- Kistik fibroz
- Neoplazi
- Pankreatit
- Travma/pankreatektomi
- Diğerleri

D)Endokrinopatiler

- Akromegali
- Aldosteronoma
- Cushing sendromu
- Feokromositoma
- Glukagonoma
- Hipertiroidi
- Somatostatinoma

E)İlaç veya kimyasal ajanlar

- Atipik anti-psikotikler
- Anti-viral ilaçlar
- b-adrenerjik agonistler
- Diazoksid
- Fenitoin
- Glukokortikoidler
- a -İnterferon
- Nikotinik asit
- Pentamidin
- Proteaz inhibitörleri
- Tiyazid grubu diüretikler
- Tiroid hormonu
- Vacor
- Statinler
- Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)

F)İmmun aracılıklı nadir diyabet formları

- Anti insülin-reseptör antikorları
- Stiff-man sendromu
- Diğerleri

G)Diyabetle ilişkili genetik sendromlar

- Alström sendromu
- Down sendromu
- Friedreich tipi ataksi
- Huntington korea
- Klinefelter sendromu
- Laurence-Moon-Biedl sendromu
- Miyotonik distrofi
- Porfiria
- Prader-Willi sendromu
- Turner sendromu
- Wolfram (DIDMOAD) sendromu
- Diğerleri

H)İnfeksiyonlar

- Konjenital rubella
- Sitomegalovirus
- Koksaki B
- Diğerleri (adenovirus, kabakulak

HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1a, MODY1-11: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-11 (maturity onset diabetes of the young 1-11), HNF-4a: Hepatosit nükleer faktör-4a, HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1a, IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1b: Hepatosit nükleer faktör-1b, NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, DNA: Deoksiribonükleik asit, HIV: İnsan immun eksiklik virusu, DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırlık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin.

2.5. DİYABETES MELLİTUS'UN FİZYOPATOLOJİSİ

2.5.1. TİP 1 DİYABETES MELLİTUS

Tip 1 DM'de mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların yaklaşık %90'ında otoimmun, %10 kadarında ise non-otoimmun β-hücre yıkımı söz konusudur. Çocuklarda erişkinlerden daha yaygın olan Tip 1 DM immün, metabolik ve genetik faktörlerin kombinasyonundan kaynaklanır[14]. Genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici β-hücre hasarı başlar. β-hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar.

İmmün Kaynaklı Tip 1 Diyabet, Pankreas β hücrelerinin selüler kaynaklı otoimmün yıkımı sonucunda gelişir[15]. İmmün hasarın belirleyicileri adacık hücre antikorları, insülin otoantikorları, glutamik asit dekorboksilaz otoantikorları, tirozin fosfataz IA-2 ve IA-2 beta otoantikorlarıdır[16]. Açlık hiperglisemisi ilk olarak saptandığında, bu otoantikorların bir veya birkaçı, % 85-90 hastada mevcuttur. Genellikle birinci yılın sonuna doğru kaybolur. Hastalığın DQA ve DQB genleri ile bağlantılı olarak kuvvetli HLA ilişkisi saptanmıştır[17].

İmmün kaynaklı diyabet sıklıkla çocukluk ve adolesan dönemde ortaya çıksa da her yaşta başlayabilir.

İdiopatik Tip 1 Diyabet, çoğunluğu Afrika veya Asya orjinlidir. Çok az bir kısmı bu kategoriye girmektedir. Bu diyabet formu kuvvetli kalıtımsaldır, otoimmüniteye ait kanıt yoktur ve HLA ile ilişkili değildir. Hastalar ketoasidoz atakları ve ataklar arasında çeşitli derecelerde insülin eksikliği gösterirler. İnsülin tedavi ihtiyacı değişkenlik gösterir[18].

2.5.2. TİP 2 DİYABETES MELLİTUS

Tip 2 diyabet için önceleri insüline bağımlı olmayan diyabet, yetişkin başlangıçlı diyabet terimleri kullanılmaktaydı. Tip 2 DM; insülin üretiminin azalması, insülin direncinin artması veya anormal glukagon metabolizması sonucunda hiperglisemiye yol açan çoklu metabolik disfonksiyonları içeren kronik bir hastalıktır[19]. Tip 2 diyabet gelişim riskini artıran başlıca çevresel faktörler, yaş, aşırı beslenme ve obezite ile birlikte sedanter yaşam tarzıdır[20].

Glukoz tarafından uyarılan pankreas beta hücreleri; insülin sekresyonunu hızlı faz, yavaş-sürekli faz olarak iki fazda salgılar. İnsülin sekresyonunda birinci fazın olmaması ve pulsatil salgı düzeninde aksama olması Tip 2 DM gelişimindeki beta hücre fonksiyon bozukluğunun ilk belirtisidir ve genellikle klinik tablo ortaya çıkmadan tespit edilebilir [21].

Zaman içinde adacık hücrelerinin sayısındaki azalma da hastalığın gidişini etkileyen faktörlerden biridir. Klinik olarak yerleşmiş bir tip 2 diyabette beta hücre kitlesi %20-40 oranında azalmıştır. Bu azalmadan kronik hipergliseminin yanısıra, pankreas adacıklarında biriken adacık amiloid polipeptidin (amilin) de sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Yine son zamanlarda serbest yağ asitlerinin ve hipertrigliserideminin insülin duyarlılığını bozduğu ve glukoz metabolizmasında olumsuz etkileri olduğu fark edilmiştir[22].

Tip 2 DM Patogenezinde rol oynayan etmenleri sıralayacak olursak;

- İnsülin Rezistansı
- Hiperinsülinemi
- Hiperglukagonemi (Rölatif)
- Karaciğerde lipid sentezi
- Dokularda Lipotoksisite
- Beta hücre fonksiyon bozukluğu (Amilin birikimi)
- Glukozun oksidatif metabolizması
- Glikojen sentezinin blokajı (Nonoksidatif metabolizma)

2.5.2.1. İnsülin Direnci ve Tip 2 DM

İnsülin direnci, hücrelerin insülinin etkilerine karşı duyarsız olduğu bir durumdur[21]. Bu direnç, endojen veya ekzojen insüline karşı oluşabilir. Hücre reseptör defektine bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında sorunlar ortaya çıkar ve glukoz hücre içine alınıp enerji olarak kullanılamaz. Sonuçta kompansatuar olarak insülin salınımı arttırılır ve hiperinsülinemi tablosu ortaya çıkar. Beta hücre disfonksiyonu belirgin hale geldiğinde ise kompansatuar yanıt yetersiz hale gelir ve hiperglisemi ortaya çıkar[23].

Genellikle uzun yıllar öncesinden başlayan insülin direnci sessiz seyretmekte, insülin sekresyonunda ciddi azalma ileri yaşlarda veya araya giren hastalıklarla birlikte daha erken ortaya çıkmaktadır. Hipergliseminin kademeli olarak gelişmesi ve bu aşamalarda semptomların çok fark edilir olmaması nedeniyle hastalık uzun yıllar tanı almayabilir[24]. Böylece hastalarda, mikro ve makrovasküler komplikasyon gelişme riski artar[25]. İnsanlar, insülin direncine sahip olduklarını erken öğrenmeleri durumunda, yaşam tarzlarında düzenlemeler yaparak diyabet gelişimini önleyebilir veya erteleyebilirler[26].

İnsülin direnci bulunduğu yere göre değerlendirildiğinde;

-Prereseptör direnç nedenleri: β-hücrelerinden defektif insülin salınımı, hedef doku ve organlarda kan akımının yeterli olmaması

-Reseptör düzeyindeki defektler: İnsülin reseptör sayısında azalma, otofosforilasyonda azalma ve tirozin kinaz aktivitesinde bozukluk, insülin geninde değişik tipte mutasyonlar ve insülin reseptör antikorlarının mevcudiyeti

-Postreseptör direnç nedenleri: Glukozun hücre içine taşınmasını sağlayan glukoz transporterlarından(GLUT) en önemlisi olan GLUT 4 ‘ün insülin ile aktivasyonunda bozukluk[27], glukozun hücre içi oksidatif olmayan metabolizmalarında rol oynayan enzim aktivitelerindeki bozukluklar olarak gruplandırılabilirler.

İnsülin reseptör substrat-1 (IRS1) genetik polimorfizminin, Tip 2 DM hastalarında ve sağlıklı deneklerde insülin direncinin tahmin edilmesinde önemli bir genetik belirleyici olabileceği düşünülmüştür[23]. İnsülin direnci ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir.

2.5.2.2. İnflamasyon ve Tip 2 DM

İnsülin direncinde ve bunun sonucu olarak diyabet gelişiminde; çok sayıda proinflamatuar sitokinin rol oynadığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.

Yapılmış birçok çalışma sonucunda; aşırı üretilen sitokinlerin, leptin, TNF-α, IL-6, fibrinojen, C-reaktif protein (CRP), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), sialik asit ve resistin gibi çeşitli faktörlerin insülin direncinin patogenezine katkı sağladığı düşünülmektedir [29].

Obezlerde beyaz adipoz dokuda lokal olarak üretilen proinflamatuar sitokinlerin ana kaynağının; adipositler ve adipoz dokuyu infiltre eden makrofajlar olduğu gösterilmiştir. Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve diğer kemokinler, makrofajların adipoz dokuya çağırılmasında önemli rol oynar[28]. Leptin, TNF- α üretimini ve makrofaj aktivasyonunu modüle eder. TNF-α, çeşitli kemirgen obezite modellerinin adipoz dokusunda aşırı üretilmiş ve bu türlerde insülin direncinin patogenezinde önemli bir role sahip olduğu görülmüştür. İnsanlarda glukoz metabolizması bozukluklarına olan gerçek katkısı tartışmalıdır. Hem TNF-α hem de IL-6'nın, insülin sinyal yolunda farklı anahtar adımları tetikleyerek insülin duyarlılığını değiştirebileceği düşünülmektedir[28].

2.5.2.3. Endotelyal disfonksiyon ve Tip 2 DM

Normal vasküler tonus, endotelden salıverilen vazokonstriktör (TxA2, süperoksit, endotelin, anjiyotensin II vb.) ve vazodilatör (adenozin, NO, prostasiklin vb.) maddeler arasındaki denge ile sağlanır. NO (nitrik oksit); vasküler düz kaslarda gevşeme, trombosit adezyon ve agregasyonunun inhibisyonu, vasküler düz kas proliferasyonunun önlenmesi gibi önemli rollere sahiptir. Endotel disfonksiyonu; NO salınımının azalması buna bağlı olarak vazodilatasyonun bozulması, vazokonstriktör mediyatörlerin salınımının artması, adezyon moleküllerinin eksprese edilmesi gibi birçok olay döngüsü sonucunda ortaya çıkmaktadır. Endotel disfonksiyonu geliştiğinde serbest oksijen radikallerinin salınımı artar.

Endotel disfonksiyonu ve mikroalbüminüri arasında yakın bir bağlantı olduğu düşünülmektedir. Mikroalbüminürinin diyabette aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için bir risk göstergesi olması açısından bu konu dikkat çekmektedir. Endotel disfonksiyonu, erken diyabetik mikroanjiyopatinin ortaya çıkmasından önce gelir. Hayvan ve in vitro modellerden elde edilen veriler, diyabette endotelyal disfonksiyonun; hiperglisemik psödohipoksiye, protein kinaz C'nin aktivasyonuna, TGF-beta ve VEGF'nin artmış ekspresyonuna, enzimatik olmayan glikasyona, oksidatif strese bağlı olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, bu önemli mekanizmalar, insanda diyabet konusunda kapsamlı bir değerlendirmeye ihtiyaç duymaktadır[30].

Tüm bu bulgular ışığında obezitenin, insülin direncinin ve endotelyal disfonksiyonun; tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde önemli bir hedef olabileceği düşünülmektedir[31].

2.5.2.4. Oksidatif Stres ve Tip 2 DM

Oksidadif stres; reaktif oksijen radikalleri ve antioksidan mekanizmalar arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Reaktif oksijen radikalleri, vasküler düz kas hücrelerinin inflamasyonunu, proliferasyonunu ve göçünü indükler, vasküler duvar hücrelerinin işlevini bozar; nihayetinde damar disfonksiyonuna yol açararak, ateroskleroz, hipertansiyon veya kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıklara yol açar[32].

Hiperglisemi dolaşımdaki iki ana proteinin -albumin ve hemoglobin- nonenzimatik glikasyonuna neden olur. Bu kimyasal işlem sonucunda karmaşık bir dizi reaksiyon oluşur ve ileri glikasyon son ürünleri olarak adlandırılan bileşikler ortaya çıkar[35-39]. Bu ürünlerin birikimi; doğrudan ekstrasellüler matriksin yapısına zarar verir ve toksik etkiye neden olur[40,63]. Oksidatif stres ile ilişkili olarak ortaya çıkan bu ileri glikasyon son ürünleri, diyabetik komplikasyonların oluşmasında da bir basamak olarak tanımlanır[33, 34].

Birçok klinik çalışma, diyabetik bireylerde vasküler hastalığı öngörmede; glisemik kontrol ve glikasyon düzeylerine ek ve/veya alternatif plazma biyobelirteçleri olarak glikozile albümin ve iskemi modifiye albümin(IMA) önermektedir [41-43].

2.5.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gestasyonel Diyabetes Mellitus**, ‘’**gebelik öncesinde diyabet tanısı olmayan gebelerde, gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde tanı konulan diyabet’’ olarak tanımlanmaktadır. Gebeliğin erken dönemlerinde mevcut olan hiperglisemi, organogenezi etkileyerek fetal anomalilere neden olabilir. Bu nedenle diyabet açısından yüksek risk taşıyan hastalar belirlenmeli ve ilk prenatal vizitte standart diyabet tanı kriterlerine göre tetkik edilmelidir[1].

2.6. DİYABETES MELLİTUS'UN KOMPLİKASYONLARI

Akut ve kronik komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır:

Akut (Metabolik) Komplikasyonlar:

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperozmolar hiperglisemik durum
- Laktik asidoz
- Hipoglisemi

Kronik (Dejeneratif) Komplikasyonlar:

A.Makrovasküler Komplikasyonlar

- Koroner arter hastalığı
- Serebrovasküler hastalık
- Periferik arter hastalığı

B.Mikrovasküler Komplikasyonlar

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

C.Diğer kronik komplikasyonlar

- Gastointestinal (diyare , gastrik parezi)
- Genitoüriner (nörojen mesane, seksüel disfonksiyon)
- Dermatolojik (diyabetik dermopati)
- Psikolojik ve psikiyatrik problemler

Yapılmış bir çalışmada; yeni tanı konulmuş tip 2 diyabetlilerde %20-30 oranında diyabetik retinopati, %30-40'ında HT, %10-20 'sinde mikroalbuminüri, %50-80'inde dislipidemi olduğu ve %80 kadarında da vasküler disfonksiyon olduğu görülmüştür[46].

Makro ve mikroanjiyopatiler ile karakterize olan diyabet komplikasyonları, birçok organı etkiler ve diyabetes mellituslu hastalarda ciddi morbidite ve mortaliteye neden olur[47, 48]. Makroanjiyopatilerde koroner, karotis ve periferik arterlerin hızlanmış aterosklerozu önemli bir etkendir; koroner arter hastalığına(KAH), serebrovasküler hastalıklara(SVH) ve periferal arter hastalığına(PAH) yol açmaktadır. Retinal, renal ve vasa nervorum mikroanjiyopatileri de, sırasıyla retinopati, nefropati ve nöropatinin patogenezinde önemli rol oynamaktadır.

2.6.1. MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları:

-Diyabetik kalp hastalığı (Koroner arter hastalığı, dilate kardiyomiyopati, kardiyak otonom nöropati)

-Serebrovasküler hastalık (iskemik SVH, hemorajik SVH)

-Periferik arter hastalığı (kladikasyon, iskemi, amputasyon)

Diyabetin makrovaküler komplikasyonlarının temelinde ilerlemiş ateroskleroz vardır. Diyabet ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilir. Diyabet olmayan kişilerde görülen kardiyovasküler değişikliklerden anlamlı farklılık göstermezler ancak diyabetikler bu kardiyovasküler değişiklikler ile daha erken yaşlarda karşılaşır ve bu hastalıkların progresyonu diyabetiklerde daha hızlı seyreder.

Tip 2 DM'si olan hastalarda en sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (%40 iskemik kalp hastalığı, %15 diğer kalp hastalıklar). Yıllar içinde yapılan çalışmalar; hipergliseminin ve hatta prediyabet evresinin, kardiyovasküler hastalık ve buna bağlı mortalitede artışla ilişkili önemli risk faktörleri olduğunu ortaya koymuştur[49-53].

Hem DM hem de insülin direncinin; yaş, cinsiyet, koroner arter hastalığı ve hipertansiyondan bağımsız olarak kalp yetmezliği gelişme riskini artırdığı ve daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu bilinmektedir[54]. Ayrıca, DM tanısı konanlarda morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir ve

normoglisemik olan hastalar ile karşılaştırıldığında diyabetli hastalarda kalp yetersizliğinden ölüm oranı neredeyse iki katına çıkmaktadır[55].

Yapılan çalışmalarda; bazı toplumlarda diyabetik hastaların inmeden kaynaklanan yüksek bir ölüm oranına sahip olduğu görülmüş, ayrıca inme riski açısından diyabet süresinin önemli bir faktör olduğu ileri sürülmüştür[56-58]. Diyabetlilerde iskemik inme riski yaklaşık %1,8-3 oranında artmaktadır. Diyabetik olmayan popülasyonla karşılaştırıldığında diyabetik popülasyondaki inme sonrası mortalite erkeklerde 4.4 kat, kadın hastalarda ise 5.1 kat daha yüksek saptanmıştır[59]. Bu artmış riskin, diyabetle birlikte diyabetik hastalardaki yüksek hipertansiyon prevalansıyla da ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Tip 2 diyabetes mellitusun iskemik inme dışında; nörodejenerasyona neden olduğu[60]; Alzheimer hastalığı ve vasküler demans insidansı için de önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir[61]. Her ne kadar bu fenomenle ilişkisinin altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılamamış olsa da, beyindeki bilişsel bozukluklar, büyük ve küçük damar hastalığı, serebral atrofi ve hipometabolizma gibi klinik özellikler, tip 2 diyabet ve Alzheimer hastalığı arasında örtüşen faktörlerdir[60].

Diyabeti olanlar ve sigara içen bireyler, periferik arter hastalığı (PAH) için yüksek risklidir. Yapılan çalışmalara göre PAH'ı olan bireylerin yarıdan fazlası durumlarının farkında değillerdir. Bir çalışmaya göre; PAH olan hastaların yaklaşık % 41'inde diyabet öyküsü ve yine bu hastaların yaklaşık %63'ünde sigara içme öyküsü (yılda >10 paket) olduğu görülmüştür[62].

2.6.2. MiKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları:

-Diyabetik nefropati

-Diyabetik retinopati

-Diyabetik nöropati

Bu komplikasyonların oluşumunda rol oynayan faktörler henüz tam netleşmemiş olsa da etkili olduğu bilinen bazı mekanizmalar; proteinlerin non-enzimatik glikozilasyonu, poliol-miyoinositol yolağının yoğun çalışması, ileri

glikasyon ürünlerinin(İGÜ) oluşması, endotelde nitrik oksit(NO) salınımının inhibe olması ve endotel disfonksiyonudur.

Glikotoksisite ve hemodinamik stres, hücresel fonksiyonlarda bazı değişikliklere yol açarak; poliol yolunda aldoz redüktaz yönünde artma oluşturur.

Sinir, glomerul, lens ve retina gibi insüline bağımlı olmayan dokularda hücre içi glikoz seviyesi hiperglisemiye sekonder yükselir. Poliol yolunun en önemli enzimi olan ve bu yolun aktivitesini sınırlayan aldoz redüktaz enzimi glikozu sorbitole dönüştürür; diğer bir enzim olan sorbitol dehidrogenaz, sorbitolü fruktoza çevirir. Sorbitol hücre zarını geçemediğinden hücre içinde birikir. Sorbitol birikimi, ozmotik etkilerle pirimidin nükleotidlerinin redoks durumunu değiştirerek ($NADH/NAD^+$ oranında ve protein kinaz C'de artış) hücre içi miyoinositol seviyelerini azaltır. Bu durum doku hasarına neden olur. Miyoinositol seviyesinin azalması sonucu Na^+ - K^+ ATP'nin inhibisyonu ve intrasellüler sodyum artışına ikincil sinir iletim hızı yavaşlar.

Hiperglisemiye uzun süreli maruz kalma kollajen, intrasellüler proteinler ve nükleik asitler gibi stabil makromoleküllerde de giderek artan irreversibl değişiklere neden olur.

2.6.2.1. Diyabetik nefropati

Son dönem böbrek yetmezliğinin(SDBY) en önemli nedeni diyabettir. SDBY gelişimi; diyaliz, yaşam kalitesi ve ekonomik maliyetler açısından büyük bir yüke sebep olmaktadır[64]. Diyabetik nefropatinin klinik tanısı, kalıcı albuminüri (24 saatte >300 mg), diyabetik retinopati varlığı ve diğer renal hastalıkların klinik veya laboratuvar bulgularının olmaması şeklinde tanımlanabilir.

Diyabetik nefropatinin ilerlemesine, genetik predispozisyon, glisemik ve diğer metabolik anormallikler, kardiyovasküler risk faktörlerinin bulunması (HT, sigara içimi, hiperlipidemi, erkek cinsiyet) gibi çok sayıda faktör katkıda bulunur[65].

Diyabetik nefropatinin erken evrelerinde; hiperglisemi patolojik süreci başlatan temel faktör iken ileri evrelerde hipertansiyon bu süreci hızlandırmaktadır. Hastalık çeşitli evrelerden geçerek sessiz bir seyirle son dönem böbrek yetmezliğine

ilerleyebildiğinden, tip 2 diyabetik hastaların tanı anından itibaren, tip 1 diyabetiklerin ise ortalama 5 yıllık bir dönemin ardından mikroalbuminüri yönünden taranması önerilmektedir[66].

2.6.2.2. Diyabetik retinopati

Diyabetik retinopati(DR), görme kaybının önemli bir nedenidir. DR tanısı, retinadaki vasküler anormalliklerin klinik bulguları ile yapılır. Klinik olarak, DR iki aşamaya ayrılır: non-proliferatif diyabetik retinopati(NPDR) ve proliferatif diyabetik retinopati(PDR). NPDR, DR'nin erken evresidir, burada vasküler permeabilite artışı ve kapiller tıkanıklık iki ana bulgudur. Bu aşamada, hastalar asemptomatik olsa da fundoskopi ile mikroanevrizmalar, kanamalar ve sert eksüdalar dahil retinal patolojiler tespit edilebilir. DR'nin daha ileri bir aşaması olan PDR, neovaskülarizasyon ile karakterizedir. Bu aşamada, hastalar yeni anormal damar oluşumu, vitreus içine kanama veya traksiyonel retina dekolmanı geliştiğinde ciddi görme kaybı yaşayabilir. Bu durum, herhangi bir diyabetik retinopati aşamasında kan-retinal bariyerin bozulmasıyla ortaya çıkabilir[67, 68].

2.6.2.3. Diyabetik nöropati

Tip 2 diyabetin en sık görülen komplikasyonlarından birisi diyabetik polinöropatidir(DPN). DPN, diyabetik popülasyonun yaklaşık %50'sini etkilemektedir. Polinöropati gelişenlerde; şiddetli ağrı, ambulasyon kaybı, ayak ülseri ve amputasyon riskinde artış vardır[69].

Diyabetik nöropati, periferik vasküler hastalık ve diyabetin görülme oranının artmasıyla birlikte; diyabetik ayak, diyabetik hastaların %15'ini etkileyen önemli bir komplikasyon haline gelmektedir. Ülserleşme, zamanında ve doğru tedavi edilmezse, amputasyonlara yol açan dramatik bir sürecin başlangıcı olmuş olur. Diyabetik hastalarda tüm ampütasyonların % 85'inden önce, enfeksiyonla komplike olmuş bir ayak ülseri ve ciddi bir gangren gelişmiş olur. Diyabetik ayaklarda, ampütasyonların önlenmesi için son tedavi seçeneklerinin kullanıldığı multidisipliner bir yaklaşımda bulunulmalı ve fonksiyonel bir ayak bakımı yapılmalıdır[70].

Diyabette otonom nöropati; deri, kalp iletim sistemi, mide barsak motilitesi, mesane ve cinsel işlevler gibi birçok organ sistemini etkiler. Hastalar baş dönmesi,

senkop, yemek sonrası karında şişkinlik, ishal veya kabızlık, idrar retansiyonu veya idrar inkontinansı, penil ereksiyon ve ejakülasyon bozukluğu gibi durumlardan şikayetçi olurlar. Ayrıca yine diyabetik hastalarda istirahat taşikardisi ve sessiz miyokard infarktüsünün de yaygın olduğu bilinmektedir[71].

2.7. DİYABET TEDAVİSİ

Diyabet tedavisinin amacı; hastaların mümkün olabildiğince normal bir hayat tarzı sürmesini sağlamak, uzun dönemde görülebilen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları azaltmaktır[72].

2.7.1. Glisemik kontrol hedefleri

TEMD 2018 Kılavuzu'na göre glisemik kontrol hedefleri:

Genel olarak tip 2 diyabetik hastalarda, hipoglisemi riskini artıran özel bir durum yoksa ve yaşam beklentisi uzun ise, mikrovasküler komplikasyonların azaltılması için A1C hedefinin ≤%7 olarak belirlenmelidir. Bilinçli hastalarda ve bazı özel durumlarda (ör: gebelikte, mikrovasküler komplikasyonları bulunmayan tip 1 diyabetli genç hastalarda) hipoglisemik atak yaşanmaması şartıyla, A1C hedefi %6-6.5 olarak da belirlenebilir.

Hastanın yaşam beklentisi düşük ve hipoglisemi riski yüksek ise glisemik kontrol hedefleri daha esnek tutulmalıdır. Tedavi seçiminde hastanın tercihleri de dikkate alınmalıdır. Normale mümkün olduğunca yakın glisemik hedeflere ulaşılmalı ve bu değerler sürdürülmeye çalışılmalıdır.

2.7.2. Diyabet Eğitimi

Diyabetik hastalara ve aile bireylerine diyabet hastalığı hakkında yaşam önerilerinde bulunulmalı, bilgi ve becerilerini artırmak üzere diyabet eğitimi verilmelidir.

Eğitim sayesinde hastalar, diyabet hastalığında, takibin önemli bir parçası haline gelir ve hekim ile işbirliği içerisinde olur[73, 74]. Sonuçta hastanın yaşam kalitesi artar, birçok komplikasyon gelişmeden önlenmiş olur[75].

2.7.3. Tıbbi Beslenme Tedavisi (TBT)

Prediyabetik ve diyabetik bireyler, kişiselleştirilmiş tıbbi beslenme tedavisi almalıdır. Çalışmalar TBT'nin tip 1 diyabetiklerde %1, tip 2 diyabetiklerde %1-2 A1c düşüşü sağladığını göstermiştir[76].

2.7.4. Egzersiz

Düzenli fiziksel aktivite insülin direncini azaltır ve yüksek riskli kişilerde tip 2 diyabeti önlemeye yardımcı olur. Diyabette egzersizin kan glukoz regülasyonu dışında; kan basıncının kontrolü, trigliserid seviyesinin düşmesi, HDL'nin yükselmesi, fibrinolitik aktivitenin artması gibi olumlu etkileri vardır. Kilo verme ve egzersiz gibi önlemler, tip 2 diyabetin önlenmesi ve tedavisinde terapötik müdahalelerin temelini oluşturmalıdır[88]. Egzersiz; kaybedilen kilonun korunmasına yardımcı olur ve yaşam kalitesini artırır ancak egzersizden sonra oluşabilecek hipoglisemiye karşı hastalar uyarılmalıdır[77-81]. Plazma glukoz düzeylerinde denge kurulamamış olan, duyu kaybına yol açan ağır nöropatisi olan ve aktif kardiyovasküler hastalığı olan bireylerin egzersiz yapması sakıncalı olabilir.

2.7.5. TİP 1 DM TEDAVİSİ

Tip 1 diyabetin doğası gereği tüm hastalara insülin tedavisi uygulanması gereklidir. Bu sebeple tip 1 diyabetli tüm hastalara bazal-bolus insülin tedavisinin nasıl uygulanacağı ve nasıl takip edileceği öğretilmelidir. Genel olarak tip 1 diyabette insülin ihtiyacı 0.4-1.0 IU/kg/gün arasında değişmekle birlikte ortalama doz 0.5 IU/kg/gün civarındadır[1].

2.7.6. TİP 2 DM TEDAVİSİ

Son yıllarda tip 2 diyabetli hastaların tedavisinde yaklaşım biçimi, büyük ölçüde değişmiştir. Uluslararası otoriteler, birbiri ardına güncel tedavi algoritmaları yayımlamaktadır. Daha önceki yıllarda glisemik kontrol hedeflerinin daha aşağı çekilmesi vurgulanmakta iken, güncel algoritmalarda glisemik kontrol hedeflerinin hastanın özelliklerine uygun olarak bireyselleştirilmesi benimsenmektedir.

Antidiyabetik ilaçlar

- İnsülin salgılatıcı (sekretogog) ilaçlar

-Sulfonilüreler

-Glinid grubu

- İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçlar

  -Biguanidler

  -Tiazolidindionlar
- Alfa glukozidaz inhibitörler
- İnsülinomimetik ilaçlar

  -Amilin analogları

  -İnkretin bazlı ilaçlar (GLP-1A agonistleri, DPP-4 inhibitörleri)
- SGLT-2 inhibitörleri
- İnsülin (kısa/hızlı, orta ve uzun etkili, karışım insülin)

2.8. ATEROSKLEROZ ve DM

Kardiyovasküler hastalıklar ve inme gibi ateroskleroz kaynaklı hastalıklar, tüm dünyada, özellikle endüstrileşmiş toplumlarda en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Ateroskleroz, damar duvarlarının kalınlaşması ve sertleşmesi ile, kalp krizleri ve inmelerin en önemli sebebidir. Aterosklerotik lezyon kronik inflamatuar bir süreç olarak başlar. Bu sürece damar endoteli, düz kas hücreleri, monosit ve makrofajlar, bazı büyüme faktörleri ve sitokinler katılır.

Hipertansiyon, diyabet ve hiperkolesterolemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri, endotelin koruyucu fonksiyonunun bozulmasına neden olur. Hiperkolesterolemi durumunda okside düşük dansiteli lipoprotein; NO'nun hücre içi konsantrasyonunu azaltarak endotel disfonksiyonuna neden olur. Bu endotelyal değişiklikler damar duvarında birçok kimyasal olayın aktive olmasına ve sonucunda inflamasyona yol açarak aterosklerotik lezyonların ilerlemesine bir basamak oluşturur[83]. Yapılan çalışmalarda bilinen risk faktörleri olmasa bile artmış serum kolesterol düzeylerinin, ateroskleroz gelişimine tek başına yeterli olduğunu gösterilmiştir [82].

2.8.1. Aterosklerotik Risk Faktörleri [84]

Majör Risk Faktörleri

I. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

1. Dislipidemi: Hiperkolesterolemi, HDL kolesterol düşüklüğü

2. Hipertansiyon

3. Sigara

4. Diyabetes Mellitus

II. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

1. Yaş

2. Cinsiyet

3. Irk-Kalıtım[85]

Minör Risk Faktörleri

1. Hipertrigliseridemi

2. Fiziksel aktivite azlığı

3. Obezite

4. Stresli kişilik yapısı

Yeni Risk Faktörleri

1. Koagulasyon eğilimini arttıran faktörler: Fibrinojen, Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), Hiperhomosisteinemi, Lipoprotein(a) yüksekliği, F-VII, F-VIII, VWF yüksekliği[86, 87].

2. Enflamasyon göstergeleri (fibrinojen, CRP, Cu^{+2}, Fe^{+2}, IL-6, TNF-α gibi)[87]

DM ve KVH gelişimi arasında pozitif korelasyon vardır. Bu nedenle yeni vasküler risk biyobelirteçlerinin; KVH gelişimi açısından potansiyel göstergeler olarak tanımlanması, diyabetik hastalarda koruyucu tedbirler açısından önemlidir [44, 45].

2.8.2. Ankle Brakial İndeks

Ankle Brakial İndeks (ABI); periferik arter bozukluklarının erken teşhisinde ve takibinde hızlı, güvenilir bir yöntemdir. Periferik arter bozuklukları; çoğu zaman belirli bir dönem sessiz kalmakta ve semptom vermemektedir. Bu açıdan erken tanının önemi büyüktür.

Ankle Brakial İndeks ölçümünde; bilateral brakial ve ayak bileği tansiyonları ölçülür. Sağ ve sol ayak bileği sistolik tansiyon değeri ayrı ayrı, brakial arter sistolik tansiyon (sağ ve sol brakial arter sistolik tansiyonundan; yüksek olan tarafın sonucu baz alınır) değerine oranlanır.

Genelde damar lümeninin %70 ve üzeri daralmalarında belirtiler ortaya çıkmaktadır. ABI 1.40 - 1.00 normal değer, 0.99- 0.91 sınır (borderline), 0.90 - 0.61 düşük(PAH), 0.60 altı ciddi düşük(PAH) olarak kabul edilir. Noninvaziv bu ölçüm, kullanımı kolay bir yöntem olup, erken tanıya yardımcı olduğu düşünülmektedir. Aile hekimleri tarafından birinci basamakta ABI ölçümü; erken önlemler alınabilmesi için önerilmektedir[89].

2.8.3. İskemi modifiye albümin

Albumin plazmada en bol bulunan, 585 aminoasitten oluşan ve karaciğerde sentezlenen çok sayıda farklı işlevleri olan bir proteindir[90]. Albumin 6.5 kDa ağırlığındadır ve yarı ömrü yaklaşık 19-20 gündür[4, 91]. Albumin katyonlar (Ca^{+2}, Na^{+} ve K^{+}), yağ asitleri, hormonlar, bilirubin ve ilaçlar dahil olmak üzere çok çeşitli ligandlara tersinir veya kovalent olarak bağlanma özelliğine sahiptir[92]. Özellikle albumin molekülünün amino ucu (N terminal) aspartil-alanil-histidil-lizin aminoasit dizisi kobalt (Co^{+2}), nikel (Ni^{+2}), bakır (Cu^{+2}) gibi metal iyonlarının primer bağlanma yeridir[93].

Serbest radikal hasarı, serbest demir, serbest bakıra maruz kalma, asidoz ve hipoksi gibi durumlarda albuminin N terminal ucu modifiye olur; sonucunda albüminin Co^{+2}, Ni^{+2}, Cu^{+2} gibi geçiş metallerini bağlama kapasitesi azalır[93-97]. Albuminin bu modifiye şekli iskemi modifiye albumin(IMA) olarak adlandırılır ve spektrofotometrik olarak albumin kobalt bağlama testi(ACB) ile ölçülür[98]. Bu test numunedeki albuminin kobaltı bağlama kapasitesini ölçer. Seruma kobaltın bilinen

miktarı eklenerek bağlanmayan kobalt, ditiotreitol (DTT) ile bağlanarak kolorimetrik olarak ölçülür ve sonuç absorbans ünitesi (ABSU) veya U/mL olarak rapor edilir. IMA'nın konsantrasyonu, yaş ve cinsiyet ile ilişki göstermez. Patolojik olmayan durumlarda IMA total albuminin %1-2'si iken; iskemik durumlarda bu oran %6-8'dir[99].

İskemi modifiye albümin (IMA) geçici miyokardiyal iskeminin yeni geliştirilmiş bir biyobelirteci olarak görülmektedir[5]. Miyokard iskemisi olanlarda, perkütan koroner girişim sonrasında[100, 101] veya akut koroner sendromlarda IMA düzeyi artmaktadır[74].

Yapılan bir çalışmada hastalarda koroner vazospazmla oluşan geçici miyokardiyal iskeminin sensitif bir belirteci olup olmadığı değerlendirilmiş. Normal koroner anjiyografisi olan hastalarda değişmediği; perkutan koroner girişim sonrasında iskemi modifiye albüminin daha yüksek olduğu görülmüştür[102].

Bir başka çalışmada kardiyoversiyon sonrası elektrokardiyografik değişiklik(ST depresyon ve / veya T dalgası inversiyonu olan) gösteren hastaların, bu değişikliklere sahip olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek IMA seviyelerine sahip olduğu görülmüştür. Böylece kardiyoversiyon sonrası yükselen IMA seviyelerinin geçici miyokart iskemisini yansıtabileceği düşünülmüştür[103].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi ve laboratuvar tetkikleri

Çalışmaya İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet ve İç Hastalıkları Polikliniklerine Ağustos-Kasım 2018 tarihleri arasında başvuran, ardarda gelen 18 yaş üstü toplam 90 tip 2 diyabetik hasta alındı.

Son dönem organ yetmezliği olan, malignitesi olan, steroid tedavisi altına olan, aktif enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma öncesi etik kurul kararı ve hastalardan aydınlatılmış onam alındı. Çalışmamıza katılmak isteyen hastaların yaşı ve cinsiyeti içeren demografik özellikleri, sigara, alkol kullanımı, boy, kilo, diyabet süresi, kullanmakta olduğu tedaviler, eşlik eden hastalıklar, diyabetin makrovasküler komplikasyonları (MI öyküsü, kalp yetmezliği öyküsü, SVO öyküsü, PAH öyküsü), mikrovasküler komplikasyonları (retinopati, nefropati, nöropati) hipertansiyon, hiperlipidemi varlığı hastalardan alınan anamneze göre çalışma formlarına kaydedildi.

Çalışma için hastalardan; diyabet polikliniği takiplerinde rutin istenen glukoz, HgbA1c, üre, kreatinin, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, AST, ALT, spot idrar protein/kreatinin tetkikleri istendi. Ayrıca IMA ölçümü için sabah aç olarak biyokimya tüpüne alınmış olan kan yarım saat içinde santrifüje edilip plazması ayrıştırıldı ve plazma örnekleri dondurularak saklandı. Biyokimya laboratuarında toplanan plazma örnekleri IMA kitinin özelliklerine uygun olarak biyokimya uzmanlarınca çalışıldı.

IMA ölçümü için katılımcılardan kan örnekleri jelli biyokimya tüplerine alındı. Alınan örnekler 15 dakika süre ile 3000 x rpm'de santrifüj edildi, serum ve süpernatant sıvı kısım ependorflarda porsiyonlanarak analiz edilinceye kadar -50°C'de saklandı. Serum IMA düzeyleri "ELISA (Enzyme–Linked–Immunusorbent Assay) yöntemi ile Biotek ELX800 (Biotek, Winooski, VT, ABD) "microplate" okuyucu cihazında ölçüldü. IMA düzeyi ölçümü için "Human İschemia Modified Albumin (IMA)" ELISA kiti (Abbkine, Katalog no: KTE62735; Abbkine Scientific Co. Ltd., Wuhan, China) kullanıldı, sonuçlar U/L olarak ifade edildi.

Makrovaküler komplikasyonlar için hastaların öyküsü detaylı olarak sorgulandı. Ayrıca poliklinik değerlendirmesi sırasında hastaların bilateral tansiyon ve Ankle-Brakial İndeks (ABI) ölçümleri yapıldı.

Ankle Brakial İndeks ölçümünde; bilateral brakial ve ayak bileği tansiyonları ölçüldü. Sağ ve sol ayak bileği sistolik tansiyon değeri ayrı ayrı, brakial arter sistolik tansiyon (sağ ve sol brakial arter sistolik tansiyonundan; yüksek olan tarafın sonucu baz alındı) değerine oranlandı.

3.2. İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen tüm veriler bilgisayara kaydedilerek SPSS (Statistical Package for Social Scienses) for Windows 16.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli değişkenler, ortalama ve standart sapma olarak; kategorik değişkenler de yüzde olarak ifade edildi. Dağılımları Kolmogorow-Smirnow testi ile değerlendirildi. İki grubu karşılaştırmak için normal dağılım olan sayısal veriler; student t test ile değerlendirildi. Dağılımlar normal değilse; sayısal veriler için ikili karşılaştırmalarda Mann withney u testi kullanıldı. Kategorik değişkenler, ki kare testi ile değerlendirildi. İki sayısal veriyi karşılaştırmak için Pearson Spearman korelasyon testi kullanıldı. $p<0,05$ veya %95 güven aralığı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 50'si kadın, 40'ı erkek toplam 90 tip 2 DM tanılı hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 60,72 ± 9,4 yıl (min 37, max 88) olarak hesaplandı. Çalışmaya katılan hastaların ortalama diyabet süresi 12,92 ± 7,12 yıl, BMI ortalaması 30,87 ± 5,02 kg/ m² olarak hesaplandı.

Hastaların ortalama açlık kan şekeri, HbA1c, IMA düzeyi ve diğer bulgular tablo 3'de belirtilmiştir.

Hastaların 58'inde mikrovasküler, 40'ında makrovasküler komplikasyon mevcuttu. Komplikasyonların dağılımı Tablo 4'de belirtilmiştir.

Mikroanjiyopatisi olan hastalarda diyabet süresi (p:0,024), HgbA1c yüksekliği (p:0,038), üre artışı (p:0,029), eGFR'de azalma (p:0,016) ve spot idrarda protein/kreatinin artış oranı (p:0,001) istatistiksel açıdan anlamlı olarak ilişkili saptandı(Tablo – 5). Mikroanjiyopatisi olan ve olmayan hastalar arasında yaş, BMI, lipid profili, IMA, ABI ve karaciğer enzimleri değerleri açısından anlamlı fark yoktu.

Makroanjiyopatisi olan hastalarda yaş (p:0,010), kreatinin yüksekliği (p:0,001) ve eGFR'de azalma (p:<0,001) istatistiksel açıdan anlamlı olarak ilişkili saptandı(Tablo – 6). Makroanjipati olan ve olmayan hastalar arasında glukoz, HgbA1c yüksekliği, diyabet süresi, BMI, lipid profili, karaciğer enzimleri, IMA ve ABI değerleri açısından anlamlı fark yoktu.

Tablo 3: Hastaların genel özellikleri ve laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi

	Ortalama ±SS	MİN-MAX
CİNSİYET(K/E)(n)	50/40	
YAŞ(yıl)	60,72 ± 9,4	37 - 88
BMI(kg/m²)	30,87 ± 5,02	21,87 - 44,53
GLUKOZ(mg/dl)	163,81 ± 58,69	82 - 412
DİYABET SÜRESİ(yıl)	12,92 ± 7,12	1 - 30
HgbA1c (%)	7,63 ± 1,32	5,6 - 11,8
ÜRE(mg/dl)	39,7 ± 21,24	13 - 151
KREATİNİN(mg/dl)	0,86 ± 0,50	0,34 – 3,68
eGFR(mL/dk/1.73)	86,50 ± 24,42	15 - 127
Spot PROT/KRE	0,233 ± 0,38	0 – 2,75
T. KOLESTEROL(mg/dl)	183,70 ± 41,75	110 - 349
LDL(mg/dl)	101,27 ± 30,90	12 - 178
HDL(mg/dl)	44,80 ± 11,38	17 - 90
TRİGLİSERİT(mg/dl)	190,47 ± 104,12	63 - 547
IMA(U/mL)	76,49 ± 35,72	56,33 – 251,26
ABI	0,93 ± 0,19	0,54 – 1,40
AST(U/L)	23,79 ± 11,37	10 – 84
ALT(U/L)	25,07 ± 13,90	5 - 89

Tablo 4: Çalışma hastalarındaki komplikasyonların dağılımı

MİKROANJİYOPATİ	58 (%64)
DRP **NÖROPATİ** **NEFROPATİ**	28 (%31) 45 (%50) 14 (%15,6)
MAKROANJİYOPATİ	40 (%44)
KAH **SVH** **PAH**	35 (%38,9) 6 (%6,7) 9 (%10)

Tablo 5: Mikroanjiyopatisi olan ve olmayan hastalar arasında parametrelerin karşılaştırılması

	Mikroanjiyopati (-)	Mikroanjiyopati (+)	P
CİNSİYET(K/E)	14/18	36/22	0,094
YAŞ(yıl)	58,41 ± 9,40	62 ± 9,28	0,086
BMI(kg/m²)	29,91 ± 5,39	31,40 ± 4,76	0,178
GLUKOZ(mg/dl)	147,88 ± 51,01	172,60 ± 61,17	0,055
DİYABET SÜRESİ(yıl)	10,66 ± 6,95	14,17 ± 6,96	**0,024**
HgbA1c (%)	7,25 ± 1,15	7,85 ± 1,36	**0,038**
ÜRE(mg/dl)	34,41 ± 9,54	42,62 ± 25,11	**0,029**
KREATİNİN(mg/dl)	0,76 ± 0,20	0,92 ± 0,59	0,063
eGFR(mL/dk/1.73)	93,81 ± 16,69	82,47 ± 27,08	**0,016**
Spot PROT/KRE	0,09 ± 0,03	0,30 ± 0,45	**0,001**
T.KOLESTEROL(mg/dl)	184,47 ± 34,94	183,28 ± 45,35	0,898
LDL(mg/dl)	102,59 ± 30,63	100,53 ± 31,29	0,764
HDL(mg/dl)	44,81 ± 9,74	44,79 ± 12,27	0,994
TRİGLİSERİT(mg/dl)	182,44 ± 98,16	194,90 ± 107,95	0,590
IMA	82,31 ± 45,46	73,47± 29,49	0,349
ABI	0,97 ± 0,18	0,91 ± 0,2	0,129
AST(U/L)	23,63 ± 10,47	23,88 ± 11,92	0,917
ALT(U/L)	25,34 ± 12,41	24,91 ± 14,76	0,884

Tablo 6: Makroanjiyopatisi olan ve olmayan hastalar arasında parametrelerin karşılaştırılması

	Makroanjiyopati (-)	**Makroanjiyopati (+)**	**P**
CİNSİYET(K/E)	32/18	18/22	0,071
YAŞ(yıl)	58,44 ± 9,80	63,58 ± 8,19	**0,010**
BMI(kg/m²)	31,28 ± 5,22	30,36 ± 4,76	0,391
GLUKOZ(mg/dl)	164,22 ± 63,06	163,30 ± 53,52	0,942
DİYABET SÜRESİ(yıl)	11,98 ± 7,33	14,10 ± 6,75	0,162
HgbA1c (%)	7,45 ±1,24	7,87 ± 1,38	0,134
ÜRE(mg/dl)	35,68 ± 13,36	44,73 ± 27,54	0,062
KREATİNİN(mg/dl)	0,70 ± 0,21	1,07 ± 0,66	**0,001**
eGFR(mL/dk/1.73)	95,36 ± 17,48	75,43 ± 27,41	**<0,001**
Spot PROT/KRE	0,19 ± 0,22	0,28 ± 0,52	0,295
T.KOLESTEROL(mg/dl)	185,54 ± 45,23	181,40 ± 37,38	0,643
LDL(mg/dl)	102,04 ± 30,66	100,30 ± 31,57	0,792
HDL(mg/dl)	45,98 ± 13,09	43,33 ± 8,7	0,274
TRİGLİSERİT(mg/dl)	191,82 ± 112,74	188,78 ± 93,80	0,891
IMA	75,30 ± 32,18	77,88 ± 39,87	0,741
ABI	0,95 ± 0,18	0,89 ± 0,18	0,118
AST(U/L)	24,12 ± 11,31	23,38 ± 11,56	0,759
ALT(U/L)	25,30 ± 15,73	24,78 ± 11,40	0,860

5. TARTIŞMA

Diyabet, toplumda prevalansı günden güne artan ve en sık karşılaşılan kronik hastalıklardan biridir. Diyabet prevalansının artması ile birlikte, kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranlarının artması ve bunun yanında diyabetin diğer komplikasyonlarının artması ile ilişkili olarak diyabetin, önemli bir halk sağlığı problemi olacağı düşünülmektedir [2, 3].

Diyabet seyrinde gelişen mikro ve makrovasküler komplikasyonların patogenezinde; oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu önemli sebepler olarak saptanmıştır[104,105].

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları çoğu zaman hastaların farkında olmadan gelişebilen komplikasyonlardır. Erken farkına varıldığında ve gerekli taramalar yapıldığında

hastaların sağ kalımına ve kaliteli bir yaşam sürmesine önemli katkılar sağlanabilmektedir. Diyabetin makrovaküler komplikasyonlarının temelinde ise ilerlemiş ateroskleroz vardır ve diyabet ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Tip 2 diyabetik hastalarda en sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır.

Bugüne kadar, komplikasyonların gelişiminin daha iyi değerlendirilebilmesi, erken saptanabilmesi için çeşitli çalışmalar yapılmış ve çok sayıda yeni molekül bulunmuştur. Hipoksi ve serbest oksijen radikallerinin, albüminin N-terminal kısmında konformasyonel değişikliğe neden olarak oluşturduğu molekül İskemi Modifiye Albumin (IMA) olarak adlandırılmıştır[107]. IMA, doku iskemisi ve oksidatif stresin yeni bir belirteci olarak kabul edilmiştir[106]. Biz de çalışmamızda, IMA'nın diyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyonların gelişimi ile ilişkili bir marker olup olmadığının değerlendirmek istedik. Ayrıca çalışmaya dahil ettiğimiz hastalarda HgbA1c, diyabet süresi, glukoz, üre, kreatinin, lipit profili, karaciğer enzimleri, ankle-brakial index(ABI) gibi parametreler ile makro ve mikrovasküler komplikasyonların gelişimi arasındaki ilişki de değerlendirildi.

Ankle Brakial İndeks (ABI); periferik arter bozukluklarının erken teşhisinde ve takibinde hızlı, güvenilir bir yöntem olarak düşünülmektedir. ABI'nin karotis

arter intima-media kalınlığı yüksek olanlarda, normal olanlara göre daha fazla arttığı saptanmıştır[110]. Yine ABI'nin, diyabetik hastalarda kardiyovasküler komplikasyonlar, tüm nedenlere bağlı ölümler, retinopati ve makroalbüminüri ile yakından ilişkili olduğu saptanmış ve özellikle periferik arter hastalığı için bir öngördürücü olduğu belirtilmiştir[111, 112]. Bizim çalışmamızda hem makroanjiyopati hem de mikroanjiyopatisi olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında ABI ölçümleri ile anlamlı farklılık saptanmadı.

Dayanand ve arkadaşları, bir vaka kontrol çalışmasında Tip 2 DM hastalarında iskemik değişikliklerin bir işareti olarak IMA kullanımını incelemiş ve bu hastalarda yüksek IMA düzeylerinin altta yatan subklinik vasküler hastalığı gösterebileceği sonucuna varmışlardır[113]. Kaefer ve arkadaşları da, tip 2 diyabetli hastalarda açlık kan glukozu, glikozillenmiş albümin ve C-Reaktif protein ile IMA düzeylerinin yüksekliği arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermiştir[108]. Ükinç ve arkadaşları diyabetik hastalarda diyabetik nefropatinin erken saptanmasında IMA'nın rolünü ortaya koymuşlardır[109]. Bizim çalışmamızda vasküler komplikasyon gelişimi ile IMA düzeyleri ilişkili bulunmadı.

Çalışmamızda yaşın artması ve eGFR deki azalma ile makrovasküler komplikasyon gelişimi, istatistiksel olarak anlamlı görüldü. Mikrovasküler komplikasyon gelişimi açısından değerlendirildiğinde ise eGFR'de azalma, diyabet süresi ve HgbA1c yüksekliği arasında ilişki saptandı.

Bizim çalışmamızda IMA düzeyleri ile vasküler komplikasyonların ilişkili bulunmamasının önemli bir nedeni; IMA'nın akut hadiselerle daha çok ilişkili olması olabilir. Yapılan çalışmalarda normal koroner anjiyografisi olan hastalarla peruktan koroner girişim sonrası hastalar değerlendirildiğinde; iskemi modifiye albümin düzeylerinin işlem sonrası daha yüksek olduğu görülmüştür[102]. Bir başka çalışmada kardiyoversiyon sonrası elektrokardiyografik değişiklik(ST depresyon ve / veya T dalgası inversiyonu olan) gösteren hastalar, bu değişikliklere sahip olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek IMA seviyelerine sahip olduğu görülmüştür. Böylece kardiyoversiyon sonrası yükselen IMA seviyelerinin geçici miyokart iskemisini yansıtabileceği düşünülmüştür[103]. Sonuç olarak IMA akut hadiselerle daha ilişkili gibi görünmektedir.

Diyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyonların gelişimi ile IMA düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır.

6. SONUÇ

Diyabet uzun yıllardır bilinen tanı ve tedavisi için çalışmaların sürdüğü kronik bir hastalık olup patofizyolojisinde çok sayıda mekanizma rol oynamaktadır. Diyabet ve diyabete bağlı komplikasyonlar, maliyet açısından önemli bir yük oluşturmaktadır. Çalışmamızda diyabetik hastalarda, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların gelişimi ile IMA düzeyleri arasında istatiksel olarak farklılık olmadığını saptadık. IMA'nın diyabette kronik komplikasyonların öngörülmesi için kullanılamayacağı, bu molekülün muhtemelen akut hadiselerle daha ilişkili olduğu kanaatindeyiz. Bununla birlikte diyabetik hastalarda gelişen komplikasyonlar ile hastaların yaşam kalitesi arasındaki yakın ilişki nedeniyle; komplikasyonları öngördürücü yeni moleküller saptanması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, T.V.İ.K., *TEMD DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2018.* 10. Baskı: Mayıs 2018 (Güncellenmiş Baskı), 2018.
2. Wild, S., et al., *Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030.* Diabetes Care, 2004. **27**(5): p. 1047-53.
3. Sarah Wild, M.B., PHD1, Gojka Roglic, MD2, Anders Green, MD, PHD, DR MED SCI3, Richard Sicree, MBBS, MPH4 and Hilary King, MD, DSC2, *Global Prevalence of Diabetes Estimates for the year 2000 and projections for 2030.* Diabetes Care 2004, 2004. **27(5)**: p. 1047-1053.
4. Gaze, D.C., *Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia.* Drug Metab Pharmacokinet, 2009. **24**(4): p. 333-41.
5. Morrow, D.A., et al., *The search for a biomarker of cardiac ischemia.* Clin Chem, 2003. **49**(4): p. 537-9.
6. Kannel, W.B., *Contributions of the Framingham Study to the conquest of coronary artery disease.* Am J Cardiol, 1988. **62**(16): p. 1109-12.
7. WHO, *Global status report on noncommunicable diseases 2014.* 2014: p. 1-228.
8. Onat, A., et al., *Prevalence, incidence, predictors and outcome of type 2 diabetes in Turkey.* Anadolu Kardiyol Derg, 2006. **6**(4): p. 314-21.
9. Suleymanlar, G., et al., *A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey--the CREDIT study.* Nephrol Dial Transplant, 2011. **26**(6): p. 1862-71.
10. Satman, I., et al., *Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults.* Eur J Epidemiol, 2013. **28**(2): p. 169-80.
11. Association, A.D., *Standards of Medical Care in Diabetes—2009.* Diabetes Care, 2009.
12. Williamson, D.A., *Prevention of type 2 diabetes: what is the right target population?* Expert Rev Endocrinol Metab, 2018: p. 1-11.
13. ASSOCIATION, A.D., *STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES-.* Diabetes Care 2018. **41**.
14. Leete, P., et al., *The Effect of Age on the Progression and Severity of Type 1 Diabetes: Potential Effects on Disease Mechanisms.* Curr Diab Rep, 2018. **18**(11): p. 115.

15. Atkinson, M.A. and N.K. Maclaren, *The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus.* N Engl J Med, 1994. **331**(21): p. 1428-36.

16. Baekkeskov, S., et al., *Autoantibodies in newly diagnosed diabetic children immunoprecipitate human pancreatic islet cell proteins.* Nature, 1982. **298**(5870): p. 167-9.

17. Michalek, J., et al., *Immune regulatory T cells in siblings of children suffering from type 1 diabetes mellitus.* Scand J Immunol, 2006. **64**(5): p. 531-5.

18. Zimmet, P.Z., et al., *Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency.* Diabet Med, 1994. **11**(3): p. 299-303.

19. Anamarija Lončar1, K.B., Tomislav Bulum2, Lea Duvnjak1,2, *THE EFFECT OF GLP-1 ANALOGUES ON LIPID PROFILE IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS – A RETROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY.* Diabetologia Croatica. **44;2**: p. 49-54.

20. Harris, M.I., *Epidemiological correlates of NIDDM in Hispanics, whites, and blacks in the U.S. population.* Diabetes Care, 1991. **14**(7): p. 639-48.

21. Saltiel, A.R., *New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes.* Cell, 2001. **104**(4): p. 517-29.

22. Johnston, L.W., et al., *Clusters of fatty acids in the serum triacylglyceride fraction associate with the disorders of type 2 diabetes.* J Lipid Res, 2018. **59**(9): p. 1751-1762.

23. Yousef, A.A., et al., *IRS-1 genetic polymorphism (r.2963G>A) in type 2 diabetes mellitus patients associated with insulin resistance.* Appl Clin Genet, 2018. **11**: p. 99-106.

24. Harris, M.I., *Impaired Glucose Tolerance in the U. S. Population.* Diabetes Care, 1989. **12(7)**.

25. Uusitupa, M.I., et al., *Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic subjects.* Diabetologia, 1993. **36**(11): p. 1175-84.

26. Haring, H.U., et al., *Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Diabetes Care, 2014. **37**(6): p. 1650-9.

27. Hunter, S.J. and W.T. Garvey, *Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction, and the glucose transport effector system.* Am J Med, 1998. **105**(4): p. 331-45.

28. Jean-Philippe Bastard, M.M., Claire Lagathu, Min Ji Kim, Martine Caron, Hubert Vidal, Jacqueline Capeau, Bruno Feve, *Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance.* European Cytokine Network, 2006. **17**.

29. Spranger, J., et al., *Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study.* Diabetes, 2003. **52**(3): p. 812-7.

30. Stehouwer, C.D., et al., *Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy.* Cardiovasc Res, 1997. **34**(1): p. 55-68.

31. Caballero, A.E., *Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease.* Obes Res, 2003. **11**(11): p. 1278-89.

32. Urbanski, K., M. Nowak, and T.J. Guzik, *[Oxidative stress and vascular function]*. Postepy Biochem, 2013. **59**(4): p. 424-31.

33. Wolff, S.P., Z.Y. Jiang, and J.V. Hunt, *Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and ageing.* Free Radic Biol Med, 1991. **10**(5): p. 339-52.

34. Houstis, N., E.D. Rosen, and E.S. Lander, *Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance.* Nature, 2006. **440**(7086): p. 944-8.

35. Rondeau, P. and E. Bourdon, *The glycation of albumin: structural and functional impacts.* Biochimie, 2011. **93**(4): p. 645-58.

36. Baraka-Vidot, J., et al., *Impaired drug-binding capacities of in vitro and in vivo glycated albumin.* Biochimie, 2012. **94**(9): p. 1960-7.

37. Baraka-Vidot, J., et al., *New insights into deleterious impacts of in vivo glycation on albumin antioxidant activities.* Biochim Biophys Acta, 2013. **1830**(6): p. 3532-41.

38. Guerin-Dubourg, A., et al., *Structural modifications of human albumin in diabetes.* Diabetes Metab, 2012. **38**(2): p. 171-8.

39. Ceriello, A., *New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a "causal" antioxidant therapy.* Diabetes Care, 2003. **26**(5): p. 1589-96.

40. Raj, D.S., et al., *Advanced glycation end products: a Nephrologist's perspective.* Am J Kidney Dis, 2000. **35**(3): p. 365-80.

41. Guerin-Dubourg, A., et al., *Association between Fluorescent Advanced Glycation End-Products and Vascular Complications in Type 2 Diabetic Patients.* 2017. **2017**: p. 7989180.

42. Chilelli, N.C., S. Burlina, and A. Lapolla, *AGEs, rather than hyperglycemia, are responsible for microvascular complications in diabetes: a "glycoxidation-centric" point of view.* Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2013. **23**(10): p. 913-9.

43. Pitocco, D., et al., *Oxidative stress in diabetes: implications for vascular and other complications.* Int J Mol Sci, 2013. **14**(11): p. 21525-50.

44. Muoio, D.M. and C.B. Newgard, *Mechanisms of disease:Molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes.* Nat Rev Mol Cell Biol, 2008. **9**(3): p. 193-205.

45. Thornalley, P.J. and N. Rabbani, *Detection of oxidized and glycated proteins in clinical samples using mass spectrometry--a user's perspective.* Biochim Biophys Acta, 2014. **1840**(2): p. 818-29.

46. Satman, I., *DM Tanı ve İzleminde Yeni Kriterler.* Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine, 2007. **3(3)**: p. 1-15.

47. Stehouwer, C.D., et al., *Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death.* Diabetes, 2002. **51**(4): p. 1157-65.

48. Schalkwijk, C.G. and C.D. Stehouwer, *Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction.* Clin Sci (Lond), 2005. **109**(2): p. 143-59.

49. Donahue, R.P., et al., *Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry. Honolulu Heart Program.* Diabetes, 1987. **36**(6): p. 689-92.

50. Fujihara, K., et al., *Impact of glucose tolerance status on the development of coronary artery disease among working-age men.* Diabetes Metab, 2017. **43**(3): p. 261-264.

51. Huang, Y., et al., *Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis.* Bmj, 2016. **355**: p. i5953.

52. Barr, E.L., et al., *Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab).* Circulation, 2007. **116**(2): p. 151-7.

53. National Diabetes Fact Sheet, *National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, US* 2011.

54. CDC, *Diabetes prevalence among American Indians and Alaska Natives and the overall population--United States,1994-2002.* JAMA, 2003. **290(12)**: p. 1571-157.

55. Chopra, S. and S. Peter, *Screening for coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: An evidence-based review.* Indian J Endocrinol Metab, 2012. **16**(1): p. 94-101.

56. Tuomilehto, J., et al., *Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population.* Stroke, 1996. **27**(2): p. 210-5.

57. Burchfiel, C.M., et al., *Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Program.* Stroke, 1994. **25**(5): p. 951-7.

58. Kiers, L., et al., *Stroke topography and outcome in relation to hyperglycaemia and diabetes.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992. **55**(4): p. 263-70.

59. Stegmayr, B. and K. Asplund, *Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective.* Diabetologia, 1995. **38**(9): p. 1061-8.

60. Arnold, S.E., et al., *Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums.* Nat Rev Neurol, 2018. **14**(3): p. 168-181.

61. Ohara, T., et al., *Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study.* Neurology, 2011. **77**(12): p. 1126-34.

62. Novo, S., *Classification, epidemiology, risk factors, and natural history of peripheral arterial disease.* Diabetes Obes Metab, 2002. **4 Suppl 2**: p. S1-6.

63. Mevlüt Kurt1, A.A., Alper Gürlek3, *Diyabetik nefropati.* Hacettepe Tıp Dergisi 2004. **35**: p. 12-17.

64. Cosgrove P, E.M., Islam I., *Cost-effective approaches to diabetes care and prevention.* Diabetes Voice, 2002. **47(4**: p. 13-17.

65. Parving, H.H., *Initiation and progression of diabetic nephropathy.* N Engl J Med, 1996. **335**(22): p. 1682-3.

66. Alp Atasoy, A.A., Süleyman Ahbab, Maksude Hanedar, Mustafa Yenigün, *Diyabetik Nefropati'ye Genel Bir Bakış.* Haseki Tıp Bülteni, 2014.

67. Romero-Aroca, P., et al., *Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory.* J Diabetes Res, 2016. **2016**: p. 2156273.

68. Wang, W. and A.C.Y. Lo, *Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments.* 2018. **19**(6).

69. Dyck PJ, T.P., *Disease of peripheral nervous system In: Ehlers J, editor. Peripheral Neuropathy 4 th ed. Philadelphia.* Elsevier Saunders, 1999: p. 1135-37.

70. Brocco, E., et al., *Diabetic foot management: multidisciplinary approach for advanced lesion rescue.* J Cardiovasc Surg (Torino), 2018. **59**(5): p. 670-684.

71. Tanenberg RJ, D.P., *Neuropathic problems of lower limbs in diabetic patients.* In: Bowker JH, Pfeifer MA, editors. The Diabetic Foot. 7 th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier;, 2008.: p. 33-40.

72. Levenson, J.W., P.J. Skerrett, and J.M. Gaziano, *Reducing the global burden of cardiovascular disease: the role of risk factors.* Prev Cardiol, 2002. **5**(4): p. 188-99.

73. Steed, L., D. Cooke, and S. Newman, *A systematic review of psychosocial outcomes following education, self-management and psychological interventions in diabetes mellitus.* Patient Educ Couns, 2003. **51**(1): p. 5-15.

74. Ellis, S.E., et al., *Diabetes patient education: a meta-analysis and meta-regression.* Patient Educ Couns, 2004. **52**(1): p. 97-105.

75. Mulcahy, K., et al., *Diabetes self-management education core outcomes measures.* Diabetes Educ, 2003. **29**(5): p. 768-70, 773-84, 787-8 passim.

76. Joyce Green Pastors, M., RD, CDE1, Hope Warshaw, MMSc, RD, CDE2, Anne Daly, MS, RD, CDE3, Marion Franz, MS, RD, CDE4 and Karmeen Kulkarni, MS, RD, CDE5, *The Evidence for the Effectiveness of Medical Nutrition Therapy in Diabetes Management.* Diabetes Care 2002. **Mar25(3)**: p. 608-613.

77. American Diabetes Association (position statement), *Nutritional recommendation and principler for individuals with diabetes mellitus.* Diabetes Care,, 1992. **15- 2**: p. 21- 28.

78. Sigal, R.J., et al., *Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial.* Ann Intern Med, 2007. **147**(6): p. 357-69.

79. Colberg, S.R., et al., *Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association.* Diabetes Care, 2016. **39**(11): p. 2065-2079.

80. Pi-Sunyer, X., et al., *Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial.* Diabetes Care, 2007. **30**(6): p. 1374-83.

81. Ratner, R., et al., *Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program.* Diabetes Care, 2005. **28**(4): p. 888-94.

82. Başak Tanrıverdi, Ş.S.T., *Aterosklerozun Patofizyolojisi ve Risk Faktörleri.* Marmara Pharmaceutical Journal 2017. **21**: p. 1-9.

83. Cominacini, L., et al., *The binding of oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) to ox-LDL receptor-1 reduces the intracellular concentration of nitric oxide in endothelial cells through an increased production of superoxide.* J Biol Chem, 2001. **276**(17): p. 13750-5.

84. Berenson, G.S., et al., *Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study.* N Engl J Med, 1998. **338**(23): p. 1650-6.

85. Anand, S.S., et al., *Differences in risk factors, atherosclerosis and cardiovascular disease between ethnic groups in Canada: the study of health assessment and risk in ethnic groups (SHARE).* Indian Heart J, 2000. **52**(7 Suppl): p. S35-43.

86. Conlan, M.G., et al., *Associations of factor VIII and von Willebrand factor with age, race, sex, and risk factors for atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.* Thromb Haemost, 1993. **70**(3): p. 380-5.

87. Ridker, P.M., M.J. Stampfer, and N. Rifai, *Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease.* Jama, 2001. **285**(19): p. 2481-5.

88. Farmer, J.A., *Diabetic dyslipidemia and atherosclerosis: evidence from clinical trials.* Curr Atheroscler Rep, 2007. **9**(2): p. 162-8.

89. Özalp Karabay1, M.K., Levent Yılık3, Nil Tekin4, Ahmet Birtan İriz5, Senem Kumdereli6, Ali Gürbüz3, Tanzer Çalkavur7, *Ischemic peripheral arterial disease: A screening survey.* TURKISH JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY, 2012.

90. Dugaiczyk, A., S.W. Law, and O.E. Dennison, *Nucleotide sequence and the encoded amino acids of human serum albumin mRNA.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1982. **79**(1): p. 71-5.

91. Chawla, R., et al., *Ischemia modified albumin: A novel marker for acute coronary syndrome.* Indian J Clin Biochem, 2006. **21**(1): p. 77-82.

92. Lee, E., et al., *Evaluation of albumin structural modifications through cobalt-albumin binding (CAB) assay.* J Pharm Biomed Anal, 2014. **91**: p. 17-23.

93. Sbarouni, E., P. Georgiadou, and V. Voudris, *Ischemia modified albumin changes - review and clinical implications.* Clin Chem Lab Med, 2011. **49**(2): p. 177-84.

94. Kragh-Hansen, U., et al., *Chain length-dependent binding of fatty acid anions to human serum albumin studied by site-directed mutagenesis.* J Mol Biol, 2006. **363**(3): p. 702-12.

95. He, X.M. and D.C. Carter, *Atomic structure and chemistry of human serum albumin.* Nature, 1992. **358**(6383): p. 209-15.

96. Erdem, S.S., et al., *Association between ischemia-modified albumin, homocysteine, vitamin B(12) and folic acid in patients with severe sepsis.* Clin Chem Lab Med, 2012. **50**(8): p. 1417-21.

97. Zurawska-Plaksej, E., et al., *Oxidatively modified forms of albumin in patients with risk factors of metabolic syndrome.* J Endocrinol Invest, 2014. **37**(9): p. 819-27.

98. Piwowar, A., M. Knapik-Kordecka, and M. Warwas, *Ischemia-modified albumin level in type 2 diabetes mellitus - Preliminary report.* Dis Markers, 2008. **24**(6): p. 311-7.

99. Ümmügülsüm Can, Ş.Y., *A New Marker for Ischemia: Ischemia-modified Albumin.* Kosuyolu Heart Journal 2017. **20(2)**: p. 148-152.

100. Sinha, M.K., et al., *Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention.* Circulation, 2003. **107**(19): p. 2403-5.

101. Bar-Or, D., et al., *Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I.* Am Heart J, 2001. **141**(6): p. 985-91.

102. Cho, D.K., et al., *Ischemia-modified albumin is a highly sensitive serum marker of transient myocardial ischemia induced by coronary vasospasm.* Coron Artery Dis, 2007. **18**(2): p. 83-7.

103. Roy, D., et al., *Effect of direct-current cardioversion on ischemia-modified albumin levels in patients with atrial fibrillation.* Am J Cardiol, 2004. **93**(3): p. 366-8.

104. Bakris, G.L. and M. Molitch, *Microalbuminuria as a risk predictor in diabetes: the continuing saga.* Diabetes Care, 2014. **37**(3): p. 867-75.

105. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus.* Diabetes Care, 2012. **35 Suppl 1**: p. S64-71.

106. Aronow, W.S., et al., *Relation of increased hemoglobin A(1c) levels to severity of peripheral arterial disease in patients with diabetes mellitus.* Am J Cardiol, 2007. **99**(10): p. 1468-9.

107. Kazanis, K., et al., *Serum levels of ischemia modified albumin in overweight/obese postmenopausal women: a potential biomarker of atherosclerotic burden associated with oxidative stress.* Maturitas, 2011. **70**(2): p. 182-7.

108. Kaefer, M., et al., *Association between ischemia modified albumin, inflammation and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus.* Clin Biochem, 2010. **43**(4-5): p. 450-4.

109. Ukinc, K., et al., *A novel indicator of widespread endothelial damage and ischemia in diabetic patients: ischemia-modified albumin.* Endocrine, 2009. **36**(3): p. 425-32.

110. McDermott, M.M., et al., *Ankle-brachial index and subclinical cardiac and carotid disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis.* Am J Epidemiol, 2005. **162**(1): p. 33-41.

111. Wang, L., et al., *Prevalence and related risk factors of peripheral arterial disease in elderly patients with type 2 diabetes in Wuhan, Central China.* Chin Med J (Engl), 2011. **124**(24): p. 4264-8.

112. Matsushita, K., et al., *Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis.* Lancet, 2010. **375**(9731): p. 2073-81.

113. Dayanand CD, V.P., Lakshmaiah V, Kutty AVM. , *Association of ischemia modified albumin in terms of hypoxic risk with carbonylated protein, glycosylated haemoglobin and plasma insulin in type 2 diabetes.* Journal of Clinical and Diagnostic Research, 2013.

ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

A.1.	**Adı soyadı:** Efnan ÇALIK
A.2.	**Doğum tarihi ve yeri:** 03.10.1991 / RİZE
A.3.	**Yabancı dil bilgisi:** ORTA DÜZEY İNGİLİZCE
A.4.	**Görev yeri:** HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ / İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
A.5.	**İletişim bilgileri** *(e-posta adresi / telefon)***:** efnancalik@hotmail.com / 0(530)3089553

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

B.1.	**Mezun olduğu üniversite / fakülte**: Çanakkale 18 Mart Üniversitesi/ Tıp Fakültesi
B.2.	**Mezuniyet tarihi:** *(yıl olarak)*: 2014
B.3.	**Akademik ünvanı:** Asistan Doktor

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

C.1.	**Bugüne kadar çalıştığı kurum / kuruluşlar:** Lütfiye Nuri Burat Devlet Hastanesi Acil Servisi (Pratisyen Hekim olarak)