T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KOMPLİKASYONLU VE KOMPLİKASYONSUZ TİP 2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA BETATROPHİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Elif MELEK

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Nevzat GÖZEL

ELAZIĞ - 2018

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

_____

Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN

Fırat üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden "Uzmanlık Tezi" olarak kabul edilmiştir.

Dr. Öğr. Üyesi Nevzat GÖZEL_____ **Danışman**

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Doç.Dr. Nevzat GÖZEL ..... _____

Dr. Öğr. Üyesi BAHRİ EVREN ..... _____

..... _____

Prof. Dr. Emin DÖNDEN
F.Ü.Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D.
Uzm. Tez No: 40308

..... _____

..... _____

/

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda bana yardımcı olan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Nevzat GÖZEL'e,

Hem Fakülte hem de Uzmanlık eğitimim boyunca bana bilgi ve tecrübelerini aktarmış olan İç Hastalıkları Anabilim Dalının tüm değerli hocalarıma, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalından Prof. Dr. M. Ferit GÜRSU'ya ve tüm verilerin istatistiksel analizi esnasında bana yardım eden Uzm. Dr. Ahmet KARATAŞ'a, Dr. Öğr. Üyesi Melih DİKMEN'e, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Onur KAYA'ya,

Verilerin biyokimyasal analizi esnasında bana yardımcı olan değerli hocam Doç. Dr. Ebru ÖNALAN ve Biyokimya Labaratuvar Teknisyeni Eyüp KALKANCI ile Gökhan ÖZDEMİR'e, çalışmama destek veren Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine (FÜBAP),

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda bana destek olan ve bu uzmanlık eğitimim esnasında dostluğunu ve her türlü yardımı benden esirgemeyen sevgili arkadaşım Aytül HOŞSES'e, hemşire arkadaşım Nesrin ŞAHİN'e, meslektaşım ve arkadaşlarım Cansu GÜRBÜZ, Gizem İNCESU ve birbirinden değerli tüm arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren sevgili anneme, babama ve kardeşlerime sevgi, saygı ve teşekkürlerimle…

ÖZET

Diyabetes Mellitus (DM), insülin salınımı, insülin etkisi veya bu faktörlerin her ikisinde de bozukluk nedeniyle ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Etyolojide insülin direnci, görece insülin yetmezliği ve insülin direnci zemininde ilerleyici insülin salınım defekti suçlanmaktadır. Hastalığın akut komplikasyonlarını azaltmak ve uzun vadede gelişebilecek kronik ve pahalı komplikasyonlardan (nöral, retinal, renal, kardiyovasküler) hastayı korumak ve eğitmek tedavide temel amaçlardandır.

Bu çalışmada komplikasyonlu ve komplikasyonu olmayan diyabetik hastalarda serum Betatrophin, interlökin-6 (IL-6) ve TNF-alfa (TNF-α) ile diğer metabolik parametreler arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Bu çalışmaya 31 komplikasyonsuz, 30 mikrovasküler (nöropati, retinopati, nefropati), 30 makrovasküler (kardiyovasküler, renal yetmezlikli, serebrovasküler) komplikasyonu olan toplam 91 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri ile HbA1c, insülin, c-peptit düzeyleri, HOMA-IR değerleri, tüm lipit profilleri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri çalışıldı. Serum Betatrophin düzeyleri komplikasyonlu diyabetik hastalarda herhangi bir komplikasyonu olmayanlara göre % 3-5 artış göstermesine karşın bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) ancak TNF-α ve IL-6 düzeylerindeki % 10-17 artışın anlamlı ($p<0,05$) olduğu saptandı. Diyabetik retinopatisi ve diyabetik ayağı (DA) olan hastalarda Betatrophin, IL-6 ve TNF-α düzeyleri komplikasyonsuz olanlara göre anlamlı ($p<0,05$) düzeyde artmıştı.

Sonuç olarak; Betatrophin, TNF-α ve IL-6 düzeylerinin komplikasyonlu diyabetik retinopatili hastalardaki artmış düzeyleri hastalığın prognozu, teşhis ve tedavisi hakkında bir fikir verebilir. Betatrophinin komplikasyon oluşum evrelerinde bir rolü olup olmadığını ortaya çıkartabilmek için daha fazla hastanın olduğu çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: IL-6, TNF-α, Anjiopoetin like protein 8 (ANGPLT8), insülin direnci, pankreatik beta hücre proliferasyonu.

ABSTRACT

EVALUATION OF SERUM BETATROPHIN WITH COMPLICATED AND NON-COMPLICATED TYPE 2 DIABETIC PATIENTS

Diabetes Mellitus (DM) is a chronic metabolic disease characterized by hyperglycaemia resulting from insulin release, insulin effect, or both of these factors. Etiology is accused of insulin resistance, relative insulin insufficiency, and progressive insulin release defects on the basis of insulin resistance. Reducing the acute complications of the disease and protecting and educating the patient from chronic and expensive complications (neural, retinal, renal, cardiovascular) that may develop in the long term are the main goals of treatment.

In this study, the relationship between serum betatrophin, IL-6 and TNF-alpha and other metabolic parameters was investigated in diabetic patients with complication and no complication.

A total of 91 patients with 31 non-complications, 30 microvascular (neuropathy, retinopathy, nephropathy), 30 macrovascular (cardiovascular, renal insufficiency, cerebrovascular) complications were included in this study. HbA1c, insulin, c-peptide levels, HOMA-IR values, all lipid profiles, liver function tests, renal function tests were studied with the demographic characteristics of the patients. Serum betatrophin levels did not increase significantly in complicated diabetic patients compared to patients without any complication, but this increase was not statistically significant ($p > 0,05$) but the 10-17 % increase in TNF-alpha and IL-6 levels was significant ($p < 0 , 05$). In patients with diabetic retinopathy and diabetic foot (DA), betatrophin, IL-6 and TNF-alpha levels were significantly higher than those without complications ($p < 0.05$).

As a result; Increased levels of betatrophin, TNF-alpha and IL-6 in complicated diabetic retinopathic patients may give an idea of the prognosis, diagnosis and treatment of the disease. There is a need for more patients to find out if betatrophin has a role in the stages of complication.

Key words: IL-6, TNF-α, Anjiopoetin like protein 8 (ANGPLT8), insülin resistance, pancreatic beta cell proliferation.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI i

ONAY SAYFASI ii

TEŞEKKÜR iii

ÖZET iv

ABSTRACT v

İÇİNDEKİLER vi

TABLO LİSTESİ viii

ŞEKİL LİSTESİ x

KISALTMALAR LİSTESİ xiii

1. GİRİŞ 1

1.1. Genel Bilgiler 1

1.1.1. Diyabetes Mellitus'un Tarihçesi 1

1.1.2.Diyabetes Mellitus'un Tanımı, Epidemiyolojisi ve Sınıflandırılması 3

1.1.3. Diyabetin Patofizyolojisi..... 8

1.1.4. Diyabetin Tedavisi 15

1.1.4.1. Oral Antidiyabetik İlaçlar 16

1.1.4.1.2. İnsülin Direncini Azaltan veya İnsülin Duyarlılığını Artıranlar; 18

1.1.4.1.3.Karbonhidrat Absorbsiyonunu Azaltanlar 19

1.1.4.1.4. Yeni geliştirilenler (İnsülin sekretogogları) 19

1.1.4.2. Diyabette İnsülin Tedavisi 22

1.1.5. Diyabetin Komplikasyonları 24

1.1.5.1. Akut Komplikasyonlar: 24

1.1.6. Betatrophin ve bazı inflamatuar sitokinler 33

1.1.6.1. Betatrophin 33

1.1.6.2. Tümör Nekroz Faktör-alfa 36

1.1.6.3. İnterlökin-6 37

2. GEREÇ VE YÖNTEM 38

2.1. Araştırma Grubu ve Yöntemler 38

2.2. Çalışmaya Katılma ve Dışlanma Kriterleri 38

2.3. Klinik Değerlendirme ve Örnek Toplanması 38

2.4. Laboratuvar Ölçümleri 39
2.5. İstatistiksel Analiz 39
3. BULGULAR 40
4. TARTIŞMA 76
KAYNAKLAR 86
ÖZGEÇMİŞ 98

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Diyabet tanı kriterleri 3

Tablo 2. 2015-2040 yılı diyabetik hasta sayısı 4

Tablo 3. Diyabetin sınıflandırılması 6

Tablo 4. Tip 2 diyabette major risk faktörleri 6

Tablo 5. Diyabet tanısı laboratuvar değerleri 7

Tablo 6. Pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler ve görevleri 14

Tablo 7. Glisemik kontrol hedefleri 16

Tablo 8. İnsülin tipleri ve etki süreleri 23

Tablo 9. Alternatif insülin preparatları 24

Tablo 10. Diyabetik ketoasidoz ve non-ketotik hiperglisemik komanın laboratuvarının karşılaştırılması 26

Tablo 11. Nefropati tanı kriterleri 29

Tablo 12. Kronik böbrek hastalığı evrelemesi 30

Tablo 13. Demografik veriler 40

Tablo 14. Labaratuvar verileri 41

Tablo 15. Betatrophin, IL-6, TNF-α düzeylerinin p değerleri (komplikasyonlu komplikasyonsuz) 43

Tablo 16. HbA1c, İnsülin, C-peptit, HOMA-IR p değerleri 50

Tablo 17. TG, KOL, LDL, HDL p değerleri 51

Tablo 18. HbA1c, insülin, C-peptit, HOMA-IR p değerleri 53

Tablo 19. TG, KOL, LDL, HDL, p değerleri. 54

Tablo 20. Sigara ve alkol kullanımı ve Betatrophin p değerleri 60

Tablo 21. Komplikasyonsuz diyabetik TNF-α korelasyon p ve r değerleri 63

Tablo 22. Komplikasyonsuz diyabetik Betatrophin, IL-6, TNF-α korelasyonu 65

Tablo 23. Betatrophin, TNF-α ve IL-6 düzeyleri korelasyon p ve r değerleri 68

Tablo 24. Komplikasyonlu diyabetik korelasyon r ve p değerleri 68

Tablo 25. Komplikasyonlu diyabetik Betatrophin, TNF-α ve IL-6 korelasyon r ve p değerleri 71

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Erişkinlerde Tip 2 diyabet taraması ve tanılama şeması 5

Şekil 2. Tip 2 diyabette evrelere göre glukoz değişimi 8

Şekil 3. Tip 2 diyabette hiperglisemi patofizyolojisi ve yağ asidi sirkülasyonunda artış 9

Şekil 4. Adipositlerden salınan sitokinler 10

Şekil 5. Adipokinlerin vücutta çeşitli organlardaki etki yerleri 10

Şekil 6. PPAR-γ ligandının insülin duyarlılığını düzenlediği mekanizma şeması 11

Şekil 7. Erişkin pankreas beta hücrelerinde metabolik durum 13

Şekil 8. İnflamatuvar adipokinlerin adipoz dokudan sekresyonu . 14

Şekil 9. Tip 2 diyabette tedavide kullanılan ajanlar ve etkileri 16

Şekil 10. Sülfanilüre etki mekanizması 17

Şekil 11. ADA 2017 Tip 2 diyabet tedavi önerileri 21

Şekil 12. 2017 TEMD klavuzuna göre Tip 2 diyabet tedavisi 22

Şekil 13. Hipoglisemi semptomları 24

Şekil 14. Diyabette kronik komplikasyonlar 26

Şekil 15. Diyabetik nefropatinin patolojik bulguları 28

Şekil 16. Diyabetik retinopati 32

Şekil 17. Betatrophin düzeyleri (komplikasyonlu ve komplikasyonsuz) 42

Şekil 18. TNF-α düzeyleri (komplikasyonlu ve komplikasyonsuz) 42

Şekil 19. IL-6 düzeyleri (komplikasyonlu ve komplikasyonsuz) 43

Şekil 20. Betatrophin düzeyleri 44

Şekil 21. TNF-α düzeyleri 44

Şekil 22. IL-6 düzeyleri 45

Şekil 23. Betatrophin düzeyleri (mikrovasküler alt gruplarda) 46

Şekil 24. TNF-α düzeyleri (mikrovasküler alt gruplarda) 47

Şekil 25. IL-6 düzeyleri (mikrovasküler alt gruplarda) 48

Şekil 26. Betatrophin değerleri (makrovasküler alt gruplarda) 49

Şekil 27. TNF-α değerleri (makrovasküler alt gruplarda) 49

Şekil 28. IL-6 değerleri (makrovasküler alt gruplarda) 50

Şekil 29. TG, KOL, LDL, HDL değerleri (komplikasyonlu ve komplikasyonsuz) 51

Şekil 30. HbA1c, insülin, C-peptit, HOMA-IR değerleri 52

Şekil 31. TG, KOL, LDL, HDL değerleri 53

Şekil 32. T. protein ve albumin düzeyleri 54

Şekil 33. Üre değerleri 55

Şekil 34. Kreatinin değerleri 55

Şekil 35. AKŞ ve TKŞ değerleri 56

Şekil 36. Diyabet süresi Betatrophin düzeyi 56

Şekil 37. Diyabet süresi (ilk 10 yıl ve üzeri) ve Betatrophin düzeyi 57

Şekil 38. VKİ'ye göre Betatrophin düzeyleri 58

Şekil 39. VKİ'ye göre TNF-α düzeyleri 59

Şekil 40. VKİ'ye göre IL-6 düzeyleri 59

Şekil 41. Sigara ve alkol kullanımı, Betatrophin düzeyleri 60

Şekil 42. Sigara ve alkol kullanımı, TNF-α düzeyleri "61

Şekil 43. Sigara ve alkol kulanımı, TNF-α düzeyleri 61

Şekil 44. Betatrophin düzeyi ile ailede diyabet varlığı 62

Şekil 45. Betatrophin ve TNF-α düzeyleri korelasyonu 65

Şekil 46. Betatrophin ve IL-6 düzeyleri korelasyonu 66

Şekil 47. TNF-α ve IL-6 düzeyleri korelasyonu 67

Şekil 48. Betatrophin-HDL korelasyon (komplikasyonlu) 72

Şekil 49. TNF-α ve HDL korelasyon (komplikasyonlu) 72

Şekil 50. Betatrophin-albumin korelasyon (komplikasyonlu) 73

Şekil 51. IL-6 ve sigara korelasyon (komplikasyonlu) 73

Şekil 52. Betatrophin-albumin korelasyon (komplikasyonsuz) 74

Şekil 53. TNF-α ve hematokrit korelasyon (komplikasyonsuz) 74

Şekil 54. TNF-α ve AKŞ korelasyon (komplikasyonsuz) 75

Şekil 55. IL-6 ve insülin düzeyleri korelasyon (komplikasyonsuz) 75

KISALTMALAR LİSTESİ

HbA1c **:** Glikozillenmiş hemoglobin A1c
aa **:** Amino asit
AGE **:** Artmış ileri glikasyon ürünleri
ALT **:** Alanin Amino Transferaz
ANGPTL-8 **:** Anjioprotein like-8, lipasin, betatrophin
APG **:** Açlık plazma glukozu,
AST **:** Aspartat Amino Transferaz
ATP **:** Adenozin Tri Fosfat
DKA **:** Diyabetik ketoasidoz
DM **:** Diyabetes Mellitus, Tip 2 Diyabet
GİP **:** Glukoz Bağımlı İnsülinotropik Polipeptit
GİS **:** Gastro-intestinal Sistem
GLP **:** Glukagon Benzeri (Like) Peptit
GLUT-2 **:** Glukoz Transporter-2
GLUT-4 **:** Glukoz Transporter-4
HbA1c **:** Glikolize hemoglobin
IDF : Uluslararası Diyabet Federasyonu.
IFG **:** Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose),
IGT **:** Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance),
IL-6 **:** İnterlökin-6
K-ATP **:** Potasyum bağımlı ATP kanalları
KCFT **:** Karaciğer Fonksiyon Testleri
NPH **:** Neutral Protamin Hagedorn
OAD **:** Oral anti diyabetik ilaçlar
OGTT **:** Oral glukoz tolerans testi,
PG **:** Plazma glukozu,
PKC **:** Protein kinaz C aktivasyonu
PPAR **:** Peroxisome Proliferator Activated Reseptor
PCOS : Polikistik Over Sendromu
SU **:** Sülfanilüreler

SUR **:** Sülfanilüre Reseptörü

TCA **:** Trikarboksilik asit döngüsü, krebs siklusu

TG **:** Trigliserid

TNF-α **:** Tümör Nekroz Faktör-alfa

TZD **:** Thiazolidinedionlar

WHO **:** Dünya Sağlık Örgütü,

İKH **:** İskemik Kalp Hastalığı

SVO **:** Serebro-vasküler olay

DA **:** Diyabetik ayak

1. GİRİŞ

Diyabetes Mellitus (DM), insülin salınımı, insülin etkisi veya bu faktörlerin her ikisinde de bozukluk nedeniyle organizmanın yağ, karbonhidrat ve proteinlerden yeterince faydalanamaması neticesinde ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Etyolojide insülin direnci, görece insülin yetmezliği ve insülin direnci zemininde ilerleyici insülin salınım defekti suçlanmaktadır. Hastalığın akut komplikasyonlarını azaltmak ve uzun vadede gelişebilecek kronik ve pahalı komplikasyonlardan (nöral, retinal, renal, kardiyovasküler) hastayı korumak ve eğitmek önemlidir (1, 2).

Diyabetes Mellitus, tüm dünyada hızla yayılan erişkin metabolizma hastalığıdır. Genellikle orta–ileri yaş grubunun hastalığı olarak bilinse de görülme yaşı son yıllarda giderek düşmektedir (3-5).

Günümüzde gelişmiş ülkelerde önlenebilir körlük nedenlerinin başında diyabet gelir. Yine non-travmatik ayak ampütasyonlarının % 40-60 kadarı, önemli mortalite nedeni olan kardiyovasküler hastalık riskini 2-4 kat artırmasıyla diyabet önem arzetmektedir. Diyabetin gerek mevcut tedavisi gerek komplikasyonlarının takibi sağlık bütçeleri üzerindeki ekonomik yükü oldukça artırmaktadır (2, 5, 6).

Pankreas beta hücre rezervindeki azalma, insülin salınımındaki ve etkisindeki düzensizlikler nedeniyle ortaya çıkan hiperglisemi diyabetin patofizyolojisinde suçlanan temel durum olup hipergliseminin inflamasyonu başlatarak sitokin salınımıyla akut faz cevabına neden olduğunu ve bu inflamatuvar sitokinlerin büyük kısmının adipoz dokudan salındığını gösteren yayınlar mevcuttur (7-10).

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Diyabetes Mellitusun Tarihçesi

Diyabet hastalığının ilk tanımını milattan 1500 yıl önce Mısır papirüslerinden öğrendiğimiz kadarıyla 3.krallık dönemindeki Hesi Ra isimli hekimin yaptığı ve "Öyle susuzdu ki bütün Nil'in suyunu içse susuzluk ihtiyacı giderilmezdi" diyerek polidipsiyi de ilk kez onun tanımladığıdır (10).

Diyabet tanımı ise Anadolu topraklarından gelmektedir. M.S. 150'li yıllarda Kapadokyalı Hekim Aretaeus diyabet ismini ilk kez kullanmıştır. Diyabet; pergel,

ayrık ayak/bacak ya da sifon demektir. Aretaeus, diyabetik hastaların etinin ve kemiğinin idrar olarak akıp yok olduğundan bahsetmektedir (10).

Diyabeti, günümüz tanımına en yakın şekilde tarif eden ise Hekimler Hekimi İbn-i Sina'dır. İnsanların dertlerine derman, hastalıklarına şifa olabilmek için gece gündüz demeden çalışan İbn-i Sina, diyabeti ilk defa idrarın tatlılığıyla teşhis etmişti. "Diyabet içilen suyun kısa zamanda atılmasıdır. Bu hastalık içilen sıvı ile orantılıdır. Onun organlarıyla ilgilidir. Midenin kayganlığının bağırsakların yiyecekleri kaydırmasıyla orantılı olması gibidir. Onun yunanca adı *diyabetis*'tir." diyerek hastalığı en güzel şekilde tanımlamış ve o dönemdeki tedavi terkipleriyle günümüze kadar hekimlere yol göstermiştir. Yine İslam filozoflarından Adrazi diyabet, obezite ve beslenme alanında bilgiler vermiştir (11).

17. yüzyılda Thomas Willis ve Hekim Dobson idrarda glukoz olduğunu bulmuş, 19. yüzyılda Claude Bernard bu idrardaki tatlı maddenin karaciğerde glikojen olarak depolandığını tespit etmiş, yine 19. yüzyılda Berlin'de Langerhans pankreastaki Langerhans adacıklarını keşfetmiştir. 1901 yılında Yukinabi, Langerhans adacıklarındaki harabiyetin diyabet gelişimine yol açtığını ilk kez tanımlamıştır. 1916 yılında Roman Nicolae Paulescu, diyabetik köpeğe pankreas ekstresi enjekte ederek anti-diyabetik bir madde bulmuş oldu. 1921 yılında Amerikalı hekim Alen ilk kez diyabette açlık diyetinden bahsetti ve hastaları aç bırakarak tedavi etmeye çalıştı. 1921 yılı aslında insülinin kabul edilen keşif yılıdır. İnsülin, harp cerrahı Banting ve tıp öğrencisi Best tarafından 1921 yılında Toronto'da yapılan çalışmalarda keşfedilmiştir. İlk kez 1922 yılında Macleod Washington D.C.'de bir çalışmada daha önce "Iletin" isminin verildiği pankreas özütüne "insülin" ismini vermiş ve bu özüt, insülin olarak kullanılmaya başlanmıştır. 1936 yılında İngiltere'de Sir Himsworth insülin duyarlılığından ilk kez bahsetmiştir (10).

Özetle insülinin keşfiyle diyabet tedavisi popülarite ve ivme kazanmış, günlük enjeksiyon gerektiren bu zahmetli tedavinin yerini alabilecek yeni ilaçlar yeni tedaviler aranır olmuştur.

1.1.2.Diyabetes Mellitus'un Tanımı, Epidemiyolojisi ve Sınıflandırılması

Diyabetes Mellitus glukoz metabolizmasındaki anormal metabolik regülasyonla giden, kronik yaygın bir hastalıktır. Çevresel ve genetik çok çeşitli faktörlerin etkileşimiyle metabolizmada pek çok organ hasarı meydana getirir (12, 13).

Diyabet için tanı kriterleri Tablo 1'de gösterilmektedir:

- Plazma açlık glukozunun (AKŞ)≥126 mg/dl
- Random plazma glukozu≥200 mg/dl
- Oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 75 gr glukoz yüklemesi sonrası 2. saat plazma glukoz seviyesi ≥200 mg/dl olması (12, 13).

Tablo 1. Diyabet tanı kriterleri *(Amerikan Diyabet Derneği (ADA) 2013 revizyonlarını içermektedir)(14).*

Glisemik Kontrolün Evresi	Plazma Glukoz Düzeyleri (mg/dl)	
	Açlık Plazma Glukozu	OGTT (2. saat tokluk glukozu)
Normal	<100	<140
IFG (prediyabet) IGT (prediyabet)	100-125	140-199
Diyabet	≥126	≥200

Glukozun anormal regülasyonu sonucu oluşan hiperglisemi insülin aktivitesinin fonksiyonel eksikliğine bağlıdır ve pankreas beta hücrelerinden insülin salınımında azalma, hücrelerde insülin duyarlılığında azalma ve/veya anti-insüliner hormonların düzeyinde anormal artış mekanizmalarıyla oluşur (12, 13).

Tüm dünyada diyabet prevalansı 2015 yılı itibariyle 300 milyondan 415 milyona ulaşmış ve 2040 yılında tahmini 642 milyona ulaşması tahmin edilmektedir (Tablo 2). Diyabet prevalansındaki bu endişe verici artışlar diyabeti dünyanın en önemli sağlık problemlerinden biri hâline getirmektedir (15).

Diyabetik hastaların % 90'ından fazlasında genetik yatkınlık vardır ve diyabet başlıca Tip 1 ve Tip 2 diyabet olarak sınıflandırılır. Vakaların % 90 kadarı Tip 2 diyabet iken, ancak % 5-10 sıklıkta Tip 1 olarak görülür. Daha az sıklıkta görülen spesifik tipler ve gestasyonel diyabet de görülür (15, 16).

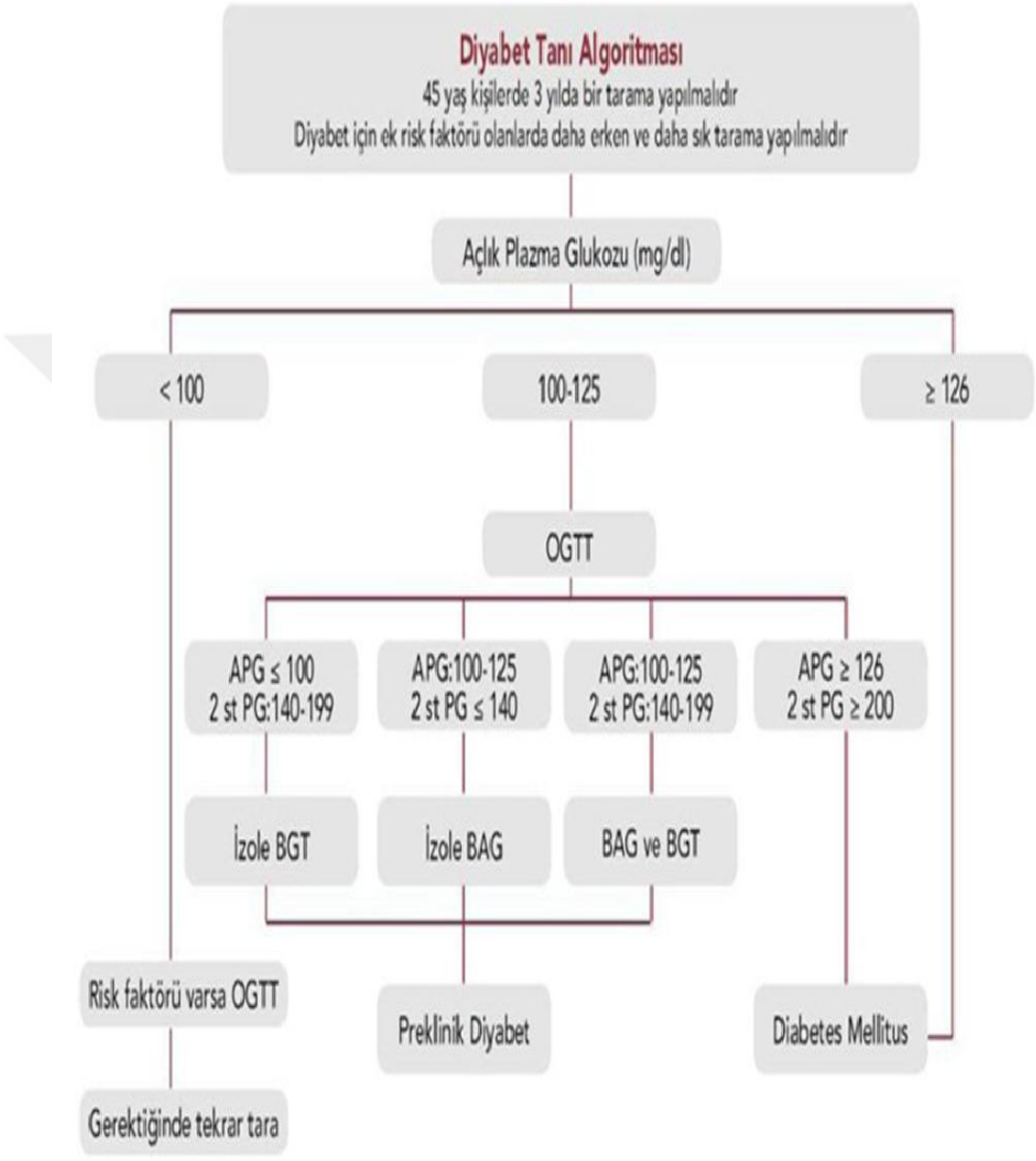
Tip 1 diyabet, pankreasın otoimmün beta hücre hasarı sonucu ortaya çıkan insülin yetmezliğiyle giden nadiren de idiyopatik olabilen bir durumdur. Bu hasar genellikle 30 yaş altında aşikâr olur. Ancak otoimmün hücre destrüksiyonu her yaşta gelişebileceğinden daha geç yaşlarda da tip 1 diyabet ortaya çıkabilir. Tip 1 diyabette poliüri, polidipsi, hiperglisemi, kilo kaybı, ketonemi, ketonüri kliniği ile hastalar karşımıza çıkar. Tip 1 diyabetik hastalarda tedavi için insülin gerekir (12, 13, 17, 18).

Tip 2 diyabet (~% 90) en sık, daha çok erişkinde görülen, prevalansı yaşla artan, güçlü genetik bağı olan diyabet türüdür (Tablo 2). Tip 2 diyabet; genetik özellikler, aile öyküsü, multifaktöriyel kalıtım gibi genetik risk faktörleri; cinsiyet, yaş, etnik köken gibi demografik karakter özellikleri; obezite, diyet, sedanter yaşam, stres, sanayileşme (gelişmekte olan ülkelerde) gibi davranış ve yaşam tarzı özellikleri; bozulmuş glukoz toleransı, insülin direnci, gebelik gibi anormal metabolik parametrelerle ilişkili bulunmuştur (16).

Tablo 2. 2015-2040 yılı Diyabetik hasta sayısı (19).

	2015	2040
Toplam Dünya Nüfusu	7,3 milyar	9,0 milyar
Yetişkin Nüfus (20-79 yaş aralığı)	4,72 milyar	6,16 milyar
Çocuk Nüfusu (0-14 yaş aralığı)	1,92 milyar	-
Şeker Hastalığı (20-79 yaş aralığı)		
Küresel Prevalans	% 8,8 (% 7,2-11,4")	% 10,4 (% 8,5—13,5")
Diyabetli Birey Sayısı	415 milyon (340-536 milyon)	642 milyon (521-829 milyon)
Diyabete bağlı hayatını kaybedenlerin sayısı	5,0 milyon	-
Diyabete bağlı sağlık harcamaları (20-79 yaş aralığı)		
Toplam sağlık harcamaları R=2* 2015 ABD Doları	673 milyar	802 milyar
Gebelikte hiperglisemi (20-49 yaş aralığı)		
Etkilenen canlı doğum oranı	% 16,2	-
Etkilenen canlı doğumların sayısı	20,9 milyon	-
Bozulmuş Glukoz Toleransı (20-79 yaş arası)		
Küresel prevalans	% 6,7	% 7,8
Bozulmuş glukoz toleransı olan kişi sayısı	318 milyon	481 milyon
Tip 1 Diyabetliler (0-14 yaş aralığı)		
Tip 1 Diyabetli çocuk sayısı	542 milyon	-
Her yıl konulan yeni teşhis	86 000	-

Tip 2 diyabette majör risk faktörleri belirlenmiştir (Tablo 3, Tablo 4). Risk altındaki hasta grubu 45 yaşını geçtikten sonra 3 yıllık periyodlarla diyabet açısından açlık plazma glukozu 75 gr OGTT ile taranmalıdır (Şekil 1) (16, 20).



Şekil 1. Erişkinlerde Tip 2 diyabet taraması ve tanılama şeması (21).

Tablo 3. Diyabetin sınıflandırılması (13)

	Tip 1	**Tip 2**
Başlangıç yaşı	Çocukluk veya erken adelosan dönemi, herhangi bir yaşta da başlayabilir	Orta yaş ya da daha geç yaşlarda, obez çocuk ve adelosanlarda da görülebilir
Aile öyküsü / genetik faktörler	Genetik risk tanımlanmış, ancak çoğu vaka sporadik	Güçlü genetik komponent, pek çok vakada poligenik
Çevresel tetikleyiciler	Çoğu bilinmiyor	Obezite, sedanter yaşam
İnsülin tedavi gereksinimi	Her zaman	Değişken
Diyabetli kişilerde sıklığı	% 5-10	%-90
İlişkili bozukluklar	Otoimmünite, Özellikle tiroid, Diğer endokrin bozukluklar	Hipertansiyon, Dislipidemi, Metabolik Sendrom, Polikistik over sendromu

Tablo 4. Tip 2 DM'de major risk faktörleri (20)

Fazla Kilolu olmak (BMI ≥25 kg/m^2)
Fiziksel inaktivite
Irk/etnik köken (Afro-Amerikan, Latin Amerikalı, Native Amerikalı, Asya-Amerikalı, Pasifik Adalarından olanlar)
Daha önceden tanımlanmış IFG veya IGT
Hipertansiyon (≥140/90 mm Hg erişkinlerde)
HDL kolesterol ≤35 mg/dL veya Trigliserid ≥250 mg/dL
Gestasyonel diyabet öyküsü veya iri bebek (4,1 kg) öyküsü
Polikistik Over Sendromu

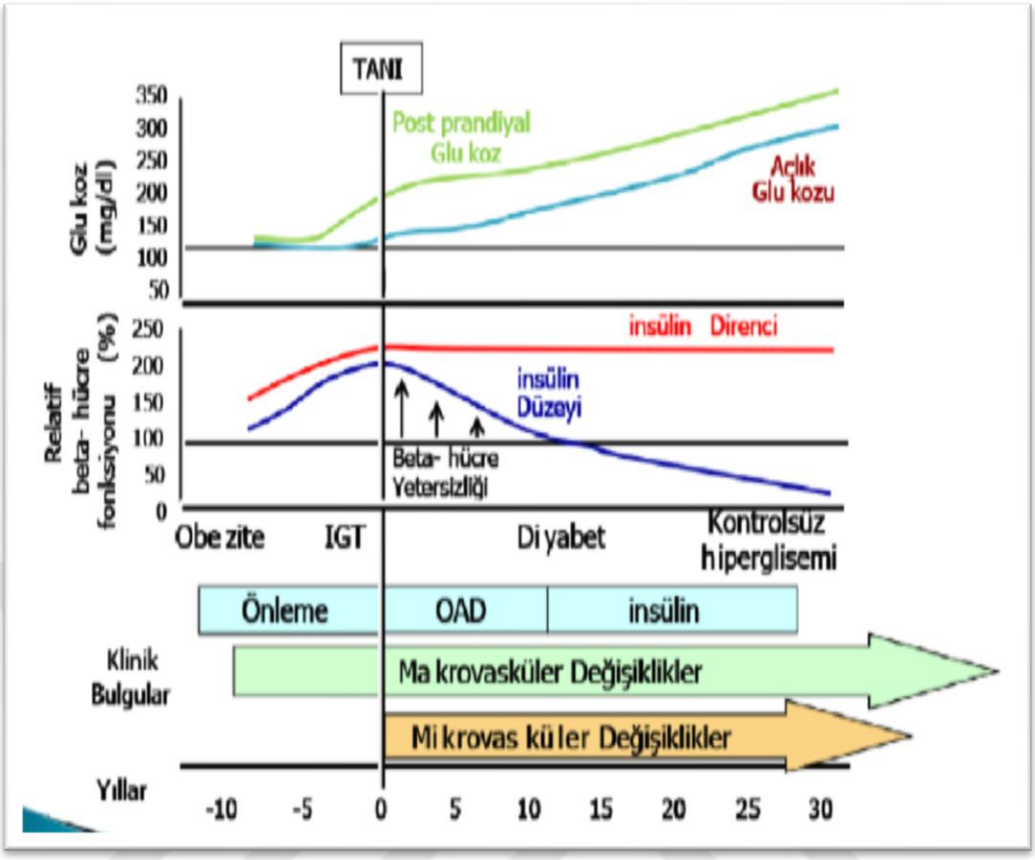
BMI, vücut kitle indeksi; GDM, gestational diabetes mellitus; HDL, yüksek dansiteli lipoprotein; IFG, bozulmuş açlık glukozu; IGT, bozulmuş glukoz toleransı

Tablo 5. Diyabet tanısı laboratuvar değerleri* (2).

	Aşikar DM	**İzole IFG (**)**	**İzole IGT**	**IFG + IGT**	**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	_	_	_	_
HbA1C (***)	≥% 6, 5 (≥48mmol/mol)	_	_	_	% 5,7 - 6, 4 (39-46 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 IFG', 'İzole IGT' ve 'IFG + IGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. (**) 2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. (***) Standardize metotlarla ölçülmelidir.

Diyabet tipleri içerisinde bireyler bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu, aşikar diyabet arasında birbirlerine geçiş yapabilirler. Aşikar diyabeti olan obez bir hasta kilo vererek bozulmuş glukoz toleransına dönebilir veya gestasyonel diyabeti olan bir hasta doğum sonrası bozulmuş açlık glukozu veya normal glukoz düzeyine dönebilir (Tablo 5, Şekil 2) (12).

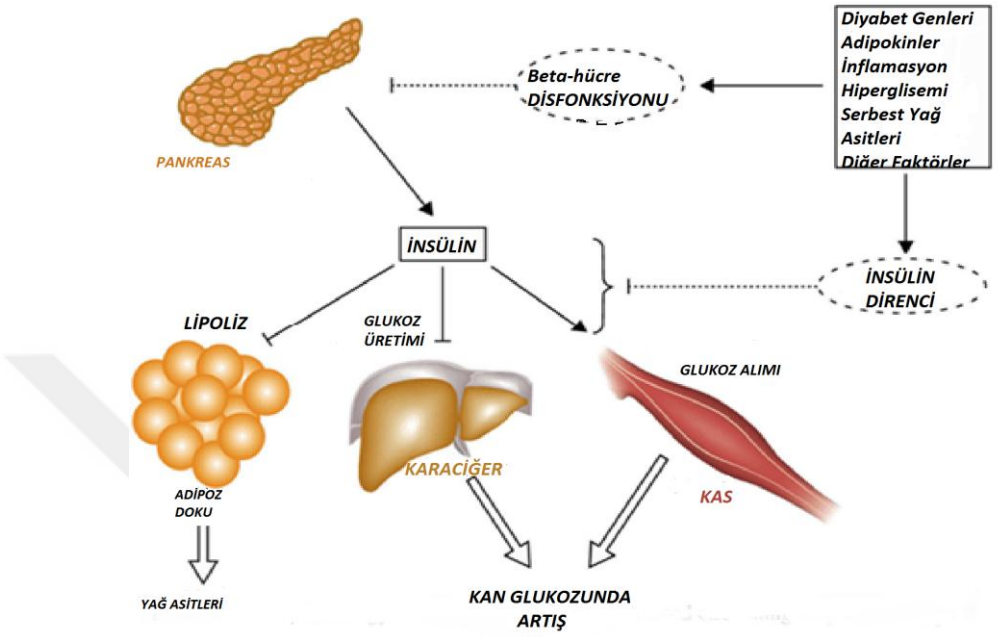


Şekil 2. Tip 2 Diyabette evrelere göre glukoz değişimi (22).

1.1.3. Diyabetin Patofizyolojisi

Tip 2 diyabet hastalarında patofizyolojide suçlanan başlıca 2 mekanizma vardır 1- Periferik dokularda insüline yanıtsızlık (insülin direnci), 2- İnsülin direncine ve hiperglisemiye karşın yetersiz insülin salgılanmasıyla kendini gösteren beta hücre fonksiyon bozukluğu. Primer bozukluk insülin direnci gibi gözükmekte ve bunu artan derecelerde beta hücre fonsiyon defekti izlemektedir (23). İnsülin direnci bireylerde daha sonra diyabet gelişip gelişmeyeceğinin en önemli habercisidir (24). İnsülin direnci kas ve yağ dokunun glukoz alımında azalmaya ve zamanla insülinin karaciğerde glukoneogenezi baskılama yeteneğinin kaybına neden olur. İnsülin iskelet kası ve yağ dokusu tarafından glukoz alımını artırmaktadır (Şekil 3). Hidrofilik bir molekül olan glukozun hücre membranının lipid tabakasından geçişi GLUT-4 tarafından düzenlenmektedir. Bu hücrelerin sitoplazmasında bulunan GLUT-4'ün insülin tarafından uyarılması ile hücre membranına translokasyonu gerçekleşmekte ve glukoz hücre içine taşınmaktadır. İnsülin reseptöründe azalma,

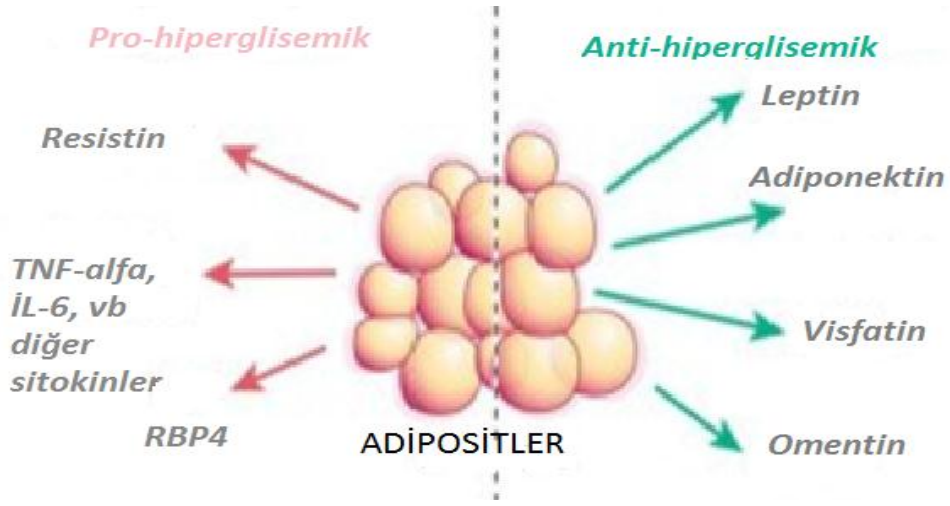
insülin sinyal yolağındaki aktif aracıların düzeyinde azalma, plazma membranındaki GLUT-4 içeren veziküllerde translokasyon, kopmalar ve füzyon bozuklukları bulunmaktadır (Şekil 3) (25, 26).



Şekil 3. Tip 2 DM'de hiperglisemi patofizyolojisi ve yağ asidi sirkülasyonunda artış (25).

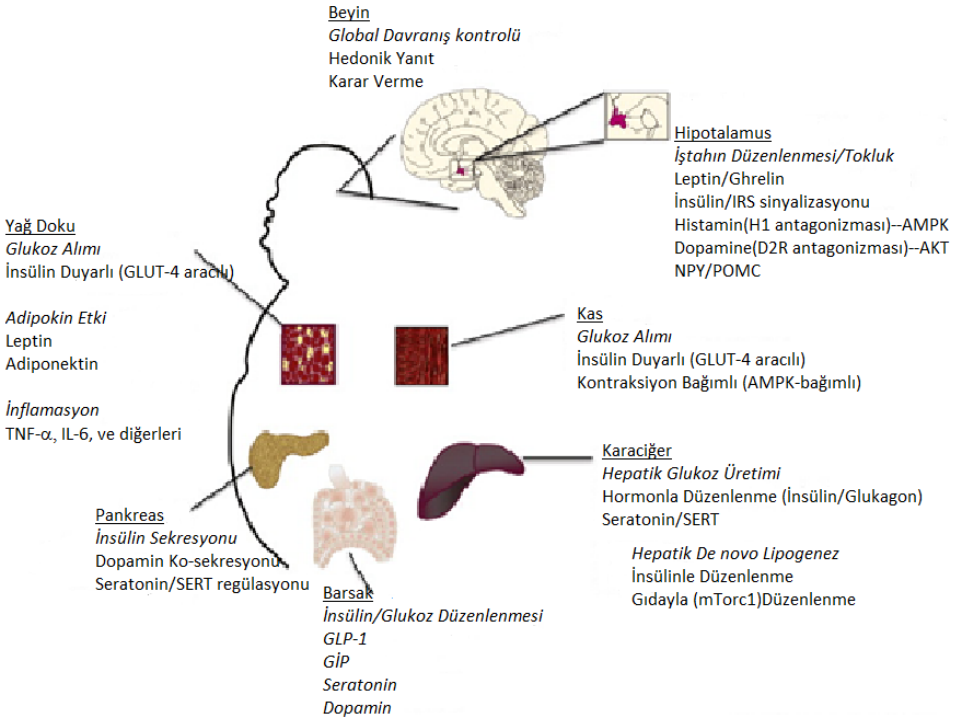
Açlık plazma serbest yağ asidi düzeyi ile insülin duyarlılığı arasında ters bir ilişki vardır ve dolaşan fazla miktarda serbest yağ asiti insülinin, yağ dokuda hormon duyarlı lipaz üzerindeki inhibisyonun ortadan kalkması sonucu oluşan metabolizma ürünleri Tip 2 Diyabet oluşumunu hızlandırmaktadır. Serbest yağ asitlerinin bu lipotoksik etkileri insülin sinyal proteinlerinin muhtemelen aktivitelerindeki azalmayla ortaya çıkmaktadır (26).

Yağ dokusunun depo görevi görmekle kalmayıp fonksiyonel endokrin bir organ gibi çalışarak metabolik dengedeki değişikliklere yanıt olarak hormon salgıladığı bugün bilinmektedir. Yağ dokusundaki adipositlerden dolaşıma salınan bu özel proteinlerin tümü adipokin/adipositokin olarak adlandırılmıştır (Şekil 4) (26).



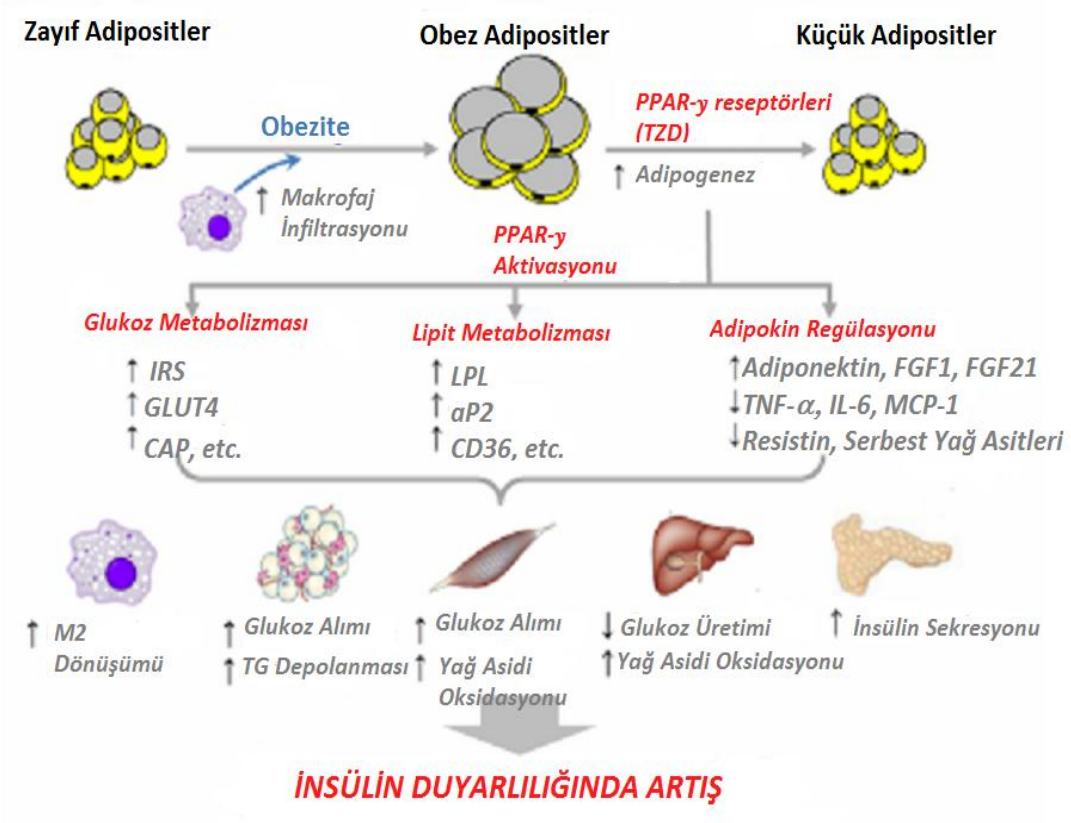
Şekil 4. Adipositlerden salınan sitokinler (27)

Adipokinlerin obezite ve insülin direnci durumlarında salınımlarında düzensizlik olduğu, bu sayade diyabet patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir. İnsülin direncinde rol alan birkaç adiponektin; leptin, adiponektin, resistin, vb'dir. Leptin santral sinir sistemi (SSS) reseptörleri üzerinden tokluk hissi uyandırarak gıda alımını azaltır. Leptin eksikliği olan hayvanlara bu hormonun verilmesiyle insülin direncinin düzeldiği gösterilmiştir (Şekil 5) (28-31).



Şekil 5. Adipokinlerin vücutta çeşitli organlardaki etki yerleri (32).

Serbest yağ asidi salınımı gibi adipositlerden periferik dokularda (çizgili kas vb) insülin direncine neden olan adiponektinler insülin direnciyle ilişkilidir. Obezitede düzeyi azalan adiponektin, insülin duyarlaştırıcı bir adipokindir. Leptin de insülin duyarlaştırıcı bir ajandır ancak o daha çok SSS'de hipotalamusta yer alan reseptörler üzerinden etki eder. Bir nükleer reseptör ve transkripsiyon faktörü olan peroksizom proliferatör-aktive edilmiş reseptör-gamma (PPAR-γ) en çok yağ dokusunda eksprese edilir ve aktivasyonu, adipositlerde gen ekspresyonunun modülasyonu ile sonuçlanır ve zamanla serbest yağ asitlerini azaltarak insülin direncinde azalmaya yol açar. PPAR-γ aktivasyonunun hedefleri yukarıda saydığımız adipokinlerin bir kısmını içerir. PPAR-γ bir adiposit nükleer reseptörüdür ve tiazolidinedionlar (TZD) olarak adlandırılan insülin duyarlaştırıcı ilaçlarla aktiflenerek serbest yağ asitleri ve adipokinlerin insülin duyarlılığı lehine ayarlanmasına çalışırlar. PPAR-γ reseptörünün γ1 ve γ2 olmak üzere iki alt grubu bulunur. γ1 pek çok dokuda bulunurken γ2 esasen adipoz dokuda bulunur (Şekil 6) (33-35).

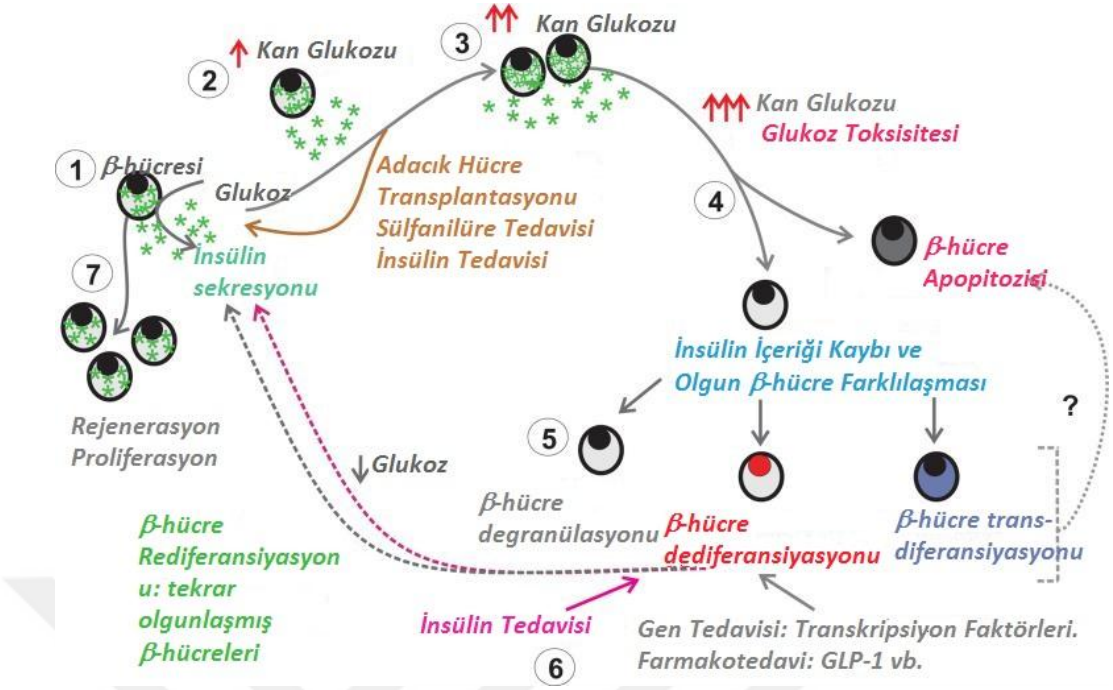


Şekil 6. PPAR-γ ligandının insülin duyarlılığını düzenlediği mekanizma şeması (36)

Adipoz dokuda (AD), TZD tarafından aktive edilen PPAR-γ glukoz ve lipit metabolizmasında etki gösterir. PPAR-γ bir takım adipokinleri de düzenler, örneğin adiponektin, TNF-α, MCP-1 ve resistin. Dolaşımdaki serbest yağ asitlerindeki azalma ve adipokin profilindeki değişim sonucunda, insülin duyarlılığında düzelme, karaciğerde glukoz üretiminde baskılanma, iskelet kası ve yağ dokuya glukoz alımında artış ve pankreastan insülin sekresyonunda uyarım gerçekleşir. Dahası PPAR-γ'nın TZD'larla aktivasyonu adipoz dokuya makrofaj infiltrasyonunu baskılar ve anti-inflamatuvar makrofaj M2 fenotipine dönüşümlerini sağlar (35, 36).

Pankreas Langerhans adacıklarında lokalize beta hücreleri Tip 2 diyabette periferik insülin direnci ve uzun süreli artmış insülin sekresyonuna uyum sağlayamaz ve fonksiyonu bozulur. Pankreas beta hücre hiperplazisi meydana gelir. Ancak uzamış hiperglisemi ve hiperinsülinemi, lipotoksisite ve glukotoksisiteyi kompanse edemeyen beta hücreleri yetmezliğe uğrar ve % 70'ten fazla bir kayıp sonrası diyabet aşikar hâle gelir. Zamanla beta hücre kitlesinde azalma, adacık dejenerasyonu, adacıklarda Tip 2 diyabete özgü (% 90'a varan oranlarda) amiloid protein olan amilin birikimi gözlenir (Şekil 7) (35-37).

Tip 2 DM de yetersiz pankreas beta hücresinde insülin salınımı problem mi yoksa insülin direncinin bir sonucu mu, primer mekanizma mı olduğu henüz net değildir. Insülin direnci obezite ve Tip 2 diyabet arasında kilit rol oynamaktadır. Özellikle abdominal bölgedeki adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin anormal salınımı sonucu oluşan lipotoksisite ve yağ dokudan üretilen sitokinlerin (adipokinlerin) düzensiz salınımı sonucu diyabetin meydana geldiği ileri sürülmektedir. Lokal inflamasyonun bu süreçte rol aldığını düşündüren çalışmalar mevcuttur. Adipositlerden ve makrofajlardan salınan TNF-α makrofaj kemoatraktan protein-1 (MCP-1) vb inflamatuvar ürünlerin PPAR-γ reseptörlerinde up-regülasyon ve etki ortaya çıkarması bu şüpheleri desteklemektedir (12, 13, 17, 18). Pro-inflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler ve bir takım görevleri Tablo 6'da verilmiştir (Şekil 8).

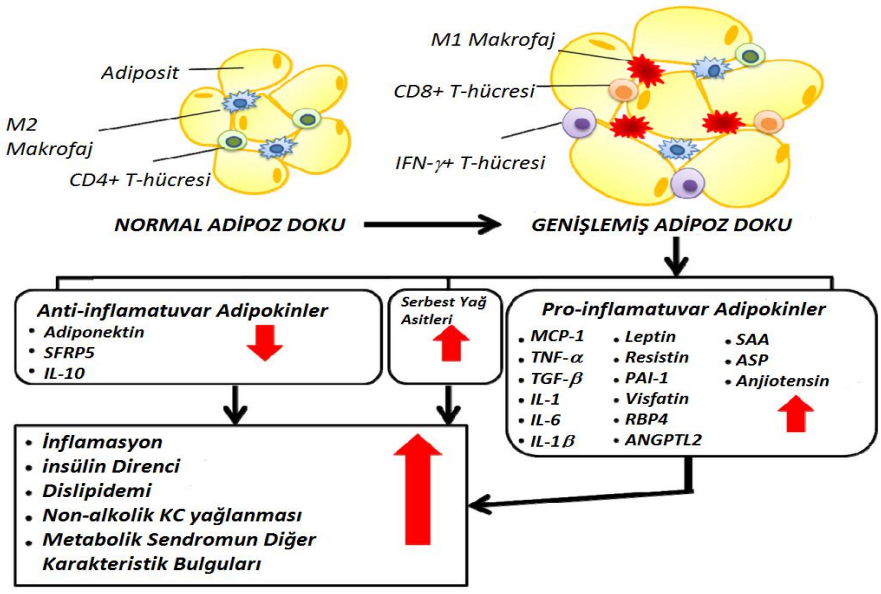


Şekil 7. Erişkin pankreas beta hücrelerde metabolik durum (37).

İstirahatte 1- Beta hücreleri artmış glukoza cevaben insülin salgılar. İnsülin cevabının yetersiz olduğu metabolik durumlarda 2- Beta hücreleri kendi sayılarını artırmaya ve mevcut olanların ömrünü uzatmaya başlarlar. Bu noktada, beta hücrelerinin işlevselliği müdahale ile tamamen iyileşebilir (kahverengi ok ile belirtilmiş). Yeterince yüksek kan şekeri 3- bununla birlikte hücreler glukotoksisite ile indüklenen değişikliklere başlarlar, bu noktada onların son derece farklılaşmış durumlarında değişme ve apopitozise girmeleri 4- arasında bir kader kararı ile karşılaşabilirler. Hücre transkripsiyon faktörü ekspresyonundaki değişiklikler meydana geldiğinde 5- Beta hücreleri degranüle olabilir, daha başka hücrelere, örneğin; progenitör benzeri hücrelere, alternatif hücrelere ya da terminal diferansiye hücrelere farklılaşabilir. Hücrelerdeki bu duyarlılık artışının apopitozla arasındaki ilişki henüz iyi anlaşılamamıştır. Tedavilerle 6- hücre kaderini değiştirebilecek glukoz toksisitesini yenebilmek için yapılan yoğun insülin teavileri gibi (pembe ok ile gösterilmiş), transkripsiyon faktörlerini düzeltmek için gen terapisi veya diğer metabolik modülatörler ile tedavi (gri ok ile gösterilmiş), hücreler yeniden farklılaşır ve olgun beta hücresi kimliğinin yanı sıra insülin içeriği işaretlerine kavuşurlar. 7- Fizyolojik koşullar altında veya belirli uyarıların varlığında, beta hücreleri prolifere olur ve büyürler (37).

Tablo 6. Pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler ve görevleri (38)

Pro-inflamatuvar adipokinler	**Fonksiyon**
Leptin	SSS kontrolü altındadır, obezitede TNF-α ve IL-6 üretimini artırır.
Adipsin	Alternatif kompleman yolunu aktive eder.
Resistin	İnsülin direncini artırır.
RBP-4	Sistemik insülin direnciyle ilgilidir.
Lipocalin 2	İnsülin direncini ve inflamasyonu artırır.
TNF-α	İnsülin duyarlılığını artırır, lipolize neden olur.
IL-6	İnsülin duyarlılığını artırır lipolize neden olur.
IL-18	Damarlarda endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve makrofaj infiltrasyonu artırır.
Anti-inflamatuvar adipokinler	Fonksiyon
Adiponectin	İnsülin duyarlılığını artırır, anti-apopitotik ve pro-anjiogenik etkiler gösterir.
SFRP5	İnsülin duyarlılığını düzeltir ve inflamasyonu baskılar.



Şekil 8. İnflamatuvar adipokinlerin adipoz dokudan sekresyonu (39).

Angiopoietin-like protein (ANGPTL); Asilasyon-Stimülasyon Protein (ASP); İnterlökin (IL); Monosit Kemotaktik protein (MCP-1); Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD); Plazminojen aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1); Retinol Bağlayıcı Protein 4 (RBP4); Serum Amiloid A (SAA); Salınmış Kıvrımlı-İlişkili Protein 5

(SFRP5); Transforming growth faktör-β (TGF-β); Tumor Nekroz Faktör-α (TNF-α), Obezite durumunda, genişleyen yağ dokusu, düzensiz olarak adipokinlerin salgılanmasına ve serbest yağ asitlerinin salınımına yol açar. Serbest yağ asitleri, iskelet kası ve karaciğer dahil olmak üzere inflamatuar yanıt oluşmasına ve glukoz ve lipit metabolizması üzerinden proinflamatuvar adipokinlerin de etkisiyle metabolik dokulara ulaşarak metabolik sendroma katkıda bulunur. Buna ek olarak, obezite adipoz dokuda anti-inflamatuar (M2)'lerin pro-inflamatuvar (M1) makrofajlara fenotipik bir geçişine neden olur. Öte yandan, adiponektin gibi anti-inflamatuar özelliklere sahip insülin duyarlılaştırıcı adipokinlerin yağ dokudan üretimi, obezite durumunda azalır. Şekil 8'deki kırmızı oklar, obeziteye verilen tepkileri (yukarı doğru işaret ederken) veya azaldığını (aşağıya baktığında) göstermektedir (39).

1.1.4. Diyabetin Tedavisi

Diyabet tedavisinde amaç; bireyin normal büyüme ve gelişmesini sağlamak, ideal vücut ağırlığını korumak, glukoz ve lipid düzeylerini normal aralıkta tutmak, hastanın yaşam kalitesini ve süresini artırmak ve en önemlisi de komplikasyonları önlemektir. Diyabette tedavi, beslenme programı, diyabet eğitimi, fiziksel aktivitenin düzenlenmesi ve gerekli hallerde ilaç (oral antidiyabetikler ve/veya insülin) tedavisini içermektedir (12, 13, 17, 18).

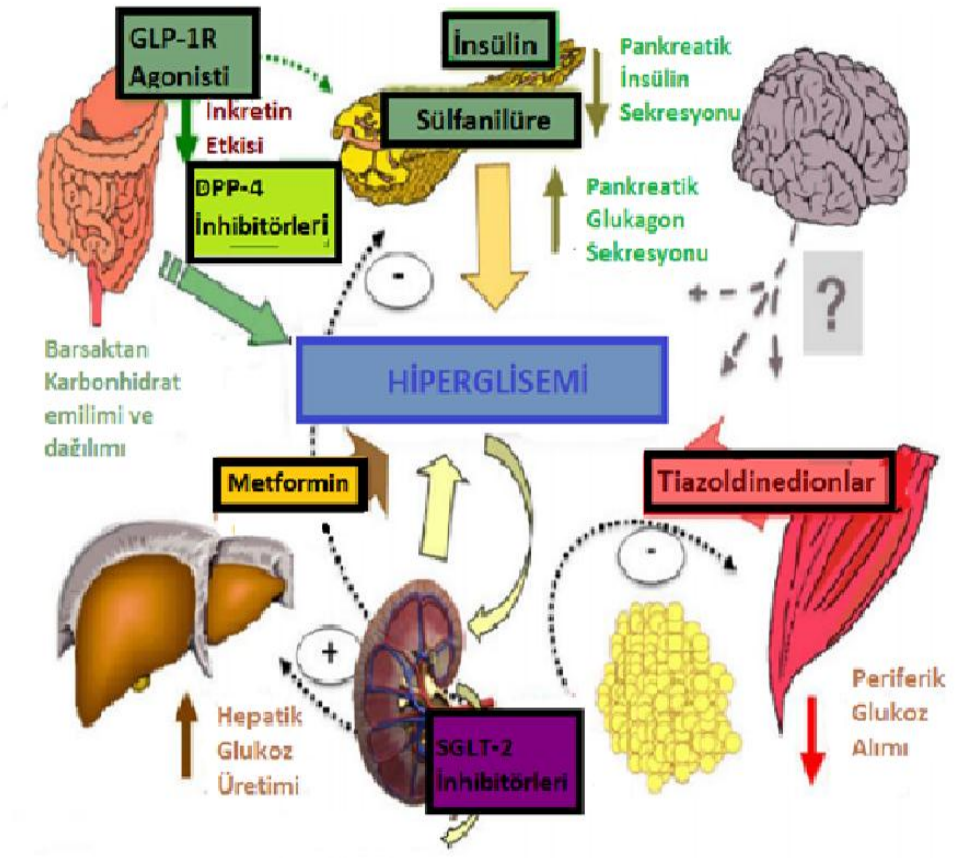
Diyabetin tedavisinde optimal glisemik kontrolü sağlayabilmek için farmakolojik tedavi zorunludur. Glisemik kontrolün değerlendirilmesinde hâlen altın standart glikolize hemoglobin A1c (HbA1c)'dir. Son zamanlarda özellikle postprandiyal glisemi değerlerinin de kardiovasküler risk açısından önemli olduğu ve bunun da açlık plazma glukozu (AKŞ) kadar önem arzettiği ve yakın takibinin de gerekliliği vurgulanmıştır. Dolasıyla glisemik kontrol hedefleri içerisinde yer almalıdır (Tablo 7) (12, 13, 17, 18, 40).

Tablo 7. Glisemik kontrol hedefleri (EASD-IDF 2013) (40).

	İyi	Sınırda	Kötü
Açlık/Preprandiyal	79-110 mg/dl	111-140mg/dl	>140 mg/dl
Postprandiyal	79-144 mg/dl	145-180 mg/dl	>180 mg/dl
HbA1c	<% 6,5	% 6,5-7,5	>% 7,5

1.1.4.1. Oral Antidiyabetik İlaçlar

Tip2 DM'de hiperglisemi, hepatik glukoz yapımında artma ile açlık plazma glukozunda yükselme, insülin sekresyonunda ve periferik kullanımında bozukluk sonucu postprandiyal glukozda artış 2 farklı ve birbiriyle ilişkili mekanizma şeklinde ortaya çıkar. Mevcut oral antidiyabetikler (OAD) bu patofizyolojik bozuklukların bir veya bir kaçına etkilidirler (Şekil 9) (41-45).



Şekil 9. Tip 2 diyabette tedavide kullanılan ajanlar ve etkileri (12)

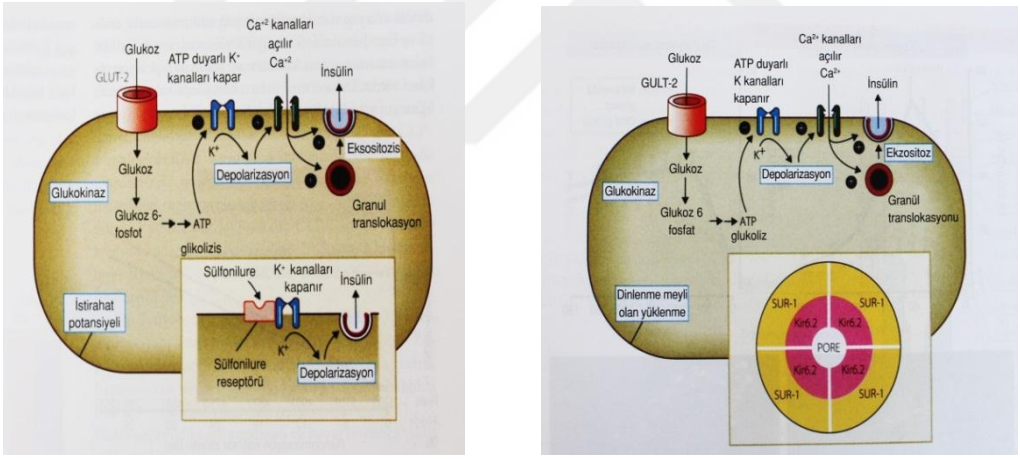
1.1.4.1.1. İnsülin sekresyonunu artıranlar

Sülfanilüreler (SU): Pankreas beta hücrelerindeki SU reseptörüne (SUR) bağlanarak ATP duyarlı potasyum (K-ATP) kanal inhibisyonu yapar ve hücre membran depolarizasyonu ile voltaj bağımlı kalsiyum (Ca) kanallarının açılmasına neden olur. Hücre içinde Ca artar ve insülin salınımı gerçekleşir (12, 13, 17, 18, 41-46).

I. Jenerasyon SU: tolbutamid, asetohekzamid, tolazamid, klorpropamid

II. Jenerasyon SU: glipizid, glibenklamid (gliburid), glimepirid, gliklazid

En sık ve en önemli yan etkileri hipoglisemi, kilo alma ve hepatotoksisite (enzimlerde yükselme, ikter, kolestaz) dir. Bundan başka alerjik reaksiyonlar (kaşıntı, eritema nodosum, fotosensistivite), hematolojik anormallikler (hemolitik anemi, trombositopeni, agranülositoz), gastro-intestinal şikayetler (bulantı, kusma, göğüste yanma), uygunsuz ADH sekresyonuna yol açabilirler. Bu yan etkiler II. jenerasyon SU'larda pek görülmez (46).



Şekil 10. Sülfanilüre etki mekanizması (44).

Sülfanilüre kullanan diyabetli hastaların 10 yıl içerisinde % 50-75'inde (her yıl % 4-5) SU cevapsızlığı başlar ve buna *"sekonder SU yetersizliği"* denir. Sekonder SU yetersizliği diyet, sedanter yaşam, tedavi uyumsuzluğu, stres, enfeksiyonlar, glukoz toksisitesi, absorbsiyonda bozulma, diyabetojenik ilaç (glukokortikoid, diüretik, β-bloker) kullanımı, insülin direncinde artma gibi faktörlerden etkilense de en çok üzerinde durulan neden ilerleyici beta hücre yetersizliğidir (46, 47).

Meglitinidler: Repaglinid, Nateglinid

Yapısal olarak SU'lardan farklı, etki mekanizmaları ise benzerdir. Pankreatik beta hücrelerinde SUR'a bağlanarak K-ATP kanal inhibisyonuyla insülin sekresyonunu artırırlar. Meglitinidlerin etkisi SU'dan farklı olarak ortamdaki glukoza bağımlıdır ve daha hızlı etkiye başlar ve etkileri daha kısa sürelidir. Bu nedenle postprandiyal hiperglisemide etkilidir (açlık plazma glukozunda daha az düşüş) ve hipoglisemi daha az görülür (12, 13, 17, 18, 46).

Meglitinidlerin yan etkileri SU'ya göre daha az kilo alma daha az hipoglisemiyle birlikte bulantı, diyare ve baş dönmesidir (46-49).

1.1.4.1.2. İnsülin Direncini Azaltan veya İnsülin Duyarlılığını Artıranlar;

Biguanidler: Metformin

Metformin diyabeti olmayan kişilerde kan şekerini düşürmez ve diyabetli kişilerde de artmış plazma glukozunu normal değerlere getirir ve normalin altına düşürmez. Bu nedenle metformin gerçek bir oral hipoglisemik ajan değil de, antihiperglisemik ajan olarak görülür. Tip 2 diyabet tedavisinde ilk tercih ajandır (Şekil 11, Şekil 12). Moleküler etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, esas etkisi sadece insülin varlığında hepatik glukoz yapımını azaltmak ve insülin etkisini artırmaktır. Bu etkiye ilave olarak kas, karaciğer gibi periferik dokularda glukoz kullanımını artırır, özellikle yemeklerden sonra antilipolitik etkisiyle serum serbest yağ asidi seviyelerini düşürür, glukoneogenezis için mevcut substratları azaltır. Metforminin serum lipid ve kan glukoz düzeylerini düşürmesinde aktive protein kinaz (AMP) enzim aktivasyonunun rol oynadığı ileri sürülmektedir (41-49).

Metforminin yan etkileri; metalik tat, anoreksi, bulantı, abdominal sıkıntılar, midede yanma, şişkinlik ve diyaredir. Vitamin B12 absorbsiyonunu azaltır. Nadiren laktik asidoza neden olabilir. Kreatinin değeri yüksek kişilerde (kadınlarda 1,4 mg/dl ve erkeklerde 1,5 mg/dl üzerindeyse) laktik asidoz riski artar (48).

Tiazolidinedionlar (TZD): Rosiglitazon, Pioglitazon

Tiazolidinedionlar kas ve karaciğer dokusunda insülin duyarlılığını artırır, periferik dokularda insülin direncini azaltır, hepatik glukoz üretimini azaltır, kaslarda da glukoz kullanımını artırır ve etkilerini PPAR-γ reseptörü üzerinden gösterirler (42). TZD'ler insülin varlığında kas ve yağ dokusunda glukoz uptake'ini, GLUT-1

ve GLUT-4 reseptör ekspresyonunu, insülin sinyalizasyonunu, glikojen sentaz aktivitesini artırırlar, buna mukabil serbest yağ asitlerini, TG klirensini, hepatik glukoneogenezisi ve TNF-α'yı azaltır (49, 51, 52). Monoterapi olarak Tip 2 DM'de kullanıldığında pankreas beta hücre fonksiyonunu düzelttiği, plazma glukoz seviyesi, insülin, C-peptit ve HbA1c seviyelerinde düşüş olduğu görülmüştür (48-53).

Tiazolidinedionlar; anemi, zaman ve doz bağımlı kilo alma, baş ağrısı, ödem (özellikle beraberinde insülin kullananlarda) ve hipoglisemi gibi yan etkiler gösterebilir. Karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT); (AST veya ALT) ≥2,5 kat olanlar ile konjessif kalp yetmezliği (KKY) evre III ve IV olanlarda kontrendikedir (48-53).

1.1.4.1.3.Karbonhidrat Absorbsiyonunu Azaltanlar

Alfa-glukozidaz İnhibitörleri: Akarboz, Vogliboz, Miglitol

Alfa-glukozidaz İnhibitörleri kompleks karbonhidratların absorbsiyonunu ve emilimini geciktirerek sindiriminin gastrointestinal yol boyunca sürmesini sağlar ve bu sayede postprandiyal glisemik ve insülinemik seyri iyileştirirler (41, 53, 54).

İnce barsakta karbonhidrat sindirim ve emiliminin gecikmesi kolona ulaşan fermente karbonhidrat miktarını artırır. Bu gaz ve diyare gibi gastro-intestinal semptomlara neden olur. Karbonhidratlar kolonik mikroflora tarafından kısa zincirli yağ asitlerine metabolize olur ve sonra emilir. Böylece karbonhidratların enerji içeriğini bozmazlar. Alfa-glukozidaz inhibitörleri gastro-intestinal peptitlerin sekresyonunu değiştirirler. Alfa-glukozidaz inhibitörleri karbonhidratlardan zengin yemekle alındıklarında *"gastrik inhibitör peptit"i* azaltırken, *"glukagon benzeri peptiti"* artırırlar. Diyabetik ketoasidoz, inflamatuvar barsak hastalığı, kolon ülserleri, parsiyel intestinal obstrüksiyon, kronik intestinal hastalık durumlarında alfa-glukozidaz inhibitörleri kullanılmazlar (41, 53-55).

1.1.4.1.4. Yeni geliştirilenler (İnsülin sekretogogları):

İnkretinler: Glukoz bağımlı insülinotropik polipeptit/Gastrik İnhibitör Polipeptit (GİP), glukagon benzeri polipeptit (GLP-1)

Gastrik İnhibitör Polipeptit, gastro-intestinal sistemin K hücreleri denen daha çok duedonum ve jejenumda yerleşik özel spesifik endokrin hücrelerinden

sekrete edilir. GİP sekresyonu karbonhidrat, lipid ve proteini içeren gıda alımından sonra stimüle olur. GİP'in insülin sekresyonunu artırabilmesi için hiperglisemik ortam gerekir yani glukoz bağımlı insülinotropik etkiye sahiptir (41, 53-58).

Glukagon Benzeri Peptit, pankreas α hücrelerinde bulunur ve GİS'in özellikle kolon ve ileum mukozasının L hücrelerinde de tespit edilmiştir. GLP-1 (ve GLP-2)'nin glukagon benzerliği % 50 oranındadır. (GLP-2 GİS için büyüme hormonu aktivitesi gösterir.) GLP-1, glukoz bağımlı insülin sekresyonunu uyarır ve glukagon sekresyonunu inhibe eder. Mide boşalmasını geciktirerek iştahı azaltır. Hayvan deneylerinde ve hücre kültürlerinde pankreas beta hücre proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu artırdığı ve böylece antihiperglisemik etki gösterdiği ortaya konulmuştur. GLP-1 insülin gen transkripsiyonu, glukokinaz ve GLUT-2'nin upregülasyonu ve beta hücresinin glukozu algılamasını sağlayan hız sınırlayıcı tüm enzimler dahil, insülin sentez ve sekresyonunun tüm basamaklarını stimüle eder. GİP ve GLP-1 inkretin hormonlar olarak birlikte çalışırlar (41, 53-58).

Exenatid, Liraglutid: GLP-1 analoglagları özellikle postprandiyal hiperglisemide etkili olup açlık plazma glokozu ve HbA1c'de iyileşme, doza bağımlı kilo kaybı yaparlar. En önemli yan etkileri bulantıdır (41, 53-59).

Dipeptidil Peptidaz-IV (DPP-IV) İnhibitörleri: GLP-1 ve GİP büyük oranda dipeptidil peptidaz-IV tarafından hızla metabolize olur. DPP-IV enzimi plazmada bulunduğu için intravasküler etki ve bağlandığı GİS mukoza endotel yüzeyinde de bulunduğundan organ ve doku düzeyinde etki gösterir (41, 60).

Dipeptidil peptidaz-IV inhibitörleri Tip 2 DM'de aktivasyonu ve düzeyi azalmış GİP, GLP-1 gibi hormonların inaktivasyonunu önleyerek veya yavaşlatarak etki sürelerini uzatmayı amaçlar (41, 60).

Sitagliptin, Vildagliptin, Saksagliptin.

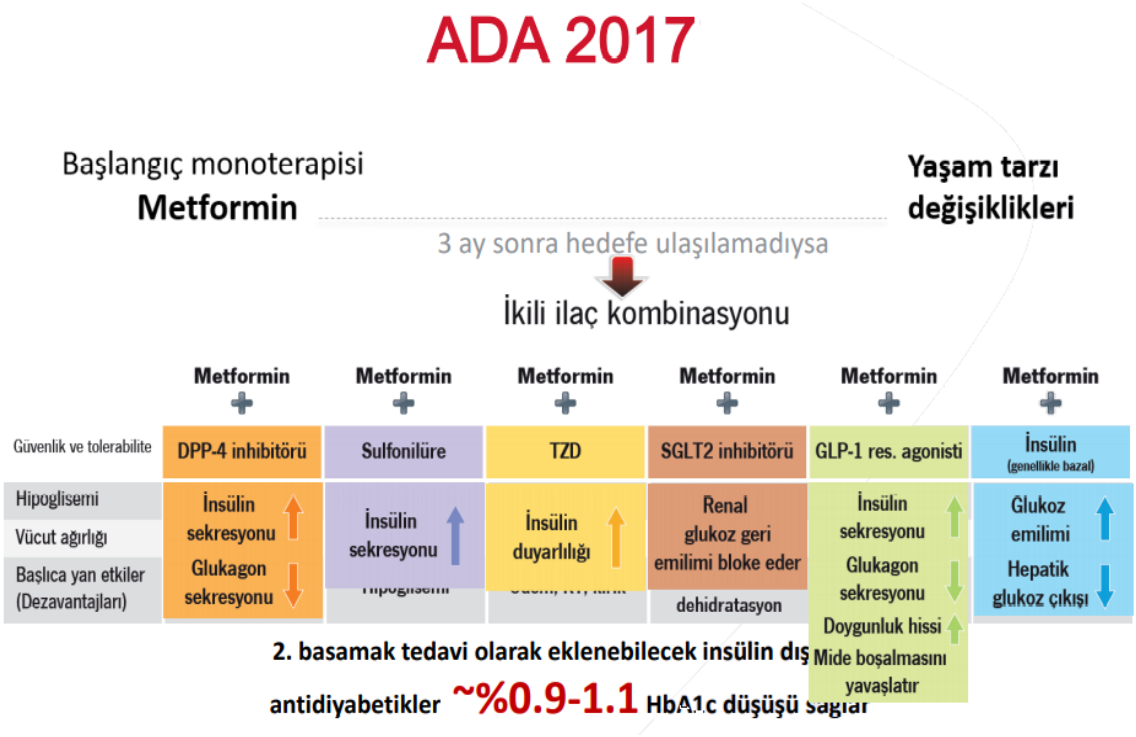
Glukagon benzeri peptid-1 agonistlerine benzer şekilde postprandiyal hiperglisemi ve açlık plazma glukozunu düşürürler. Gis yan etkileri azdır; fakat iştahı azaltmadıklarından belirgin kilo kaybı yapamazlar (41, 59, 60).

Amilin Analogları

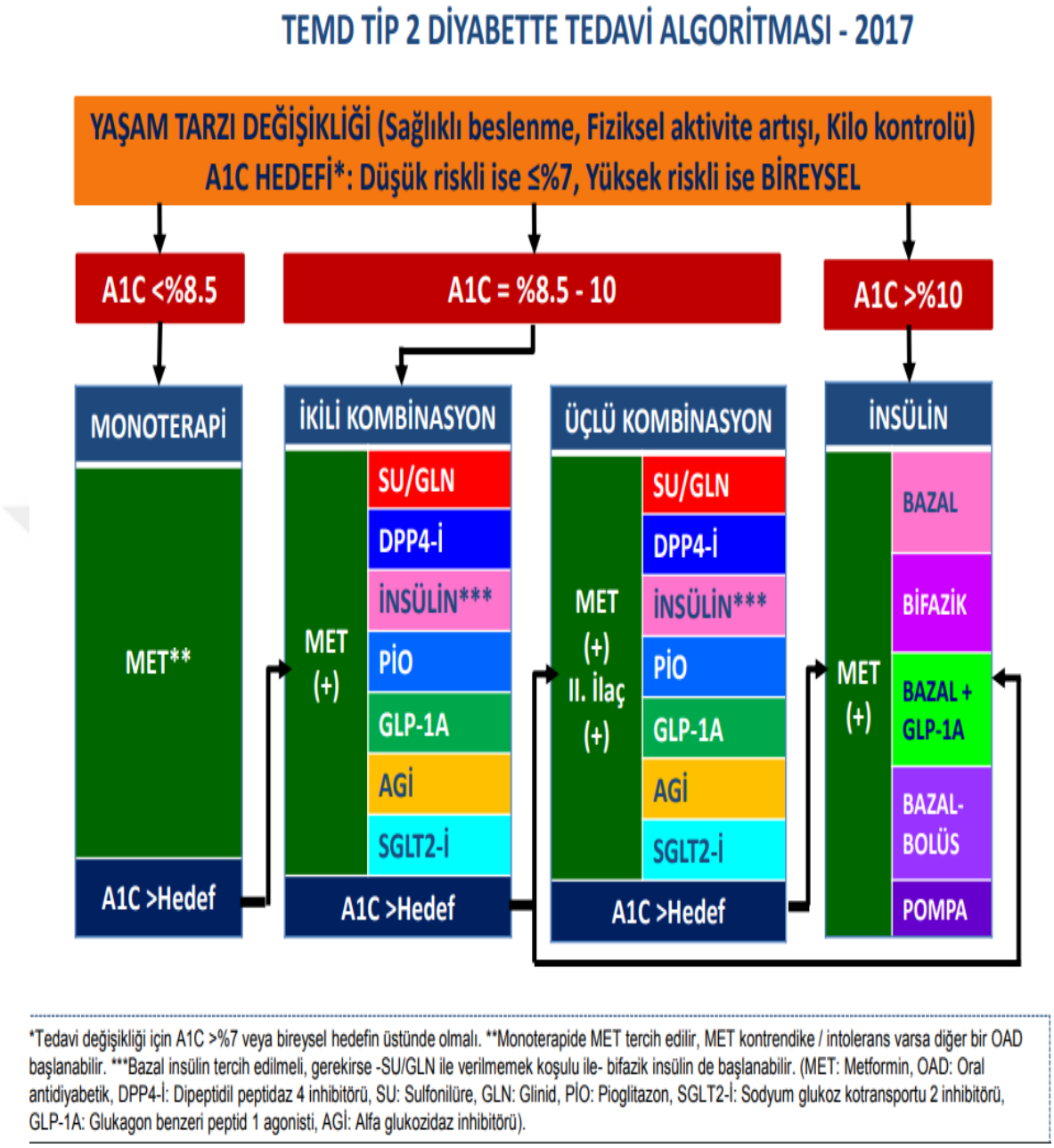
Pankreas beta hücresinden insülin ve C-peptit ile birlikte öğünlere cevap olarak salınan 37aa'lık peptit yapılı amilin düzeyi Tip 2 diyabette azalmıştır. Amilinin postprandiyal glukagon sekresyonunu suprese ederek ve gastrik boşalmayı geciktirerek öğünlerden sonra dolaşıma glukoz girişini azaltan önemli bir gluko-regülatuvar hormon olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (41, 60).

Pramlintid

Özellikle insülinle birlikte kullanımında postprandiyal glisemide belirgin olmak üzere glisemik kontrolde daha iyi düzelme, insülin dozunda ve kiloda azalma olduğu tespit edilmiştir. En önemli yan etkisi hipoglisemi ve bulantıdır. Hipoglisemiye cevapsızlık, gastroparezi olan hastalarda kullanılmamalıdır (41, 60-64).



Şekil-11. ADA 2017 Tip 2 diyabet tedavi önerileri (65).



*Tedavi değişikliği için A1C >%7 veya bireysel hedefin üstünde olmalı. **Monoterapide MET tercih edilir, MET kontrendike / intolerans varsa diğer bir OAD başlanabilir. ***Bazal insülin tercih edilmeli, gerekirse -SU/GLN ile verilmemek koşulu ile- bifazik insülin de başlanabilir. (MET: Metformin, OAD: Oral antidiyabetik, DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü, SU: Sulfonilüre, GLN: Glinid, PİO: Pioglitazon, SGLT2-İ: Sodyum glukoz kotransportu 2 inhibitörü, GLP-1A: Glukagon benzeri peptid 1 agonisti, AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörü).

Şekil 12. 2017 TEMD klavuzuna göre Tip 2 diyabet tedavisi (2).

1.1.4.2. Diyabette İnsülin Tedavisi

Diyabetes Mellitus akut metabolik ve kronik mikro/makrovasküler komplikasyonları olan ciddi bir hastalıktır. 1920'lere kadar ölümcül seyreden DM, insülinin keşfiyle yeni bir boyut kazanmıştır. İnsülin tedavisinde en önemli amaç DM seyrinde gelişebilecek akut ve kronik komplikasyonların önlenmesidir (41).

İnsülin doğrudan glikojen fosforilazı (glikojenolitik enzim) inhibe ederek hepatik glukoz çıkışını sınırlandırmaktadır. İnsülin, ayrıca dolaylı yoldan hepatik glukoneogenezi de azaltmaktadır. İnsülinin indirekt etkilerinden sorumlu yolaklar şu şekildedir: (1) Glukoneogenik prekürsörlerin ve serbest yağ asitlerinin karaciğere taşınmasında azalma; (2) Pankreatik alfa-hücrelerinde glukagon genini inhibe ederek glukagon sekresyonunun baskılanması; ve (3) Karaciğer nöral uyarısında değişme. Portal vene veya periferal venlere insülin infüzyonu uygulanması ile insülinin hepatik glukoz üretimi üzerine olan direkt etkisinin daha baskın olduğu köpeklerde yapılan deneysel çalışmalar ile gösterilmiştir. İnsülin sekresyonunun daha fazla olduğu durumlarda ise indirekt etkileri ön plana çıkmaktadır (64, 66-68).

Tip 2 DM'li hastalarda insülin dozu 0,3-0,5 Ü/kg'a göre ve hastanın beslenmesi, egzersiz, eğitim düzeyi, komorbid hastalıkları dikkate alınarak bireyselleştirilir (41).

İnsülin tedavi rejimleri günlük enjeksiyon sayısına göre yoğun (intensif) günde ≥3 doz ve konvansiyonel günde tek ya da 2 doz olmak üzere ikiye ayrılır. Bundan başka bir de insülin pompası yardımıyla bazal insülinin sürekli subkutan infüzyonu uygulaması mevcuttur (Tablo 8, Tablo 9) (41).

Tablo 8. İnsülin tipleri ve etki süreleri (13)

	İnsülin Tipi	**Etki Başlangıcı**	**Maksimum Etki**	**Etki Süresi**
Çok kısa etkili analoglar	Lispro,	15 dk	1-2 st	3, 5-4, 5 st
	Aspart	10-20 dk	1-3 st	3-5 st
	Glulisin			
Kısa etkili insan insülini	Regüler	15-30 dk	1-3 st	5-7 st
Orta etkili insan insülini	NPH	1-4 st	4-10 st	10-18 st
Uzun etkili analoglar	Glarjin	1-2 st	6 st	24 st
	Detemir	1-2 st	6-8 st	20-24 st
Bifazik karışımlar	Lispro+protamin	15dk	2 st	24 st
	L	10-20 dk	1-4 st	24 st
	Aspart+protaminA	15-30 dk	4-10 st	10-18 st
	Regüler+ NPH			

Tablo 9. Alternatif insülin preparatları (13).

İnsülin tipi	Etkiye başlama	Max etki	Etki süresi
BAZAL İNSÜLİN			
Glargin	~2 saat	Yok	~24 saat
Detemir	~2 saat	6-9 saat	~24 saat
Degludec	~2 saat	Yok	~24 saat
NPH/NPL	~2 saat	6-12 saat	14-24 saat
PRANDİYAL İNSÜLİN	5-15 dk	45-75 dk	2-4 saat
Lispro, Aspart, Glulisin	~30 dk	2-4 saat	5-8 saat
Reguler			

NPH: Neutral Protamin Hagedorn; NPL: Neutral Protamine Lispro

1.1.5. Diyabetin Komplikasyonları

Diyabetin akut ve kronik olmak üzere iki tür komplikasyonu vardır:

1.1.5.1. Akut Komplikasyonlar:

1-Hipoglisemi: insülin seçiminin dozunun ve zamanının hasta için hatalı olması, yüksek doz OAD kullanımı, öğün atlama ve yetersiz karbonhidrat alımı, gastroparezi, insülin ihtiyacının azalması veya duyarlılığının artması, aşırı egzersiz gibi glukoz kullanımının arttığı durumlar, hepatik glukoz üretimi azalması (alkol alımı), glukagon ve epinefrin cevabının yetersizliği, insülin klirensinde azalma (nefropati), adrenal yetmezlik durumlarında hipoglisemi görülebilir Hipoglisemi semptomları ciltte soğukluktan komaya kadar geniş bir yelpazede değerlendirilir (1).



Şekil 13. Hipoglisemi semptomları

2- Hiperglisemi: Diyabette hiperglisemi ketoasidoz koması ya da non-ketotik hiperglisemi koması şeklinde kendisini gösterebilir.

a) Diyabetik Ketoasidoz: Tip 1 diyabetin tanı anında, insülin dozunun atlandığı durumlarda, insülin yapılan yerde meydana gelen emilim bozukluğunda; enfeksiyon, travma, yanık, akut miyokard infarktüsü, serebrovasküler olaylar, emosyonel stresler gibi insülin ihtiyacının arttığı durumlarda; steroid kullanımı, cushing sendromu, adrenerjik agonist kullanımı, hipertroidi, akromegali, tiazid diüretik kullanımı durumlarında diyabetik ketoasidoz ortaya çıkabilir (69).

Uzamış açlık veya kontrolsüz diyabet gibi hipoinsülinemik durumlarda, yağ metabolizması arttığından dolayı, karaciğere serbest yağ asitlerinin taşınması artmaktadır. Bunun sonucu, artan asetil CoA karaciğerde keton cisimciklerine dönüştürülmektedir. İnsülin varlığında bu ketoasitler (asetoasetat, beta-hidroksibütirat ve aseton), başlıca iskelet kası ve kalp olmak üzere, ekstra-hepatik dokular tarafından enerji kaynağı olarak kullanılabilmektedir. Ancak insülin yokluğunda keton cisimcikleri birikerek diyabetik ketoasidoz (DKA) tablosunu meydana getirir (69).

Diyabetik ketoasidoz tablosunda hasta; poliüri, polidipsi, karın ağrısı, bulantı-kusma, dehidratasyon, kussmaul solunumu, nefeste aseton kokusu, taşikardi gibi bulgularla başvurur. Labaratuvarında hiperglisemi (kan glukozu >250 mg/dl), ketonemi (>3 mmol/L), asidoz (pH<7, 30), plazma HCO_3 (<15 mEq/L), ketonüri ve glukozüri görülür (1, 69).

Diyabetik ketoasidoz tedavisinin temelini sıvı replasmanı ve insülin infüzyonu oluşturur. Elektrolit imbalansına dikkat etmek gerekir özellikle potasyum (K^+) replasmanı önem arzeder. Hem izotonik sıvı alımıyla dilüsyonel olarak hem de insülinin hücre içine girişi esnasında vücutta K^+ açığı oluşur. Nadir durumlarda HCO_3 replasmanı da gerekebilir (1).

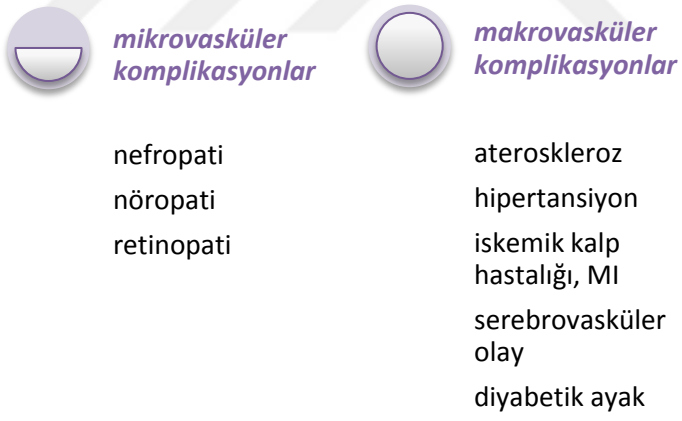
b) Non-Ketotik Hiperosmolar Durum: Tip 2 diyabette ve özellikle yaşlılarda, akut insülin ihtiyacının arttığı, akut miyokard infarktüsü, serebrovasküler olaylarda, kronik hastalıklarda, enfeksiyon durumlarında ya da tiazid, furosemid, propranolol, fenitoin, steroid gibi ilaçların kullanımında ortaya çıkan akut komplikasyondur. Poliüri, polidipsi, taşikardi, hipertansiyon, konfüzyon, fokal jeneralize motor atak, hemiparezi, koma gibi semptom ve bulgular görülür.

Labaratuvarında ciddi hiperglisemi >600 mg/dl (sıklıkla1000-2000 mg/dl), hiperosmolarite >320 mOsm/kg, ciddi dehidratasyon, ketonüri yok ya da eser miktarda, pH >7.3, HCO_3>18 mEq/L, asidoz bulunmaz. Tedavi semptomlara yönelik ve temelde sıvı elektrolit replasmanı üzerine kuruludur (Tablo 10) (1).

Tablo 10. Diyabetik ketoasidoz ve non-ketotik hiperglisemik komanın laboratuvarının karşılaştırılması (18).

Diyabetik Ketoasidoz	**Non-Ketotik Hiperglisemi**
Hiperglisemi (>250 mg/dl)	Hiperglisemi >600 mg/dl (1000-2000 mg/dl)
Ketonemi (>3 mmol/L)	Hiperosmolarite >320 mOsm/kg
Asidoz (pH <7,30)	pH >7,3 (asidoz yok)
Plazma HCO_3 (<15 mEq/L)	Plazma HCO_3 >18 mEq/L
Glukozüri	Ciddi dehidratasyon
Ketonüri	Ketonüri yok

Kronik Komplikasyonlar:



Şekil 14. Diyabette kronik komplikasyonlar

a)Mikrovasküler Komplikasyonlar

Mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde hiperglisemi ve genetik faktörlerin etkisi olduğu gösterilmiştir. Patofizyolojik olarak intraselüler hiperglisemisi olan hücreler, özellikle de glomerul, endotel, sinir hücreleri, hücreye glukoz girişini azaltamazlar. Bu durum 4 diyabete özgü mekanizmayla mikrovasküler komplikasyonlara neden olur. Bu 4 mekanizma;

1-Artmış poliol yolak akımı

2-Artmış ileri glikasyon ürünleri (AGE)

3-Protein kinaz C (PKC) aktivasyonu

4-Artmış heksozamin yolak akımı

Mikrovasküler komplikasyonlar için kilit rol oynayan ortak ürün ise, bu 4 yolağa olan artmış akımla birlikte glukozun trikarboksilik asit (TCA) siklusuna artmış girişiyle ortaya çıkan mitekondri kaynaklı "*reaktif oksijen ürünleri"dir*. Bu değişikliklerin mikrovasküler yapılar üzerindeki net sonucu damar duvarında artmış protein birikimi, endotel hücrelerinin kaybı ve sonuçta tıkanmadır (14, 17, 18, 34).

Belirgin olarak diyabetik sinir hücrelerinde hasarlanmaya neden olan bir başka mekanizma da endotelyal hücrelerde bulunan *"polyol yolu"*dur. Bir çok hücre glukoz gibi aldoheksozları kendi alkollerine dönüştüren aldoz redüktaz enzimine sahiptir. Hiperglisemide bu enzim substratları artmıştır. Polyol yolu reaksiyonları sonucu oluşan fazla miktarda sorbitol hücre dışına çıkamaz ve hücre içinde birikir. Mikrovasküler yapılar üzerinde osmotik hasara neden olur (17, 18).

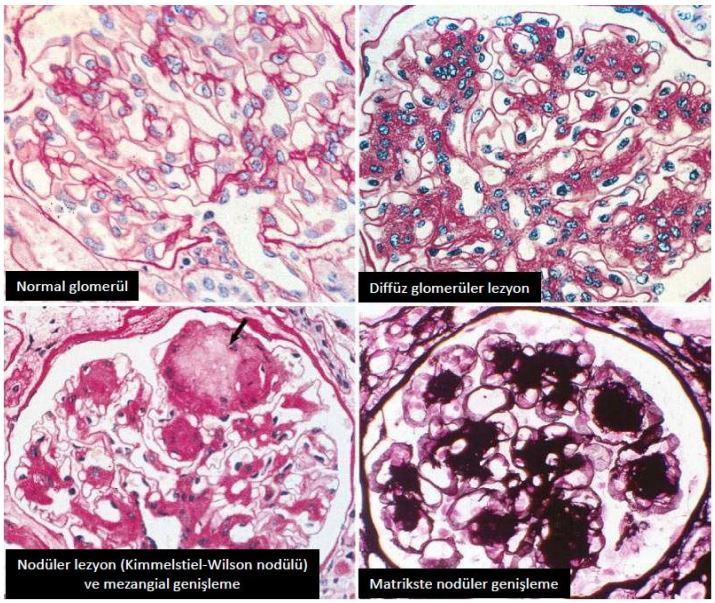
Geri dönüşümsüz olarak glikolleşmiş ürünler olan ileri glikolizasyon son ürünleri AGE'ler diyabetli hastalarda mikrovasküler hasara yol açarlar. Glikoz yüksek konsantrasyonlara ulaştığı zaman, proteinlerle ve enzimlerle stabil olmayan bileşiklere neden olarak AGE'ye dönüşür. (HbA1c de bunlardan biridir). AGE ilişkili hasar 3 ana yolla olmaktadır: 1-transkripsiyonla ilgili proteinlerin glikasyonuyla oluşan hücre içi AGE endotel gen ekspresyonunu değiştirir, 2-AGE ürünlerinin geri dönüşsüz olarak matriks proteinlerine bağlanması vasküler kalınlaşma ve katılığa sebep olur, 3-hücre dışı AGE ürünlerinin makrofajlar üzerindeki AGE reseptörlerine (RAGE) ve endotel üzerine bağlanması NF-κB aracılı inflamatuvar kaskadı uyarır ve takiben vasküler disfonksiyon ortaya çıkar (17, 67-69).

İntraselüler endotelyal hiperglisemi glikolizisi uyarır ve bununla glikolitik ara madde olan gliseraldehid-3fosfattan diaçil gliserol (DAG) sentezinde artış olur. DAG artışı protein kinaz C aktivasyonu üzerinden endotel geçirgenliğine ve ekstrasellüler matriks kalınlaşmasına neden olur (17, 67-69).

Son glikolitik ara basamağın bölünmesi olarak, früktoz 6 fosfat, heksozamin yolağında transkripsiyon faktörlerine kovalen olarak bağlanır ve Transforming

growth faktör, plasminojen aktivatör inhibitörü, vb proteinlerin ekspresyonunu uyararak insülin direncine neden olur ve mikrovasküler hasarı artırırlar (17, 67-69).

Nefropati: Son dönem böbrek yetmezliğinin % 50'den fazla nedeni diyabettir. Tüm diyabetiklerin % 20-40'ında diyabetik böbrek hasarı görülür. Diğer mikrovasküler komplikasyonlarda olduğu gibi diyabetik nefropati patogenezi de kronik hiperglisemiyle ilişkilidir. Mekanizma tam net olmamakla birlikte, büyüme faktörleri, anjiotensin II, AGE, endotelin gibi solubl (suda eriyen) faktörlerin etkileşimi; glomeruler hiperfiltrasyon, glomeruler kapiller basınçta artış gibi renal mikrosirkülasyonda hemodinamik değişiklikler; ekstraselüler matrikste artış, bazal membran kalınlaşması, mezengial genişleme, fibrozis, glomerullerde yapısal değişiklikler gibi durumlar suçlanır (12). Diyabetik nefropati primer olarak glomeruler fonksiyon kaybının sonucudur. Glomeruler kapillerin bazal membran kalınlığı artmış olduğundan tıkanıklığa neden olabilir ve glomerul damarlarını çevreleyen mezengium glikolitik okside materyallerin birikmesi sonucu efferent ve afferent arteriollerde glomerulosklerozoluşur. Bu skleroz genellikle diffüzdür ancak bazen nodüler de olabilir. Diyabete özgü patognomonik bir bulgu olan bu nodüler oluşum *Kimmelstiel-Wilson Nodülleri* olarak adlandırılır (Şekil 15) (12, 13, 17, 18).



Şekil 15. Diyabetik nefropatinin patolojik bulguları (70).

Tip 1 diyabetiklerde glomerüler değişiklikler *hiperfiltrasyon* fazından sonra ortaya çıkar. Hem afferent hem de efferent glomeruler arteriollerde vazodilatasyon

olur. Bu etki anti-insüliner glukagon ve growth hormonlar tarafından hiperglisemi oluşturularak düzenlenir. Bu erken hiperfiltrasyon fazının Tip 2 diyabette oluşup oluşmadığı henüz net değildir. Yaşlı Tip 2 diyabetiklerde aterosklerotik lezyonların bulunması hiperfiltrasyonu önler ve bu durum belirgin klinik nefropatinin daha az olmasını açıklayabilir (12, 13, 17, 18).

Hastalığın erken döneminde, renal glomerülde olan değişiklikler mikroalbüminüri ile takip edilir. Albüminüri kalınlaşmış glomerul bazal membranında negatif yüklü proteoglikan olan heparan sülfat miktarının azalması sonucunda ortaya çıkar. Glomerüler lezyonlar kötüleştikçe aşikâr proteinüri görülür ve nefropati de aşikâr hale gelir. Diyabetik nefropatide proteinüri artarak devam ettiği sürece renal fonksiyon kaybı meydana gelir. Son dönem böbrek yetmezliğinden önceki protein kaybı ~4gr/gün'dür. Hipertansiyon bu süreci hızlandırır. Bu nedenle hipertansiyon kontrolü diyabetik nefropati progresyonunu engellemede çok önemlidir. Retinopati de çoğunlukla nefropatiden önce ortaya çıkar. Bu yüzden diyabetiklerde retinopati olmadan proteinüri varlığı saptanırsa diğer proteinüri nedenlerinin ekarte edilmesi gerekir (Tablo 11, Tablo 12) (12, 13, 17, 18).

Tablo 11. Nefropati tanı kriterleri (1).

Klinik Durum	**İdrar Albümin atılımı (spot idrarda)[1'2]**
Normal	<30 mg/gün kreatinin
Albuminüri	≥30 mg/gün kreatinin

(1) albumin atılımındaki değişkenlik nedeniyle herhangi bir kategori için 3-6 ay içerisinde bakılan 3 idrar örneğinden 2'sinde aynı kategoride anormal sonuç elde edilmelidir.

(2) son 24 saatte egzersiz, enfeksiyon, ateş, KKY, belirgin hiperglisemi, belirgin hipertansiyon fazla albümin atılımına neden olacağından yanlış sonuç verebilir.

Tablo 12. Kronik böbrek hastalığı evrelemesi (1)

Evre	Tanım	tGFH** (ml/dk/1,73m² vücut yüzeyi için)
1	Normal veya artmış tGFH ile böbrek hasarı*	≥90 ml/dk
2	Hafif azalmış tGFH ile böbrek hasarı	60-89 ml/dk
3	Orta derecede azalmış tGFH	30-59 ml/dk
4	Ciddi derecede azalmış tGFH	15-29 ml/dk
5	Son dönem böbrek yetmezliği	<15 ml/dk veya diyaliz

* Böbrek hasarı, idrar, kan ve görüntüleme testlerinden birinde bozukluk olarak tanımlanır.

** tGFH (tahmin edilen glomerül filtrasyon hızı; ml/dk/1,73)

Nöropati: Diyabetik nöropati Tip 1 ve Tip 2 diyabetiklerin % 50-60'ında görülür. Diyabetik nöropati 3 tipe ayrılır: (1) en sık görülen distal, primer olarak duyu, simetrik polinöropati, insidansı % 50, (2) otonom nöropati, sıklıkla distal polinöropatisi olan bireylerde görülür, insidans % 20, (3) daha az sıklıkta görülen özel sinirleri, sinir uçlarını veya sinir yumaklarını etkileyen geçici, asimetrik nöropati (12, 13, 17, 18, 35).

Simetrik distal polinöropati periferik sinirlerde demiyelinizasyonla gider ve en çok alt ekstremitelerde olmak üzere *eldiven-çorap tarzı* duyu kaybına neden olurlar. Parestezi ve uyuşukluk semptomları proksimalden başlar ve distale doğru ilerler (12, 13, 17, 18, 35).

Otonom nöropati, daha çok simetrik periferal nöropatiyle birlikte bulunur ve en çok da Tip 1 diyabette oluşur. Kardiyovasküler (taşikardi, ortostatik hipotansiyon), gastro-intestinal (gastroparezi, kabızlık, ishal, yemek sonrası terleme) ve genito-üriner (impotans, taşma inkontinansı, nörojen mesane) sistemlerde ortaya çıkar (12, 13, 17, 18).

Mononöropati ve mononöropati mültipleks, diğer nöropatilerden daha az sıklıkta görülür. Kranial veya periferik sinirlerde ya da multipl izole sinirlerde görülen ani, ağrılı, motor kayıplardır. Vasküler tıkanma ve iskemi bu asimetrik fokal nöropati oluşumunda ana rolü oynamaktadır. Daha çok Tip 2 diyabette, en çok etkilenen sinir 3. kranial sinir (tek taraflı baş ağrısı, pitozis, pupil korunmuş oftalmopleji) olarak karşımıza çıkar (12, 13, 17, 18).

Retinopati: Diyabetik retinopati, kronik hiperglisemi nedeniyle gelişen, hipertansiyon gibi komorbiditelerin de sürecini etkilediği ilerleyici, multifaktöriyel nörovasküler bir hastalıktır. Diyabet süresi 20 yılın üzerindeki hastalarda prevalans % 60'ın üzerindedir. 20-64 yaş arası önlenebilir körlüklerin önemli bir nedenidir (1).

Non-proliferatif retinopati, her iki tip diyabette de görülür. Retinal kapillerdeki mikroanevrizmalar, kırmızı noktalar şeklinde, diyabetik retinopatinin erken dönem (zemin retinopati) belirtileridir. Perisitlerin kaybı sonucu kapiller duvarda keselenmeler, buna mukabil vasküler geçirgenlikte artış oluşur. Aşırı vasküler geçirgenlik sonucu parlak keskin sınırlı sarı noktacıklar görülür ki bunlara *sert eksudalar* denir. Makula etrafını sararak maküler ödeme ve retinopati ilerlediği zaman (pre-proliferatif evre) Tip 2 diyabette görülen retinal körlüğe neden olurlar (12, 13, 17, 18, 34, 44). Kapiller ve terminal arterioller tıkanarak iskemi alanları oluştururarak sınırları keskin olmayan sarı renkli bölgeler meydana getirirler. Bu atılmış pamuk görünümündeki alanlar *yumuşak eksuda'yı* oluşturur. Bu enfarkt alanlarında aksonoplazmik birikimler, retinal kanamalar, retinal venlerde segmental genişlemeler yumuşak eksuda alanını büyütür (12, 13, 17, 18, 34, 44).

Retinopati ilerlemeye devam ettikçe retinal iskemi büyüme faktörlerinin salınımına neden olarak yeni damarların (neovaskülarizasyon) oluşumuyla karakterize *proliferatif retinopati* evresini başlatır. Neovaskülarizasyon ile oluşan kapillerler anormaldir ve fibrovasküler ağ ile vitreus arasında çekilmeye neden olarak her ikisi de potansiyel körlük nedeni olan vitreus kanaması ve/veya retina dekolmanına neden olurlar. Bu durum Tip 1 diyabette daha yaygındır ve görme kaybının da majör nedenidir (Şekil 16) (12, 13, 17, 18, 34, 44).



Şekil 16. Diyabetik retinopati: kanama alanları, sarı noktalar, yaş eksudalar, neovaskülarizasyon (12)

b) Makrovasküler komplikasyonlar

Makrovasküler komplikasyonlar her iki tip diyabet için mortalite ve morbidite nedenidir. Tip 2 DM'de makrovasküler komplikasyonlar nedeniyle ölüm oranı % 75'lere kadar çıkar. Diyabetin makrovasküler komplikasyonları arasında *ateroskleroz, iskemik kalp hastalığı, miyokard infarktüsü, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık* ve *diyabetik ayak* sayılabilir (1, 12, 13, 17, 18, 34, 44).

Diyabette artmış oranda aterosklerotik makrovasküler hasar görülebilir. *Ateroskleroz* için diyabette artmış risk faktörleri; 1- diğer bilinen risk faktörlerinin varlığı: *Hipertansiyon* ve *hiperlipidemi*, 2- Diyabetin kendisi ateroskleroz için bağımsız risk faktörüdür.

Her iki diyabet tipinde de ekstaselüler sodyum artışı, volüm artışı ve renin supresyonu sonucunda hipertansiyon görülür. *Hipertrigliseridemi* de en sık Tip 2 diyabetli hastalarda görülür ve kontrol altına alınmadığı takdirde ateroskleroz için risk teşkil eder (1, 12, 13, 17, 18, 34, 44).

Diyabette makrovasküler değişimlere neden olan muhtemel sebeplerden bazıları şunlardır:

(1) Diyabetlilerde lipoprotein komponentleri daha aterojenik hale getiren partiküller (artmış LDL, artmış Lp[a]) ve lipoproteinlerin artmış oksidasyonu ve glikozillenmesi,

(2) Diyabetlilerde rölatif koagülasyonu artırıcı durumun olması, bazı koagülasyon faktörlerinin artması ve artmış trombosit agregasyonu,

(3) Hiperinsülinemi ile ilişkili damar duvarlarında proaterojenik değişikliklerin artması, Tip 2 diyabette direkt insülin etkisi veya Tip 1 diyabetiklerde eksojen bolus verilen insülin etkisiyle vasküler düz kas proliferasyonu, vazomotor tonusda değişiklik, köpük hücresi (kolesterol yüklü makrofajlar) oluşumu artışı,

(4) Hipergliseminin ve glikolize proteinlerin direk etkileri sonucu damar duvarında meydana gelen proaterojenik değişiklikler,

(5) İnsülin direncine eşlik eden proinflamatuvar ortam neticesinde makrovasküler komplikasyonlar görülür. Diyabetik ayak ülserleri diyabetiklerin % 4-10'unda görülür ve % 2-6 oranında ampütasyonla sonuçlanır. Tüm non-travmatik ampütasyonların % 40-60 sebebi de diyabetik ayaktır. Yüksek mortaliteyle ilişkili komplikasyonlardandır (1, 12, 13, 17, 18, 34, 44).

Diyabetik ayak simetrik polinöropati, fizik muayenede vibrasyon duyusunda azalma, kutanöz basınç kaybı, topuk reflekslerinin kaybı; nötrofil fonksiyonundaki değişiklikler ve vasküler yetersizlik nedeniyle gelişmiş infeksiyonlar, bilinmeyen diğer faktörlere bağlı uygunsuz yara iyileşmesi gibi risk faktörleri durumunda yüksek oranda görülür (1, 12, 13, 17, 18, 34, 44).

1.1.6. Betatrophin ve bazı inflamatuar sitokinler

1.1.6.1. Betatrophin

Betatrophin; başlıca karaciğer olmak üzere beyaz ve kahverengi yağ dokusundan salınan peptid yapılı bir hormon olup diğer adlarıyla hepatoselüler karsinoma ilişkili protein, TD26, lipasin ve ANGPTL-8 dir. İlk defa 2004 yılında tümör ile ilgili antijen olduğu rapor edilmiştir. 2012 yılında ise betatrophin'in, glukoz ve lipid metabolizmasıyla ilişkili bir protein olduğu ortaya çıkartılmıştır. Primer olarak karaciğer ve adipoz dokudan üretilen düzenleyici bir hormon olup Betatrofin geni, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyleri ile ilişkili bir lokus olan 19 p13.2 kromozomunda bulunur. Anjioprotein ailesine mensup bir protein Anjioprotein like-8 (ANGPTL-8), karaciğerdeki ekspresyonu, insülin, tiroid hormonları, irisin ve kalori alımı ile ve kahverengi yağ dokusunda ise soğuğa maruz kalma ile artmaktadır (71-74). Kemirgen modellerde, pankreatik beta hücre proliferasyonunu artırarak

glisemik kontrolü iyileştirdiği yapılan bazı çalışmalarda tespit edilmiştir (71-74). Betatrophin, 22 kDa ağırlığında (198 amino asit) ve reseptöründe diğer angiopoietinlerde olduğu gibi fibrinojen benzeri alan olmayan ve sadece N-terminal ucunda kancalara sahip anjiolipoprotein ailesinin biraz farklı bir üyesidir. Betatrophin'in N-terminal sekansı (1-20 amino asit), proteinin salgılandığı veya membrana bağlı olduğunu düşündüren, tahmin edilen bir sinyal peptidi içerir (74). İnsanlarda ve farelerde serum Betatrophin tespit edilmiş ve Betatrophin sekresyon seviyeleri genellikle serum TG veya VLDL seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur. Hızlı açlık, beslenme ve lipoprotein lipaz aktivitesindeki düzenleyici rolleri nedeniyle Betatrophin hormonu, Refeeding Induced in Fat and Liver (RIFL) veya lipasin olarak da anılır. Betatrophin'in beslenme ve hormonal faktörlerin etkisiyle temel olarak beyaz ve kahverengi yağ dokudan daha az oranda da karaciğerden sentezlendiği fareler üzerinde yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (75-78).

Anjiopoietinler yara iyileşmesi, remodelling, tümör gelişimi, iskemik dokuların vaskülarizasyonu ve inflamasyonun düzenlenmesi için kritik öneme sahip yeni damar oluşumu yani anjiogenezden sorumlu büyüme proteinleri ailesidir. Anjiopoietinlerin de büyük çoğunluğu insülin gibi tirozin kinaz reseptörleri üzerinden etki etmektedir (34, 35, 83, 84). Bir çok çalışmada anjiopoietinlerin alt gruplarının olduğu ve bunların özellikle glukoz, lipid ve enerji metabolizmasında fonksiyon gösterdiği bulunmuştur (78, 79, 83-86). Lipasin olarak bilinen Betatrophin'in glukoz ve TG metabolizmasında rol oynayan yeni bir anjiolipoprotein olduğu ve hepatik aşırı salgılanmasının hipertrigliseridemi ve artmış insülin salınımına neden olduğu gösterilmiştir (75-78, 83-86). İlaveten Betatrophin'nin özellikle pankreas beta hücre proliferasyonunu artırarak, insülin direnci gelişmiş fare modellerinde glukoz toleransını iyileştirdiği gösterilmiştir (87, 88-91). Salgılanan Betatrophin proteini, dolaşım yoluyla çoğu dokuya dağıtılır. Bununla birlikte, artan kanıtlar, Betatrophin mRNA'sının başlangıçta karaciğerde, beyaz yağ dokusunda ve kahverengi adipoz dokusunda eksprese edildiğini göstermektedir. İlginç bir şekilde, Betatrophin mRNA ekspresyon profili, birkaç karaciğer kanseri hücre hattında α-fetoprotein (AFP) ile uyumlu bulunmuştur. Bu neden ile hepatosellüler kanser ile ilişkili protein olarak da adlandırılmıştır. Karaciğer Betatrophin ekspresyonunun yüksek yağlı diyet ile arttığı, açlık sonrası azaldığı belirlenmiştir (75-82, 88). Tip 2

diyabet tanısı olan hastalarda Betatrophin düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Normal bireylerde Betatrophin düzeyi 400-700 pg/ml sınırlarında iken obez ve Tip 2 diyabetli hastalarda Betatrophin serum düzeyleri 1000-1200 pg/ml düzeylerine kadar yüksek bulunmuştur (9, 73, 89, 91). Betatrophin düzeyi non-alkolik yağlı karaciğer hastalarında yüksek olarak bulunmuş ve resistin, TNF-α ve IL-8 ile korele olduğu tespit edilmiştir (88).

Betatrophin insülinle indüklenip fosforilkolin, isoproterenol ve dibutiril-cAMP gibi maddelerle de inhibe olduğu farelerle yapılan çalışmalarda saptanmıştır. Bir takım çalışmalarda bir başka anjiolipoprotein ailesi üyesi olan ANGPTL-3 ve ANGPTL-8'in lipoproein lipaz aktivitesini düşürdüğü, dolasıyla birbirlerini regüle eder şekilde çalıştığı gözlenmiştir (75-78). Yi ve ark.'nın (71) yaptığı çalışmaya göre Betatrophin'in (ANGPTL-8) aşırı expresyonu pankreas beta hücre proliferasyonunu 17 kat artırarak beta hücre kitlesinde 3 kat artışa neden olduğu bulunmuştur.

Betatrophin'in insülin, ANGPTL-3, yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP), C-peptid ve irisin benzeri metabolitlerle ilişkisi araştırılmış, C-peptit ve Betatrophin düzeyleri gestasyonel diyabetik hastalarla ilişkilendirilebilmiş, İrisin ve Betatrophin düzeyi Tip 1 diyabetiklerde pozitif korele saptanmış, Polikistik Over Sendromu olan bayanlarda hsCRP ile Betatrophin düzeylerinin pozitif korele ve yüksek olduğu bulunmuştur (92-96). Betatrophin glukoz ve lipid homeostazisinde rol oynayan yeni bir biomarker olarak ele alınmaktadır.

Betatrophin'in Tip 2 diyabet, obezite gibi metabolik bozukluklarda arttığına dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Yalnızca bir çalışmada Betatrophin düzeyleri Tip 2 diyabet hastalarında azalmış (72) olarak bulunmuştur. Yapılan bazı çalışmalarda da gestasyonel diyabetik ve kardiyovasküler komplikasyon riski yüksek obez bireylerde Betatrophin düzeyleri yüksek bulunmuştur (96, 97, 98). Yine Tip 2 diyabet hastalarının albümin/kreatinin oranına göre normoalbüminüri, mikroalbüminüri ve makroalbüminüri olarak ayrıldığı bir çalışmada Betatrophin düzeyleriyle artmış albüminüri arasında ilişki olduğu ortaya konulmuştur (99).

1.1.6.2. Tümör Nekroz Faktör-alfa

İlk olarak yağ doku makrofajlarından salındığı tespit edilen TNF-α temel olarak inflamasyonda ve kanser immünitesinde görevli sitokindir. Yağ hücre sayısı ve volümünü düzenler, lipolizi stimüle eder, leptin üretimini arttırır. Tümör hücresinde TNF-α apoptotik etkilidir ve insülin reseptör sayısını azaltarak insülin direnci oluşumuna sebep olur, insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini bozar, böylece hücrelerin glukoz alımını azaltır (100, 101).

Tümör nekroz faktör-alfa antagonisti uygulamalarının insanlarda insülin duyarlılığını artırmadığı görülmüştür ve bunun muhtemel sebebinin de TNF-α'nın yokluğunda diğer sitokinlerin telafi edici bir role sahip olabildiğidir. TNF-α kompleks inflamasyonun bir parçasıdır ve diğer sitokinlerin, hormonların ve reseptörlerinin sentezini ve ekspresyonunu kontrol eden sinerjik ve inhibe edici reaksiyonları içeren sitokin basamaklarını başlatma yeteneğine sahiptir, haliyle metabolik disregülasyon, yağ dokusu tarafından salgılanan çok sayıda pro-inflamatuar sitokinlerin salınımına neden olur, TNF-α, IL- 1 ve IL-6 insülin sinyalini kesmeye dahil olmuşlardır (92, 100, 101). TNF-α'nın yağ dokudan IL-6 salınımını baskılaması nedeniyle de insülin direnci oluşturmadığı gösterilmiştir (35, 50). İnflamasyon patogenezinde iki mekanizmada TNF-α'nın rolü bulunabilir. Birincisi, glikoz ve makronitrüent alımı oksidadatif ve inflamatuvar gelişmelere sebep olur. Obezite ve oksidatif stres ile beraber proinflamtuvar bir durumu oluşturur. İkinci olarak, Tip 2 diyabet ve obezite ile ilişkili olan plazma TNF-α ve IL-6 konsantrasyonlarında artış, sinyal iletimini baskılayarak insülin etkisini engeller. Bu durumda insülinin antiinflamatuvar etkisini engeller ve inflamasyonu arttırır (102-105). İnflamasyon, diyabetik nefropati oluşumu ve gelişimi için potansiyel bir faktördür. Tip 2 diyabetli hastalarda idrar TNF-α atılımı artışı renal hastalıkla, glomerular ve tubulointertisyal hasarla bağlantılıdır. Nitekim serum hs-CRP ve idrar TNF-α düzeyi, diyabet süresi ve glikolize hemoglobin düzeyi belirgin şekilde idrar albumin atılımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (12, 13, 17, 18, 34, 44, 106, 107).

1.1.6.3. İnterlökin-6 (IL-6)

İnterlökin-6; beyaz kan hücreleri, iskelet kasları, karaciğer ve adipoz doku gibi pek çok dokudan salınan 26 kDa'luk proinflamatuvar bir sitokindir. IL-6 hem endokrin hem de parakrin etkileri olan pek çok fonksiyonu olan bir sitokindir. Bakteriyel toksinler ve bakteri orjinli metalloproteinazlar IL-6'nın aktive olmuş nötrofil ve monositlerin membranlarından serbestlenmesini uyarabilirler (93, 108-114). IL-6 konak savunmasında pekçok fonksiyona aracılık eder, IL-6 aktive olmuş makrofajların ve lenfositlerin etkilerini düzenleyerek aterogenez, lipid bozukluğu, hipertansiyon ve insülin direnci gelişimini hızlandırır (50, 92, 115). IL-6 akut faz cevabı için merkezi bir uyarandır, aynı zamanda CRP'nin karaciğerde üretiminde primer belirleyicidir (107, 116-121). Temel olarak inflamasyonda pro-inflamatuvar olarak rol alan IL-6; TNF-α, interferon-γ ve interlökin-1 reseptör agonisti gibi faktörleri de düzenleyerek antiinflamatuvar süreç gelişimini kontrol eden bir sitokindir (64, 66, 67-69, 92, 114). IL-6'nın, insülinin hepatik glikojen metabolizması üstündeki etkilerine ters etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (52, 94, 114, 115, 118-121). Yağ dokusu dolaşımdaki IL-6'nın % 10-35'inden sorumlu olup yağ dokudan salınımı artan IL-6 adipositlerin hipertrofisine neden olur (50, 64, 66). Miyokard enfarktuslu hastalarda IL-6 düzeyleri kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (89, 96). Hiperglisemi; artmış IL-6 düzeyleri ile ilişkili bulunmuş ve IL-6 verilen hastalarda hiperglisemi ve insülin direnci oluşturduğu gözlenmiştir (64, 66, 116, 118-121).

Bu tez çalışmasının amacı Tip 2 diyabetli hastalarda Betatrophin düzeyleri ile mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon oluşumu arasındaki ilişkiyi yine TNF-α, IL-6 düzeyleri ile diğer parametreler arasındaki muhtemel ilişkisini araştırmaktır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması, Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak yapılmıştır (16.03.2017 tarihli karar: 05-17). Etik kurul onayı alındıktan sonra Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (FÜBAP) destek sağlamıştır. Bu hastaların poliklinik muayenelerinde tespit edilen demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin kullanımı hususunda İç Hastalıkları Anabilim Dalından, moleküllerin ELİSA yöntemi ile değerlendirilmesi hususunda Biyokimya Anabilim Dalından gerekli izinler yazılı olarak alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara çalışmayla ilgili bilgi verilip rızaları alındıktan sonra aydınlatılmış onam formları imzalatılmıştır.

2.1. Araştırma Grubu ve Yöntemler

Çalışmaya son 1 yıl içerisinde Fırat Üniversitesi Dahiliye ve Endokrinoloji polikliniklerine rutin takibe gelen ve/veya hastanede komplikasyon nedeniyle yatan en az 1 yıllık Tip 2 diyabet tanısı olan 30-70 yaş aralığındaki hastalardan 30 mikrovasküler komplikasyonlu, 30 makrovasküler komplikasyonlu, 31 komplikasyonsuz diyabeti olan toplam 91 kişilik hasta grubu dahil edilmiştir.

2.2. Çalışmaya Katılma ve Dışlanma Kriterleri

30-70 yaş aralığında Tip 2 diyabet tanısı ile takip edilen hastalar çalışmaya alınmıştır.

Dışlama Kriterleri

1) Diyabet ve komplikasyonları haricinde ek hastalığı bulunanlar

2) Statin, fibrik asit vb antihiperlipidemik tedavi almış olanlar

3)Mental retarde ve psikiyatrik problemi olanlar ise çalışmaya dahil edilmemiştir.

2.3. Klinik Değerlendirme ve Örnek Toplanması

Çalışmaya kabul edilen bireylerin; boy, kilo, bel çevresi, kol çevresi gibi antropometrik ölçümleri yapıldı. Yaş, cinsiyet, diyabet yılı, ailede diyabet/gestasyonel diyabet öyküsü gibi demografik verileri kaydedildi. Hastanın rutin poliklinik tetkiklerinde bakılan HbA1c, insülin, C-peptit, böbrek fonksiyon

testleri, karaciğer fonksiyon testleri, lipid parametreleri, CBC için alınan kana ilaveten ELISA ölçümü yapılacak olan TNF-α, IL-6, Betatrophin için fazladan 5 ml aprotininli tüplere ek kan örneği alınmıştır.

Açlık serum örneklerinden çalışılan glukoz ve insülin düzeyleri ile HOMA-IR metodu (açlık insülini x açlık kan glukozu/405) formülü kullanılarak hastaların insülin direnci hesaplandı. Hastaların boy ve kilo ölçümleri referans alınarak vücut kitle indeksleri hesaplandı.

Tüm hasta gruplarından en az 10-12 saatlik açlık sonrası rutin tetkikler için ön koldan venöz olarak alınan kan örnekleriyle fazladan 5 ml kan Betatrophin, TNF-α ve IL-6 çalışılmak üzere aprotininli tüplere alındı. Oda sıcaklığında 4-6 saat dinlendirilerek 4000 rpm devirde 10 dk santrifüj edildi. Plazma serum örnekleri ayrılarak ependorflara alınıp -80°C'de çalışma gününe kadar muhafaza edildi. Çalışma gününde -80°C'de saklanan kanlar eş zamanlı olarak Betatrophin, TNF-α ve IL-6 düzeyleri Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle Fırat Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalında çalışıldı.

2.4. Laboratuvar Ölçümleri

Tüm hastalardan sabah açlığı ile 06^{00}-09^{00} saatleri arasında alınan ve çalışma gününe kadar -80°C'de saklanan kanlar Betatropin, TNF-α ve IL-6 düzeyleri ELISA (YL biont, Shanghai, China) kitleri kullanılarak hasta serumları çalışıldı.

2.5. İstatistiksel Analiz

Hastalarla ilgili yapılan tüm analizler Statistical Package for The Social Science software version 22 (SSPS, Inc., USA) kullanılarak yapılmıştır. Araştırmamızda hastaların demografik ve labaratuvar verileri independent t testi kullanılarak analiz edilmiştir. Betatrophin, TNF-α ve IL-6 ile diğer demografik verilerinin ilişkisi parametrik testlerden One-Way Annova, post-hoc olarak da Tukey testi; non-parametrik olanlar ise Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney-U ile değerlendirilmiştir. $p < 0,05$ değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

.

3. BULGULAR

Çalışmamızda Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran 91 hasta grubunun yaş ortalaması makrovasküler komplikasyonu olanlarda 64,93±9,65 mikrovasküler komplikasyonu olanlarda 55,4±11,3 komplikasyonsuz olan kontrol grubunda 50,38±12,3 olarak tespit edildi.

Tablo13. Demografik verilerin tabloda gösterimi.

Demografik Veriler	Komplikasyonsuz Diyabetik Grup	Mikrovasküler Diyabetik Komplikasyonlu Grup	Makrovasküler Diyabetik Komplikasyonlu Grup	p değeri
Yaş	50,38 ±12,33	55,4 ±11,37	64,93 ±9,65	***0,000*,*****
Cinsiyet (E/K)	13/18	14/16	15/15	
Boy (cm)	169,43 ±10,39	161,10 ±8,33	163,97 ±8,38	0,404
VA (kg)	77,72 ±14,69	78,73 ±15,52	83,05 ±16,45	0,368
VKİ	29,93 ±6,57	33,3 ±5,43	31,33 ±6,69	0,226
Bel Çevresi (cm)	100,57 ±11,1	103,7 ±11,98	108,45 ±13,64	***0,046****
Diyabet Süresi (yıl)	4,5±2,05	9,0±2,51	14,2±4,43	***0,021****
Sigara (VAR/YOK)	8/23	9/21	8/22	0,734
Alkol (VAR/YOK)	1/30	1/29	1/29	
Ailede DM (VAR/YOK)	15/16	10/20	13/17	0,552
İlaçlar:				
Metformin(M)	31 M	21 M	27 M	
İnsülin (İ)	4 İ	10 İ	11 İ	
Sülfanilüre(SU)	6 SU	3 SU	6 SU	
Tiazolidinedionlar (T)	3 T	3 T	4 T	
Diğer (D)	3 D	1 D	4 D	

*Komplikasyonsuz diyabetik hastalara göre anlamlı. ** Mikrovasküler diyabetik grubuna göre anlamlı.

Tablo 12'de demografik verilerin ortalama değerleri ve (±) standart sapmaları ve p değerleri gösterilmiştir.

Yaş her üç gruba bakıldığında; komplikasyonsuz grupta en düşük olmak üzere yaş arttıkça mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon riskinin arttığı görüldü, makrovasküler diyabetik hastalarda istatistiki olarak anlamlıydı (p=0,000).

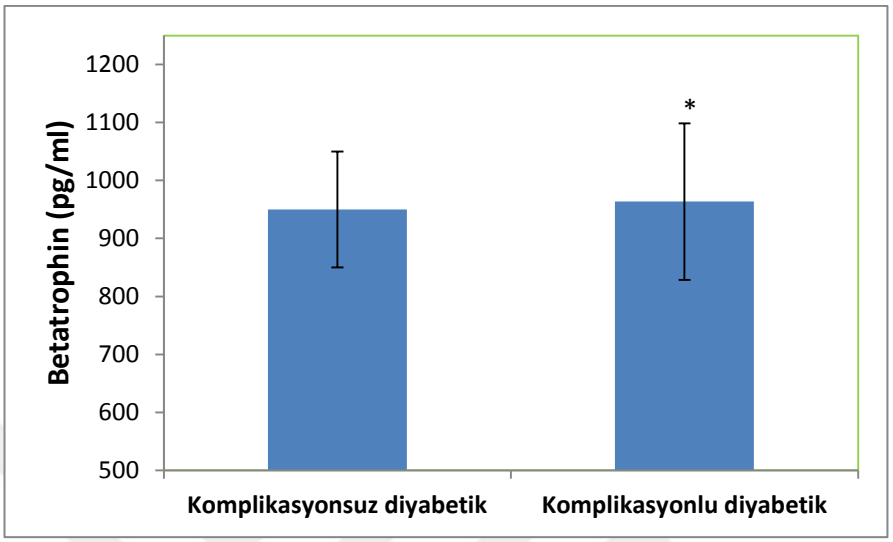
Bel çevresi ve diyabet süresi makrovasküler diyabetik hastalar ile komplikasyonsuz diyabetiklere ve mikrovasküler diyabetik hastalara göre sırasıyla istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,046, p=0,021).

Tablo 14. Labaratuvar verilerinin tabloda gösterimi

Labaratuvar verileri	Komplikasyonsuz Diyabetik Grup	Mikrovasküler Diyabetik Grup	Makrovasküler Diyabetik Grup	p Değeri
AKŞ	130,30±37,20	185,63±59,05	151,87±68,71	0,001*,**
TKŞ	220,84±102,78	263,17±84,71	226,87±76,29	0,14
HbA1c	6,66±1,51	8,24±2,49	7,48±1,54	0,008*
İnsülin	13,67±8,98	14,91±7,77	17,63±7,82	0,165
C-peptit	2,80±1,52	3,8±3,04	3,69±1,67	0,289
HOMA-IR	4,32±2,86	7,29±5,33	8,05±8,77	0,026*
KOL	199,43±42,79	201,37±40,46	184,13±47,87	0,448
TG	180,93±58,15	205±67,04	166,93±56,64	0,142
LDL	128,83±35,89	130,67±29,77	155,78±23,51	0,436
HDL	48,61±9,42	46,62±6,89	42,68±10,08	0,538
AST	22,39±11,59	22,27±11,43	18,87±5,90	0,783
ALT	28,39±23,46	26±16,43	18,10±7,44	0,092
T. protein	7,01±0,70	7,26±0,67	7,10±0,53	0,318
Albümin	4,19±0,55	4,62±0,49	4,90±0,50	0,038*,**
Üre	32,55±18,53	45,13±9,79	66,50±4,84	0,001*,**
Kreatinin	0,78±0,48	1,66±2,06	1,20±0,54	0,019*,**
Hb	13,15±2,09	13,36±1,06	12,65±2,20	0,373
Htc	40,46±5,53	41,46±2,64	39,37±6,70	0,437
Plt	275.2±79.71	269.1±67.4	272.7±80.7	0,952
İdrar dansitesi	1020,13±7,43	1022,60±10,19	1018,83±8,85	0,254
Betatrophin	928,87±90,41	963,54±98,77	949,74±110,95	0,794
TNF-α	313,78±74	395,74±44,51	355,64±70,24	0,000*,**
IL-6	257,62±20,98	267,70±25,87	276,86±29,47	0,042*

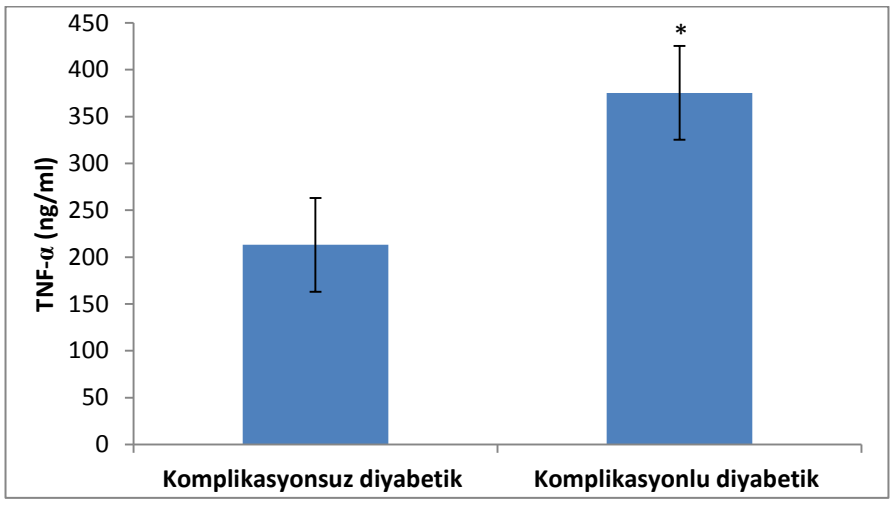
*Komplikasyonsuz diyabetik hastalara göre anlamlı **Mikrovasküler diyabetik gruba göre anlamlı.

AKŞ, albümin, üre , kreatinin ve TNF-alfa düzeyleri makrovasküler diyabetik hastalar ile komplikasyonsuz diyabetiklere ve mikrovasküler diyabetik hastalara göre sırasıyla istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001,p=0,038, p=0.001, p=0,0019 ve p=0,000).



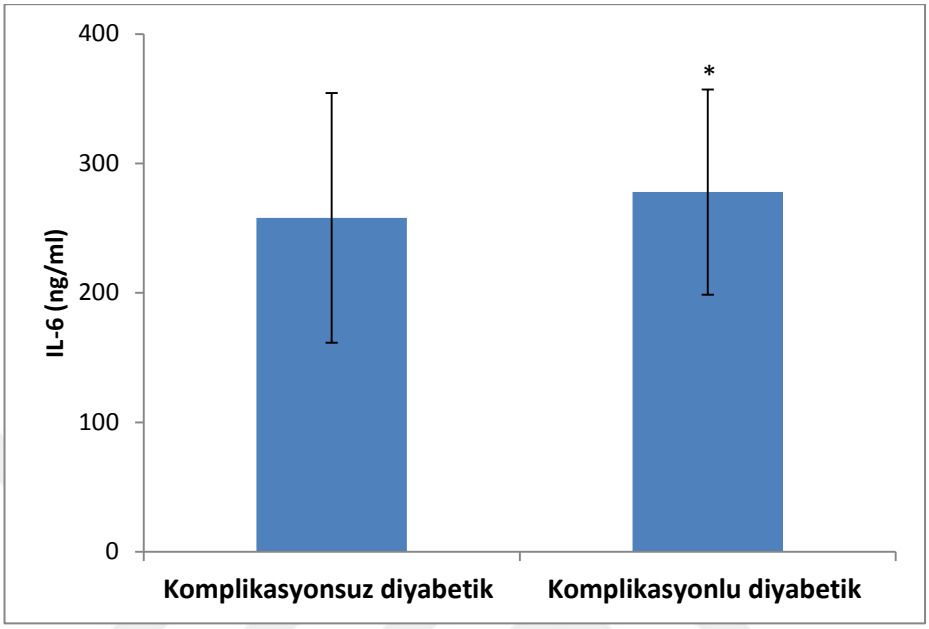
Şekil 17. Betatrophin düzeylerinin komplikasyonlu ve komplikasyonsuz diyabetik hasta grubunda gösterilmesi.

Şekil 17'de görüldüğü üzere Betatrophin düzeyleri non-diyabetik olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Ancak komplikasyonlu ve komplikasyonsuz diyabetik grup için bakıldığında (* p=0,114) istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmamıştır.



Şekil 18. TNF-α düzeylerinin komplikasyonlu ve komplikasyonsuz diyabetik hasta grubunda gösterilmesi.

Şekil 18.'de komplikasyonlu diyabetik hastalardaki TNF-α düzeyleri, herhangi bir komplikasyon görülmeyen hasta grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır (* p=0,000).

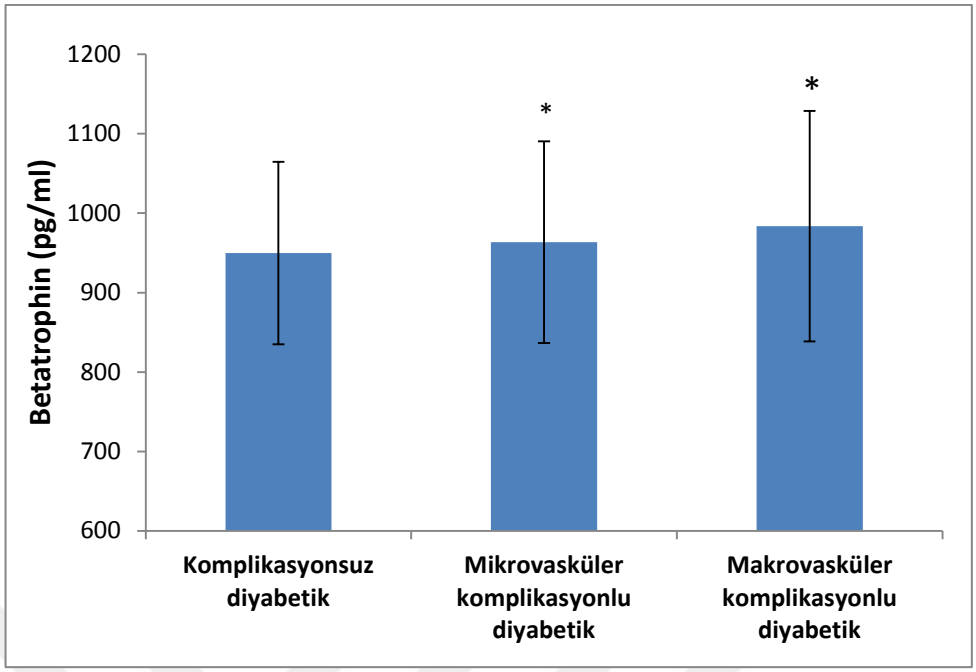


Şekil 19. IL-6 düzeylerinin komplikasyonlu ve komplikasyonsuz diyabetik hasta grubunda gösterilmesi.

Şekil 19'da komplikasyonlu diyabetik hastalardaki IL-6 düzeyleri, herhangi bir komplikasyon görülmeyen hasta grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır (*p=0,040).

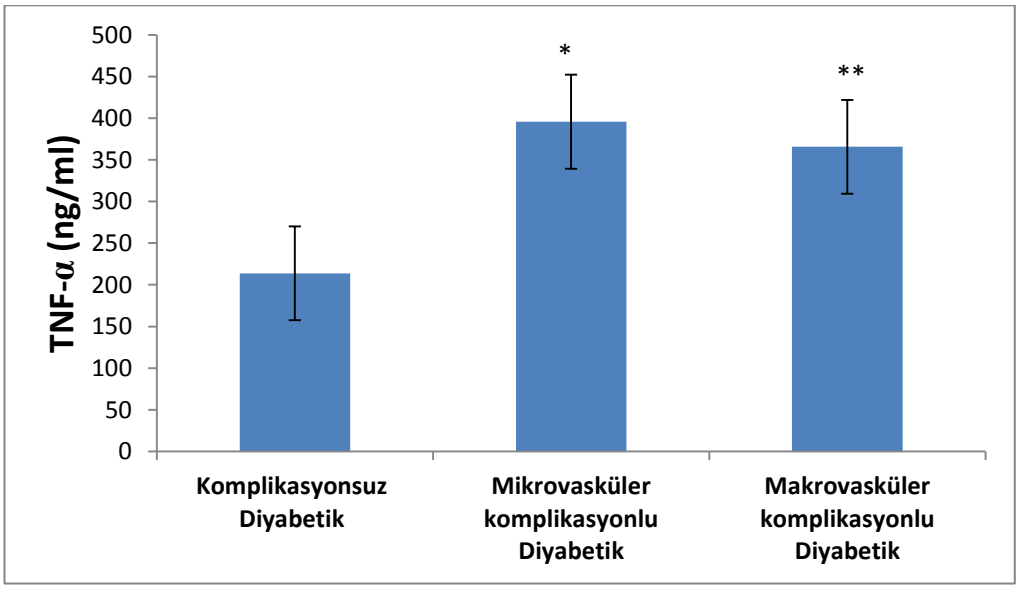
Tablo 15. Betatrophin, IL-6, TNF-α düzeylerinin komplikasyonlu diyabetik ve komplikasyonsuz diyabetik hasta grubu ile karşılaştırıldığındaki p değerleri.

	Betatrophin	**TNF-α**	**IL-6**
p değeri	0,114	***0,000***	***0,040***



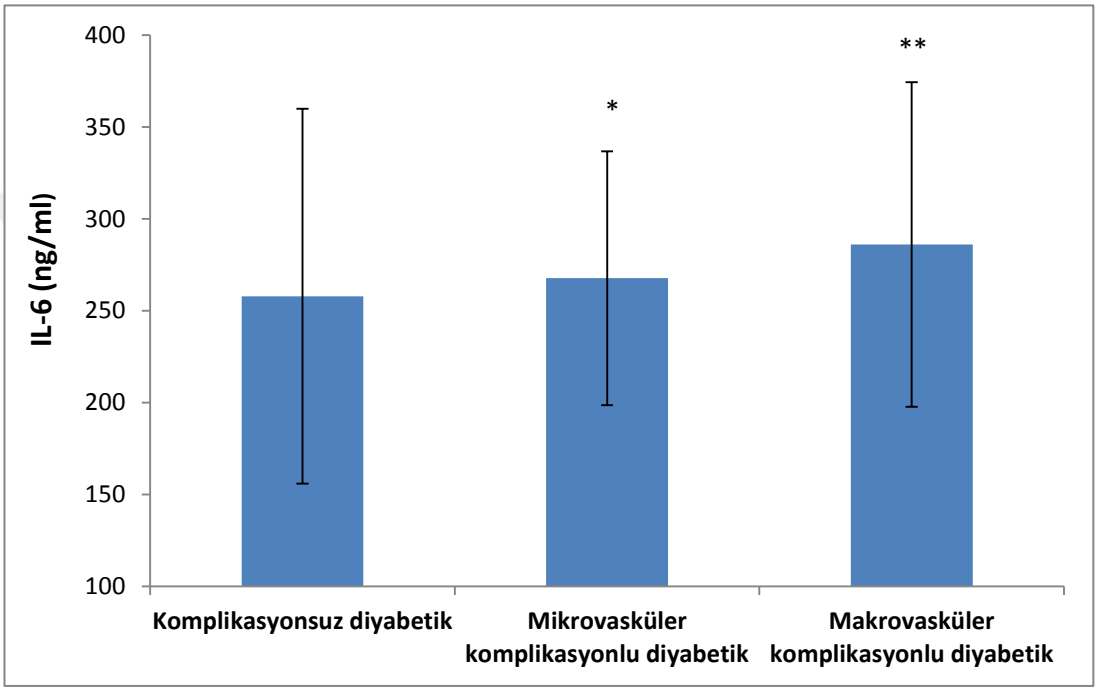
Şekil 20. Betatrophin düzeyinin komplikasyonsuz, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlu gruplarda gösterilmesi.

Şekil 20'de komplikasyonsuz diyabetik hastalardaki Betatrophin düzeyleri, mikrovasküler ve makrovasküler diyabetik hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamıştır (sırasıyla *p=0.475 ** p=0.522).



Şekil 21. TNF-α düzeylerinin komplikasyonsuz, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlu gruplarda değerlendirilmesi.

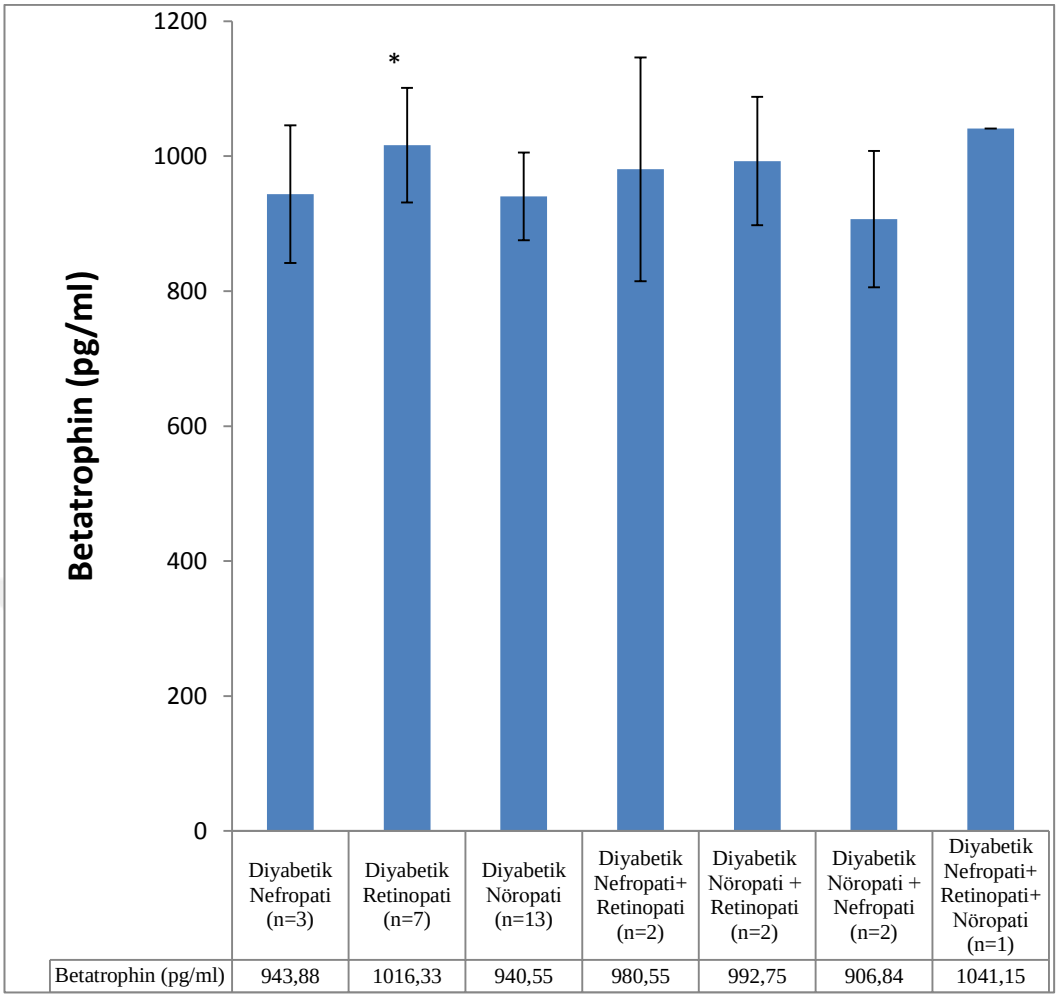
Şekil 21'de görüldüğü üzere TNF-α düzeylerinin komplikasyonsuz diyabetik, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlu diyabetik hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılığı saptanmıştır (p=0,000). Komplikasyonsuz grup ile mikrovasküler grup arasında istatistiksel olarak anlamlı (p=0,000); komplikasyonsuz grup ile makrovasküler grup arasında istatistiksel olarak anlamlı (* p=0,026) , mikrovasküler ve makrovasküler grup arasında (** p=0,044) olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.



Şekil 22. IL-6 düzeylerinin komplikasyonsuz, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlu gruplarda değerlendirilmesi.

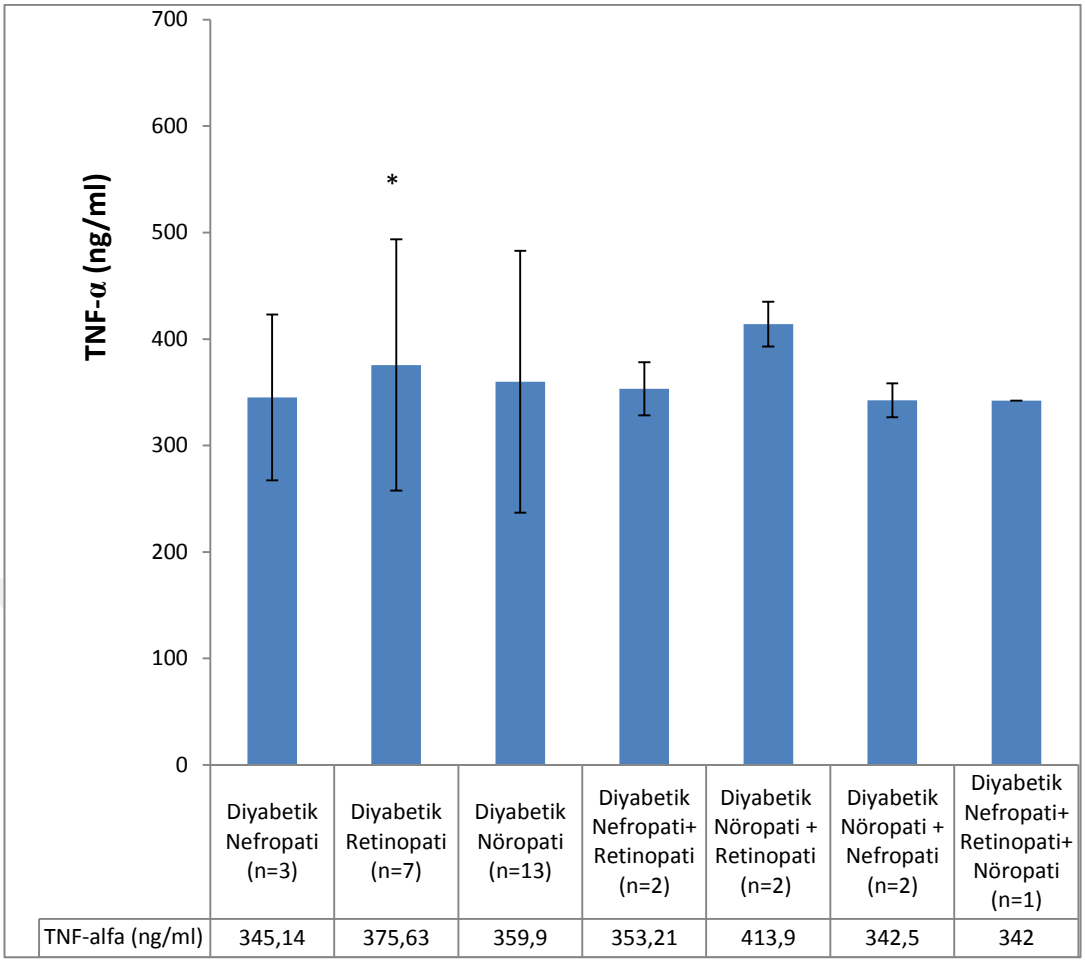
Şekil 22'de görüldüğü üzere IL-6 düzeyleri komplikasyonsuz diyabetik, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlu diyabetik hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanamamıştır (*p=0,332). Komplikasyonsuz grup ile makrovasküler grup arasında da istatistiksel olarak da anlamlılık tespit edilememiştir (**p=0,271).

Mikrovasküler komplikasyonlu hastalar kendi içerisinde nefropati (n=8), retinopati (n=9), nöropati (n=13) olarak ve makrovasküler komplikasyonlu hastalar da; iskemik kalp hastalığı olanlar (n=20), serebrovasküler hastalık tanısı olanlar (n=4), ve diyabetik ayağı olanlar (n=6) olmak üzere sınıflandırıldı hastalara grup içi değerlendirme için Mann-Whitney-U ve Kruskall-Wallis testi yapıldı.



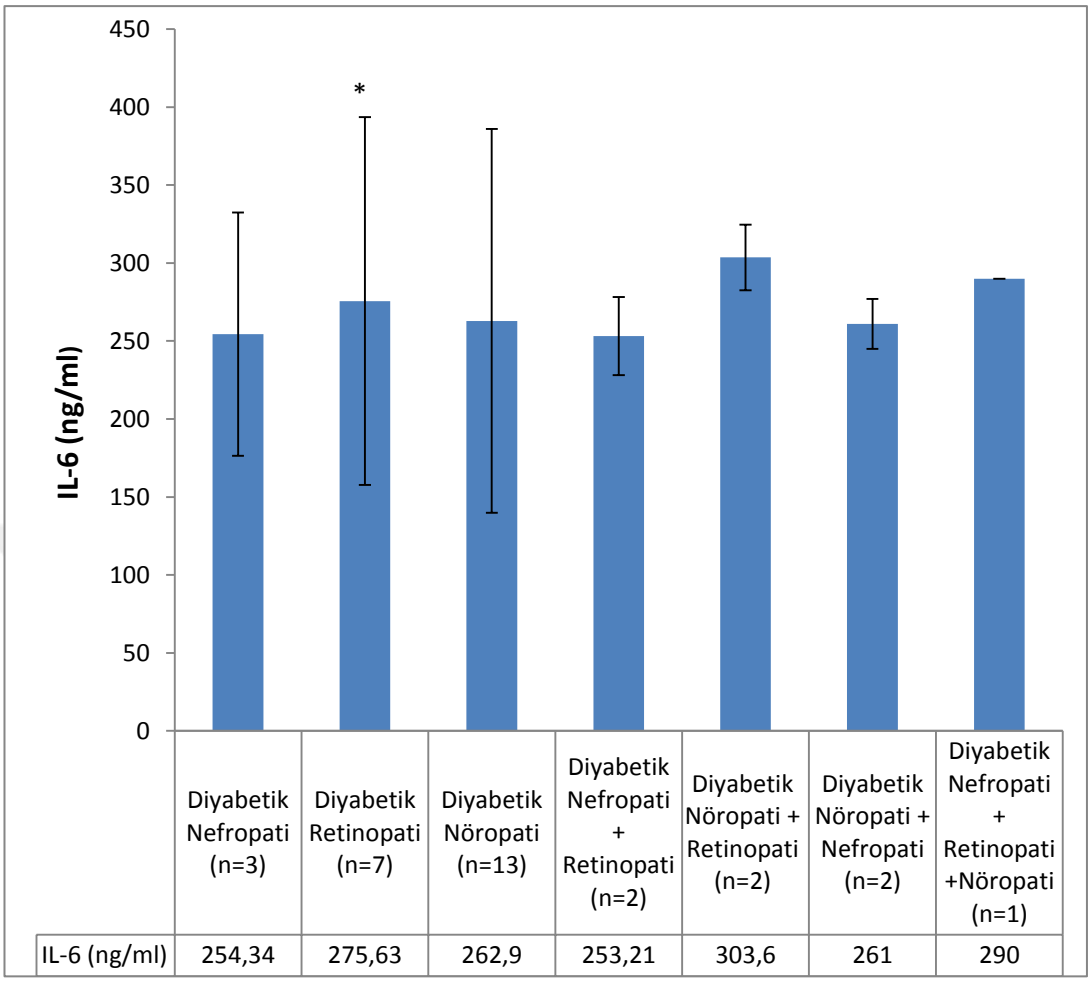
Şekil 23. Betatrophin düzeylerinin mikrovasküler alt gruplarda değerlendirilmesi.

Şekil 23'te görüldüğü üzere mikrovasküler komplikasyonları olan diyabetik hastalarda Betatrophin düzeyleri komplikasyonsuz diyabetik hastalardaki değerler ile karşılaştırıldığında yalnızca diyabetik retinopatili hastalarda anlamlı farklılık saptanmış (p=0,042) diğer mikrovasküler hastalık gruplarında herhangi bir anlamlı değer bulunamamıştır.



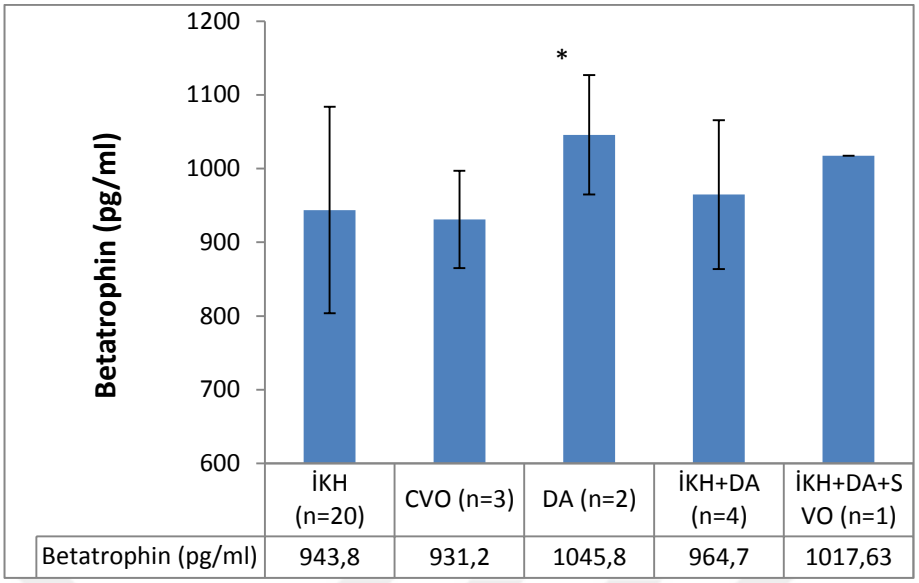
Şekil 24. TNF-α düzeylerinin mikrovasküler alt gruplarda gösterilmesi.

Şekil 24'te TNF-α düzeylerinin mikrovasküler alt gruplarda değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p=0,216) ancak komplikasyonsuz diyabetik hasta değerleri ile karşılaştırıldığında tüm gruplar istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) saptanmıştır.



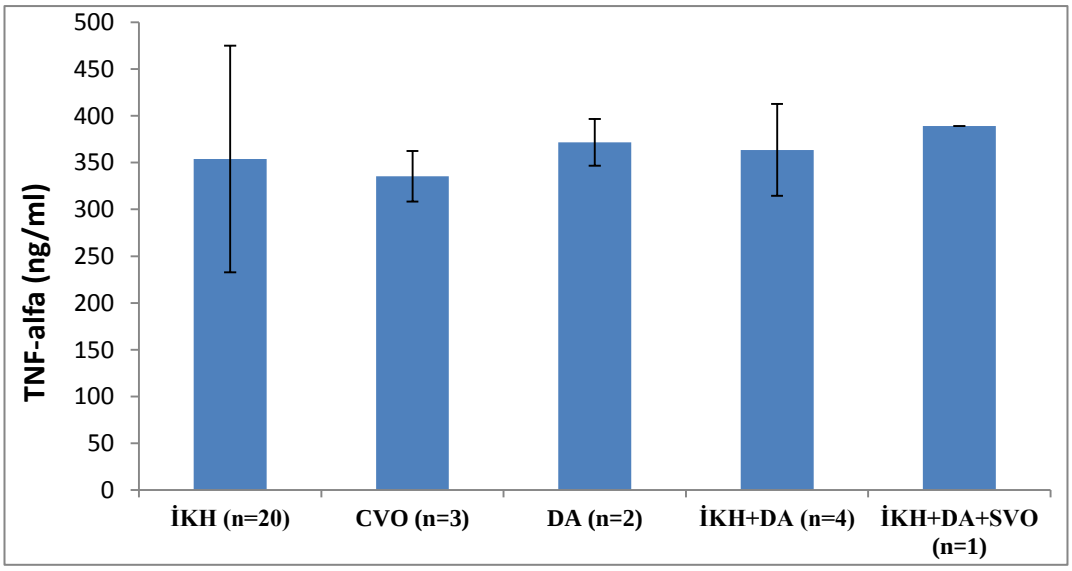
Şekil 25. IL-6 düzeylerinin mikrovasküler alt gruplarda değerlendirilmesi. Parantez içinde belirtilen rakamlar hasta sayılarıdır.

Şekil 25'te IL-6 düzeylerinin mikrovasküler alt gruplarda değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p=0,411) ancak komplikasyonsuz diyabetik hasta değerleri ile karşılaştırıldığında tüm gruplar istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) saptanmıştır.



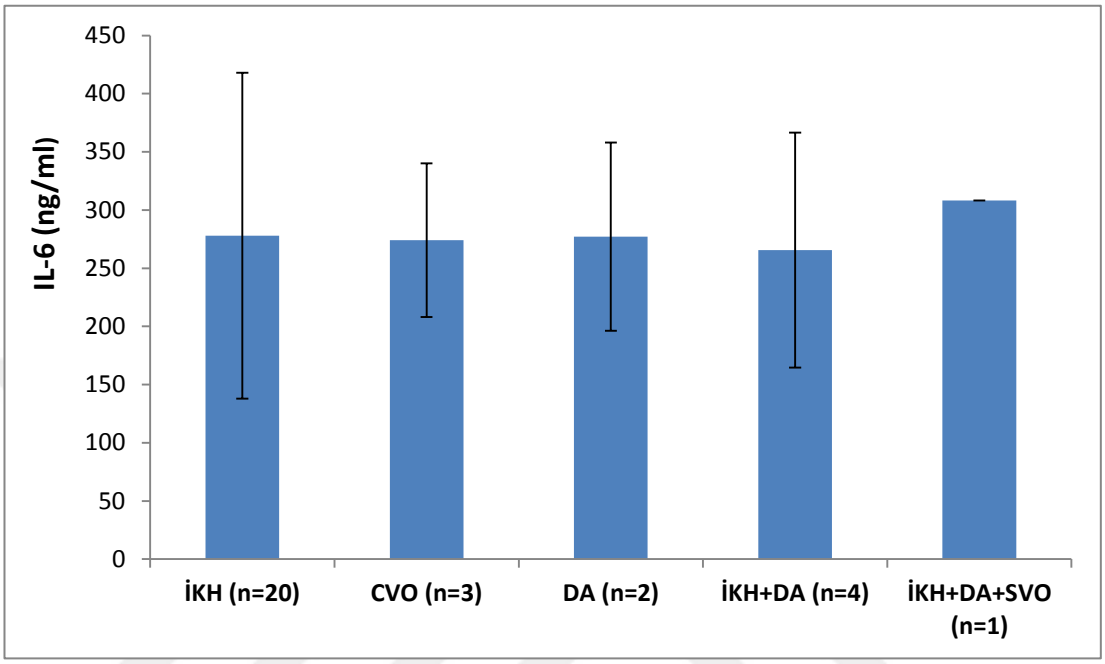
Şekil 26. Betatrophin değerlerinin makrovasküler alt gruplarda değerlendirilmesi. Parantez içindeki rakamlar alt gruplardaki hasta sayısıdır.

Şekil 26'da görüldüğü üzere Betatrophin düzeylerinin makrovasküler alt gruplarda değerlendirilmesinde grubun kendi içerisinde karşılaştırılmasında yalnızca diyabetik ayak sorunu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır (*p=0,036). Ancak makrovasküler diyabetik hastalarda Betatrophin düzeyleri komplikasyonsuz diyabetik hastalardaki değerler ile karşılaştırıldığında tüm gruplarda anlamlılık saptanmıştır.



Şekil 27. TNF-α değerlerinin makrovasküler alt gruplarda değerlendirilmesi. Parantez içindeki rakamlar alt gruplardaki hasta sayısıdır.

Şekil 27'de görüldüğü üzere TNF-α değerleri makrovasküler alt gruplarda değerlendirildiğinde gruplar arasında herhangi bir fark izlenemez iken (p>0,05) komplikasyonsuz diyabetik olan hastalardaki değerler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,05).



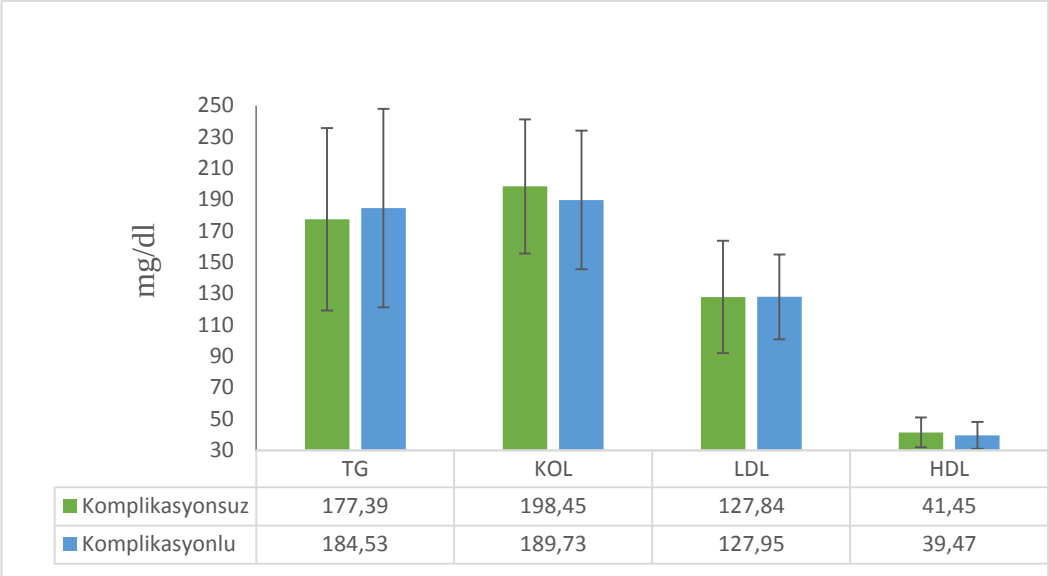
Şekil 28. IL-6 düzeylerinin makrovasküler alt gruplarda değerlendirilmesi. Parantez içindeki rakamlar alt gruplardaki hasta sayısıdır.

Şekil 28'de görüldüğü üzere makrovasküler komplikasyonlu hastalarda IL-6 düzeyleri arasında belirgin fark izlenmemiştir ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,541). Komplikasyonsuz diyabetik olan hastalardaki değerler ile karşılaştırıldığında ise tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,05).

HbA1c, İnsülin, C-peptit, HOMA-IR değerleri komplikasyonlu ve komplikasyonsuz olarak diyabetik hasta grubunda değerlendirildiğinde p değerleri Tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 16. HbA1c, insülin, C-peptit, HOMA-IR komplikasyonlu ve komplikasyonsuz gruplarda p değeri.

	HbA1c	**İnsülin**	**C-peptit**	**HOMA-IR**
p değeri	***0,003***	*0,158*	*0,189*	***0,008***



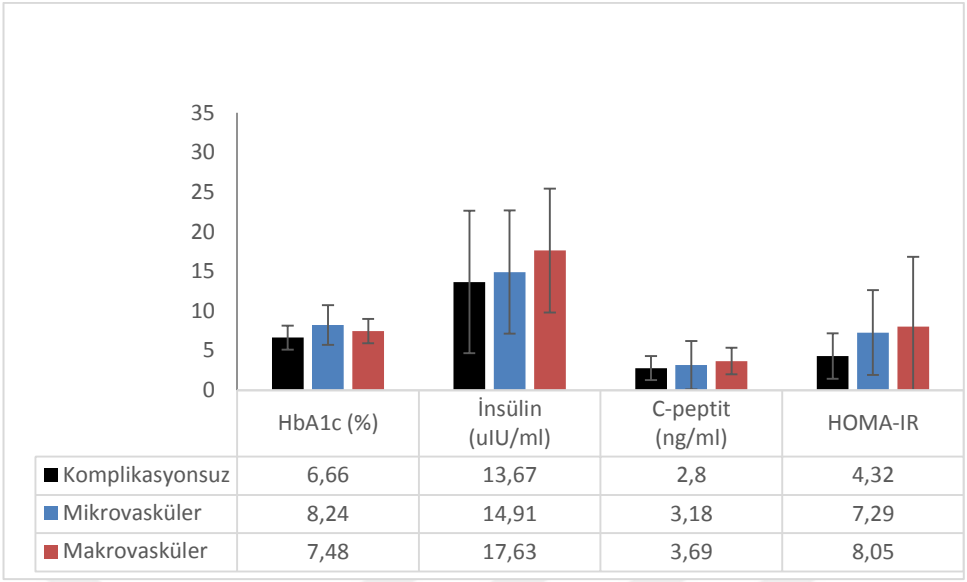
Şekil 29. TG, KOL, LDL, HDL değerlerinin komplikasyonlu ve komplikasyonsuz diyabetik hasta grubunda gösterimi.

Şekil 29'da görüldüğü üzere lipid değerleri komplikasyonlu ve komplikasyonsuz iki ana grup dağılımı izlendiğinde grafiksel olarak fark izlense de istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. İstatistiksel p değerleri Tablo 17'de toplu olarak verilmiştir.

Tablo 17. TG, KOL, LDL, HDL değerleri.

	TG	**KOL**	**LDL**	**HDL**
p değeri	0,602	0,370	0,633	0,316

Tablo 17'de görüldüğü üzere istatistiksel olarak lipid değerleri ile komplikasyonlu ve komplikasyonsuz grup diyabetik hastalarda anlamlı sonuç saptanmamıştır.



	HbA1c (%)	İnsülin (uIU/ml)	C-peptit (ng/ml)	HOMA-IR
Komplikasyonsuz	6,66	13,67	2,8	4,32
Mikrovasküler	8,24	14,91	3,18	7,29
Makrovasküler	7,48	17,63	3,69	8,05

Şekil 30. HbA1c, insülin, C-peptit, HOMA-IR değerlerinin komplikasyonsuz mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlu diyabetik hasta grubunda gösterilmesi.

Şekil 30'da görüldüğü üzere HbA1c, insülin, C-peptit, HOMA-IR değerlerinin komplikasyonsuz, mikrovasküler ve makrovasküler diyabetik hasta grubunda değerlendirildiğinde; HbA1c düzeyleri her üç grupta istatistiksel olarak anlamlı (p=,008) bulunmuş ve komplikasyonsuz-mikrovasküler gruplar arasında Mann Whitney U testi (p=0,004) istatistiksel olarak anlamlı sonuç tespit edilmiştir.

İnsülin düzeyleri komplikasyonsuz, mikrovasküler ve makrovasküler gruplar içinde ayrı ayrı değerlendirildiğinde grafiksel olarak farklılık görülse de istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilememiştir (p=0,165).

C-peptit düzeyleri komplikasyonsuz, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlu diyabetik hastalarda karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık (p=0,028) tespit edilmiştir. Komplikasyonsuz grup ile makrovasküler komplikasyonlu grup arasında (p=,023) istatistiksel olarak anlamlı; mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlu grup arasında (p=0,019) istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

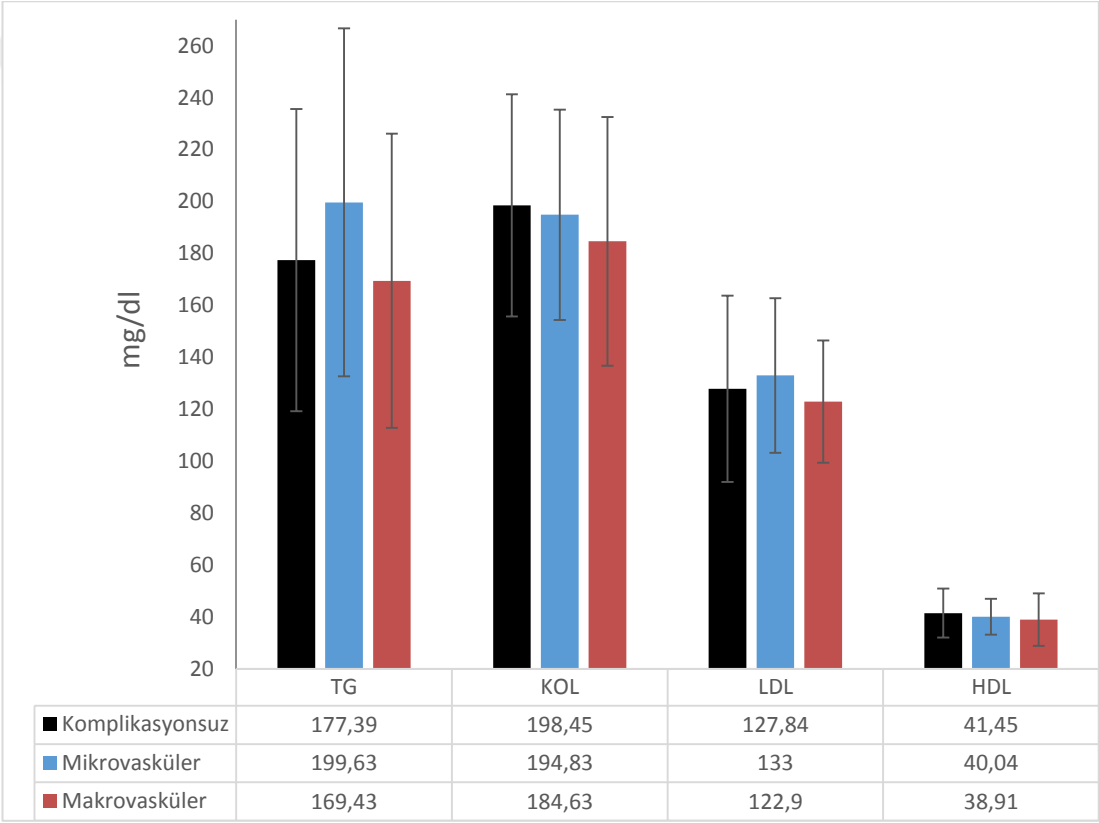
Her üç grupta bakılan HOMA-IR düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı (p=0,026) bulunmuş; gruplar ikili değerlendirildiğinde komplikasyonsuz ve makrovasküler grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki (p=0,050) tespit

edilmiş; komplikasyonsuz ve mikrovasküler grup arasında anlamlı ilişki (p=0,009) tespit edilmiştir. Tablo 18'de p değerleri toplu olarak gösterilmiştir.

Tablo 18. HbA1c, insülin, C-peptit, HOMA-IR düzeyleri istatistiksel p değerleri.

	HbA1c	İnsülin	C-peptit	HOMA-IR
p değeri	**0,008** **p^a=0,004**	0,165	**0,028** **p^b=0,023** **p^c=0,019**	**0,026** **p^a=0,009** **p^b=0,050**

p^a:Komplikasyonsuz-Mikrovasküler gruplar arasında bakılan Mann-Whitney U (U) testi p değeri. p^b:Komplikasyonsuz-Makrovasküler gruplar arası bakılan U testi p değeri. p^c:Mikrovasküler-Makrovasküler gruplar arası yapılan (U) testi p değeri.

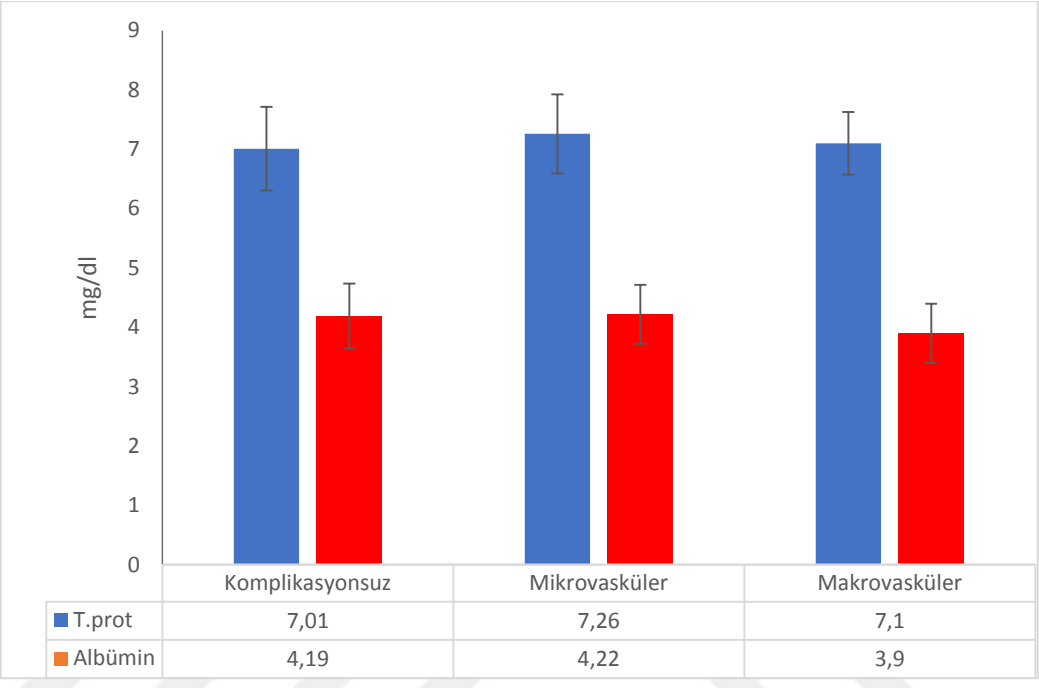


Şekil 31. TG, KOL, LDL, HDL değerlerinin komplikasyonsuz, mikrovasküler, makrovasküler diyabetik hasta gruplarında gösterimi.

Şekil 31'de görüldüğü üzere TG, KOL, LDL değerleri grafiksel olarak fark görülse de istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmemiştir. HDL düzeyleri hem grafiksel olarak hem de istatistiki olarak anlamlılık tespit edilmemiştir. Tablo 19'da p değerleri toplu olarak verilmiştir.

Tablo 19. TG, KOL, LDL, HDL değerlerinin komplikasyonsuz, mikrovasküler, makrovasküler diyabetik hasta gruplarında istatistiki p değerleri.

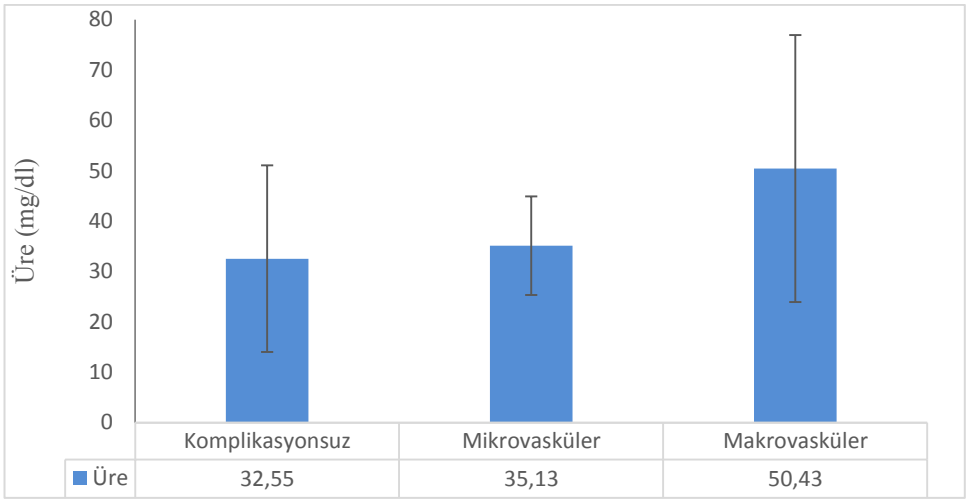
	TG	KOL	LDL	HDL
p değeri	0,142	0,448	0,089	0,538



Şekil 32. T. protein ve albümin düzeylerinin komplikasyonsuz, mikrovasküler ve makrovasküler gruplarda değerlendirilmesi.

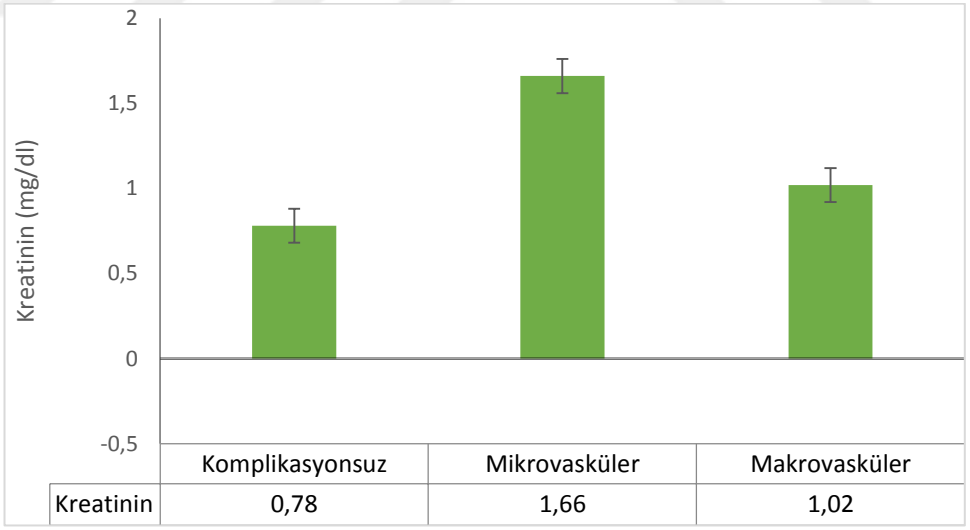
Şekil 32'de görüldüğü üzere T. protein ve albümin değerleri grafiksel olarak farklılık gösterse de T. protein değerinde istatistiksel anlamlılık tespit edilememiştir (p=0,318).

Albümin değerinde istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmiştir (p=0,038). Albümin değeri anlamlı çıkması üzerine gruplar ikili değerlendirildiğinde komplikasyonsuz-makrovasküler grup arasında albümin değeri komplikasyonsuz grupta daha düşük olacak şekilde (p=0,036) istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca mikrovasküler-makrovasküler grup arasında da albümin değeri açısından mikrovasküler grupta makrovasküler gruptan daha düşük olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı ilişki (p=0,029) tespit edilmiştir.



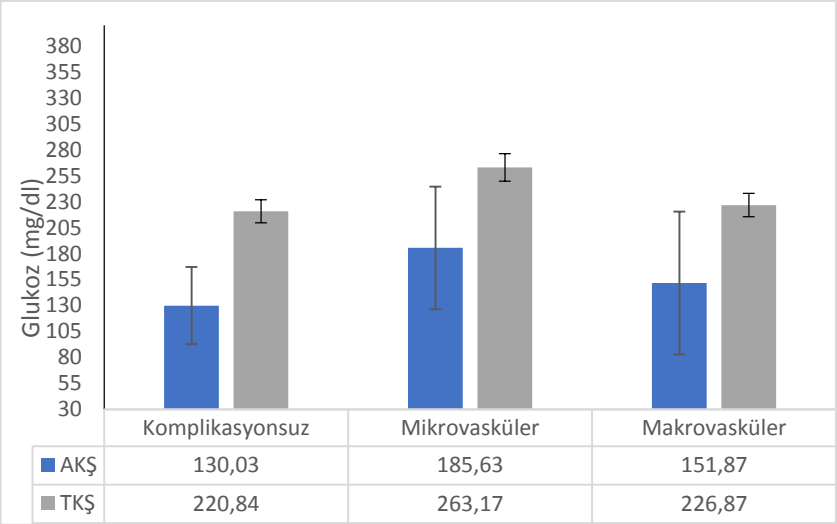
Şekil 33. Üre değerlerinin komplikasyonsuz, mikrovasküler ve makrovasküler gruplarda gösterimi.

Şekil 33'te görüldüğü üzere üre değerlerinin komplikasyonsuz, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlu gruplarda bakıldığında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmiştir (p=0,001). Bu anlamlı farklılık komplikasyonsuz-makrovasküler grup arasında (0<1) p=0,001 iken; makrovasküler-mikrovasküler gruplar arasında (1<2) p=0,023 olarak tespit edilmiştir.



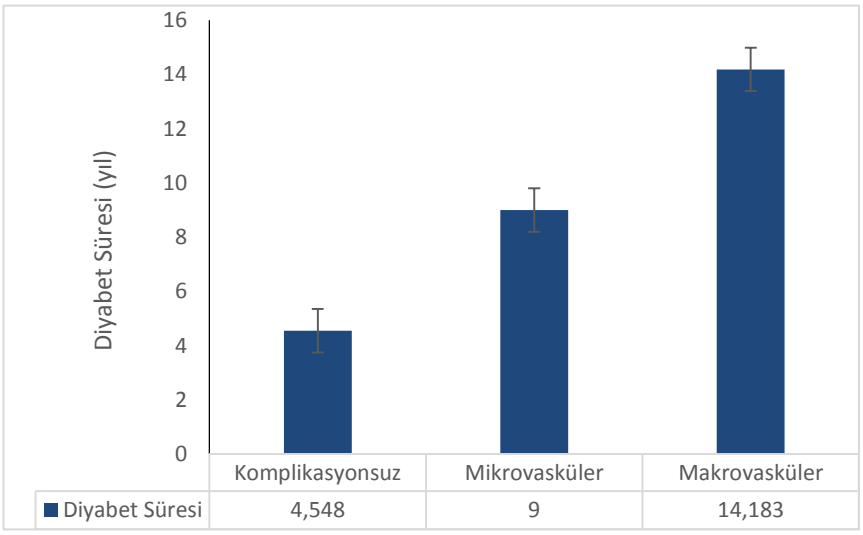
Şekil 34. Kreatinin değerlerinin komplikasyonsuz, mikrovasküler ve makrovasküler gruplarda gösterimi.

Şekil 34'te görüldüğü üzere kreatinin değeri komplikasyonsuz, mikrovasküler ve makrovasküler gruplarda istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmiştir (p=0,019). Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde komplikasyonsuz-mikrovasküler gruplarda (0<1) istatistiksel anlamlılık p=0,030 saptanmıştır.



Şekil 35. AKŞ ve TKŞ değerlerinin komplikasyonsuz, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlu gruplarda değişimi.

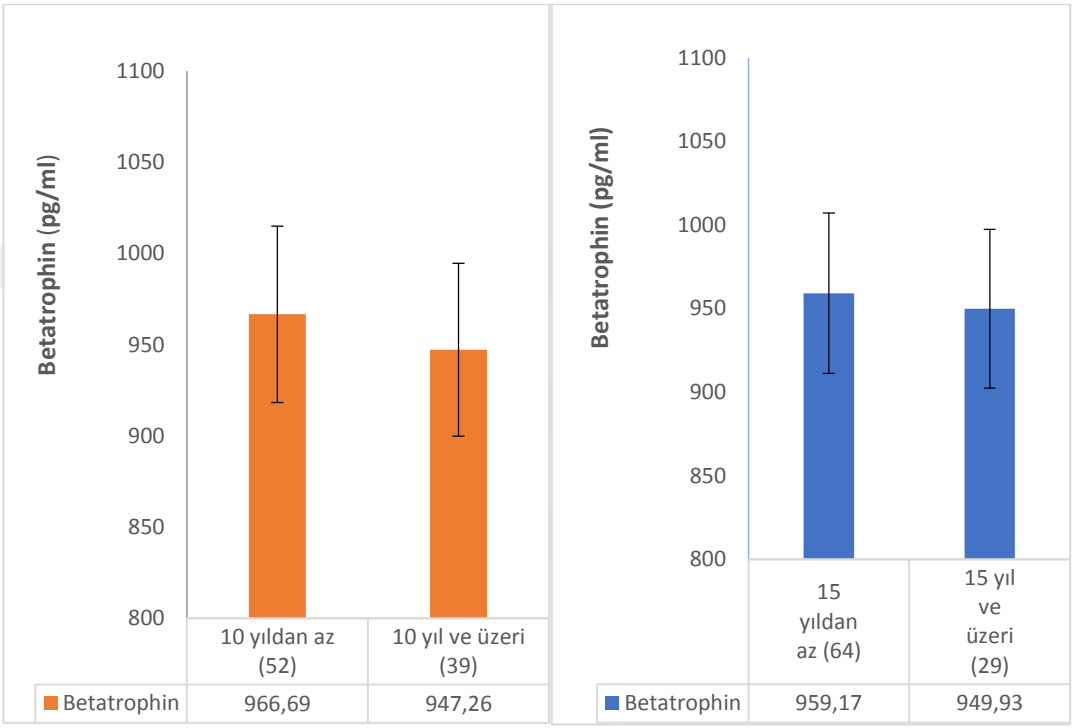
Şekil 35'te görüldüğü üzere AKŞ değerlerinin komplikasyonsuz , mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlu gruplar arasında düzeyleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmiştir (p=0,001). Gruplar ayrı ayrı bakıldığında ise komplikasyonsuz -mikrovasküler gruplar arasında (0<1) p=0,001 olacak şekilde istatistiksel anlamlılık tespit edilmiştir. TKŞ düzeylerinde ise istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi (p=0,140).



Şekil 36. Diyabet süresi ile komplikasyonsuz, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlu diyabetik hastalarda grafiksel gösterimi.

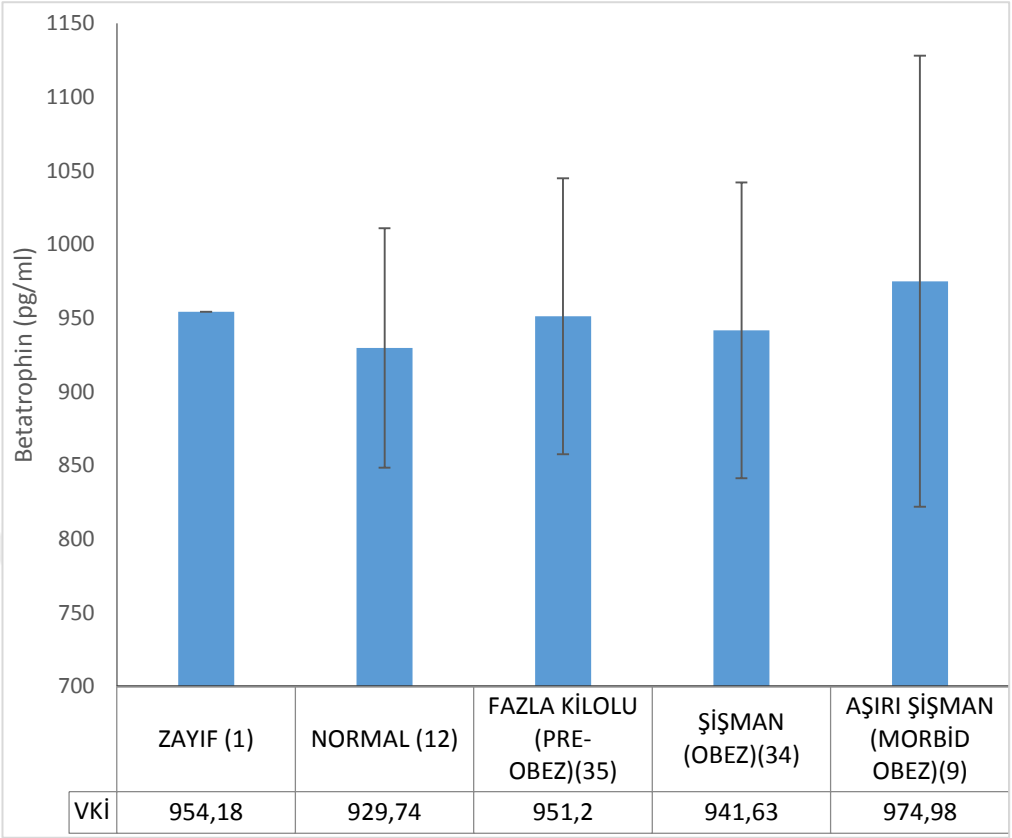
Şekil 36'da görüldüğü üzere diyabet süresi komplikasyonsuz, mikrovasküler ve makrovasküler gruplarda bakıldığında diyabet yılı arttıkça komplikasyon gelişimi

arttığı grafikte görülmektedir ve istatistiksel olarak da anlamlılık tespit edilmiştir (p=0,05). Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde; komplikasyonsuz-mikrovasküler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı (p=0,036); komplikasyonsuz-makrovasküler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık; mikrovasküler-makrovasküler gruplar arasında (1<2) istatistiksel olarak anlamlılık (p=0,013) tespit edilmiştir.



Şekil 37. Diyabet süresi İlk 10 yıl ve üzeri olarak ayrıldığında Betatrophin düzeyi değişimi

Şekil 37'de görüldüğü üzere diyabet süresi ilk 10 yıl ve üzeri olarak ayrıldığında Betatrophin düzeyindeki değişime bakıldığında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmemiştir (p=0,481). Diyabet süresi 15 yıl ve üzeri olarak ayrıldığında ise Betatrophin düzeyleri arasındaki farkın azaldığı dikkat çekmiştir, istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,757).



Şekil 38. VKİ'ye göre diyabetik hasta gruplarının Betatrophin düzeylerinin değerlendirilmesi (1). Parantez içindeki rakamlar hasta sayılarıdır.

Şekil 38'de görüldüğü üzere VKİ'ye göre hastalar;

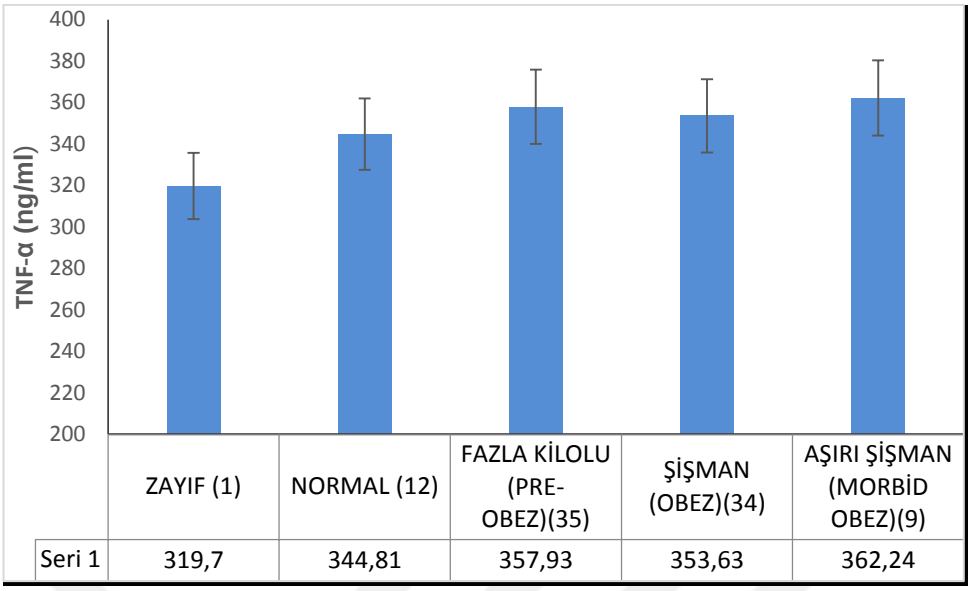
Zayıf: <18,5 kg/ m²

Normal: 18,5 kg/ m²<Normal<25 kg/ m²

Fazla Kilolu (Pre-Obez): 25 kg/ m²<Fazla Kilolu (Pre-Obez)<30 kg/ m²

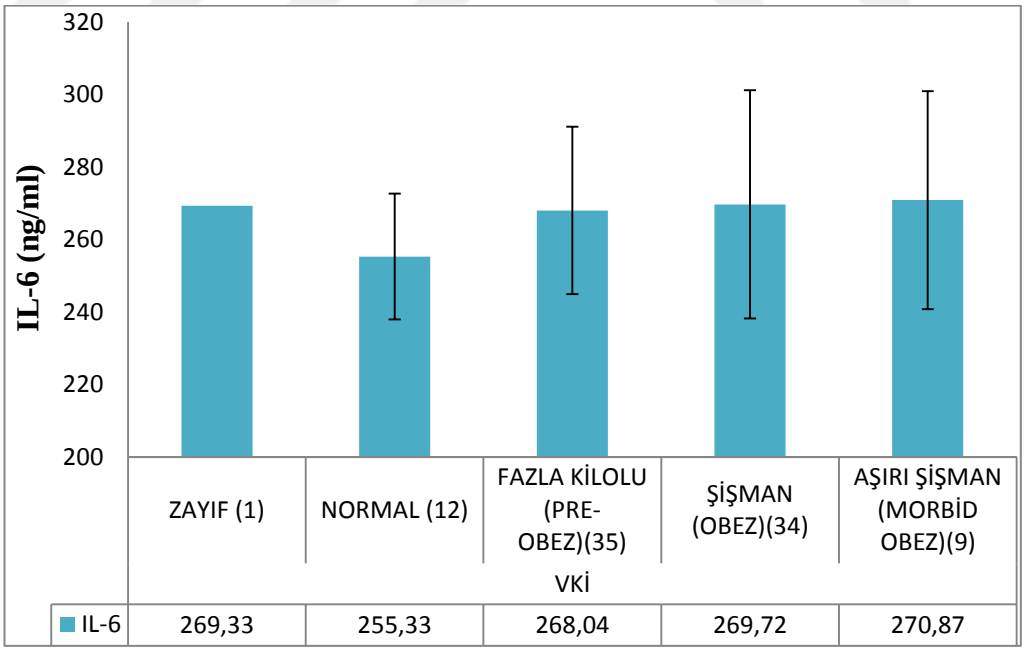
Şişman (Obez): 30 kg/ m²<Şişman (Obez)< 40 kg/ m²

Aşırı şişman (morbid obez): 40 kg/m²≤ aşırı şişman olarak sınıflandırıldığında Betatrophin düzeyleri arasında aşırı şişman diyabetik grupta en yüksek; zayıf diyabetik ve pre-obez diyabetik grupta ise birbirine yakın değerlerde; normal kilolu diyabetik bireylerde ise en düşük olarak gözlemlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p=0,976).



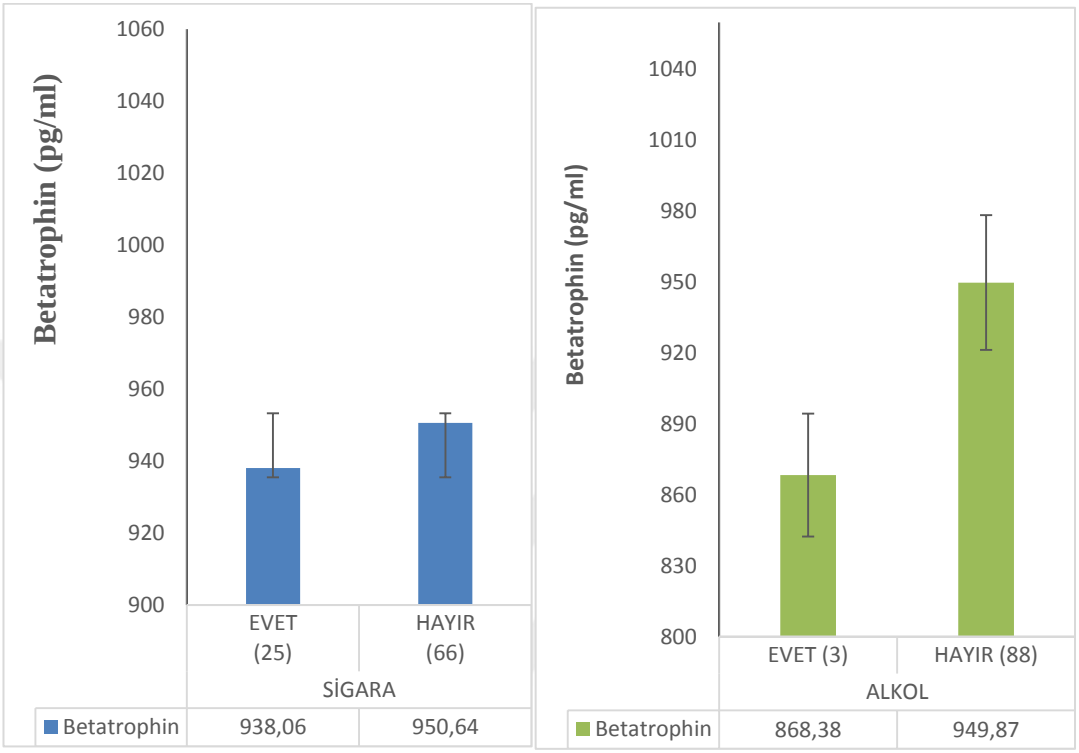
Şekil 39. VKİ'ye göre diyabetik hasta gruplarının TNF-α düzeylerinin Değerlendirilmesi (1). Parantez içindeki rakamlar hasta sayılarıdır.

Şekil 39'da görüldüğü üzere VKİ'ye göre diyabetik hastalar ayrıldığında TNF-α düzeyleri değerlendirildiğinde zayıf ve normal gruptaki diyabetik hastalarda TNF-α düzeyleri bariz düşük izlenirken VKİ arttıkça TNF-α düzeyleri artış göstermiştir ancak istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (p=0,929).



Şekil 40. VKİ'ye göre diyabetik hasta gruplarının IL-6 düzeylerinin değerlendirilmesi (1). Parantez içindeki rakamlar hasta sayılarıdır.

Şekil 40'da görüldüğü üzere IL-6 düzeyleri VKİ'ye göre ayrılmış diyabetik hasta grubunda değerlendirildiğinde; normal kilolu diyabetik hasta grubunda IL-6 düzeyleri düşük iken VKİ arttıkça IL-6 düzeylerinin arttığı görülmüştür ancak istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (p=0,572).

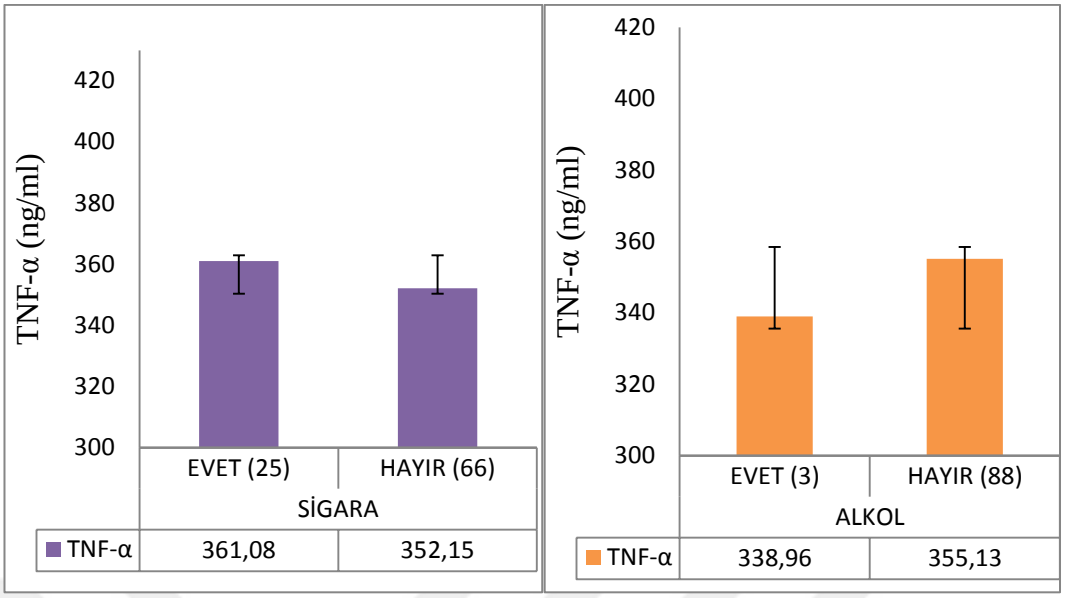


Şekil 41. Sigara ve alkol kullanımının Betatrophin düzeylerindeki değişime etkisi. Parantez içindeki rakamlar ilgili yanıtı veren hasta sayılarıdır.

Şekil 41'de görüldüğü üzere sigara kullananlarda Betatrophin düzeyi grafikte azaldığı görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilememiştir (p=0,350). Alkol kullanan hastalarda Betatrophin düzeyi oldukça düşük izlendi ancak hasta sayısının bu grupta az olması nedeniyle istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p=0,134). p değerleri Tablo 18'de verilmiştir.

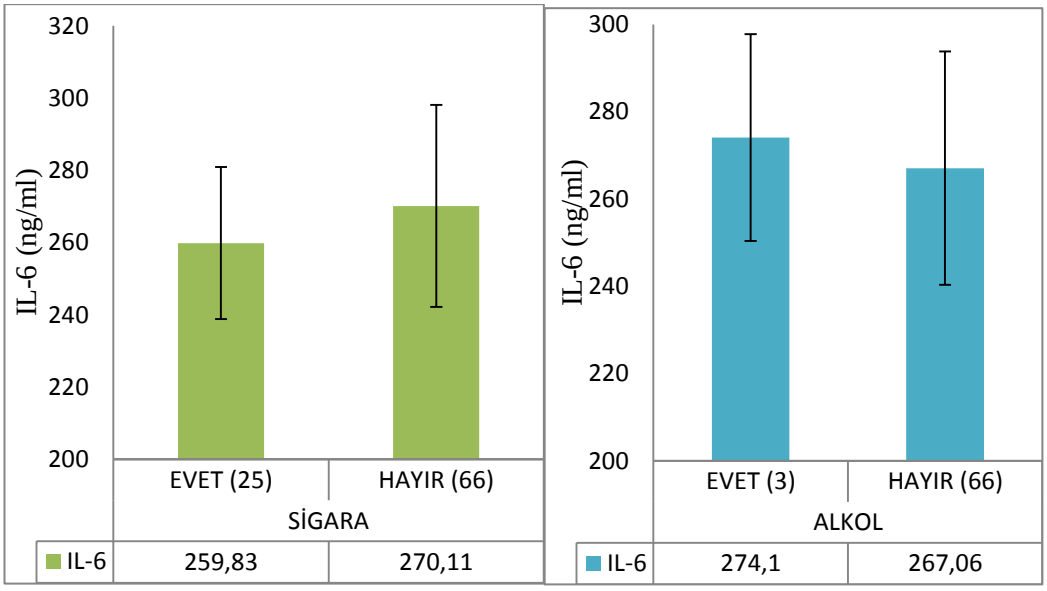
Tablo 20. Sigara ve alkol kullanımının Betatrophin düzeylerindeki değişime etkisi istatistiksel p değerleri tablosu.

	Sigara	**Alkol**
P değeri	0,350	0,134



Şekil 42. TNF-α düzeylerinin sigara ve alkol kullananlarda değişim grafiği.

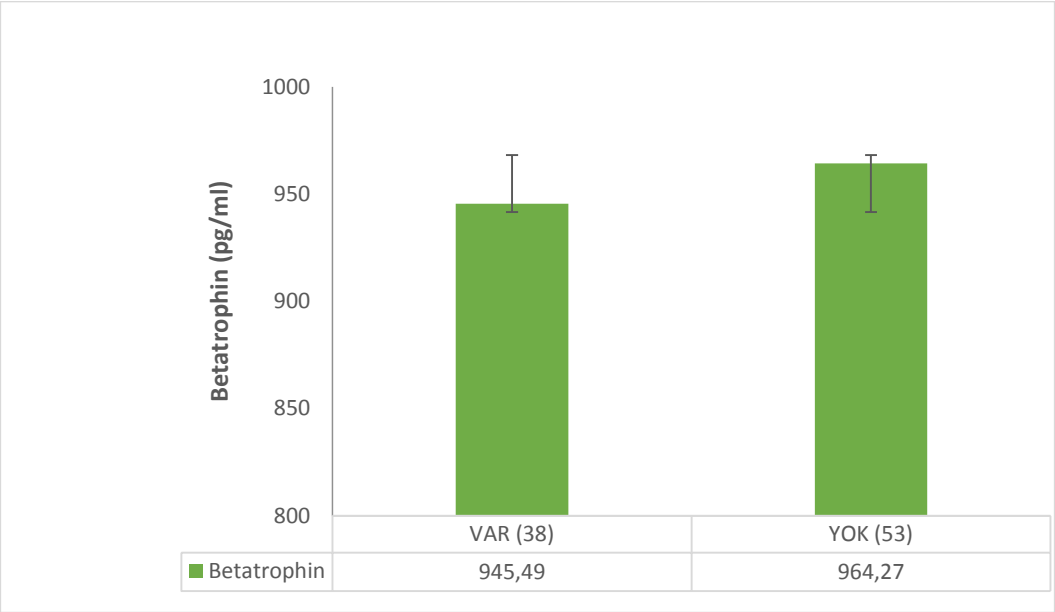
Şekil 42'de görüldüğü üzere TNF-α düzeyi sigara kullanan hastalarda beklenen inflamasyon artışı nedeniyle artmış görünmektedir ancak istatistiksel olarak farklılık tespit edilmemiştir (p=0,490). Alkol kullanımına göre bakacak olursak TNF-α düzeyi kullananlarda kullanmayanlara göre düzeyi azalmış ancak istatistiksel farklılık tespit edilememiştir (p=0,685).



Şekil 43. Sigara ve alkol kulanımının IL-6 düzeylerine etkisinin gösterimi.

Şekil 43'te görüldüğü üzere IL-6 düzeyi sigara kullananlarda azalmış, kullanmayanlarda ise artmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlılık tespit

edilmemiştir (p=0,705). Alkol kullananlarda IL-6 düzeyi kullanmayanlara oranla yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi (p=0,729).



Şekil 44. Betatrophin düzeyi ile ailede diyabet varlığı ilişkisinin grafiksel gösterimi. Parantez içindeki rakamlar ilgili yanıtı veren hasta sayılarıdır.

Şekil 44'te görüldüğü üzere diyabetli hastalarda ailede diabet varlığı ile Betatrophin düzeyleri arasında grafiksel olarak fark izlense de istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilememiştir (p=0,05).

Tablo 21. Komplikasyonsuz diyabetik hasta grubu korelasyon p ve r değerleri tablosu.

	Betatrophin	**TNF-α**	**IL-6**
Cinsiyet	r=-0,093	r=-0,092	r=-0,144
	p=0,617	p=0,622	p=0,439
Yaş	r=-0,147	r=-0,288	r=-0,141
	p=0,432	p=0,116	p=0,449
Boy	r=0,256	***r=0,386****	r=0,238
	p=0,165	***p=0,032***	p=0,197
VA	r=0,015	r=0,015	r=0,023
	p=0,912	p=0,910	p=0,862
VKİ	r=-0,036	r=-0,015	r=-0,021
	p=0,783	p=0,911	p=0,873
Bel Çevresi	r=-0,040	r=0,109	r=0,065
	p=0,762	p=0,403	p=0,618
DM Süresi	r=-0,081	r=0,077	r=-0,135
	p=0,534	p=0,555	p=0,299
AKŞ	r=0,148	***r=0,524****	r=0,185
	p=0,254	***p=0,000***	p=0,154
TKŞ	r=0,029	r=0,150	r=0,058
	p=0,826	p=0,249	p=0,654
HbA1c	r=-0,172	r=-0,062	r=0,016
	p=0,354	p=0,738	p=0,934
İnsülin	r=0,040	r=0,107	***r=0,282****
	p=0,759	p=0,412	***p=0,028***
C-peptit	r=0,065	r=-0,325	r=-0,062
	p=0,727	p=0,074	p=0,742
HOMA-IR	r=-0,114	r=-0,236	r=0,190
	p=0,541	p=0,201	p=0,307
HDL	r=0,044	r=0,006	r=-0,024
	p=0,734	p=0,964	p=0,854
TG	r=0,021	r=0,132	r=0,181
	p=0,875	p=0,310	p=0,162
KOL	r=0,006	r=-0,067	r=-0,067
	p=0,961	p=0,609	p=0,609
LDL	r=0,117	r=0,013	r=0,151
	p=0,371	p=0,921	p=0,245
ÜRE	r=0,124	r=-0,108	r=0,294
	p=0,508	p=0,564	p=0,109
Kreatinin	r=0,245	r=0,151	r=0,108
	p=0,183	p=0,416	p=0,563
AST	r=-0,007	r=-0,179	r=0,016
	p=0,969	p=0,334	p=0,930

ALT	r=-0,040 p=0,830	r=-0,133 p=0,476	r=-0,048 p=0,797
T.prot	r=0,171 p=0,187	r=0,130 p=0,319	r=0,159 p=0,220
Albümin	***r=0,281** ***p=0,028***	r=0,042 p=0,748	r=0,182 p=0,161
Hb	r=0,175 p=0,178	r=0,204 p=0,114	r=0,182 p=0,160
Htc	r=0,182 p=0,161	***r=0,260** ***p=0,043***	r=0,151 p=0,244
Plt	r=-0,018 p=0,889	r=-0,072 p=0,581	r=0,116 p=0,372
TİT dansite	r=-0,001 p=0,992	r=0,107 p=0,412	r=0,070 p=0,590
Betatrophin	1	***r=0,310** ***p=0,015***	***r=0,411**** ***p=0,001***
TNF-alfa	***r=0,310** ***p=0,015***	1	***r=0,319** ***p=0,012***
IL-6	***r=0,411**** ***p=0,001***	***r=0,319** ***p=0,012***	1
Sigara	r=0,116 p=0,373	r=-0,158 p=0,223	r=0,047 p=0,718
Alkol	r=0,164 p=0,379	r=-0,229 p=0,216	r=-0,266 p=0,148
Ailede DM	r=-0,014 p=0,913	r=-0,017 p=0,898	r=-0,106 p=0,415
İlaçlar	***r=-0,354*** ***p=0,055***	r=0,036 p=0,850	r=-0,223 p=0,236
Eğitim Durumu	***r=-0,254** ***p=0,048***	r=-0,130 p=0,318	r=-0,147 p=0,258
Aile Gelir Düzeyi	r=-0,218 p=0,092	r=-0,186 p=0,151	r=-0,203 p=0,116

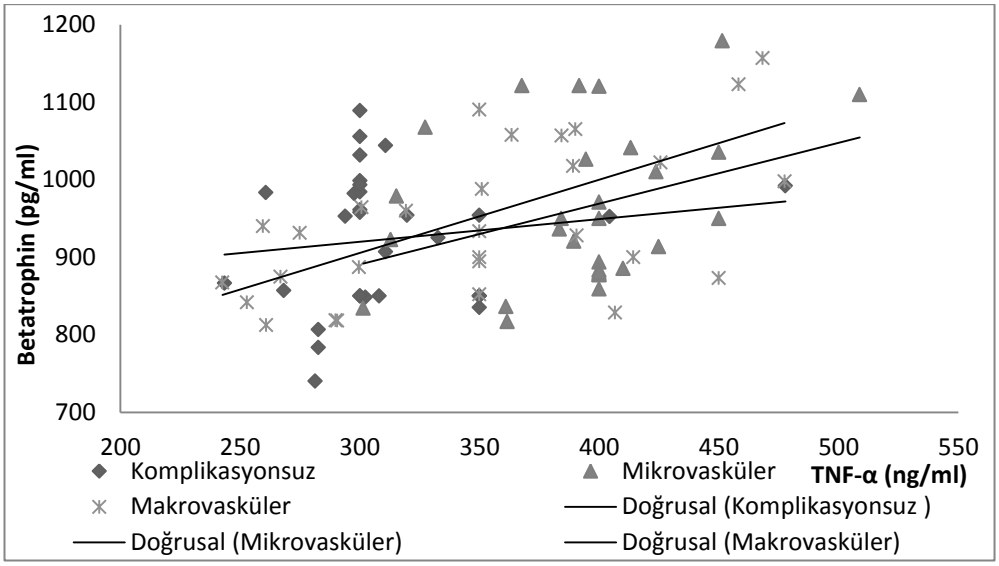
Tablo 21'de görüldüğü üzere; Betatrophin düzeyleri ile TNF-α, IL-6, albümin ve eğitim durumu ile korele olduğu, TNF-α ile AKŞ ve hematokrit (Htc) değerleri arasında korelasyon olduğu, IL-6 düzeyleri ile insülin arasında korelasyon olduğu, VA ile VKİ, bel çevresi, diyabet süresi, insülin düzeyleri arasında korelasyon olduğu, VKİ ile sigara kullanımının korele olduğu, bel çevresi ile sigara ve aile gelir düzeyi arasında korelasyon olduğu, diyabet süresinin albümin, aile gelir düzeyi ve eğitim durumu ile korele olduğu, AKŞ ile TKŞ, Hb, Htc, TİT dansite arasında korelasyon olduğu ve TKŞ ile LDL arasında da korelasyon olduğu, insülin ile IL-6'ya ilaveten

VA,VKİ, bel çevresi arasında korelasyon olduğu, T. protein ile albümin arasında korelasyon olduğu ve albümin ile Betatrophin, diyabet süresi arasında korelasyon olduğu, Htc değeri ile TNF-α arasındaki korelasyona ilaveten VKİ, AKŞ, TKŞ, Hb, TİT dansitesi arasında korelasyon olduğu, sigara kullanımının VKİ, bel çevresi, TİT dansitesi ve eğitim durumu ile korele olduğu, eğitim durumu ile Betatrophin düzeyi, diyabet süresi, aile gelir durumu ve sigara kullanımıyla korele olduğu, ailede diyabet öyküsü varlığının KOL korele olduğu, HbA1c ile kullanılan ilaçlar arasında korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Betatrophin, IL-6, TNF-α arası korelasyon tablosu ayrı olarak aşağıdaki Tablo 22'de verilmiştir.

Tablo 22. Komplikasyonsuz diyabetik hasta grubunda Betatrophin, IL-6, TNF-α arası korelasyon düzeyleri tablosu.

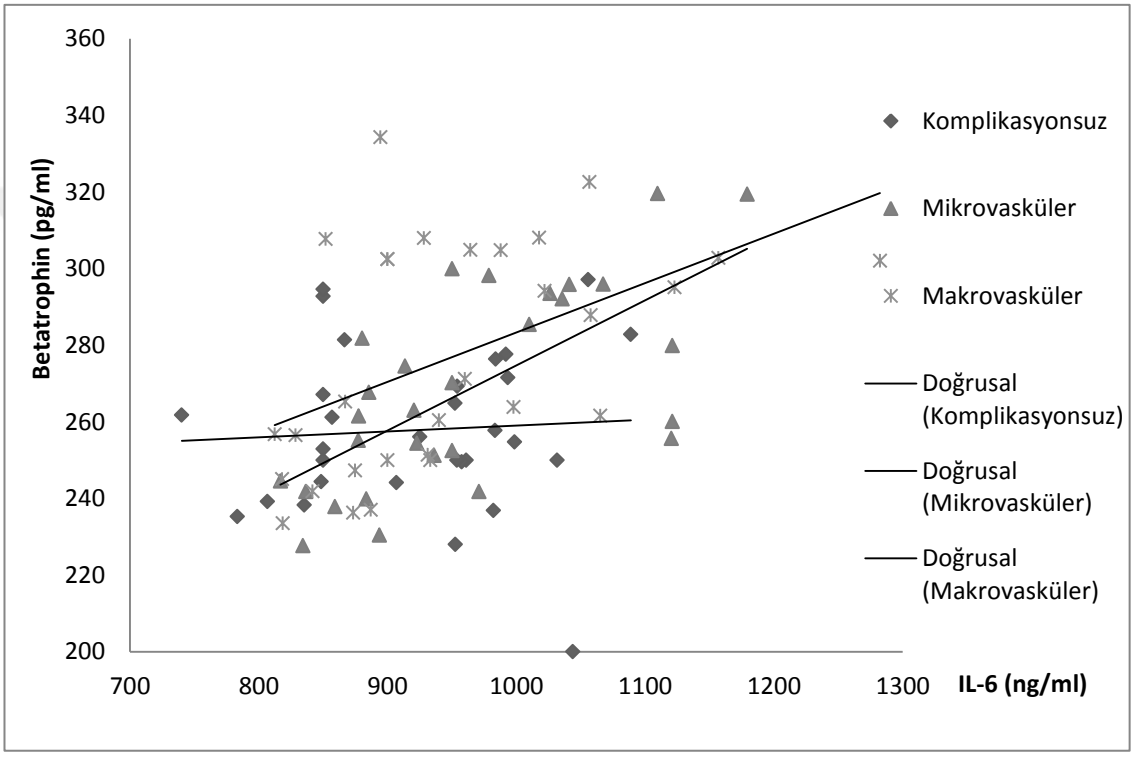
	Betatrophin	**TNF-α**	**IL-6**
Betatrophin	1	r=,470 p=,000	r=,541 p=,000
TNF-α	r=,470 p=,000	1	r=,313 p=,015
IL-6	r=,541 p=,000	r=,313 p=,015	1

Tablo 22'de görüldüğü üzere Betatrophin ve TNF-α arasında orta derecede güçlü korelasyon; Betatrophin-IL-6 arasında orta derecede güçlü korelasyon; TNF-α ve IL-6 arasında ise zayıf derecede korelasyon tespit edilmiştir.



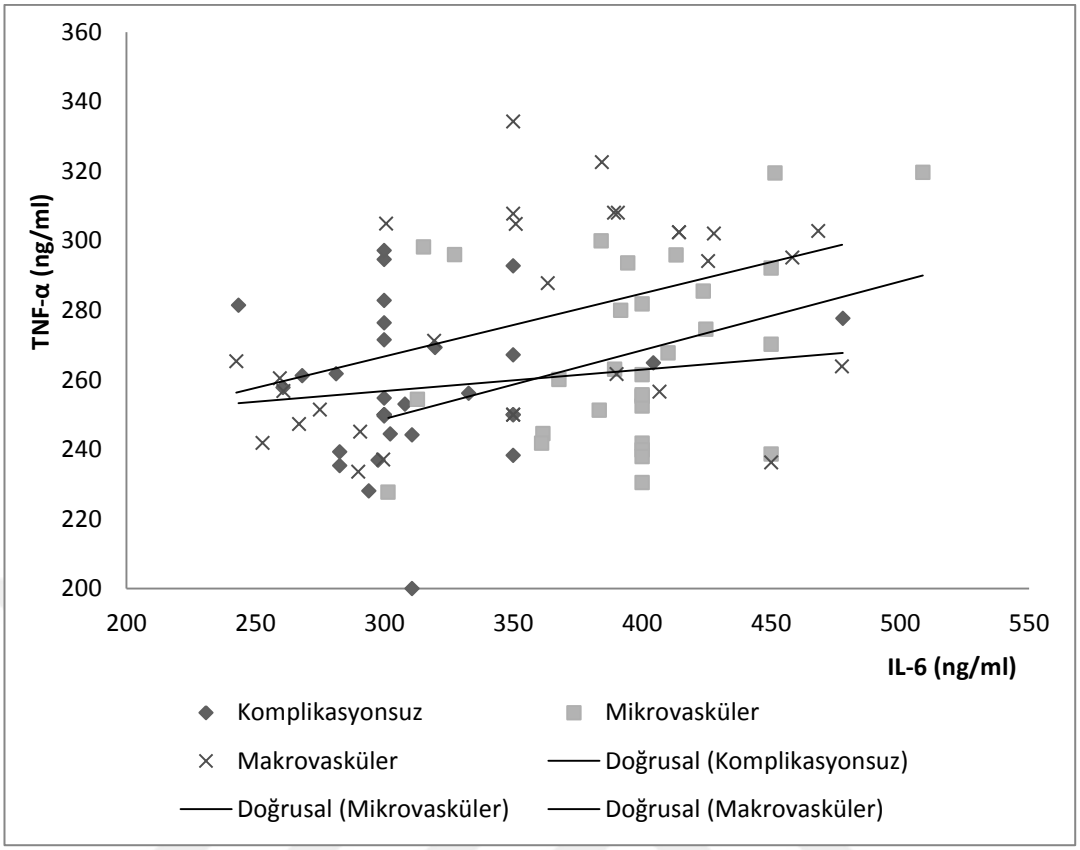
Şekil 45. Komplikasyonsuz, mikrovasküler ve makrovasküler diyabetik hastalarda Betatrophin ve TNF-α düzeyleri korelasyon grafiği.

Şekil 45'te görüldüğü üzere diyabetik hasta grupları ayrı olarak korelasyona tabi tutulduğunda; komplikasyonsuz grupta Betatrophin, TNF-α arasında korelasyon saptanmamıştır (r=0,189; p=0,307). Mikrovasküler grupta Betatrophin ve TNF-α arasında korelasyon saptanmamıştır (r=0,323; p=0,082). Makrovasküler grupta ise Betatrophin ve TNF-α arasında korelasyon orta derecede kuvvetli korelasyon tespit edilmiştir (r=0,572; p=0,001). p ve r değerleri Tablo 28'de toplu olarak gösterilmiştir.



Şekil 46. Komplikasyonsuz, mikrovasküler ve makrovasküler diyabetik hastalarda Betatrophin ve IL-6 korelasyon grafiği.

Şekil 46'da görüldüğü üzere diyabetik hasta gruplarından komplikasyonsuz grupta Betatrophin ve IL-6 arasında korelasyon saptanmamıştır (r=0,037; p=0,845). Mikrovasküler grupta Betatrophin ve IL-6 arasında orta düzeyde kuvvetli korelasyon saptanmıştır (r=0,659; p=0,000). Makrovasküler grupta da Betatrophin ve IL-6 arasında zayıf düzeyde korelasyon tespit edilmiştir (r=0,485; p=0,007). p ve r değerleri Tablo 28'de toplu olarak gösterilmiştir.



Şekil 47. Komplikasyonsuz, mikrovasküler ve makrovasküler diyabetik hastalarda TNF-α ve IL-6 düzeyleri korelasyon grafiği.

Şekil 47'de görüldüğü üzere diyabetik hasta gruplarında komplikasyonsuz grupta TNF-α ve IL-6 arasında korelasyon saptanmamıştır (r=0,129; p=0,489). Mikrovasküler grupta da benzer şekilde TNF-α ve IL-6 arasında korelasyon saptanmamıştır (r=0,34; p=0,066). Makrovasküler grupta ise TNF-α ve IL-6 arasında zayıf düzeyde korelasyon tespit edilmiştir (r=0,432; p=0,017). p ve r değerleri Tablo 21'de toplu olarak gösterilmiştir.

Tablo 23. Komplikasyonsuz, mikrovasküler ve makrovasküler diyabetik hastalarda Betatrophin, TNF-α ve IL-6 düzeyleri korelasyon p ve r değerleri tablosu.

		Betatrophin	**TNF-α**	**IL-6**
Komplikasyonsuz	**Betatrophin**	1	r=0,189 p=0,307	r=0,037 p=0,845
	TNF-α	r=0,189 p=0,307	1	r=0,129 p=0,489
	IL-6	r=0,037 p=0,845	r=0,129 p=0,489	1
Mikrovasküler	**Betatrophin**	1	r=0,323 p=0,082	***r=0,659*** ***p=0,000***
	TNF-α	r=0,323 p=0,082	1	r=0,34 p=0,066
	IL-6	***r=0,659*** ***p=0,000***	r=0,34 p=0,066	1
Makrovasküler	**Betatrophin**	1	***r=0,572*** ***p=0,001***	***r=0,485*** ***p=0,007***
	TNF-α	***r=0,572*** ***p=0,001***	1	***r=0,432*** ***p=0,017***
	IL-6	***r=0,485*** ***p=0,007***	***r=0,432*** ***p=0,017***	1

Tablo 24. Komplikasyonlu diyabetik hastalarda korelasyon r ve p değerleri tablosu.

Parametreler	**Betatrophin**	**TNF-α**	**IL-6**
Cinsiyet	r=-0,054	r=0,046	r=0,110
	p=0,681	p=0,727	p=0,402
Yaş	r=0,153	r=-0,029	r=-0,043
	p=0,244	p=0,826	p=0,747
Boy	r=-0,204	r=-0,192	r=-0,124
	p=0,118	p=0,141	p=0,346
VA	r=0,112	r=-0,012	r=0,224
	p=0,395	p=0,929	p=0,086
VKİ	r=0,182	r=0,128	r=0,229
	p=0,164	p=0,329	p=0,079
Bel Çevresi	r=0,134	r=0,104	r=0,135

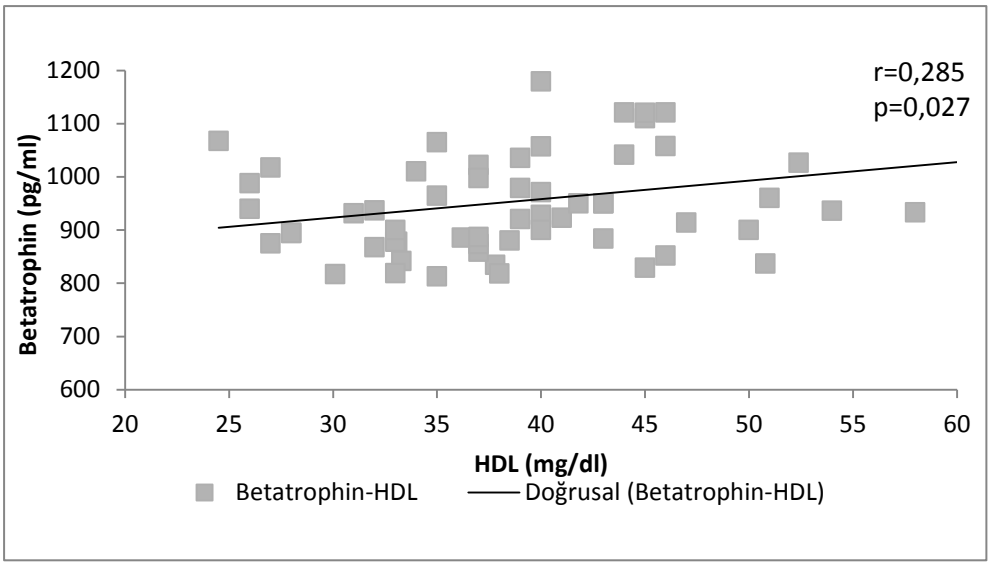
	p=0,309	p=0,428	p=0,305
DM Süresi	r=0,008	r=-0,154	r=0,010
	p=0,951	p=0,240	p=0,940
HbA1c	r=0,097	r=0,064	r=0,045
	p=0,460	p=0,626	p=0,735
İnsülin	r=0,093	r=0,122	r=0,195
	p=0,480	p=0,355	p=0,135
C-peptit	r=0,006	r=-0,116	r=0,046
	p=0,965	p=0,377	p=0,730
HOMA-IR	r=0,025	r=0,110	r=0,088
	p=0,848	p=0,401	p=0,504
AKŞ	r=0,073	r=0,126	r=-0,039
	p=0,579	p=0,338	p=0,770
TKŞ	r=0,053	r=0,002	r-0,023
	p=0,687	p=0,990	p=0,859
TG	r=0,011	r=0,039	r=0,027
	p=0,932	p=0,766	p=0,835
HDL	***r=0,285****	***r=0,381****	r=0,136
	p=0,027	***p=0,003***	p=0,300
KOL	r=0,137	r=0,171	r=-0,082
	p=0,297	p=0,191	p=0,536
LDL	r=0,133	r=0,185	r=-0,029
	p=0,310	p=0,156	p=0,823
T.prot	r=0,209	r=0,045	r=0,123
	p=0,108	p=0,732	p=0,351
Albumin	***r=0,272***	r=0,144	r=0,098
	p=,036	p=0,272	p=,459
AST	r=0,191	r=-0,098	r=0,119

	p=0,144	p=0,456	p=0,364
ALT	r=0,177	r=0,102	r=-0,009
	p=0,176	p=0,436	p=0,945
ÜRE	r=-0,042	r=-0,200	r=0,020
	p=0,748	p=0,125	p=0,879
Kreatinin	r=0,136	r=-0,073	r=-0,040
	p=0,302	p=0,578	p=0,762
Hb	r=0,041	r=-0,034	r=0,001
	p=0,753	p=0,794	p=0,992
Htc	r=-0,008	r=-,0059	r=-,034
	p=0,951	p=0,655	p=0,797
Plt	r=-0,093	r=-0,008	r=0,131
	p=0,478	p=0,953	p=0,319
TİT dansite	r=-0,071	r=0,064	r=,080
	p=0,591	p=0,629	p=0,541
Betatrophin	1	***r=0,470****	***r=0,541****
		p=0,000	***p=0,000***
TNF-alfa	***r=0,470****	1	***r=0,313****
	p=0,000		***p=0,015***
IL-6	***r=0,541****	***r=0,313****	1
	p=0,000	***p=0,015***	
sigara	r=0,076	r=0,046	***r=0,302****
	p=0,563	p=0,726	***p=0,019***
alkol	r=0,172	r=0,097	r=0,054
	p=0,190	p=0,462	p=0,684
Ailede DM	r=-0,060	r=-0,043	r=-0,015
	p=0,650	p=0,743	p=0,909

Tablo 24'te görüldüğü üzere komplikasyonlu diyabetik hasta grubunda Betatrophin düzeyi ile TNF-α, IL-6 korele bulunmuş ilaveten Betatrophin düzeyi ile HDL (r=0,285 zayıf derecede) ve albümin (r=0,272 zayıf derecede) arasında da korelasyon olduğu, TNF-α ile HDL arasında (r=0,381 zayıf derecede) korelasyon olduğu, IL-6 ile sigara arasında (r=0,302 zayıf derecede) korelasyon olduğu, VA ile VKİ, bel çevresi, diyabet süresi, insülin, T. protein, eğitim durumu ve aile gelir düzeyi arasında korelasyon olduğu, VKİ ile bel çevresi, diyabet süresi, insülin, T. protein arasında korelasyon olduğu, bel çevresi ile insülin düzeyi arasında korelasyon olduğu, diyabet süresi ile T. protein, albümin, TİT dansite ve eğitim durumu arasında korelasyon olduğu, AKŞ ile TKŞ, TG, Htc, Plt, TİT dansitesi arasında korelasyon olduğu, TKŞ ile Plt, eğitim durumu arasında korelasyon olduğu, İnsülin düzeyleri ile VA, VKİ, bel çevresine ilave olarak Htc arasında korelasyon olduğu, TG düzeyleri ile AKŞ arasında korelasyon olduğu, Htc düzeyleri ile AKŞ, insülin, Hb, TİT dansite, ailede diyabet varlığı arasında korelasyon olduğu, sigara ile IL-6 arasındaki korelasyona ilaveten eğitim durumuyla da korele olduğu, eğitim durumu ile VA, diyabet süresi, TKŞ, Hb, TİT dansitesi, sigara, aile gelir düzeyi ile korele olduğu, HOMA-IR düzeyi ile HbA1c, üre, ilaçlar arasında korelasyon olduğu, kreatinin düzeyi ile AST ve ALT arasında korelasyon olduğu, sosyal güvence varlığı ile İlaç kullanımı arasında korelasyon olduğu tespit edilmiştir.

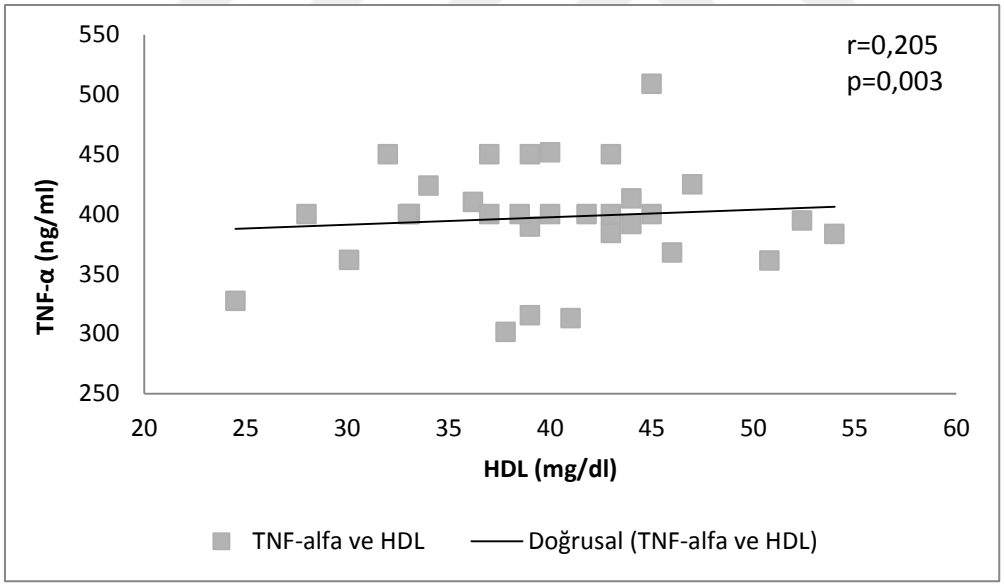
Tablo 25. Komplikasyonlu diyabetik hastalarda Betatrophin, TNF-α ve IL-6 düzeyleri korelasyon r ve p değerleri tablosu.

	Betatrophin	**TNF-α**	**IL-6**
Betatrophin	1	***r=0,470*** ***p=0,000***	***r=0,541*** ***p=0,000***
TNF-α	***r=0,470*** ***p=0,000***	1	***r=0,313*** ***p=0,015***
IL-6	***r=0,541*** ***p=0,000***	***r=0,313*** ***p=0,015***	1



Şekil 48. Komplikasyonlu diyabetik hastalarda Betatrophin-HDL korelasyon grafiği.

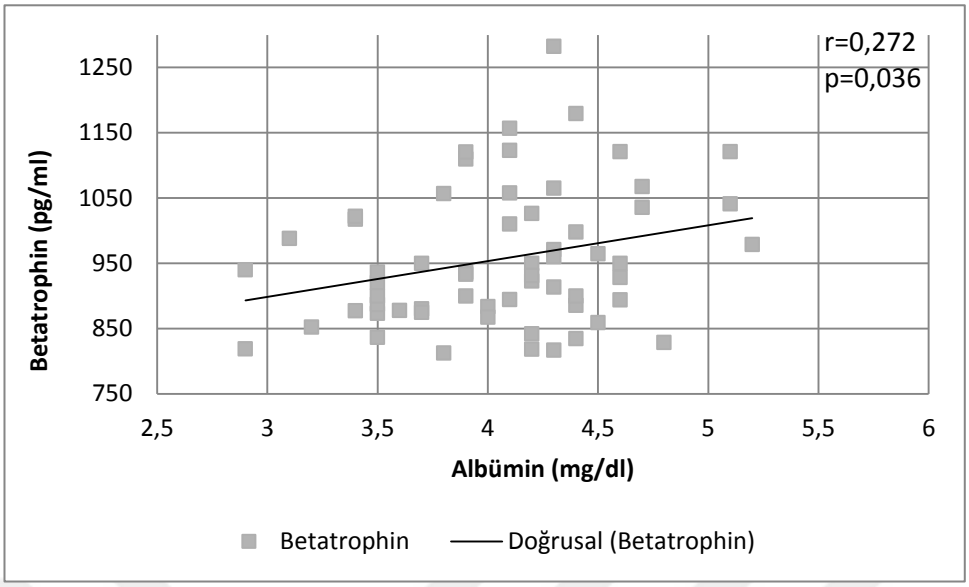
Şekil 48'de görüldüğü üzere komplikasyonlu diyabetik hasta grubunda Betatrophin ve HDL arasında zayıf düzeyde korelasyon saptanmıştır (r=0,285; ***p=0,027***).



Şekil 49. Komplikasyonlu diyabetik hastalarda TNF-α ve HDL korelasyon grafiği.

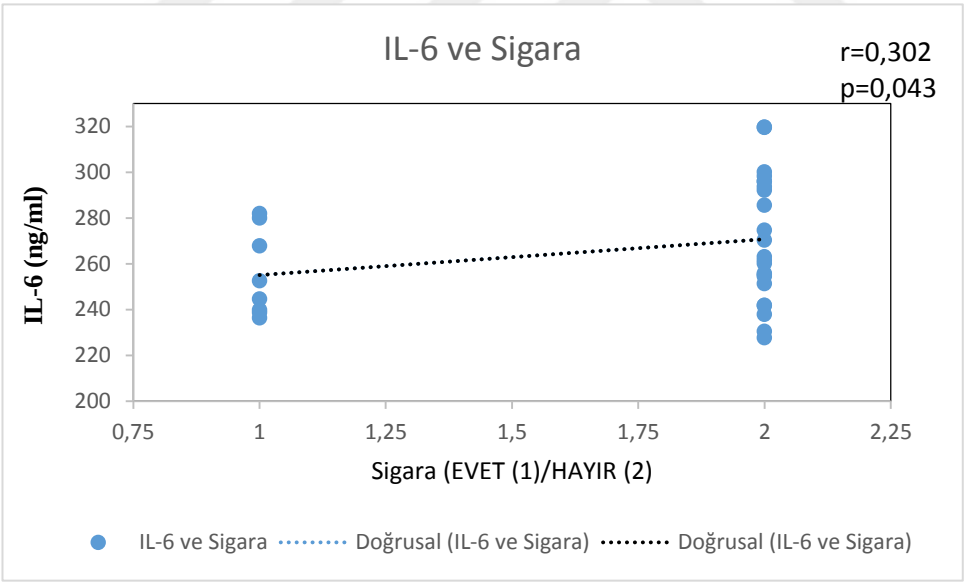
Şekil 49'da görüldüğü üzere komplikasyonlu diyabetik hasta grubunda Betatrophin-HDL arasında olduğu gibi paralel şekilde zayıf düzeyde korelasyon tespit edilmiştir (r=0,285; ***p=0,003***).

.



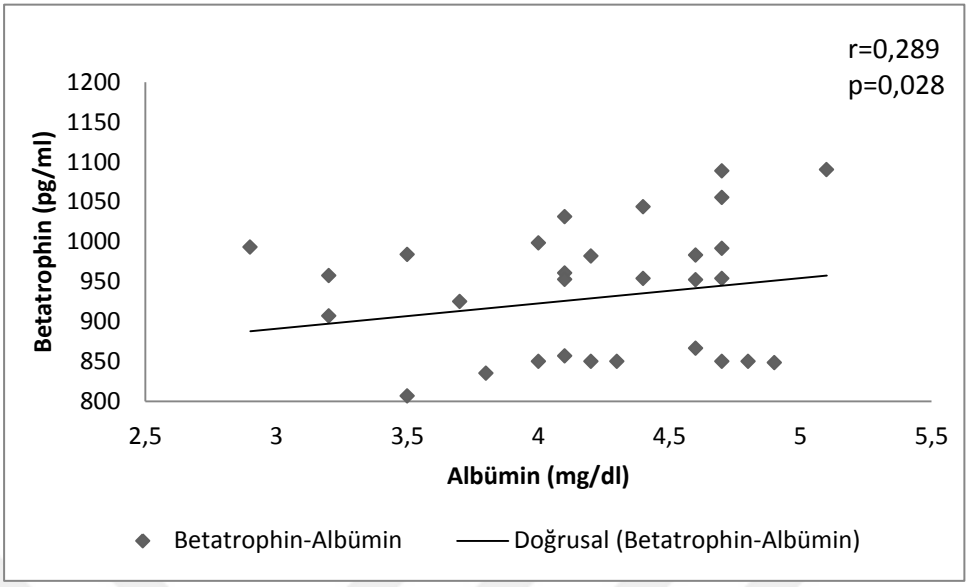
Şekil 50. Komplikasyonlu diyabetik hastalarda Betatrophin-albümin değerleri korelasyon grafiği

Şekil 50'de görüldüğü üzere komplikasyonlu hasta grubunda Betatrophin ve albümin arasında zayıf düzeyde korelasyon saptanmıştır (r=0,272; ***p=0,036***).



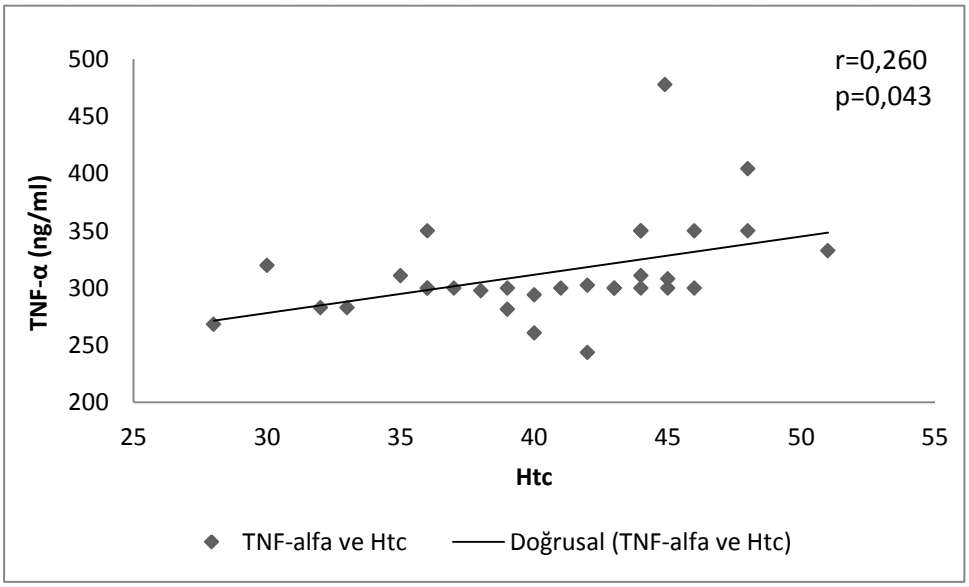
Şekil 51. Komplikasyonlu hastalarda IL-6 ve sigara arasındaki korelasyon grafiği.

Şekil 51'de görüldüğü üzere IL-6 ve sigara arasında zayıf düzeyde korelasyon tespit edilmiştir (r=0,302; ***p=0,043***).



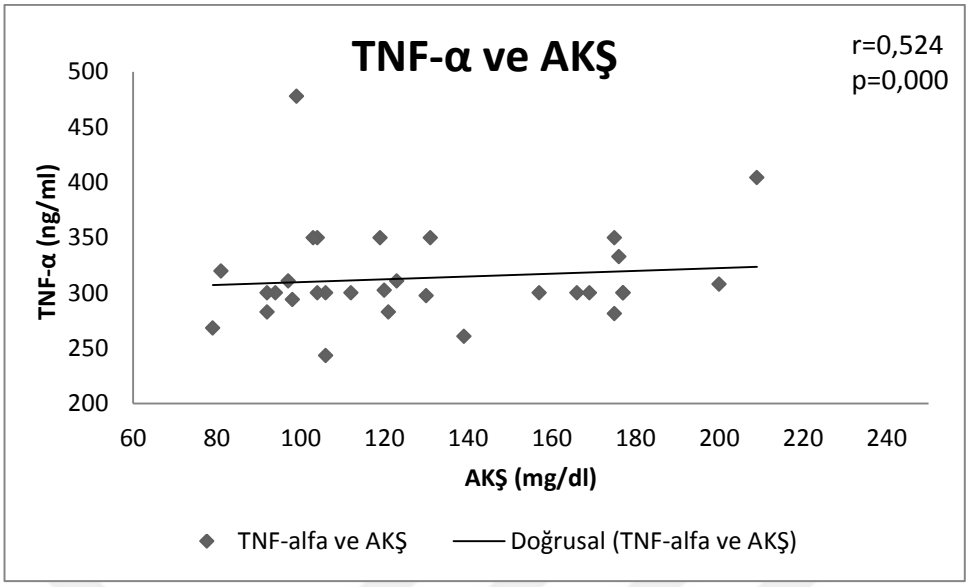
Şekil 52. Komplikasyonsuz diyabetik hastalarda Betatrophin-albümin değeri korelasyon grafiği.

Şekil 52'de görüldüğü üzere komplikasyonsuz diyabetik hasta grubunda Betatrophin ve albümin düzeyleri arasında zayıf düzeyde korelasyon olduğu tespit edilmiştir (r=0,28; ***p=0,028***).



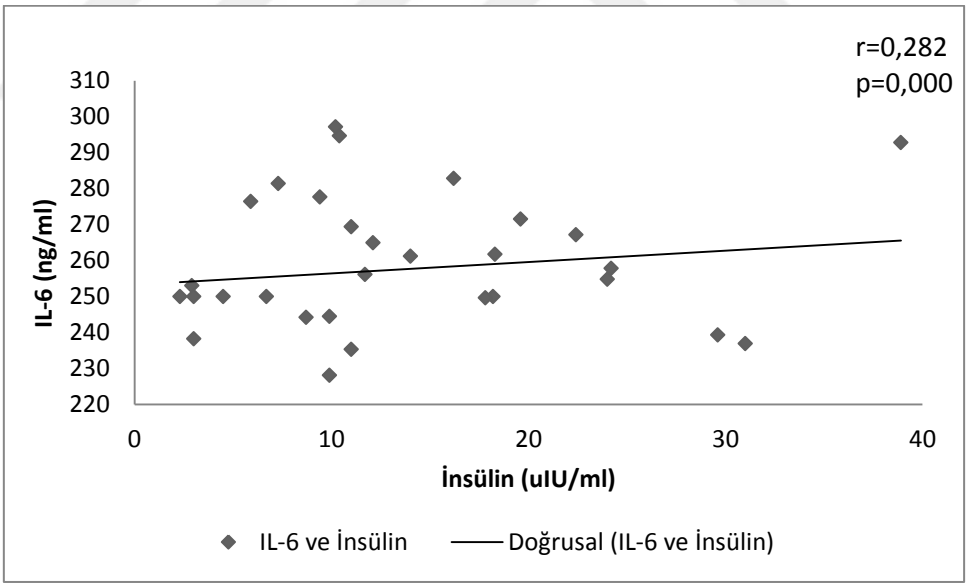
Şekil 53. Komplikasyonsuz diyabetik hastalarda TNF-α ve hematokrit değeri korelasyon grafiği.

Şekil 53'de Komplikasyonsuz diyabetik hasta grubunda TNF-α ve Htc değerleri arasında zayıf derecede korelasyon saptanmıştır (r=0,260; ***p=0,043***).



Şekil 54. Komplikasyonsuz diyabetik hastalarda TNF-α ve AKŞ değerleri korelasyon grafiği.

Şekil 54'te görüldüğü üzere komplikasyonsuz diyabetik hasta grubunda TNF-α ve AKŞ değerleri arasında orta düzeyde kuvvetli korelasyon saptanmıştır (r=0,524; p=0,000).



Şekil 55. Komplikasyonsuz diyabetik hastalarda IL-6 ve insülin düzeyleri korelasyon grafiği.

Şekil 55'te görüldüğü üzere komplikasyonsuz diyabetik hastalarda IL-6 ve insülin düzeyleri arasında zayıf düzeyde korelasyon saptanmıştır (r=0,282; ***p=0,000***).

4. TARTIŞMA

Anjiopoetin benzeri protein-8 olarak da bilinen Betatrophin başlıca yüksek oranda karaciğer ve yağ dokusundan sentezlenen yeni keşfedilmiş bir hormondur. Lipid metabolizmasında ve glukoz metabolizmasında düzenleyici rol üstlendiği, pankreas beta hücre proliferasyonunda artışa neden olduğu öne sürülmüştür (71). Obezite, insülin direnci ve Tip 2 diyabet üzerinde yapılan ve Betatrophin düzeylerinin arttığına dair bir çok çalışma bulunmaktadır. Literatürdeki bazı çalışmalarda Betatrophin düzeyinin ve de salınımının yüksek pankreatik beta hücre oranlarıyla korele olduğu, Betatrophin aşırı eksprese olmasının, fizyolojik hasarlanmalara pankreatik beta hücrelerinin kompansatuvar bir yanıtı olabileceği belirtilmiştir (72). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada Betatrophin'in yüksek oranda beyaz adipoz doku, kahverengi adipoz doku ve karaciğerde sentezlendiği, leptin yokluğuna bağlı oluşturulmuş genetik olarak obez farelerde ise salınımının önemli derecede arttığı gösterilmiş ve benzer şekilde insanlarda da karaciğer ve yağ dokuda artabileceği öne sürülmüştür. İlaveten adipositlerde Betatrophin ekspresyon seviyesinin insülin tarafından zaman ve doz bağımlı olarak indüklendiği görülmüştür (79). Literatürde ayrıca CRP, TNF-α, IL-6, IL-10, IL-1β gibi inflamasyon ilişkili markerların Tip 2 diyabet ve/veya komplikasyonları ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (92, 94, 118-121). Bizim çalışmamızda diyabetik komplikasyonu olmayan 31 ve en az bir mikrovasküler komplikasyonu olan 30 ile makrovasküler komplikasyonu olan 30 olmak üzere toplam 91 Tip 2 diyabet hastasında Betatrophin, IL-6 ve TNF-α düzeylerini araştırdık. Yaş, vücut ağırlığı, bel çevresi gibi non-parametrik değişkenlerin gruplarda ortalama aynı düzeylerde olmasına dikkat ettik. Dolayısıyla hastaların boy, vücut ağırlığı, VKİ, sigara ve alkol kullanımı gibi değişkenleri arasında istatistiksel fark bulunamadı. Ancak makrovasküler komplikasyonlu diyabetik grupta hastaların bel çevresi ve yaşları yüksek bulunduğu için bu değerler arasında farklılık bulundu. Serum Betatrophin düzeyleri, komplikasyonu olan grupta (mikro ve makrovasküler hastalığı olan) % 3-5 civarında arttığı ancak bu artışın anlamlı olmadığı ($p=0.114$); TNF-α ve IL-6 düzeylerinin komplikasyonsuz gruba göre komplikasyonlu diyabetik grupta % 10-17 civarında daha yüksek olduğu ve yüksekliğin sırası ile istatistiksel olarak anlamlı

olduğu görüldü (p=0.000 ve 0.040). Proinflamatuar sitokinlerin komplikasyonsuz gruba göre artışı literatür değerleri ile doğrulandı. Literatürdeki non diyabetik değerler ile kıyaslandığında hem Betatrophin hem de TNF-α ve IL-6 düzeyleri arasında bariz yükseklik olduğu saptandı. Hem komplikasyonlu diyabetik hem de komplikasyonsuz diyabetik hastalarda Betatrophin ile TNF-α ve IL-6 arasında pozitif (+) yönde yüksek korelasyon saptandı. Diyabetik hasta grupları komplikasyonlu olanlar (mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlu hastalar tek grup olacak şekilde) komplikasyonu olmayan diyabetik hastalar ile karşılaştırıldığında, Betatrophin düzeylerinin anlamlı olarak değişmedi ancak TNF-α ve IL-6 düzeyleri anlamlı düzeyde artmıştı. Komplikasyonlu diyabetik grup mikrovasküler ve makrovasküler diyabetik hastalar olarak ayrıldığında Betatrophin düzeyleri arasında yine anlamlı bir fark görülmedi. Ancak mikrovasküler diyabetik hastalar alt gruplara ayrıldığında diyabetik retinopatisi olan hastalarda Betatrophin düzeyleri komplikasyonu olmayan diyabetik hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Diyabetik nöropati ve diyabetik nefropatili hastalarda Betatrophin düzeyleri artmıştı ancak bu artış retinopatili olanlardaki gibi anlamlı bulunmadı. TNF-α ve IL-6 için de benzer sonuçlar bulundu. Yine diyabetik ayak ile karşı karşıya kalmış makrovasküler alt gruplarda Betatrophin, TNF-α ve IL-6 düzeylerinin komplikasyonu olmayan gruba göre artışı dikkat çekti. Betatrophin makrovasküler komplikasyonların oluşumuna da katkı sağlayabilir.

Tip 1 diyabetli hastalarla sağlıklı kontrol grubunun yaş ve kan Betatrophin düzeylerinin incelendiği bir çalışmada (82) Tip 1 diyabetlilerde Betatrophin düzeyi artmış, sağlıklı kontrollerde Betatrophin düzeyi yaşla birlikte azalmış ve pankreatik beta hücre proliferasyonunun değişmediği görülmüştür (72). Bir çalışmada Tip 2 diyabetik hasta grubu ile benzer insülin direnci olan yaş, cinsiyet ve VKİ ile eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırıldığında Betatrophin değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Yapılan bir başka çalışmada non-diyabetik obez bireylerde Betatrophin yaş, VKİ, bel çevresi, AKŞ, HbA1c, HOMA-IR, TG ile pozitif korele bulunmuş, ancak diyabetik hasta grubunda bu ilişki gösterilememiştir (95, 96, 118, 119, 122-124). Yine Çin'de yapılan Betatrophin düzeylerinin obezite, glukoz, lipid profili ve hepatik enzim düzeyleri ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada (124) erkekler ve kadınlar arasında ve diyabeti olmayan ve Tip 2 diyabeti olan

denekler arasında anlamlı bir fark bulunmamış; serum Betatrophin düzeyleri, açlık insülin, homeostasis model değerlendirmesi-tahmini insülin direnci (HOMA-IR), γ-glutamil transpeptidaz (γ-GT) ve alanin aminotransferaz (ALT) ile pozitif olarak korele bulunmuştur.

Çalışmamızda ise Tip 2 diyabetik hastalar komplikasyon durumlarına göre değerlendirilmiş ve Betatrophin düzeyinin diyabetik retinopatisi olan ve diyabetik ayak olan hastalarda komplikasyonu olmayan diyabetiklere göre yüksek düzeylerde bulunmuştur. Bu sonuçlar istatistiksel olarak da anlamlı idi. Çalışmamız literatür bilgileri ile karşılaştırıldığında dünyada araştırmacıların Betatrophin düzeylerinin diyabetik retinopatisi olan hastalarda anlamlı arttığını gösteren 6. çalışma olmuştur. Diyabetik retinopatisi olan hastalarda proinflamatuar TNF-alfa ve IL-6 sitokinleri de benzer şekilde yüksek bulunmuştur. Çalışmamız diyabetik ayak sorunu olan grupta Betatrophin düzeylerinin anlamlı artmış olduğunu gösteren ilk çalışma olmuştur. Diyabetik retinopatili 7, diyabetik ayak sorunu olan 2 hasta olduğu için daha geniş çalışma gruplarında sonuçların teyit edilmesi gerekmektedir. Ancak diyabetik retinopatili hastalarda Betatrophin düzeylerinin artışı retinal hücrelerin uzun süre yüksek glukoz ile karşı karşıya kalması sonucu oluşan ileri glukozilasyon ile ilişkli olabileceği ve VEGF ile korele olduğu ileri sürülmektedir (125, 126). Bizim hasta sayımızın az olması daha geniş hasta serilerinin taranması ve deneysel olarak da gösterilmesi ihtiyacını doğurmaktadır. Farelerde oluşturulacak diyabetik retinopatide, insan çalışmalarında beslenme, yaş VKİ gibi şartları oluşturmak oldukça zordur. Ancak fare deneylerinde Betatrophin düzeyleri çalışılabilir. Biz ayrıyeten retinal hücrelerden Betatrophin ekspresyonunun olabileceğini de hesaba katamadık. Literatürde en yüksek eksprese olan dokular karaciğer, beyaz ve kahverenkli yağ dokusu ile ince bağırsak, pankreas olarak verilmiştir (75-78, 87, 91-96). Retinal hücrelerde Betatrophin ekspresyonu da şimdiye kadar çalışılmamıştır. Bu nedenler ile eksiklerimize rağmen diyabetik retinopatisi olan hastalarda Betatrophinin teşhis ve tedavide ileride etkinliği olabileceğini düşünüyoruz. Diyabetik retinopatili hastalarda Betatrophin prognozu etkiliyebilir. Bunların dışında diyabetik retinopatisi olan hastalarda Betatrophin düzeyleri ile HOMA-IR, insülin, C-peptid ve HbA1c düzeyleri arasında da bir ilişki bulamadık. Total protein ve albümin ile lipid değerleri de Betatrophin düzeyleri ile anlamlı değişmedi. Sadece aşırı morbid obez diyabeti

olan hastalarda Betatrophin düzeylerini artmış olarak bulduk. Yine sigara ve alkol kullanımı ile de Betatrophin düzeyleri arasında analmlı bir fark bulundu. Diyabet süresi ile Betatrophin düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunamadı. Cinsiyetin Betatrophin düzeylerine etkisi anlamlı değidi. Literatür bulguları ile çalışmamızı karşılaştırdığımızda bir çok yönden fark gördük. Örneğin literatürde bazı çalışmalarda hastaların demografik verileri ile Betatrophin düzeyleri arasında fark gösterilmiştir. Betatrophin düzeylerinin bir çok faktörden etkilendiğini düşünüyoruz. Beslenme, ortam sıcaklığı ve yağdan zengin diyet Betatrophin ekspresyonunu etkilemektedir. Bu yüzden deney hayvanlarında çalışılmasının yararlı olacağını düşündürmektedir.

Tip 2 diyabet hastalarında D vitamini eksikliği sık görüldüğünden yüksek Betatrophin düzeyini D vitamini eksikliği ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur. Düşük D vitamini düzeylerinin hipertansiyon, ateroskleroz, koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörlerine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Betatrophin ve kardiyometabolik ilişkilerin (lipid parametreleri, glukoz parametreleri, sistolik kan basıncı, vb) incelendiği bir çalışmada; D vitamininin yüksek düzeylerinin Betatrophin ekspresyonunu baskıladığı, düşük düzeylerinin ise Betatrophin salınımını artırdığı dolayısıyla D vitamininin sadece LPL regülasyonunda değil, Betatrophin regülasyonunda da rol oynadığı iddia edilmiştir (123, 127, 128). Bu neden ile bu çalışmalarda D vitamini düzeyleri de önemlidir.

Tip 2 diyabeti olan ve obez sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda (95, 96) Betatrophin düzeylerinin diyabetik hasta grubunda yaş ve HDL ile negatif korele olduğu ve her iki hasta grubu arasında ise cinsiyet, VKİ, VA, Boy, TG, LDL, ALT ve AST düzeylerinde anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmış (102, 118-123). Çalışmamızda VA, VKİ, bel çevresi, AKŞ, TKŞ, HbA1c, insülin, HOMA-IR, C-peptit düzeyleri komplikasyonsuz, mikrovasküler ve makrovasküler hasta grubunda değerlendirildi. Yaş gruplar arasında yaş arttıkça komplikasyonların da artacağı yönünde istatistiksel olarak anlamlıydı (p=,000). Abdominal obezitenin ve genişlemiş adipoz dokunun bir göstergesi olan bel çevresi komplikasyonsuz gruptan makrovasküler komplikasyonlu gruba doğru artma eğiliminde olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=,046). Bel çevresi aynı zamanda VA, VKİ ile güçlü

korele; insülin ve HOMA-IR ile zayıf korele saptandı. AKŞ değeri komplikasyonsuz grupta mikrovasküler gruba göre daha yüksek saptandı ve istastistiki olarak da anlamlıydı (p=,017). AKŞ ve HbA1c arasında beklenildiği üzere güçlü korelasyon mevcuttu. İnsülin, c-peptit, HOMA-IR düzeylerinin Betatrophin düzeyleri ile anlamlı bir ilişkisi saptanmamış olup beklenildiği üzere diyabetik komplikasyonu olmayan grupta mikrovasküler ve makrovasküler gruplara oranla daha düşük bulunmuştur. Bazı çalışmalarda gebelik süresince oluşan kilo artışı, sistolik kan basıncı, açlık insülini ve HOMA-IR Betatrophin konsantrasyonlarıyla pozitif korelasyon göstermiş ancak kontrol grubunda da bu ilişki saptanmamıştır (97, 98, 129, 130). PCOS'lu kadınlarda yapılmış bir çalışmada yine Betatrophin-insülin direnci ilişkisinin olduğu üzerinde durulmuştur (131). Gebelikte insülin rezistansı, pankreas beta hücre fonksiyonu ve TG düzeyini inceleyen çalışmalarda Betatrophin düzeyi ve HOMA-IR arasında güçlü bir korelasyon olduğu, dolayısıyla Betatrophin'in insülin direnciyle bağlantılı olduğu öne sürülmüştür (83, 97, 98). Pek çok çalışma diyabetik hastalarda Betatrophin düzeyinin azaldığını ve pankreas beta hücre proliferasyonunda Betatrophin'in etkili olmadığı görüşünü ortaya koymaktadır (72, 75, 76, 78, 80). Pek çok insan çalışmaları yapılmış olmasına rağmen şu anda Betatropinin pankreas beta hücre proliferasyonunu pozitif yönde etkilediğine dair güçlü kanıtlar henüz elde edilememiştir (132-134). Çalışmamızda ayrıca VKİ'ye göre hastaları gruplandırdığımızda Betatrophin düzeylerinin normal kilolu diyabetik hastalarda en düşük, pre-obezlerde obezlerden daha yüksek olduğu, morbid obezlerde ise en yüksek olduğu gözlenmiş ancak istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p=0,976). Hastalar VKİ'ye göre 30 kg/m² altı obez olmayanlar ve 30 kg/m² ve üzeri obez olanlar olarak 2 ana gruba ayrılarak bakıldığında Betatrophin düzeylerinin belirgin fark oluşturacak şekilde yüksek olduğu gözlenmiş ancak istatistiksel anlamlılık tespit edilememiştir. TNF-α düzeylerine bakıldığında; VKİ'ne göre hastalar kategorik ayrıldığında zayıf ve normal VKİ'ye sahip bireylerde bariz düşük iken, pre-obez, obez, morbid obez diyabetik hastalarda -VKİ arttıkça- TNF-α düzeyleri de artma eğilimi göstermiş, istatistiksel olarak ise anlamlılık tespit edilememiştir (p=0,929).

Çalışmamızda hastaların diyabet süreleri ile komplikasyonsuz, mikrovasküler ve makrovasküler gruplar arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptadık. Diyabet süresi arttıkça komplikasyon gelişiminin arttığı gözlemlendi. Ayrıca diyabet

süresi ile AKŞ, HbA1c, üre ve kreatinin değerleri arasında güçlü korelasyon olduğu gözlemlendi.

Pankreas beta hücrelerinin kompansasyonundaki başarısızlık, ortamda insülin direncine ve kontrolsüz hiperglisemiye sonuçta da mikroalbümineriyle giden renal hiperfiltrasyona neden olur. Ancak beta hücrelerinin, albuminüri veya Tip 2 diyabet hastalarındaki renal fonksiyon üzerine etkileri henüz netlik kazanmamıştır (106). Ebert'in çalışmasına (98) benzer şekilde Betatrophin düzeylerinin klinik renal fonksiyonlarla korele olduğu gösterilmiştir. Diyabetik nefropati bulgusu olan üriner albümin kaybının insülin direnci ile ilişkili olabileceğini düşündüren çalışmalar da mevcuttur (98, 106, 125, 135-137). Bir başka çalışmada diyabetik hastalardaki albüminüri şiddeti arttıkça serum Betatrophin düzeyinin de paralel olarak arttığı gösterilmiştir (99). Bizim çalışmamızda da albumin değerlerinin komplikasyonsuz grupta en yüksek, mikrovasküler grupta makrovasküler komplikasyonlu gruba göre daha yüksek olduğu teyit edilmiş, albümin değerinin Betatrophin, TNF-α ve IL-6 ile zayıf korele olduğu görülmüş ancak anlamlı istatistiki bir ilişki gözlenmemiştir.

Serum Betatrophin düzeylerinin Tip 2 diyabette artarak diyabetik retinopati gelişimine katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (138-152). Çalışmamızda mikrovasküler alt grupta ek komplikasyonları olan veya olmayan toplam 13 retinopatili hasta dahil edilmiştir. Betatrophin düzeyleri ile istatistiki anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Muhtemel sebebin hasta sayısındaki yetersizlik olduğu düşünülmektedir.

Betatrophinin lipid metabolizmasında kilit rol oynadığı düşünülmektedir. Dolaşımdaki Betatrophin konsantrasyonunun Tip 2 diyabet veya kardiyovasküler hastalıkta aterojenik lipid profiliyle anlamlı bağlantısı olabileceğini söyleyen çalışmalar mevcuttur (73-80). Fenzl ve ark. (133) Tip 2 diyabette serum Betatrophin düzeylerinin özellikle TG, HDL, apolipoprotein-B düzeyiyle ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Tip 1 ve Tip 2 diyabette hipertrigliseridemi durumunda serum Betatrophin düzeyinin yükseldiğini gösteren yayınların (73-80) aksine, Tip 2 diyabette azaldığını gösteren çalışmalar da vardır (153-156). Betatrophin geni tahrip edilmiş/olmayan farelerde düşük serum TG düzeyleri, düşük VLDL düzeyleri , artmış lipoprotein lipaz aktivitesiyle ilişkilendirilmiş olup Adenovirüs-aracılı Betatrophin overekspresyonunun TG sirkülasyonunu artırabileceğini iddia eden bazı

çalışmalar bildirilmiştir (154). ANGPTL8 olarak da bilinen Betatropinin farelerde ve insanlarda beslenmeyle arttığı ve açlıkla azaldığı ve de düşük plazma HDL, LDL düzeyleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (72-78, 124, 153). 2010 yılında yapılmış bir çalışma ANGPTL3 ve ANGPTL4'ün lipid ve lipoprotein metabolizmasında yakın ilişkili iki önemli molekül olduğunu ortaya koymuştur. ANGPTL3 geninin yokluğu farelerde ve insanlarda önemli derecede düşük TG ve kolesterol seviyeleriyle ilişkili bulunmuştur. Benzer şekilde ANGPTL4 geni içermeyen farelerde de düşük TG ve kolesterol değerleri saptanmış; insanlarda ANGPTL4 geni varyasyonlarının daha düşük TG değerleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (78-87). Zang ve ark. (77) yaptığı bir çalışmada yüksek konsantrasyonlarda rekombinant lipasin, in vitro olarak LPL aktivitesini inhibe ettiği görülmüş ve lipasinin LPL'yi inhibe eden ve TG temizlenmesini azaltan ve böylece serum TG içeriğini arttıran karaciğer açısından zengin bir beslenme düzenleyicisi olduğu ileri sürülmüştür. Yine benzer bir çalışmada oruç tutmak kahverengi yağ dokuda belirgin lipasin sentezini azaltmıştır (134). Kısaca lipid metabolizması açısından bakıldığında, Quaglarini ve ark. (79) ANGPTL8'in ANGPTL3'e yardımcı olarak lipolizi artırdığını ileri sürmüş; Aksine, Ren ve ark. (76) bunun lipojenik olduğunu göstermiştir. Zhang (153), LPL inhibisyonu yoluyla serum TG içeriğini arttıracağı hipotezini desteklemiştir. Çalışmamızda HDL, LDL, Kolesterol ve TG düzeyleri komplikasyonsuz, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlu gruplarda değerlendirildiğinde mikrovasküler grupta TG düzeyi yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Betatrophin düzeyleri ile lipid parametreleri arasında ilişki saptanmadı. TNF-α düzeyi HDL ile zayıf korele bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Lipid metabolizmasındaki bu karmaşanın aydınlatılması için çalışmalara ihtiyaç vardır.

Adipoz dokudan aktif bir şekilde proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler salınır. Antiinflamatuar sitokinler, normal adipoz dokuda insülin duyarlılığını korumaya yardım ederken, obezitedeki proinflamatuar sitokinler insülin direncine yol açmaktadır. Adipoz dokudaki M1 makrofaj (klasik aktifleşen) tipinin adipoz doku inflamasyonu ve obezitedeki insülin direncine esas katkıda bulunan makrofaj tipi olduğu bildirilmektedir (M2 makrofaj tipi alternatif aktifleşir ve IL-10, arjinaz gibi daha ziyade antiinflamatuvar sürece katkıda bulunur.) Proinflamatuar

sitokin olan TNF-α, esasen myeloid hücrelerden salınır, IL-6 ve IL-1β gibi diğer proinflamatuvar sitokinlerinin salınımına neden olur. TNF-α, insülin direncinde etkili olan beyaz adipoz doku kaynaklı ilk sitokin olarak bildirilmiş ve önceleri adipositlerden salındığı düşünülmesine rağmen kaynağının çoğunluğunun adipoz dokuda bulunan makrofajlar olduğu tespit edilmiştir (92-94, 121, 157, 158). TNF-α'nın Tip 2 diyabette 1,75 kat risk artışıyla ilişkili olduğu dolasıyla diyabet oluşumunda önemli olduğu 2013'te yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (158). Çalışmamızda TNF-α düzeyinin HDL ile zayıf korele olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. TNF-α düzeyi ile Betatrophin düzeyleri arasında istatistiki anlamlılık olmasa da, yüksek derecede korelasyon olduğu saptandı. Ayrıca TNF-α ve IL-6 arasında da istatistiki anlam ifade etmeyen orta derecede korelasyon saptandı.

İnterlökin-6, beyaz adipoz doku, iskelet kası ve karaciğerden salgılanmaktadır. Adipoz dokudan salgılanan IL-6 nın bir kısmı adipositlerden bir kısmı da özellikle makrofajlar olmak üzere diğer hücrelerden salınmaktadır. TNF-α'da olduğu gibi, artan vücut kitlesi, bel çevresi ve serbest yağ asitleri ile ilişkili olarak IL-6 oluşumu da artmaktadır ve kilo kaybı ile IL-6' nın dolaşımdaki seviyesi de azalır. IL-6 salınımı normalde hızlı şekilde artıp azalan dalgalı bir seyir gösterirken Tip 2 diyabet hastalarında kronik olarak yüksek seyreder. Bir çalışmada, IL-6'nın GLP-1 sentezindeki artışa bağlı olarak insülin salınımı uyardığı gözlemlenmiş ve bu sebeple obeziteye bağlı IL-6 salınımının, obezitede gelişen insülin direncine katkıda bulunabileceği düşünülmüştür. İnsanlarda IL-6 lipolizi uyarır, serbest yağ asidi konsantrasyonunu hipertrigliseridemi oluşturmadan artırır (92-94, 101, 108-116, 159, 160).

Sigara ve alkol kullanımının Betatrophin, TNF-α ve IL-6 düzeylerini nasıl değiştirdiğine baktığımızda; Betatrophin düzeyleri üzerinde sigara ve alkol kullanımı birbirine paralellik göstererek azaltıcı etki oluşturduğu grafiksel olarak gözlemlenmiş ancak sigara (p=0,350) ve alkol (p=0,134) kullanımı hususunda istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilememiştir. TNF-α düzeyleri üzerinde muhtemel inflamasyonu artırıcı etkisi nedeniyle sigara kullanımı artırıcı yönde etki gösterdiği görülmüş ancak istatistiki anlamlılık tespit edilmemiştir (p=0,490). Alkol kullanımının TNF-α düzeylerini azalttığı gözlemlenmiş istatistiki anlamlılık saptanmamıştır (p=0,682).

Çalışmamızda sigara kullanımının IL-6 düzeylerinde azalmaya neden olduğu buna mukabil alkol kullanımının ise IL-6 düzeylerini artırdığı gözlemlenmiş ancak istatistiksel olarak gerek sigara kullanımında (p=0,07) gerekse de alkol kullanımında (p=0,729) anlamlılık saptanmamıştır.

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından olan diyabetik retinopatinin altta yatan mekanizması henüz tam olarak net olmamakla birlikte; erken evrede retinal endotelyal mikrovasküler hücre bariyerini oluşturan *tight junction, gap junction, adherent junction* gibi sıkı bağlantı bölgelerinde meydana gelen hasarlanmalar ve bunun sonucunda hücrelerdeki geçirgenlik artışı en çok suçlanan mekanizmalardandır (141-143). Retinal hücrelerde tight junctionlardan oluşan sıkı bağlantı kompleksleri; *claudin-5, okludin, zonula ocludens-1* gibi hücrelerarası madde alışverişinin kontrolünü sağlayan transmembran proteinler içerir. Bu proteinlerin glikolitik ürünlerle hasarlanması, aquoz humor sıvısında vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) artışı, kan retina bariyerini bozan önemli bir neden olarak görülmektedir (141-145). Literatürdeki diyabetik retinopatide glikolize hemoglobin ve Betatrophin değerleri yüksek bulunan ve vitreusta exprese olan Betatrophinin serumdakiyle korele olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Diabetik retinopati ve lipit profili arasında kesin kesin bir ilişki olduğu şimdiye kadar net olarak ortaya konmamıştır ancak; son çalışmalar apolipoproteinler ve lipit profilinin diyabetik retinopatiyle yakın ilişkili olduğu diyabetik retinopatini patofizyolojisinde muhtemel önemli bir rol üstlenebileceğini göstermektedir (138-152). Çalışmamızda mikrovasküler komplikasyonu olan diyabetik hastalarda retinopatisi olanlarda belirgin olarak Betatrophin düzeyleri yüksek bulundu. Mikrovasküler komplikasyonu olanlarda kendi içerisinde istatistiksel olarak anlamlı değildi ancak komplikasyonsuz diyabetiklerde ve literatürdeki diyabeti olmayan normal popülasyondakine kıyasla yüksek bulundu. Çalışmamızın sonuçları mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamış diyabetik retinopatide Betatrophinin patogenezde önemli bir rol oynayabileceğini, özellikle diyabetik retinopatili hastalarda Betatrophinin anlamlı artışının erken bir belirteç ve tedavinin ileri hedefi olabileceğini göstermiştir.

Betatrophin düzeylerinin pankreas beta hücre proliferasyonu üzerine etkisi henüz netlik kazanmamıştır. Öyle ki Yi ve ark. (71) ilk olarak ortaya attıkları bu iddia önce Gusarova ve ark. (161) çalışmasına dayandırılarak sonra da yine Yi ve

ark. (162) tarafından tekzib edilmiştir. Betatrophin düzeylerinin pankreas beta hücre proliferasyonuna katkısı, diyabet komplikasyonları ile ilişki derecesi, diyabet gelişiminde erken haber verici bir marker olup olmayacağı henüz net değildir.

Sonuç olarak, Betatrophin düzeylerinin diyabet ile ilişkisine dair yapılan çalışmalar birbiriyle çelişmektedir. Bu da göstermektedir ki Betatrophin serum düzeyleri başka pek çok faktör ile ilişkilidir. Bu çalışmanın sonuçları da serum Betatrophin düzeylerinin diyabet ve komplikasyonları ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Fakat hasta sayılarımızın az olması, hastalarla ilgili çevresel koşulların tam olarak eşitlenememesi (açlık süreleri, ortam sıcaklığı, egzersiz düzeyi, vb) ve sağlıklı kontrol grubunun olmaması çalışmamızın önemli kısıtlılıklarındandır. Betatrophin ile diyabet, diyabetin komplikasyonları ve pankreas beta hücreleri arasındaki ilişkinin daha detaylı olarak ortaya çıkarılması için geniş hasta katılımlarının olduğu prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Ulusal Diyabet Konsensus Grubu, TURKDIAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2016. 6. Baskı, İstanbul, 2016.

2. TEMD Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzleme Klavuzu, TEMD Diyabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, Mayıs 2014.

3. International Diabetes Federation, World Diabetes Foundation. Diabetes Atlas, 2nd ed. Brussels: International Diabetes Federation Publ 2003.

4. Balkau B, Eschwège E. The diagnosis and classification of diabetes and impaired glucose regulation. In: Pickup JC, Williams G, (eds). Textbook of Diabetes 3rd ed. Vol. I. Massachusetts, Oxford, Victoria, Berlin, Turin: Blackwell Sci 2003: 2-13.

5. Zimmet P, Williams J, de Courten M. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. In: Wass JAM, Shalet SM, Gale E, Amiel S, (eds). Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. Oxford. New York, Oxford University Press, 2002: 1635-1646.

6. Satman İ. Diabetes Mellitus'un epidemiyolojisi. In: Yenigün M, Altuntaş Y, (eds). Her Yönüyle Diabetes mellitus. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001; 1682-1688.

7. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflamatory Cytokines Consantrations Are Acutely Increased by Hyperglycemia in Humans. Role of Oxidative Stres. Circulation 2002; 106: 2067.

8. Aronson D, Rayfield EJ, How hyperglysemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. Cardiovasc Diabetol 2002; 1: 1.

9. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. Mol Med 2008; 14 (11-12): 741-751.

10. Satman İ, Yılmaz MT, Şengül A. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkısh Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25: 1551-1556.

11. İbn-i Sînâ, El-Kânûn Fi't-Tıbb 3. Kitap-2, Kâhya E (Çev) s.484-487, Ankara, Atatürk Kültür Merkezi Yayınları, 2014.

12. Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Loscalzo J, Hauser SL, Braunwald E, Harrison's Principles of Internal Medicine, Biberoğlu K (Çeviri Editörü) s.2275-2309, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2013.

13. Goldman-Cecil Medicine. Goldmann L, Schafer AI (editors). Textbook of Internal Medicine 25th ed 2015; 1150-2075.

14. Diyabet Tanı Kriterleri, http://www.diabetcemiyeti.org/var/cdn/1/6/kamile-gul.pdf, (27.06.2018 tarihinde erişim).

15. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025 prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 1998; 21: 1414-1431.

16. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature 2001; 13; 414: (6865): 782-787.

17. McPhee SJ, Hammur GD, Hastalıkların Patofizyolojisi: Klinik Tıpla Bir Tanışma, Çoban E, Süleymanlar G (editör) s.413-438, Ankara: Palme Yayıncılık, 2012: 463-583.

18. Larsen PR, Polonsky SK, Melmed S, Kronenberg MH (editors). Kronenberg: Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed, Philadelphia: 1600 John F. Kennedy Blvd, 2008: 1329-1536.

19. 2015-2040 yılı Diyabetik Hasta sayısı IDF Bölgeleri Dağılımı. http://www.diabetcemiyeti. org/var/cdn/1/6/kamile-gul.pdf),(27.06.2018 tarihinde erişim).

20. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2006. Diabetes Care 2006; 29: 4-42.

21. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Diyabet Tanı Algoritması, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2013.

22. İLHAN B, Diyabetes Mellitus ve İnsülin Tedavileri. Tip 2 Diyabette Evrelere Göre Glukoz Değişimi, https://slideplayer .biz.tr/slide /3067762/release/woothee (05.07.2018tarihinde erişim).

23. Kubota N, Terauchi Y, Tobe K, Yano W, Suzuki R, Ueki K, et al. Insulin receptor substrate 2 plays a crucial role in beta cells and the hypothalamus. J Clin Invest 2004; 114(7): 917-927.

24. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. Nature 2001; 414: 799–806.

25. Tip 2 DM'de Hiperglisemi Patofizyolojisi ve Yağ Asidi Sirkülasyonunda Artış, http://acikerisim.selcuk.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/6060/440515 .pdf?sequence=1, (27.06.2018 tarihinde erişim).

26. Shulman GI. cellular mechanism of insulin resistance. J Clin Invest 2000; 106(2): 171–176.

27. Adipositlerden Salınan Sitokinler, http://www.abclab.co.id/?p=826, (28.06.2018).

28. Saltiel AR. You are what you secret. Nat Med 2001; 7(8): 887-888.

29. Flier JS. Diabetes. The missing link with obesity? Nature 2001; 409(6818): 292-293.

30. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insülin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. Nat Med 2001; 7(8): 941-946.

31. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature 2001; 409(6818): 307-312.

32. Ballon JS, Pajvani U, Freyberg Z, Leibel RL, Lieberman JA. Adipokinlerin Vücutta Çeşitli Organlardaki Etki Yerleri. Molecular pathophysiology of metabolic effects of antipsychotic medications, Trends in Endocrinology & Metabolism, 2014; 25: 593-600. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043276014001507?_rdoc=1&_fmt=high&_origin=gateway&_docanchor=&md5=b8429449ccfc9c30159a5f9aeaa92ffb, (27.06.2018 tarihinde erişim).

33. Celi FS, Shuldiner AR. The role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in diabetes and obesity. Curr Diab Rep 2002; 2(2): 179-185.

34. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Robbins ve Cotran Hastalığın Patolojik Temeli 7. Baskı, Sav A, Özdamar ŞO (Çeviri Editörleri), s.1194-97, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2009.

35. Sultan A, Strodthoff D, Robertson AK, Paulsson-Berne G, Fauconnier J, Parini P, et al. T cell-mediated inflammation in adipose tissue does not cause insulin resistance in hyperlipidemic mice. Circ Res 2009; 104(8): 961-968.

36. PPAR-γ ligandının insülin duyarlılığını düzenlediği mekanizma şeması. https://www.researchgate.net/figure/Mechanism-by-which-of-PPAR-g-ligands-regulate-insulin-sensitivity-In-adipose-tissue_fig2_265054987, (27.06.2018 tarihinde erişim).

37. Erişkin Beta Hücrelerde Metabolik Durum, Diabetes Obes Metab. 2016; 18: 110–116, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pmc/articles/PMC5021188/, (27.06.2018 tarihinde erişim).

38. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. RBP4, retinol binding protein-4; TNF-a, tumor necrosis factor-a; IL, interleukin; SFRP5, secreted frizzled-related protein 5, Nat Rev Immunol 2011;11(2): 85-97. Pro-inflamatuvar ve Anti-inflamatuvar Sitokinler ve Görevleri.

39. İnflamatuvar Adipokinlerin Adipoz Dokudan Sekresyonu, http://www .keywordlister.com/YWRpcG9raW5lcyByZXZpZXc/ (27.06.2018tarihinde erişim).

40. Glisemik kontrol hedefleri EASD-IDF 2013.

41. İmamoğlu Ş, Özyardımcı Ersoy C. Diyabetes Mellitus 2009 Multidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem, 2. Baskı, İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık, 2009: 13-115.

42. Standall E, Lichtenbusch M. The role of oral antidiabetik agents: why and when to use an early-phase insulin secretion agent in Type II diabetes mellitus. Diabetologia 2003; 46: 30-36.

43. Mitrakou A, Kelley D, Mokan M, Veneman T, Pangburn T, Reilly J, Gerich J. Role of reduced supression of glukose production and diminished early insulin releas in impaired glukose tolerance. N Engl J Med 3 1992; 26: 22-29.

44. Bilous R, Donnelly R. Diyabet El Kitabı. Dinççağ N, Çakmak HA (çeviri editörleri), 4. Baskı, İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, 2013: 3-187.

45. Campbell IW. Diabetes: need for intensive, early glisemic control in patients with type 2 diabetes. Br J Cardiology 2000; 7: 625-631.

46. Mc Culloch D. Drugs that increase insulin secretion: sulfonylureas and meglitinides. In: Rose B, ed. Uptodate. Vol. 12.2 Wellesley, MA 02181: BDR, Inc, 2004.

47. Hollander PA, Schwartz SL, Gatlin MR, Haas SJ, Zheng H, Foley JE, Dunning BE. Importance of early insulin secretion: comparison of nateglinide and glyburide in previously diet-treated patients with type-2 diabetes. Diabetes Care 2000; 24(6) :983-988.

48. McCulloch DK. Drugs to improve insulin action, biguanides (metformin) and thiazolidinediones. In: Rose B, ed. UpToDate. 12.2. Wellesley, MA 02181: BDR, Inc; 2004.

49. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. United Kingdom prospective diabetes study group (UKPDS) 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylureas, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin-dependent diabetes followed for three years BMJ 1995; 310: 83-88.

50. Jung UJ, Choi M-S, Obesity and Its Metabolic Complications: The role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease, review, Int J Mol Sci 2014; 15(4): 6184-6223.

51. Iwamoto Y, Kosaka K, Kuzuya T, Akanuma Y, Shigeta Y, Kaneko T. Effects of troglitazone, a new hipoglycemic agent in patients with NIDDM poorly controlled by diet therapy. Diabetes Care 1996; 19: 151-156.

52. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. Diabetes Care 2004; 27(1): 256-263.

53. Campbell RK, White JR. Alfa glucosidase inhibitors. In: Campbell RK, White JR eds. Medications for the Treatment of Diabetes 1.st ed. Alexandria, VA: American Diabetes Association, 2000: 57-70.

54. Ehses JA, Lee SS, Pederson RA, Melntosh CH. A new pathway for glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) reseptor signaling: evidence for the involvement of phospholipase A2 in GIP-stimulated insulin secretion. J Biol Chem 2001; 276: 23667-23673.

55. Vilsholl T, Holst JJ. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2004; 47: 357-366.

56. Gault VA, Parker JC, Harriott P, Flat PR, O'Harte FP. Evidence that the major degradation product of glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP (3-42), is a GIP reseptör antagonist in vivo. J Endocrinol 2002; 175: 525-533.

57. Bailey CJ. New pharmacological approaches to glycemic control. Diabet 1999; 94-113.

58. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptit-1 receptor agonist and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2006; 368: 1696-1705.

59. Mest HJ, Mentlein R. Dipeptidyl peptidase inhibitors as new drugs for the treatment of type 2 diabetes. Diabetologia 2005; 48: 608-611.

60. Buse JB, Weyer C, Maggs DG. Amylin replacement with pramlintide in type 1 and type 2 diabetes: a physiological approach to overcome barriers with insulin terapy. Clin Diabetes 2002; 20: 137-144.

61. Hollander PA, Levy P, Fineman MS, Maggs DG, Shen LZ, Strobel SA, et al. Pramlintide as an adjunct to insulin terapy improves long-term glycemic and weight control in patients with type-2 diabetes: a 1-year randomized controlled trial. Diabetes Care 2003; 26: 784-790.

62. Başaran Y, Kutlu M. İnsülin Reseptör Kinetiği, İnsülin Direnci ve Tip 2 Diabetes Mellitus rev. Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics 2015; 8(2) 6.

63. Stephens EA, Ryan-Turek T, Frias JP. Giving pramlintide with insulin. Pract Diabetol 2004; 23: 7-13.

64. Kido Y, Burks DJ, Withers D, Bruning JC, Kahn CR, White MF, Accili D.Tissue-specific insulin resistance in mice with mutations in the insulin receptor, IRS-1, and IRS-2. J Clin Invest 2000; 105 (2): 199-205.

65. ADA 2017 Tip 2DM Tedavi Önerileri, http://gapdiab.org/akilci_ilac_sunumu.pdf, (27.06.2018 tarihinde erişim.

66. White MF. IRS proteins and the common path to diabetes. Am J Physiol Endocrinol Metab 2002; 283(3): 413-22.

67. McCulloch DK, Robertson RP. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. UpToDate 2015. Literature review current through. 2014.

68. Şahin E, Öncel M. Diyabet Tanı ve Takibinde Geleneksel ve Yeni Biyokimyasal Belirteçler. Eur J Basic Med Sci 2014; 4(3): 66-73.

69. Singh VP, Bali A, Singh N, Singh JA. Advanced glycation end products and diabetic complications. Korean J Physiol Pharmacol 2014; 18: 1－14.

70. Diyabetik Nefropatinin Patolojik Bulguları, http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/Tevfik%20Ecder-Diyabetik%20Nefropati-Fizyopatoloji-Klinik%20Seyir 14%20Ocak% 202017. pdf, (27.06.2018tarihinde erişildi.)

71. Yi P, Park JS, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic p cell proliferation. Cell 2013; 153: 747-758.

72. Gómez-Ambrosi J, Pascual E, Catalán V, Rodríguez A, Ramírez B, Silva C, et al. Circulating betatrophin concentrations are decreased in human obesity and type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 2004-2009.

73. Abu-Farha M, Abubaker J, Tuomilehto J. ANGPTL-8 (betatrophin) role in diabetes and metabolik diseases. Diabetes Metab Res Rev 2017; 33(8): 2919.

74. Musunuru K, Pirruccello JP, Do R, Peloso GM, Guiducci C, Sougnez C, et al. Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. N Engl J Med 2010; 2; 363(23): 2220-2227.

75. Pia VR, Bingbing W, Yixian L and Weiping H, Pancreatic regulation of glucose homeostasis Exp Mol Med. 2016 Mar; 48(3): e219.

76. Ren G, Kim JY, Smas CM. Identification of RIFL, a novel adipocyte-enriched insulin target gene with a role in lipid metabolism. Am J Physiol Endocrinol Metab 2012; 303: 334-351.

77. Zhang R, Abou-Samra AB. Emerging roles of Lipasin as a critical lipid regulator. Biochem Biophys Res Commun 2013; 432: 401-405.

78. Abu-Farha M, Al-Khairi I, Cherian P, Chandy B, Sriraman D, Alhubail A, et al. Increased ANGPTL3, 4 and ANGPTL8/betatrophin expression levels in obesity and T2D. Abu-Farha et al. Lipids in Health and Disease 2016; 15: 181.

79. Quagliarini F, Wang Y, Kozlitina J, Grishin NV, Hyde R, Boerwinkle E, et al. Atypical angiopoietin-like protein that regulates ANGPTL3. Proc Natl Acad Sci USA. 2012; 109: 19751-19756.

80. Querfeld U, Hoffmann MM, Klaus G, Eifinger F, Ackerschott M, Michalk D, Kern PA. Antagonistic effects of vitamin d and parathyroid hormone on lipoprotein lipase in cultured adipocytes. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 2158–2164.

81. Fu Z, Yao F, Abou-Samra AB, Zhang R. Lipasin, thermoregulated in brown fat, is a novel but atypical member of the angiopoietin-like protein family. Biochem Biophys Res Commun 2013; 430: 1126-1131.

82. Espes D, Lau J, Carlsson PO. Increased circulating levels of betatrophin in individuals with long-standing type 1 diabetes. Diabetologia 2014; 57(1): 50-53.

83. Şeyhanlı A. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Hastalarında Anjiopoetin Benzeri Protein 2 (ANGPTL2) Anjiopoetin Benzeri Protein 8 (ANGPTL8) Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, İzmir: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2015.

84. Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Takahashi O, Mukai N, Hata J, et al. Angiopoietin-Like Protein 2 and Risk of Type 2 Diabetes in a General Japanese Population, The Hisayama Study. Diabetes Care 2013; 36(1): 98–100.

85. Ferrara N, Alitalo K. Clinical applications of angiogenic growth factors and their inhibitors. Nat Med 1999; 5(12): 1359-1364.

86. Tortora G, Caputo R, Damiano V, Melisi D, Bianco R, Fontanini G, et al. Combination of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 and protein kinase A antisense causes

cooperative antitumor and antiangiogenic effect. Clin Cancer Res 2003; 9(4): 1566-1572.

87. Koishi R, Ando Y, Ono M, Shimamura M, Yasumo H, Fujiwara T, et al. Angptl3 regulates lipid metabolism in mice. Nat Genet. 2002; 30(2): 151-157.

88. Zhu JZ, Li C, Dai Y, Fang Z, Zhao D, Zhu H, et al. Serum betatrophin level increased in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. Int J Clin Exp Med 2016; 9(3): 6580-6588.

89. Crujeiras AB, Zulet MA, Abete I, Amil M, Carreira MC, Martínez JA, Casanueva FF. Interplay of atherogenic factors, protein intake and betatrophin levels in obese-metabolic syndrome patients treated with hypocaloric diets. Int J Obes (Lond) 2016; 40: 403-410.

90. Chen X, Lu P, He W, Zhang J, Liu L, Yang Y, et al. Circulating betatrophin levels are increased in patients with type 2 diabetes and associatedwith insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 96–100.

91. Abu-Farha M, Abubaker J, Noronha F, Al-Khairi I, Cherian P, Alarouj M, et al. Lack of associations between betatrophin/ANGPTL8 level and C-peptide in type 2 diabetic subjects. Cardiovasc Diabetol 2015; 14: 112.

92. Illei GG, Lipsky PE. Novel, non-antigen-specific therapeutic approaches to autoimmune/inflammatory diseases. Curr Opin Immunol 2000; 12(6): 712-718.

93. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AWJr, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J Clin Invest 2003; 112: 1796-1808.

94. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. ISRN Inflamm 2013: 139-239.

95. Espes D, Martinell M, Carlsson PO. Increased circulating betatrophin concentrations in patients with type 2 diabetes. Int J Endocrinol 2014; 323-407.

96. Hamilton MT, Hamilton DG, Theodore WZ. Role of Low Energy Expenditure and Sitting in Obesity, Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes, and Cardiovascular Disease. Diabetes 2007; 56(11): 2655-2667.

97. Wawrusiewicz-Kurylonek N, Telejko B, Kuzmicki M, Sobota A, Lipinska D, Pliszka J, et al. Increased maternal and cord blood betatrophin in gestational diabetes. PLoS One 2015;10: 0131171.

98. Ebert T, Kralisch S, Wurst U, Lössner U, Kratzsch J, Blüher M, et al. Betatrophin levels are increased in women with gestational diabetes mellitus compared to healthy pregnant controls. Eur J Endocrinol 2015; 173(1): 1-7.

99. Arslan S. Diyabetik Nefropati Hastalarında Betatrofin ve Serebellin Düzeylerinin Karşılaştırılması ve İnsülin Direnci ile İlişkilerinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2017.

100. McArdle MA, Finucane OM, Connaughton RM, McMorrow AM, Roche HM. Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: Insights into the emerging role of nutritional strategies. Front Endocrinol (Lausanne) 2013; 10; 4: 52.

101. Juge-Aubry CE, Henrichot E, Meier CA. Adipose tissue: a regulator of inflammation. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2005; 19(4): 547-566.

102. Zhu JZ, Yu CH, Li YM. Betatrophin provides a new insight into diabetes treatment and lipid metabolism. Biomed Rep 2014; 2(4): 447-451.

103. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. Blood 1998; 91(10): 3527-3561.

104. Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, Kim JI, Kim JB. Adipose tissue remodeling: Its role in energy metabolism and metabolic disorders. Front Endocrinol (Lausanne) 2016; 7: 30.

105. Ouchi N, Kobayashi H, Kihara S, Kumada M, Sato K, Inoue T, et al. 2004. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. J Biol Chem 2004; 279: 1304-1309.

106. Jang CM, Hyun YY, Lee KB, Kim H. Insulin resistance is associated with the development of albuminuria in Korean subjects without diabetes. Endocrine 2015; 48(1): 203-210.

107. Emre S, Kılınç F, Demirseren D, Akyol M. Orijinal araştırma-Original research Psoriasis hastalarında C-reaktif protein, yüksek sensitif C-reaktif protein ve hastalık şiddeti ilişkisi. Cumhuriyet Medical Journal 2011; 33: 179-182.

108. Mohamed-Ali V, GoodrickS, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppack SW. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha in vivo. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 4196–4200.

109. Wieckowska A, Papouchado BG, Li Z, Lopez R, Zein NN, Feldstein AE. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. Am. J. Gastroenterol 2008; 103: 1372-1379.

110. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3338-3342.

111. Van Hall G, Steensberg A, Sacchetti M, Fischer C, Keller C, Schjerling P, et al. Interleukin-6 stimulates lipolysis and fatoxidation in humans. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 3005-3010.

112. Anderson CX, Gustafson B, Hammarstedt A, Hedjazifar S, Smith U. Inflamed adipose tissue, insulin resistance and vascular injury. Diabetes Metab Res Rev 2008; 24(8): 595-603.

113. Sopasakis VR, Sandqvist M, Gustafson B, Hammarstedt A, Schmelz M, Yang X, et al. High local concentrations and effects on differentiation implicate interleukin-6 as a paracrine regulator. Obes Res 2004; 12: 454–460.

114. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. Circ Res. 2005; 96: 939-949.

115. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA 2001 18; 286(3): 327-334.

116. Tsigos C, Papanicolaou DA, Kyrou I, Defensor R, Mitsiadis CS, Chrousos GP. Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(12): 4167-4170.

117. Romeo S, Yin W, Kozlitina J, Pennacchio LA, Boerwinkle E, Hobbs HH, Cohen JC. Rare loss-of-function mutations in ANGPTL family members contribute to plasma triglyceride levels in humans. J Clin Invest 2009; 119(1): 70-79.

118. Guo K, Lu j, Yu H, Zhao F, Pan P, Zhang L, et al. Serum betatrophin concentrations are significantly increased in overweight but not in obese or type 2 diabetic individuals, Serum Betatrophin Concentrations in Humans. Obesity March 2015: 23(4): 793-797.

119. Hu H, Sun W, Yu S, Hong X, Qian W, Tang B, et al. Increased circulating levels of betatrophin in newly diagnosed type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2014; 37: 2718–2722.

120. Phosat C, Panprathip P, Chumpathat N, Prangthip P, Chantratita N, Soonthornworasiri N, et al. Elevated C-reactive protein, interleukin 6, tumor necrosis factor alpha and glycemic load associated with type 2 diabetes mellitus in rural Thais: a cross-sectional study. BMC Endocrine Disorders 2017; 17: 44.

121. Saxena M, Srivastava N, Banerjee M. Association of IL-6, TNF-a and IL-10 gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus. Mol Biol Rep 2013: 14: 9.

122. Fu Z, Berhane F, Fite A, Seyoum B, Abou-Samra AB, Zhang R. Elevated circulating lipasin/betatrophin in human type 2 diabetes and obesity. Sci Rep 2014; 4: 5013.

123. Bajaj A, Stone KL, Peters K, Parimi N, Barrett-Connor E, Bauer D, et al. Circulating vitamin d, supplement use, and cardiovascular disease risk, the mros sleep study. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 3256–3262.

124. Yi M, Chen RP, Yang R, Guo XF, Zhang JC, Chen H. Betatrophin Acts as a Diagnostic Biomarker in Type 2 Diabetes Mellitus and Is Negatively Associated with HDL-Cholesterol. Int J Endocrinol 2015; 2(4): 79-157.

125. Nazari A, Sardoo AM, Fard ET, Hassanshahi G, Goujani R, Bagheri E, et al. Is IL-6 increased in Type 2 Diabetes Mellitus patients independent of nephropathic complication? J Endocrinol Diabetes Obes 2017; 23; 2333-6692.

126. Da Motaa SEH, Bahenab JJS, Sandovalb MEV, Ríosc MC. Pro-inflammatory serum cytokines in diabetic retinopathy. Cirugía y Cirujanos 2015; 83(2):100-106.

127. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 471–478.

128. Fu J, Hou C, Li L, Feng D, Li G, Li M, et al. Vitamin D modifies the associations between circulating betatrophin and cardiometabolic risk factors among youths at risk for metabolic syndrom. Cardiovasc Diabetol 2016; 15: 142.

129. Zielińska A, Maciulewski R, Siewko K, Popławska-Kita A, Lipińska D, Kozłowska G, et al. Levels of betatrophin decrease during pregnancy despite increased insulin resistance, beta-cell function and triglyceride levels. Diabetes Metab 2016; 42: 409-415.

130. Trebotic LK, Klimek P, Thomas A, Fenzl A, Leitner K, Springer S, et al. Circulating betatrophin is strongly increased in pregnancy and gestational diabetes mellitus. PLoS One 2015; 10: 0136701.

131. Calan M, Yilmaz O, Kume T, Unal Kocabas G, Yesil Senses P, Senses YM, et al. Elevated circulating levels of betatrophin are associated with polycystic ovary syndrome. Endocrine 2016; 53: 271-279.

132. Abu-Farha M, Abubaker J, Al-Khairi I, Cherian P, Noronha F, Hu FB, et al. Higher plasma betatrophin/ANGPTL8 level in Type 2 diabetes sub-jects does not correlate with blood glucose or insulin resistance. Sci Rep 2015; 5 (16): 10949.

133. Fenzl A, Itariu BK, Kosi L, Fritzer-Szekeres M, Kautzky-Willer A, Stulnig TM, Kiefer FW. Circulating betatrophin correlates with atherogenic lipid profiles but not with glucose and insulin levels in insulin-resistant individuals. Diabetologia 2014; 57 (6): 1204-1208.

134. Zhang R, Abou-Samra AB. A dual role of lipasin (betatrophin) in lipid metabolism and glucose homeostasis: consensus and controversy. Cardiovasc Diabetol 2014; 13: 133.

135. Navarro JF, Mora C. Role of inflammation in diabetic complications. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 2601–2604.

136. Fujikawa R, Okubo M, Eguso G, Kohno N.Insulin resistance precedes the appearance of albuminuria in non-diabetic subjects:6 years follow-up study. Diabetes Res Clin Pract 2001; 53: 99-106.

137. Chen CC, Susanto H, Chuang WH, Liu TY, Wang CH. Higher serum betatrophin level in type 2 diabetes subjects is associated with urinary albumin excretion and renal function Cardiovasc Diabetol 2016; 15: 3-5.

138. Qaum T, Xu Q, Joussen AM, Clemens MW, Qin W, Miyamoto K, et al. VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001; 42(10): 2408-2413.

139. Funatsu H, Yamashita H, Noma H, Mimura T, Yamashita T, Hori S. Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. Am J Ophthalmol 2002; 133(1): 70-77.

140. Wang YY, Zhang D, Jiang ZY, Lu XQ, Zheng X, Yu YJ, et al. Positive association between betatrophin and diabetic retinopathy risk in type 2 diabetes patients. Horm Metab Res 2016; 48: 169-173.

141. Lu QY, Chen W, Lu L, Zheng Z, Xu X. Involvement of RhoA/ROCK1 signaling pathway in hyperglycemia-induced microvascular endothelial dysfunction in diabetic retinopathy. Int J Clin Exp Pathol 2014; 7(10): 7268-7277.

142. Aveleira CA, Lin CM, Abcouwer SF, Ambrosio AF and Antonetti DA. TNF-alpha signals through PKCzeta/NF-kappaB to alter the tight junction complex and increase retinal endothelial cell permeability. Diabetes 2010; 59: 2872-2882.

143. Runkle EA, Mu D. Tight junction proteins: from barrier to tumorigenesis. Cancer Lett 2013; 337: 41-48.

144. Shen L. Tight junctions on the move: mechanisms for epithelial barrier regulation. Ann N Y Acad Sci 2012; 1258: 9-18.

145. Chasiotis H, Kolosov D, Bui P, Kelly SP. Tight junctions, tight junction proteins and paracellular permeability across the gill epithelium of fishes: a review. Respir Physiol Neurobiol 2012; 184: 269-281.

146. Dong CX, Song CP, Zhang CP, Dong M, Gong XR, Gao HY, Wang H. Clinical and experimental study on angiopoietin-like protein 8 associated with proliferative diabetic retinopathy. Int J Ophthalmol 2017; 12(10): 1819-1823.

147. Lu Q, Lu L, Chen W,Lu P. Expression of angiopoietin-like protein 8 correlates with VEGF in patients with proliferative diabetic retinopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2017; 255(8): 1515-1523.

148. Fang C, Huang Y, Guo H, Gao Y, Ji X, Hu J. Lipasin, a biomarker of diabetic retinopathy. Diabetes Research and Clinical Practice 2016; (115): 96-98.

149. Costagliola C, Romano V, De Tollis M, Aceto F, dell'Omo R, Romano MR, et al. TNF-alpha levels in tears: a novel biomarker to assess the degree of diabetic retinopathy. Mediators Inflamm 2013.

150. Sasongko MB, Wong TY, Nguyen TT, Kawasaki R, Jenkins A, Shaw J, et al. Serum apolipoprotein AI and B are stronger biomarkers of diabetic retinopathy than traditional lipids. Diabetes Care 2011; 34: 474–479.

151. Rangasamy s, McGuire PG, Das A. Diabetic Retinopathy and Inflammation, Novel Therapeutic Targets. Middle East African Journal of Ophthalmology 2012; 19(1): 52-59.

152. Hajer GR, Van-Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. Eur Heart J 2008; 29: 2959–2971.

153. Zhang R. Lipasin a novel nutritionally-regülated liver-enriched factor that regulates serum TG levels. Biochemical and Biophysical research Communications 2012; (424): 786-792.

154. Fu Z, Abou-samra AB, and Zhang R. An explanation for recent discrepancies in level of human circulating betatrophin. Diabetologia 2014; (57): 2232-2234.

155. Li S, Liu D, Li L, Li Y, Li Q, An Z, et al. Circulating Betatrophin in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. J Diabetes Res 2016; 2016: 6194750.

156. Yamada H, Saito T, Aoki A, Asano T, Yoshida M, Ikoma A, et al. Circulating betatrophin is elevated in patients with type 1 and type 2 diabetes. Endocr J 2015; 62: 417-421.

157. Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. Obes Res 2001; 9: 414-417.

158. El-Badawya MA, Farraga DAB, Abd El-Rehema SMR, El-Mahdib AR, El-Sherbenyc AA, Abdel Hadyd EAM, et al. Tumor necrosis factor-α is a novel biomarker for peripheral neuropathy in type II diabetes mellitus: a clinical and electrophysiological study. Egyptian Rheumatology & Rehabilitation 2017; 44: 83–90.

159. Altaş S, Gürsu MF, Bulmuş FG. Adipoz Dokudan Salınan Yeni Adipokinler. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi 2011; 6: 17.

160. Demirci Ş, Gün C. Adipoz doku ve adipoz dokudan salınan bazı proteinler. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi (MAKÜ) Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2017; 5(2): 155-179.

161. Gusarova V, Alexa CA, Na E, Stevis PE, Xin Y, Bonner-Weir S, et al. ANGPTL8/betatrophin does not control pancreatic beta cell expansion. Cell 2014; 159(3): 691-696.

162. Yi P, Park JS, Melton DA. Retraction Notice to: Betatrophin: A Hormone that Controls Pancreatic β Cell Proliferation. Cell 2017; 168(1-2): 326.

ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Malatya'nın Akçadağ ilçesinde doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Malatya'da tamamladım. 2002-2009 yılları arasında Fırat üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimimi aldım. 4 yıl Şanlıurfa'da Sağlık Bakanlığı'na bağlı olarak pratisyen hekimlik yaptım. 2014 yılında Fırat Üniversitesi İç Hastalıkları bölümüne başladım. Uzmanlığıma halen devam etmekteyim.