

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

**TİP 2 DİABETES MELLİTUS'LU HASTALARDA HbA1c  
KONSANTRASYON DÜZEYLERİNE GÖRE SERUM ADROPİN  
SEVİYESİ TAYİNİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
Dr. Fatih ALBAYRAK

**TEZ DANIŞMANI**  
Prof. Dr. Yusuf ÖZKAN

**ELAZIĞ  
2014**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi Standartları'na uygun bulunmuştur.

---

**Prof. Dr. Emir DÖNDER**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı**

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

Prof. Dr. Yusuf ÖZKAN

**Danışman**

**Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri**

.....

.....

.....

.....

.....

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaştan ve tezimin hazırlanmasına katkıda bulunan değerli danışman hocam Prof. Dr. Yusuf ÖZKAN'a,

Tezimin yazım aşamasında çok emeği geçen ve desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Süleyman AYDIN'a,

Eğitimimin her aşamasında katkıda bulunan, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen değerli bölüm hocalarım Prof. Dr. Emir DÖNDER, Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER, Prof. Dr. Ayhan A. DOĞUKAN, Prof. Dr. İ. Halil BAHÇECİOĞLU, Doç. Dr. Bilge AYGEN, Doç. Dr. Süleyman Serdar KOCA, Doç. Dr. Ulvi DEMİREL, Doç. Dr. Burak UZ, Yrd. Doç. Dr. Kader UĞUR'a,

Tezimin hazırlanması sırasında laboratuvar sürecinde emeği geçen Biyokimya Anabilim Dalı araştırma görevlisi Dr. Musa YILMAZ'a ve istatistik çalışmalarında yardımda bulunan Romatoloji Anabilim Dalı araştırma görevlisi Uzm. Dr. Servet YOLBAŞ'a,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, kliniklerde görev yapan hemşire ve personellere,

Hayatım boyunca benden yardımını ve desteğini esirgemeyen kıymetli ve değerli büyüğüm Ahmet Muhammed İhsaneddin Tekin ve Yusuf Orhan 'a, hayat arkadaşım, yoldaşım sevgili eşim Serpil Albayrak'a, kardeşim Yusuf Kenan Albayrak'a, kızım Zeynep Nur Albayrak ve çok değerli aileme en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Ve varlığıyla bana huzur veren, tüm kalbimle sevdiğim babama...

Dr. Fatih ALBAYRAK

## ÖZET

Diabetes Mellitus, tüm dünyada prevalansı gittikçe artan, komplikasyonlarının fazla olması ve tedavi maliyetinin yüksek olmasından dolayı tüm toplumu ilgilendiren kronik, ilerleyici bir hastalıktır. Son yıllarda keşfedilen adropin, glukoz ve lipid metabolizması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak, HbA1c yüzdelerine göre ilişkisi henüz araştırılmamıştır. Dolayısıyla bu çalışmada, diyabetik hastalarda HbA1c düzeylerine göre adropin düzeylerinin nasıl değiştiğini araştırmak amaçlanmıştır.

Çalışmaya, HbA1c düzeyi %9'dan büyük olan 20, HbA1c düzeyi %7-9 arası olan 20, HbA1c düzeyi %7'den küçük olan 20 ve toplamda 60 diyabetik hasta, 20 prediyabet ve 20 sağlıklı kontrol grubu alındı. Çalışma gruplarında rutin kan tetkiklerine ek olarak, adropin düzeyleri ELİSA yöntemi ile ölçüldü.

Adropin düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DM tanısı olan grupta düşüktü ( $p<0,05$ ). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, adropin düzeyi HbA1c $>9$  olan diyabet grubunda düşüktü ( $p<0.001$ ). HbA1c 7-9 ve HbA1c $<7$  DM gruplarında ise düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla,  $p=0,330$ ,  $p=0,607$ ). Diyabetik hastalarda HbA1c düzeyi ile adropin arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı ( $r = -0,377$ ,  $p<0,05$ ).

Sonuç olarak; DM hasta grubunda, HbA1c düzeyi arttıkça serum adropin düzeyleri azalmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetes Mellitus, Adropin, HbA1c

## ABSTRACT

### THE DETERMINATION OF SERUM ADROPIN LEVEL ACCORDING TO CONCENTRATION LEVELS OF HbA1c IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Diabetes Mellitus is a chronic, progressive disease with increasing worldwide prevalence, and is a public health problem because of high cost of treatment and complications. Adropin is discovered in recent years and it has been reported to be associated with glucose and lipid metabolism. However, relationship with HbA1c has not been investigated yet. Therefore, in this study, we aimed to investigate how adropin changes according to HbA1c levels in diabetic patients.

In this study, there were 20 patients with HbA1c levels greater than 9 %, 20 between 7-9 %, 20 less than 7 %, 20 prediabetic and 20 healthy control patients. In the study, in addition to routine blood tests, adropin levels were measured by ELISA method.

Adropin levels of DM group were lower than control group ( $p < 0.05$ ). Adropin levels of the group with HbA1c  $> 9\%$  was lower in comparison with control group ( $p < 0.001$ ). Although adropin levels of the groups with HbA1c 7-9 and HbA1c  $< 7$  were lower, but without statistical significance ( $p = 0.330$ ,  $p = 0.607$  respectively). In diabetic patients we determined negative correlation between HbA1c and adropin levels ( $r = -0.377$ ,  $p < 0.05$ ).

As a result, in DM group, adropin levels were reduced with increasing levels of HbA1c.

**Keywords:** Diabetes mellitus, Adropin, HbA1c.

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>viii</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>ix</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Tanım	2
1.1.2. Epidemiyoloji	3
1.1.3. Diabetes Mellitus'un Tanısı	4
1.1.3.1. Glikolize Hemoglobin (HbA1c)	6
1.1.4. Diabetes Mellitus'un Sınıflaması	8
1.1.5. Tip 1 Diabetes Mellitus	11
1.1.6. Tip 2 Diabetes Mellitus	11
1.1.6.1. Tip 2 Diabetes Mellitus' un Patogenezi	13
1.1.8. Gestasyonel Diabetes Mellitus	15
1.1.9. Sekonder diyabet	15
1.1.10. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları	15
1.1.10.1. Akut komplikasyonlar	16
1.1.10.1.1. Diyabetik Ketoasidoz	16
1.1.10.1.2. Laktik Asidoz Koması	16
1.1.10.1.3. Hiperglisemik Hiperozmolar Nonketotik Koma (HHNK)	17
1.1.10.1.4. Hipoglisemi	17
1.1.10.2. Kronik Komplikasyonları	17
1.1.10.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar	18
1.1.10.2.1.1. Kardiyovasküler Komplikasyonlar	18
1.1.10.2.1.2. Periferik Arter Hastalığı	19

1.1.10.2.1.3. Serebrovasküler Hastalık	19
1.1.10.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar	19
1.1.10.2.2.1. Diyabetik Retinopati	20
1.1.10.2.2.2. Diyabetik Nöropati	20
1.1.10.2.2.3. Diyabetik Nefropati	21
1.1.11. Adropin	22
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>26</b>
2.1. İstatistiksel Analiz	27
<b>3. BULGULAR</b>	<b>28</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>34</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>39</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>51</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri	5
<b>Tablo 2.</b>	Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Bozulmuş Açlık Glukozu	6
<b>Tablo 3.</b>	A1C' yi %1 düşürmenin komplikasyon ve ölüm risklerini azaltma oranları	8
<b>Tablo 4.</b>	Diabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflaması	10
<b>Tablo 5.</b>	Çalışma gruplarında demografik özellikler ve rutin laboratuvar verileri	28
<b>Tablo 6.</b>	Kontrol, prediyabet ve DM olan grubun demografik özellikleri ve rutin laboratuvar verileri	29
<b>Tablo 7.</b>	Çalışma gruplarına ait adropin düzeyi ortalaması, standart sapması ve istatistiksel analiz sonucu	29
<b>Tablo 8.</b>	HbA1c düzeylerine göre serum adropin düzeyleri ve istatistiksel analiz sonucu	31
<b>Tablo 9.</b>	DM, prediyabet ve kontrol grubu arasında serum adropin düzeyi ve istatistiksel analiz sonucu	31
<b>Tablo 10.</b>	Diyabet yaşına göre serum adropin düzeyi ve istatistiksel analiz sonucu	31
<b>Tablo 11.</b>	DM tanısı olan hastalarda HT varlığına göre serum adropin düzeyleri ve istatistiksel analiz sonucu	32
<b>Tablo 12.</b>	DM tanısı olan hastalarda nöropati varlığına göre serum adropin düzeyleri ve istatistiksel analiz sonucu	32
<b>Tablo 13.</b>	DM olan hastaların aldıkları tedavi şekline göre serum adropin düzeyleri ve istatistiksel analiz sonucu	32
<b>Tablo 14.</b>	Çalışma gruplarında adropin ile değişken parametreler arasındaki korelasyon	33
<b>Tablo 15.</b>	Kontrol, prediyabet ve DM olan gruplarda adropin düzeyi ile değişken parametreler arasındaki korelasyon	33

## ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1.** HbA1c düzeyi ile serum adropin seviyesi arası ilişki

30

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ACE</b>	: Anjiotensin- converting enzyme
<b>ADA</b>	: American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Birliği)
<b>AKŞ</b>	: Açlık Kan Şekeri
<b>ARB</b>	: Anjiotensin receptor blockers
<b>ATP III</b>	: Adult Treatment Panel III
<b>BGT</b>	: Bozulmuş glukoz toleransı
<b>DCCT</b>	: Diabetes Control and Complications Trial
<b>DM</b>	:Diabetes Mellitus
<b>DN</b>	: Diyabetik nefropati
<b>DSÖ (WHO)</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>EASD</b>	: Avrupa Diyabet Çalışma Birliği
<b>ENHO</b>	: Enerji dengesi ile ilgili gen
<b>eNOS</b>	: Endotelyal nitrik oksit sentetaz
<b>GDM</b>	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
<b>GFR</b>	: Glomeruler filtration rate
<b>GIP</b>	: Gastrik inhibitör peptit
<b>GLP-1</b>	: Glukagon benzeri peptit-1
<b>HbA1c</b>	: Glikozile Hemoglobin
<b>HHNK</b>	: Hiperglisemik Hiperozmolar Nonketotik Koma
<b>IDF</b>	: Uluslararası Diyabet Fedarasyonu
<b>IFCC</b>	: Uluslararası Klinik Kimyacılar Federasyonu
<b>KVH</b>	: Kardiyovasküler hastalık
<b>MI</b>	: Miyokard infarktüsü
<b>MODY</b>	: Maturity Onset Diabetes of Young
<b>NCEP</b>	: National Cholesterol Education Program
<b>NHANES</b>	: National Health and Nutrition Examination Survey
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>SDBY</b>	: Son dönem böbrek yetmezliği
<b>TİA</b>	: Geçici iskemik atak
<b>TKŞ</b>	: Tokluk Kan Şekeri

**TURDEP** : Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması  
**VKI** : Vücut Kitle İndeksi

## 1. GİRİŞ

Günümüzde, diabetes mellitus (DM) ve onunla aynı risk faktörlerini paylaşan bulaşıcı olmayan, kronik hastalıklar önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Her yıl dünyada 8 ile 14 milyon insan diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve kronik solunum yolu hastalıkları gibi diğer kronik karmaşık hastalıklar nedeniyle kaybedilmektedir. Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde özellikle tip 2 diyabet prevalansı hızla yükselmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde, özellikle de bu ülkelerden gelişmiş ülkelere göç eden topluluklarda diyabet epidemisinde bahsedilmektedir (1). 2013 sonu itibarı ile tüm dünyadaki diyabet nüfusu 382 milyon iken bu sayının 2035 yılında 592 milyona ulaşması beklenmektedir (2). Bunun başlıca nedenleri nüfus artışı, yaşlanma ve kentleşmenin getirdiği yaşam tarzı değişimi sonucu obezite ve fiziksel inaktivitenin artmasıdır (3). Birçok ülkede ölüme neden olan hastalıklar içinde diyabet beşinci sırada yer almaktadır (4). Yetişkin diyabetik hastalarda, diyabetli olmayan kişilere oranla kardiyovasküler olay riski 2-4 kat daha yüksektir (5). Tüm dünyada son dönem böbrek yetmezliği, 65 yaş altı körlük ve travma dışı amputasyon olgularının en yaygın nedeni diyabettir (6). Komplikasyonların bireye ve topluma getirdiği maliyet çok fazladır (7). Çeşitli ülkelerde toplam sağlık hizmeti harcamalarının %3-12'sini diyabet giderleri oluşturmaktadır (8-10).

Adropin, ilk olarak 2008 yılında Kumar ve ark. (11) tarafından keşfedilmiş olan bir peptid hormondur.

Enerji dengesi ile ilgili gen (ENHO) kodu üzerinden kodlanmakta olup, ilk yapılan çalışmalarda karaciğer ve beyin dokusu tarafından üretildiği gösterilmiştir (11). Yaklaşık moleküler ağırlığı 7.927 Kda olup, 76 aminoasitten oluşmaktadır. Adropin başlıca insülin cevabı ve enerji dengesinin korunmasına katılmak için salınan peptid hormondur. Adropinin vücutta salınımı açlık ve beslenmeyle düzenlenmektedir. Kumar ve ark. (12) yapmış oldukları çalışmada, yağ içeriği yüksek beslenme durumlarında kan serum adropin düzeyinin artmış olduğunu göstermişlerdir. Bu alanda yapılan başka bir çalışmada ise, diyetle obezite oluşturulan farelerde adropin hormonunun fazla salınımı veya sistemik olarak tedavi amaçlı verilmesi insülin direncinde azalma ve glukoz toleransında iyileşme yaptığı ortaya konmuştur. Çelik ve ark. (13) bu alanda yapmış oldukları başka bir çalışmada

ise gestasyonel DM tanısı olan hasta grubu ile sağlıklı olan kontrol kadın grubunun serum adropin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, gestasyonel DM'si olan hasta grubunda kan serum adropin düzeyini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulmuşlardır. Fakat son yapılan bir çalışmada, Aydın ve ark. streptozine bağlı diyabet oluşturulan farelerde kan adropin seviyesini, diyabet olmayan farelere göre anlamlı bir şekilde yüksek bulmuşlardır (14). Bu sonuç bize yüksek adropin seviyesinin diyabet gelişiminde rolü olabileceğini gösterebileceği gibi diğer taraftan yüksek serum glukoz seviyesine ikincil adropin seviyesinin yükselmesi, kan glukoz seviyesini düşürmek amacı ile yükselmiş olabileceğininde düşündürmektedir.

Diabetes Mellitus, kronik sistemik bir hastalık olup, hem hasta hem de ülkeler için ciddi bir manevi ve maddi sorumluluklar getirmektedir. Diabetes Mellitus hastalığının patogenezinin daha iyi anlaşılması, yeni tanı, takip ve tedavi modellerinin geliştirilmesi bilim insanları için bir görev olmuştur. Adropin 2008 yılında keşfedilmiş bir peptid olup, glukoz ve lipid metabolizması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada amacımız, Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı alan hasta grupları ile kontrol grubu arasında kan glikolize hemoglobin (HbA1c) konsantrasyon değerlerine göre kan serum adropin düzeyi arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

## **1.1. Genel Bilgiler**

### **1.1.1. Tanım**

Diabetes Mellitus, insülin sekresyonunda ya da insülinin etkisinde veya her ikisindeki defektler sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar ile karakterize olan heterojen bir grup metabolizma bozukluğunu kapsar (15). Hastalığın ortak sonucu olan kan şekeri yüksekliği (hiperglisemi) kontrol altına alnamazsa zaman içinde diyabetin kronik komplikasyonları olarak kabul edilen retinopati, nefropati, periferik ve otonom nöropati gibi mikrovasküler düzeydeki problemlerden kaynaklanan sorunlara yol açar. Diyabetin varlığı, ayrıca diyabete özgü olmayan koroner kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalıkları gibi makrovasküler sorunların daha erken yaşlarda ortaya

çıkmasına ve daha agresif seyretmesine de neden olabilir. Böylece diyabet, hastaların yaşam kalitesini düşürdüğü gibi yaşam suresini de kısaltabilir.

### **1.1.2. Epidemiyoloji**

Diabetes mellitus, erişkin toplumda en yaygın görülen metabolizma hastalığıdır. Gelişmiş ülkelerde toplumun %5-10'u diyabetlidir (16).

Son 20 yılda tüm dünyada DM prevalansı dramatik olarak artmıştır (17). Populasyonlardaki büyüme, sağlıksız beslenme, obezite ve fiziksel inaktivite prevalanslarında artışlar, yaşlanma ve kentleşme nedeniyle diyabetli hasta sayısı hızla artmaktadır (18). 2013'li yıllarda tahmini 382 milyon olan diyabetli kişi sayısının 2035'lerde 582 milyona ulaşacağı bildirilmektedir (2). Tüm dünyada tanı konulan diyabet vakalarının %90-95'ini Tip 2 diyabet, %5-10'unu Tip 1 diyabet ve %2-3'ünü ise diğer diyabet formları oluşturmaktadır (19). Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) verilerine göre 20 yaş ve üzeri nüfusta 2002 yılında 18 milyon diyabetli bulunurken 2007 de 23,5 milyon Amerika' lıda diyabet saptanmıştır (20 ). 2013' de tüm IDF (Uluslararası Diyabet Fedarasyonu ) üyesi ülkelerdeki 20-79 yaşlarındaki erişkinlerin %8,3'ünde diyabet olduğu tahmin edilmektedir (2).

Türkiye'de DM prevalansı yıllar geçtikçe artış göstermektedir. Bu alanda ülkemizde 1997-1998 yıllarında ülke genelinde 270 köy ve 270 mahalle merkezinde gerçekleştirilen ve random olarak seçilmiş 20 yaş üstü 24788 kişiyi kapsayan 'Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP I)'nın sonuçlarına göre ülkemizde tip 2 diyabet prevelansı %7.2, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) prevelansı ise %6.7 bulunmuştur (21). Bu oranlara dayanarak 2007 yılı nüfus rakamlarına göre ülkemizde 2.85 milyonun üzerinde tip 2 diyabetli ve 2.6 milyon civarında BGT' linin yaşadığı hesaplanmaktadır. Çalışma, ülkemizde yaşayan diyabetlilerin %32'sinin hastalığının farkında olmadıklarını ortaya koymuştur.

Yapılan TURDEP-II çalışması' nın saha araştırması Ocak 2010 - Haziran 2010 tarihleri arasında 15 ilden 540 merkezde tamamlanmış ve çalışmaya rastgele seçilip davet edilen 20 yaş ve üzerinde 26.499 kişi katılmıştır. Bu çalışma, 1997-98 yıllarında yapılan TURDEP-I çalışmasının tekrarı niteliğinde planlanmış olup, aynı yöntem kullanılarak aynı merkezlerde gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın ilk

değerlendirmelerine göre; TURDEP-I' den itibaren geçen 12 yıllık süreçte erişkin nüfusumuzun yaş ortalaması 4 yıl artmıştır.

Yapılan TURDEP-II çalışmasına göre, Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13.7' ye ulaştığı görülmüştür. Daha önceki çalışmanın aksine, kentsel kesimde diyabet oranı biraz daha yüksek olmakla birlikte, TURDEP-II çalışmasına göre, kentsel ve kırsal diyabet sıklığı arasında çok anlamlı bir fark kalmamıştır. Bilinen diyabet ve yeni diyabet oranları birbirine yakındır (%55 ve %45). Diyabet sıklığı erkeklerde kadınlardan hafifçe daha düşük bulunmuş olup kadın ve erkekler arasında çok anlamlı bir fark görülmemiştir (21).

### **1.1.3. Diabetes Mellitus'un Tanısı**

Diabetes Mellitus'un yıllar içinde prevalansında hızlı bir artış olması üzerine bu alanda çok fazla çalışma yapılmaya başlanmıştır. Bu çalışmalar sonucunda DM'un etiyopatogenezi'nin daha iyi anlaşılması üzerine tanı ve sınıflama kriterleri üzerinde sürekli değişiklikler olmaya başlamıştır. Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde özellikle tip 2 diyabet prevalansı hızla yükselmektedir. DM tanısı kronik hipergliseminin gösterilmesine dayanır. Kan glukozunun diyabet için sınır kabul edilen düzeyi giderek aşağılara çekilmiştir. Diyabet tanısı hem klinik hem de biyokimyasal parametrelerin kullanılması ile konulmaktadır. Amerikan Ulusal Diyabet Veri Grubu ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) uzman komitelerince yapılan panellerde, yeniden gözden geçirilen ve uzlaşma sağlanan diyabet tanı ölçütleri yayınlanmıştır. Bu yeni ölçütler epidemiyolojik ve metabolik kanıtları yanılmaktadır. Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-II) ve Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme Çalışması-III (National Health and Nutrition Examination Survey-III (NHANES-III); diyabetli bireylerin %30-50'sinin henüz tanı konulmamış vakalar olduklarını göstermektedir (21, 22). Diyabetin kişiye ve topluma yükünü azaltmak için hastalığın olabildiğince erken dönemde tanınması ve uygun şekilde tedavi edilmesi şarttır. Bu amaçla, diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında son 15 yılda önemli değişiklikler yapılmıştır. 1997 yılında, Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamış ve hemen ardından 1999' da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri küçük revizyonlarla

kabul etmiştir. Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından 2006 yılı sonlarında yayınlanan raporda ise 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. Buna karşılık, ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) 2007 yılında yayınlanan son konsensus raporlarında ise 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır (23, 24). Daha öncede değinildiği gibi diyabet tanısı hem klinik hem de biyokimyasal parametrelerin kullanılması ile konulmaktadır. 2010 yılında diyabet tanısı için yeniden düzenlenen ADA'nın belirlediği kriterler Tablo 1 'de belirtilmiştir. 2010 yılında yayınlan diyabet tanı kriterleri içine daha önceden standardizasyon sorunu nedeni ile yer almayan HbA1c eklenmiştir; fakat ölçüm yönteminin güvenilir ve standartlara uygun olması koşulu getirilmiştir (25). ADA, EASD, IDF ve Uluslararası Klinik Kimyacılar Federasyonu (IFCC) temsilcilerinin oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi 2008 yılında yaptığı toplantı sonucunda, uluslararası standardizasyon kurallarına uyulması koşulu ile diyabet tanısı için HbA1c kesim noktasını %6,5 olarak belirlemiştir. Bununla beraber HbA1c 'nin her merkezde rutin olarak yapılamaması, teknik sorunları ve standardizasyonundaki eksikler ve maliyeti dikkate alındığında, testin tanı amaçlı kullanımının, pek çok toplumda olduğu gibi; ülkemiz içinde şu anda uygun olmadığı düşünülmektedir (26).

**Tablo 1.** Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri (26)

---

-Diyabet semptomlarıyla beraber, günün herhangi bir saatinde ve son yenen yemekten sonra geçen zaman dikkate alınmaksızın plazma glukozunun  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) olması. (Diyabet semptomları poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybıdır)

ya da

-Açlık plazma glukozunun  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) olması. (Açlık; kalori almaksızın geçen en az 8 en fazla 14 saat olarak tanımlanır)

ya da

-OGTT' de 2. saat plazma glukozunun  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) olması. (OGTT; WHO'nun tanımlandığı, 3 günlük yeterli karbonhidrat (150 gr/gün) alımından sonra, açlık durumunda suda çözünen 75 gr glukoz ile yapılmalıdır.)

ya da

-HbA1c değerinin  $\geq 6,5$  olması (bu test DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) tahlili ile standardize edilmiş ve NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) onaylı metodu kullanan laboratuvarlarda yapılmalıdır.)

---

Yukarıdaki kriterlerden biriyle tanı konulabilir, ancak daha sonraki bir gün yine bu kriterlerden biriyle tanı doğrulanmalıdır. Herhangi bir enfeksiyon, travma, miyokard enfarktüsü ve stres gibi akut gelişen durumlarda ortaya çıkan ağır hiperglisemi, DM tanısı için yeterli kabul edilmez. Bu yüzden, akut geçici durum düzeldikten sonra, doğrulayıcı testler yapılarak kesin tanıya gidilmelidir. Son yıllarda diyabet için risk grupları olan iki durum bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) artan düzeylerde vurgulanmaya başlanmıştır. Diyabet gelişimi için risk oluşturan bu iki grup günümüzde Pre-diyabet olarak adlandırılmaktadır (Tablo 2). Bunun nedeni epidemiyolojik kanıtların bu düşük düzeydeki karbonhidrat intoleransının bile makrovasküler komplikasyonlarla birlikteliğini ve sıklıkla diyabete ilerlediğini göstermesidir (25, 27).

**Tablo 2.** Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Bozulmuş Açlık Glukozu (26)

---

**Açlık plazma glukoz seviyesi;**

< 100 mg/dl (<5,6 mmol/l) = Normal glisemi

100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) = Bozulmuş açlık glukozu (BAG)

≥126 mg/dl (7,0 mmol/l) = Diabetes mellitus

---

**75 gr. OGTT' de 2. saat plazma glukoz seviyesi;**

< 140 mg/dl (<7,8 mmol/l) = Normal glisemi

140-199 mg/dl (7,8-11,1 mmol/l) = Bozulmuş glukoz toleransı (BGT)

≥200 mg/dl (11,1 mmol/l) = Diabetes mellitus

---

### 1.1.3. 1.Glikolize Hemoglobin (HbA1c)

Glikolize hemoglobin günümüzde, diyabetik hastalarda, glisemik kontrolün göstergesi olarak en fazla kullanılan testtir ve aynı zamanda diyabet komplikasyonlarının gelişme riskinin bir göstergesidir.

Normal yetişkin hemoglobini, %97 hemoglobin A (HbA<sub>0</sub>), ~ %2.5 HbA<sub>2</sub> ve ~%0.5 HbF'den oluşur. Hemoglobin de diğer birçok protein gibi enzimatik olmayan glikasyona uğrar. HbA<sub>1</sub>'in β-zincirinin N-terminal (valinin) amino grubuna glukoz bağlanması ile oluşan dayanıklı yapı [-(1-deoksifruktozil) hemoglobin] Uluslar arası Klinik Biyokimya Derneği (IFCC) tarafından HbA<sub>1c</sub> olarak tanımlanmıştır (28). HbA<sub>1c</sub> kandaki ana glikozile hemoglobindir ve HbA<sub>1</sub> 'in ~ %80'ni oluşturur. HbA<sub>1</sub> ise, normal yetişkin hemoglobinin (HbA<sub>1</sub>) karbohidrat (sadece glukoz değil) bağlanmış şekilleridir ve HbA<sub>1a</sub>, HbA<sub>1b</sub>, HbA<sub>1c</sub>'nin toplamından oluşur. HbA<sub>1c</sub> glukoz ve Hb'in eritrosit içerisinde kondansasyonu ile irreversibl ve yavaş olarak

oluşmaktadır. Plazmadaki glukoz eritrosit içersine hızlandırılmış difüzyonla girer. Buna göre eritrosit içersindeki HbA1c yüzdesi plazma glukozunun “kümülatif” ortalamasını yansıtır. Glikozillenmiş Hb parametresinin DM'nin tanısında, diyabetik hastaların kontrolünde ve DM komplikasyonlarının tanınmasında bir gösterge olması amacı ile çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu araştırmaların bulguları kanın glikozillenmiş hemoglobin değerinin saptanması ile diyabet tanısının konulamayacağını fakat diyabetiklerin metabolik durumlarının sağlıklı olarak kontrol edilebileceğini göstermektedir.

Kanın glikozillenmiş hemoglobin değerinin kan glukozunun kısa süreli değişimlerinden etkilenmediği ve kanın alınmasından önceki yaklaşık 2-3 aylık bir sürenin ortalama kan glukoz düzeyini yansıttığı kabul edilmektedir. Diyabetik hastalarda glikozillenmiş Hb değerinin yükselmesi ile eritrosit ve trombosit agregasyonunun arttığı, eritrosit deformabilitesi ve ömrünün azaldığı, lökosit adhezyonunun azaldığını, damar hastalıkları için risk faktörleri olarak bilinen kanın kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile kan basıncı değerlerinin yükseldiğini bildiren çalışmalar vardır. Ayrıca glikozillenmiş Hb düzeyi yüksek olan diyabetiklerde retinopati, kapiller bazal membranlarda kalınlaşma görüldüğü de bildirilmiştir (29).

Glikolize Hb eritrosit içersindeki Hb ve glikoz arasındaki nonenzimatik reaksiyon ile oluştuğu, glikozillenmiş Hb konsantrasyonunda eritrositlerin gelişim evresi ile plazmadaki glukoz seviyesine bağlı olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmektedir. Normoglisemik kişilerde Hb glikolizasyon hızının eritrosit yaşam süresine bağlı olduğu ve eritrosit yaşam süresinin tahmininde de HbA1c seviyelerinin kullanılabilirliği belirtilmektedir. HbA1c konsantrasyonları plazma glukoz seviyesi ile eritrosit yaşam süresini yansıtır. Yapılan çalışmalarda genç eritrositlerin olgun eritrositlerden daha düşük düzeyde glikozillenmiş Hb içerdikleri bu yüzden HbA1c yalnız diyabette daha önceki glukoz seviyesini tahmin etmek için kullanıldığı gibi anemilerde teşhis ve eritrosit yaşam süresini tesbit etmek amacıyla kullanılabilir (29).

Dünya sağlık örgütü erişkinlerde yılda 3-4 kez, ADA (American Diabet Association) stabil glisemik kontrolü olanlarda yılda en az 2 kez, tedavisi değişen veya glisemi hedefi sağlanamayanlarda yılda 4 kez HbA1c ölçülmesini önermiştir. ADA 2012 'de glisemik kontrol hedeflerinin belirlenmesinde hastanın kronolojik

yaşının ötesinde yaşam beklentisi de dikkate alınmalıdır önerisinde bulunmuştur (30).

Buna göre;

-Yaşam beklentisi > 15 yıl ve major komorbidite yok ise A1C ≤%6.5 (≤ 48 mmol/mol)

-Yaşam beklentisi 5-15 yıl ve orta komorbidite var ise A1C ≤%7.5 (≤ 58 mmol/mol)

-Yaşam < 5 yıl major komorbidite var ise A1C ≤%8.5 (≤ 69 mmol/mol) olarak hedeflenebilir. Gebelik planlayan diyabetli kadınlarda A1C hedefi pre-konsepsiyon döneminde ≤ % 6 (≤42 mmol/mol) olmalıdır.

Glikolize hemoglobin diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları ile ilişkili bulunmuştur. DCCT’de glisemik kontrolün altın standardı olarak glikolize hemoglobini kabul etti ve vasküler komplikasyonların azalmış riski için <%7 değerini uygun olarak kabul etti. Diyabetli ve diyabetsiz hastalarda HbA1c’nin artmış değerleri KKH ve stroke için bağımsız risk faktörü olarak kabul edildi (31, 32). Tip 1 diyabet ve tip 2 diyabetlilerde yapılan çalışmalar, özellikle mikrovasküler komplikasyonların gelişme riskinin glisemik kontrol derecesi ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Tablo 3).

**Tablo 3.** A1C’ yi %1 düşürmenin komplikasyon ve ölüm risklerini azaltma oranları

<b>Tip 1 Diyabet (DCCT) (31)</b>	<b>Tip 2 Diyabet (UKPDS) (33)</b>
Retinopati risk	Diyabete bağlı ölüm %25
Nefropati riski %24-44	Tüm nedenlere bağlı mortalite %7
Nöropati riski %30 azalır	Miyokard infarktüsü riski %18
	Mikrovasküler kompl. Riski %35 azalır

#### **1.1.4. Diabetes Mellitus’un Sınıflaması**

Diyabetin etiyolojisi ve patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla, hastalığın sınıflaması sürekli yenilenmektedir. Gerçi DM’nin tüm tiplerinde temel özellik hiperglisemi olmakla birlikte, hiperglisemiye neden olan fizyopatolojik mekanizmalar farklıdır. DM’ nin bazı formlarında mutlak insülin eksikliği veya bozuk insülin salgılanmasına neden olan genetik bir kusur varken, diğer bazı tiplerinde temel özellik insüline karşı bir direnç olmasıdır. Son yıllarda hiperglisemiye neden olan etiyolojiye göre sınıflama çalışmaları vardır. Tablo 4’te

DM'nin etiyolojik sınıflaması gösterilmiştir. Tip 1 DM geçmişte "insüline bağımlı diyabet", "juvenil diyabet", "çocukluk çağında başlayan diyabet" olarak da adlandırılan bu hastalıkta insülin yapımından sorumlu pankreas beta hücrelerinin çoğunlukla otoimmün kaynaklı harabiyetine bağlı olarak mutlak insülin eksikliği vardır. Bu hastalarda günlük enjeksiyonlarla insülin eksikliğini telafi edilmesi gereklidir. Tip 1 diyabet, bu hastalığa genetik yatkınlığı olan kişilerde genellikle enfeksiyon, stres veya travma gibi bir olay sonrasında tetiklenmektedir. Tip 2 DM geçmişte "insüline bağımlı olmayan diyabet", "erişkin diyabet" olarak da isimlendirilen hastalık, en yaygın görülen diyabet formudur. Tüm dünyada tanı konulan diyabet vakalarının %90'dan fazlasını tip 2 diyabet oluşturmaktadır (34).

2003 yılında tekrar gözden geçirilen diyabet uzman komite raporuna göre, diyabeti 4 klinik sınıfa ayırmıştır ( 25, 27, 35).

-Tip 1 DM (mutlak insülin eksikliğine yol açan, immün aracılıklı,  $\beta$ -hücre harabiyetine bağlı).

-Tip 2 DM (insülin direnciyle beraber, ilerleyici insülin sekresyon defektine bağlı).

-Diğer spesifik diyabet tipleri:  $\beta$ - hücre fonksiyonunda genetik defektler, insülin etkisinde genetik defektler, ekzokrin pankreas hastalıkları, endokrinopatiler, ilaç veya kimyasal maddelere bağlı enfeksiyonlar vb.

- Gestasyonel DM (GDM); gebelik sırasında tanısı konan diyabet.

**Tablo 4.** Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması (36)

---

**I. Tip 1 diyabet** (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan  $\beta$ -hücre yıkımı vardır.)  
A. İmmün aracılıklı  
B. İdyopatik

---

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

---

**III. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM)** (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet.)

---

**IV. Diğer spesifik diyabet tipleri**

---

<b><u>A. <math>\beta</math>-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</u></b>	<b><u>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</u></b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• 20. Kromozom , HNF-4<math>\alpha</math> (MODY1)</li><li>• 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)</li><li>• 12. Kromozom, HNF-1<math>\alpha</math> (MODY3)</li><li>• 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)</li><li>• 17. Kromozom, HNF-1<math>\beta</math> (MODY5)</li><li>• 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)</li><li>• Mitokondriyal DNA</li><li>• Neonatal diyabet (Örn. Kir6.2 mutasyonuna bağlı diyabet)</li><li>• Diğerleri</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Atipik anti-psikotikler</li><li>• Anti-viral ilaçlar</li><li>• <math>\beta</math>-adrenerjik agonistler</li><li>• Diazoksid</li><li>• Fenitoin</li><li>• Glukokortikoidler</li><li>• <math>\alpha</math>-İnterferon</li><li>• Nikotinik asit</li><li>• Pentamidin</li><li>• Proteaz inhibitörleri</li><li>• Tiyazid grubu diüretikler</li><li>• Tiroid hormonu</li><li>• Vacor</li><li>• Diğerleri</li></ul>
<b><u>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Leprechaunizm</li><li>• Lipoatrofik diyabet</li><li>• Rabson-Mendenhall sendr.</li><li>• Tip A insülin direnci</li><li>• Diğerleri</li></ul>	<b><u>F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Anti-insülin reseptör antikolları</li><li>• Stiff-man sendr.</li><li>• Diğerleri</li></ul>
<b><u>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fibrokalkülöz pankreatopati</li><li>• Hemokromatoz</li><li>• Kistik fibroz</li><li>• Neoplazi</li><li>• Pankreatit</li><li>• Travma/pankreatektomi</li><li>• Diğerleri</li></ul>	<b><u>G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (Monogenik diyabet formları)</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Alström sendr.</li><li>• Down sendr.</li><li>• Friedreich tipi ataksi</li><li>• Huntington korea</li><li>• Klinefelter sendr.</li><li>• Laurence-Moon-Biedl sendr.</li><li>• Miyotonik distrofi</li><li>• Porfiria</li><li>• Prader-Willi sendr.</li><li>• Turner sendr.</li><li>• Wolfram (DIDMOAD) sendr.</li><li>• Diğerleri</li></ul>
<b><u>D. Endokrinopatiler</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Akromegali</li><li>• Aldosteronoma</li><li>• Cushing sendr.</li><li>• Feokromositoma,</li><li>• Glukagonoma</li><li>• Hipertiroidi</li><li>• Somatostatinoma</li><li>• Diğerleri</li></ul>	<b><u>H: İnfeksiyonlar</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kongenital rubella, CMV, Koksaki B</li><li>• Diğerleri (adenovirüs, kabakulak)</li></ul>

---

### **1.1.5. Tip 1 Diabetes Mellitus**

Tip 1 diyabet insülin yapımından sorumlu pankreas beta hücrelerinin çoğunlukla otoimmün kaynaklı harabiyetine bağlı olarak oluşan mutlak insülin eksikliği ile giden kronik bir hastalıktır. Hastaların %90'ında otoimmün (Tip 1A), %10 kadarında nonotoimmün (Tip 1B) beta hücre yıkımı söz konusudur. Genellikle 30 yaşından önce başlar. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemde (20 yaş civarı) üç pik görülür. Ancak son 20 yıldır daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen 'Latent otoimmün diyabet' (LADA: Latent autoimmunediyabetes of adult) formunun, çocukluk çağı (<15 yaş altı) tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir. Tip 1 diyabet, tüm diyabetiklerin yaklaşık %7-10 kadarını oluşturmaktadır (37).

Tip 1 diyabet genetik, çevresel ve immünolojik etkenlerin sinerjistik etkileriyle pankreasın beta hücrelerinin hasarı sonucu meydana gelmektedir. Genetik olarak DM gelişme yatkınlığı olanların beta hücre kitlesi doğumda normaldir ama aylar-yıllar içinde, gelişen otoimmün yıkıma paralel olarak azalmaya başlar. Bu otoimmün olayın enfeksiyonlar veya başka çevresel faktörlerce tetiklendiği ve beta hücrelerine özgü moleküllerle sürdürüldüğü sanılmaktadır. Hastalığın çoğunda immünolojik belirteçler tetikleyici olaydan sonra ama klinik diyabetin başlangıcından önce ortaya çıkar. Tanı sırasında hastaların ağız kuruluğu, çok su içme, sık idrara çıkma, sürekli açlık hissi, kilo kaybı, bulanık görme, yorgunluk ve halsizlik gibi yakınmaları vardır. Bu yakınmalar çoğunlukla son birkaç gün ya da birkaç hafta içinde ortaya çıkar. Tip 1 DM'de tedavi olarak insülin tedavisi uygulanmaktadır.

### **1.1.6. Tip 2 Diabetes Mellitus**

Tip 2 diyabet, genetik ve çevresel etkenlere cevap olarak gelişen heterojen bir hastalıktır. Tip 2 DM temelinde insülin direnci ve insülin sekresyon anormalliği bulunması ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Yakınmalar tip 1 diyabete benzemekle birlikte daha hafiftir. Bu sebeple hastalık gerçek başlangıcından yıllar sonra (ortalama 5 yıl sonra) fark edilir, hatta bazen komplikasyonları nedeniyle tanı konabilir. Tip 2 diyabet genellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkar ve yaşlanma ile sıklığı artar (38). Tip 2 diyabette belirli risk faktörleri mevcuttur. İlk olarak tip 2 diyabet sıklığının yaşlanma ile paralel artış gösterdiği bilinmektedir. Diyabet-

yaşlanma ilişkisi toplumdaki kümülatif insidansı ve mortalite oranına bağlıdır. İkinci olarak monozigot ikizlerde tip 2 diyabetin %90' a varan çok yüksek oranda konkordans göstermesi, hastalığın gelişmesinde genetik faktörlerin önemli ölçüde rolü olduğunu düşündürmektedir (39). Bununla beraber, son yıllarda obezitenin çocukluk çağında da artması ile birlikte çocuk ve adolesan çağda da tip 2 diyabet görülmeye başlamıştır. Gelişmiş ülkelerde 15 yaş altında görülen diyabet vakalarının yarısına yakınının tip 2 diyabetli olduğu bildirilmektedir. Hastaların çoğu obezdir (40). Obezite, tip 2 diyabete sıklıkla eşlik eden bir metabolizma bozukluğu olmanın yanı sıra, kişide diyabet gelişeceğini belirleyen önemli bir risk faktörüdür (38). Obezitenin yanı sıra sedanter yaşam biçiminin de tip 2 diyabet gelişmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. ABD ve Avrupa'da yapılan çalışmalarda, düzenli egzersiz yapan kişilerde diyabet görülme sıklığının azaldığı tespit edilmiştir (41, 42).

Genetik faktörler tip 2 diyabet oluşumunda kuvvetle etkilidir. Tip 2 diyabetli hastaların 1. derece akrabalarında hastalık riski olmayanlara göre 5-10 kat daha yüksektir. Ancak mekanizması komplekstir ve tam aydınlatılamamıştır (43, 44). Pankreas beta hücresi ile kas ve yağ dokusu metabolizmasında yer alan molekülleri ilgilendiren genler, diabetes mellitusa aday oluşturabilecek genlerdir (45, 46).

Hastalığın oluşumunda birden fazla anormal gen polimorfizmi rol oynamaktadır. Ayrıca her biri genetik kontrol altında olan insülin sekresyonu ve sensitivitesi bozuklukları da görülebilmektedir. Beta hücresinde monogenetik defektlerle ilişkili diyabet formları arasında MODY (Maturity Onset Diabetes of Young) ve mitokondriyal diyabet yer almaktadır (47). Otozomal dominant geçişlidir. Hastalarda ve diğer aile bireylerinde de diyabet öyküsü vardır. Otoantikorlar negatiftir. Sıklıkla erken yaşta (genellikle 25 yaş öncesi) başlayan orta derecede hiperglisemi ile karakterizedir. İnsülin etkisinde ya hiç defekt yoktur ya da minimal defektler vardır. Bunun yanında insülin sekresyon bozukluğu mevcuttur. Mitokondriyal diyabette DNA nokta mutasyonları gösterilmiştir (48). Bunlarda insülin bağımlı olmayan diabetes mellitus yanında; sağırılık, myopati, tiroid disfonksiyonu, hiperkalsemi ve büyüme hormonu eksikliği bulunur (40, 49).

### 1.1.6.1. Tip 2 Diabetes Mellitus' un Patogenezi

Tip 2 diyabetin patogenezinde başlıca üç ana patofizyolojik olay ön plana çıkmaktadır (50). Bunlar insülin direnci, insülin sekresyonunda bozukluk ve hepatik glukoz üretiminde artış olarak söyleyebiliriz. İnsülin sekresyonunda bozukluğa neden olan en önemli durumlar ise lipotoksisite, glukoz toksisitesi ve inkretinlerdir.

**İnsülin Direnci:** İnsülin direnci, abdominal obezite ile birlikte metabolik sendromun altında yatan baskın risk faktörüdür (51). İnsülin karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek, hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi, periferik dokulara taşıyarak, glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere, okside olmasını sağlar. İnsülin direnci, insülinin glukozu hücre içine gönderme etkisinin azalması veya kaybolması olayıdır. Bu olay sonunda kanda artan glikoz, insülin salgılama mekanizmasını uyarır. Böylece hiperglisemi ve hiperinsülinemi birlikte oluşur. Bu özellik insülin direncinin en göze çarpan tablosudur. İnsülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki etkilerine karşı direnç oluşarak, karaciğer kaynaklı glukoz yapımı artar. Kas ve yağ dokusuna insülin aracılığıyla olan glukoz alımı azalır. Tüm bunların sonucunda hiperglisemi oluşur. Ortaya çıkan hiperglisemiyi kompanse etmek için pankreas beta hücrelerinde hiperplazi gelişir ve daha fazla insülin üretilip dolaşıma verilir. Bir süre sonra beta hücreleri özelliğini yitirmeye başlar ve diyabet gelişir (52).

**Lipotoksisite:** Günümüzde yağ dokusu artık bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Yağ dokusundan salınan birçok sitokin diyabet gelişiminde önemli bir role sahiptir. Diyabet gelişiminde visceral yağ dokusu artışının subkutan yağ dokusu artışından daha önemli bir role sahip olduğu görülmüştür (53). Yüksek düzeyde serbest yağ asitlerine maruz kalma sonucunda beta hücresinde trigliserid birikerek apoptozise yol açmaktadır. Yakın zamanda yağ asitlerinin, proinsulinin insüline çevrilmesinde rol alan PC1/3 ve PC2 endoproteazlarının posttranslasyonel işlemini azalttıkları bildirilmiştir. Sonuç olarak glukoz ve serbest yağ asitleri insülin salgılanmasını artırmakta fakat bir süre sonra uzun zincirli yağ açıl-CoA'yı artırarak down-regulasyona yol açmakta ve/veya Randle siklusu yolu ile insülin salgılanmasını inhibe etmektedir (54). Bu şekilde beta hücrelerinin artmış serbest yağ asitleri düzeylerine uzun süre maruz kalması olarak adlandırılan lipotoksisite insülin

salgı bozukluğunun önemli sebepleri arasında gösterilmektedir. Ve bunun sonucunda hiperglisemi daha da şiddetlenmektedir.

**İnkretinler:** İnkretinler, yemek sonrası dakikalar içerisinde enteroendokrin hücrelerden kana salgılanan bağırsak hormonlarıdır. Birçok fizyolojik rolleri olmasına karşın en önemlisi yemek sonrası pankreastan insülin salgılatmalarıdır. Bu salgılatıcı etki, inkretin etkisi olarak bilinir. Oral glukoz alımı sonrası pankreastan insülin salınımının %50'si bu insülinotropik etkinin katkısıyla olur (55). Şu ana kadar bilinen iki tane inkretin hormon bulunmaktadır. Bunlar gastrik inhibitör peptit (GIP) ve glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1)' dir. İnkretinler içinde diyabet patogenezinde önemli rolü olan GLP-1 dir. GLP-1 hem glikoz ile tetiklenmiş insülin sekresyonunu uyarır hem de insülin biyosentezini ve insülin geni ekspresyonunu artırır (56). GLP-1 aynı zamanda hem sağlıklı hem de diyabetik kişilerde tokluk hissini artırarak iştah azalmasına yol açar (57). Yapılan çalışmalarda diyabetik bireylerde GLP-1 düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (58). Bu nedenle GLP-1 agonistleri diyabet tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Fakat bu hormonun yarı ömrü dipeptidil peptidaz-4 (DPP-IV) enzimi ile yıkılmasıyla kısadır (59). Tüm bu bilgiler altında tip 2 diyabet tedavisinde DPP-4 inhibitörleri kullanılmaya başlanmıştır (60).

**Glukoz toksisitesi:** Hipergliseminin kendisi hem beta hücresi üzerine etki ederek insülin salgılanmasını baskılar hem de periferik dokularda insülinin kullanılmasını azaltır. Hipergliseminin beta hücresi üzerine olan bu olumsuz etkisine glukoz toksisitesi adı verilmektedir. Hiperglisemi durumunda sıkı metabolik kontrol ile (diyet, OAD ve insülin tedavisi ile) insülin salgılanmasının düzeldiğinin gözlenmesi hipergliseminin kendisinin insülin salgılanması üzerine baskılayıcı bir etkisinin olabileceğini düşündürmüştür (61).

**Hepatik glukoz üretiminde artış:** Diabetes mellitus patogenezinde üçüncü ana metabolik bozukluktur. Karaciğerde glukoz yapımı glukojenoliz veya glukoneogenez yoluylaadır. Hepatik glukoneogenezdeki artışın nedeni henüz kesin olarak bilinmemekle birlikte hiperglukagonemi ve laktat, alanin ve gliserol gibi glukoneojenik prekürsörlerin artışı söz konusudur. Sonuçta açlık hiperglisemisine neden olur. Hatta açlık hiperglisemisinin tamamının karaciğer glukoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Hepatik glukoneogenez artışının

diyabetiklerde primer defekt olduğunu gösteren pek az bulgu vardır. Bu faktörün sekonder olay olduğu ancak glukoz toksisitesini daha da artırdığı düşünülmektedir (61)

### **1.1.8. Gestasyonel Diabetes Mellitus**

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ilk defa gebelik sırasında tanı konan herhangi bir derecedeki glukoz intoleransıdır (62). Tanım, tedavi olarak insülin veya sadece diyet kullanılsa da veya gebelikten sonra durum devam etse bile geçerlidir. Gebelikten önce veya gebelikle eş zamanlı başlayan tanısı konmamış glukoz intoleransı bulunma olasılığı dışlanamaz. GDM, Amerika'da tüm gebeliklerin %4'ünü etkiler ve her yıl 135.000 vaka görülür (63). Gebelikte prevalansı çalışılan popülasyona göre %1-14 arasında değişir. GDM diyabetle komplike olan tüm gebeliklerin yaklaşık %90'ında görülür (64). Belirtileri genelde tip 2 diyabete benzer. Ancak gebelik sırasındaki rutin taramalar nedeniyle genellikle semptomlar farkedilmeden önce tanı konulur. GDM doğumdan sonra genellikle düzelir fakat sonraki gebeliklerde tekrarlama riski yüksektir. Ayrıca GDM öyküsü olan kadınların ileriki yaşamlarında tip 2 diyabetli olma riski %80'e kadar varmaktadır (65)

### **1.1.9. Sekonder diyabet**

Değişik hastalıklarla diyabetin birleştiği bir durumdur. Bunlar diyabetin nadir durumlarıdır (66). Bunlara örnek olarak pankreas harabiyeti, endokrin hastalıklar (Cushing sendromu, feokromasitoma, akromegali, bazı ilaç ve kimyasal maddeler (diüretikler, glukokortikoidler, oral kontraseptifler, antineoplastik ajanlar) ve bir takım genetik hastalıklar (kistik fibrozis, glikojen depo hastalıkları) gösterilebilir (67).

### **1.1.10. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları**

Diyabetli hastalarda, konvansiyonel hipoglisemik tedaviler akut metabolik komplikasyonları önlemesine rağmen metabolik homeostazi düzeltilmemektedir (68). Bu kusursuz olmayan tedavinin sonucu metabolik, hormonal ve fizyolojik farklılıkların değişik komplikasyonlarını içeren yeni bir ortam oluşmaktadır. Bunlar, diyabete maruz kalmayı belirleyen hiperinsülinemi, hiperglisemi, hiperlipidemi, kan basıncı anormallikleri ve glikolizasyon ürünlerinin formasyonunu içerir (69). Kronik

hipergliseminin bir sonucu olarak gözler, böbrekler ve kalpte ciddi komplikasyonlara yol açan morfolojik değişiklikler ve fonksiyonel farklılıklar gelişir. Diyabet, tüm sistemleri etkileyen, komplikasyonları oldukça yaygın olan kronik bir hastalıktır (70, 71). DM'nin komplikasyonları akut ve kronik olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Akut metabolik komplikasyonları arasında; Diyabetik ketoasidoz, hiperozmolar nonketotik diyabetik koma, laktik asidoz koması, hipoglisemi ve hipoglisemi koması sayılabilir. DM'un kronik komplikasyonları mikrovasküler komplikasyonlar (nefropati, nöropati, retinopati) ve makrovasküler komplikasyonlar (ateroskleroz ve sekelleri, miyokard infarktüsü, felç, gangren) olmak üzere iki ana alt başlık altında toplanmaktadır. Patogenezinde hem mikro hem de makrovasküler hastalığın bulunduğu diyabetik ayak, bu komplikasyonların en önemli morbidite nedenidir (72). Diyabette kronik komplikasyonların görülme sıklığını genetik yatkınlık, hastalığın süresi ve kontrol düzeyinin etkilediği bildirilmektedir (70).

#### **1.1.10.1. Akut komplikasyonlar**

##### **1.1.10.1.1. Diyabetik Ketoasidoz**

Ketoasidoz koması, hayatı tehdit eden acil bir tablo olup mortalite hızı yaklaşık %2'tir (73). İnsülin ile insülin karşıtı hormonlar arasında dengenin insülin aleyhine bozulması sonucu oluşan ve ketoasidoz, hipovolemi, dehidratasyon semptom ve bulguları ile kendini gösteren, normalden tam komaya kadar varabilen şuur bulanıklıklarına sebep olabilen akut ve ağır bir metabolik komplikasyondur. Öncelikle tip 1 diyabetik hastalarda ortaya çıkarsa da bazı özel durumlarda (enfeksiyon, travma, ameliyat vs.) tip 2 diyabetiklerde de görülmektedir.

##### **1.1.10.1.2. Laktik Asidoz Koması**

Serum laktat ve hidrojen iyonlarının artmasına bağlı gelişen metabolik asidoz tablosudur. Diyabetik ketoasidozda vakaların yaklaşık %10-15'inde kan laktat düzeyi 5 mmol/l'yi aşabilmektedir. Genellikle ağır doku hipoksisi olan vakalarda ortaya çıkar. Bazan biguanid türevi ilaçlar, salisilat, sodyum nitroprussid, etanol kullanımında laktik asidoza yol açabilir. Laktik asidoz ciddi bir durum olup, vakaların yaklaşık yarısından fazlası mortalite ile sonlanmaktadır (74).

### **1.1.10.1.3. Hiperglisemik Hiperozmolar Nonketotik Koma (HHNK)**

Ketoasidoz olmaksızın ileri derecede hiperglisemi, hiperozmolarite, dehidratasyon ve mental değişiklikler ile karakterize, mortalite oranı yüksek ve genelde ileri yaşı grubunda görülen bir komplikasyondur (75, 76). Bu vakalarda minimal de olsa bir endojen insülin rezervinin varlığı lipolizi engeller ve ketoz gelişmez. Tedavisi, komaya yol açan sebeplerin düzeltilmesi ve sıvı açığının yerine konulmasıdır (75).

### **1.1.10.1.4. Hipoglisemi:**

Diyabetin akut komplikasyonlarından en sık görüleni hipoglisemidir. Diyabetiklerde hipoglisemi hemen daima tedavinin bir yan etkisi olarak ortaya çıkmaktadır. Hipoglisemi, insülin kullanan diyabetiklerde daha sık görülürken, sülfonilüre kullananlarda daha nadir olarak ortaya çıkmaktadır. Hipoglisemi masum bir komplikasyon olmayıp kalıcı nörolojik sekellere sebep olabilir. Trombosit agregasyonunu arttırarak diyabetin vasküler komplikasyonlarını daha da ağırlaştırabilir. Tekrarlayan hipoglisemiler gerçek glisemi kontrolünün sağlanmasını önlemektedir (77).

### **1.1.10.2. Kronik Komplikasyonları**

Son yıllarda hızla artarak global bir halk sağlığı sorunu haline gelen diyabetin klinik önemi zaman içinde ortaya çıkan kronik komplikasyonlarla ilgilidir. Günümüzde son dönem böbrek yetmezliğinin, erişkin körlüğünün, nontravmatik alt ekstremite amputasyonunun en sık nedeni diyabettir. Ayrıca diyabette kardiyovasküler hastalık (KVH) riski de 2-4 kat artmıştır. Tip 2 diyabetiklerde başlıca ölüm nedeni kardiyovasküler komplikasyonlardır. Birçok çalışmaya göre komplikasyonlar tanıyı izleyen ilk yıllarda ortaya çıkmakta veya tanı konulduğunda etkilenmiş oldukları görülebilmektedir. Diyabetin kronik komplikasyonlarının gelişmesinde asıl nedenin hiperglisemi olduğu bilinmesine rağmen, kan yağlarının niteliği ve yoğunluğu, endotel ve intima değişiklikleri, hiperkoagülabilitate, hiperhomosisteinemi, inflamasyon, oksidatif stres, arteroskleroz gelişiminde hızlanma, obezite ve fiziksel aktivite eksikliği, hiperinsülinemi ve insülin direnci, protein glukasyonu, sigara gibi faktörler de rol oynamaktadır. Kronik

komplasyonların gelişmesinde, özellikle mikroanjiopatide genetik faktörlerin de rol oynadığı bildirilmektedir (78-80).

Diabetes Control and Complications Trial çalışmasının sonuçları ve deneysel çalışmalar iyi bir glukoz kontrolünün diyabetin komplasyonlarını azaltıcı etkisinin olduğunu göstermiştir (81). Diyabetlilerin mortalite ve morbidite artışının asıl nedeni kardiyovasküler hastalıktır. Tip 2 diyabetlilerin çoğuna eşlik eden obezite, insülin direnci, HT, HL, koagülasyon bozuklukları riskin artmasında rol oynamaktadır (82).

### **1.1.10.2.1. Makrovasküler Komplasyonlar**

#### **1.1.10.2.1.1. Kardiyovasküler Komplasyonlar**

DM ateroskleroz için bir risk faktörüdür. Diyabetin makrovasküler komplasyonları esas olarak ilerlemiş ateroskleroza sekonder olarak meydana gelirler. Tip 2 diyabetli hastalarda makrovasküler komplasyonlar, mortalite ve morbiditenin majör kısmını oluşturmaktadır (83). Diyabetin en sık görülen kronik komplasyonu, aterosklerotik kalp hastalığıdır (84). Tip 2 diyabetik hastalarda, genel popülasyona oranla kardiyovasküler hastalık risk oranı 2-4 kat artmıştır (85). Diyabette koroner arter hastalığı birden çok damar hastalığı şeklinde olup, distal damarların tutulumu daha fazladır. Diyabetiklerde miyokard enfarktüsü genellikle komplasyonlu seyreder, kalp yetmezliği çok siktir. Ayrıca, kan glukozunun kontrolünü bozarak, ketotik ve nonketotik hiperosmolar komaların da öncüsü olabilir. Diyabetli hastalarda akut koroner sendroma eşlik eden belirti ve bulgular hafif veya atipik olabilir. Bunun olası nedeni, zemindeki otonom ve duysal nöropatilerdir. Bu nedenle, diyabetli hastalarda sessiz miyokard iskemisi ve miyokard enfarktüsü sıklığı yüksektir (86). Diyabete bağlı nöropatilerin kardiyovasküler sistemi etkilemesi sonucunda ise, senkop, aritmiler, ani ölüm ve perioperatif risk artışı gibi durumlar oluşabilmektedir (87). Miyokard infarktüsü (MI) insidansı, felç riski ve periferik hastalık gelişme riski diyabete bağlı olarak iki kat artmıştır (88). MI gelişme riski diyabetik hastalarda her yaşta artmıştır. Bu nedenle National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP, ATP III) diyabeti kardiyovasküler risk faktörleri içerisinde koroner arter hastalığı eşdeğeri kabul etmiştir (89).

#### **1.1.10.2.1.2. Periferik Arter Hastalığı**

Periferik arter hastalığı, sıklıkla alt ekstremiteleri tutan, ülserasyon ve/veya gangrene neden olan ve amputasyonla sonuçlanabilen bir durumdur. Diyabetli hastalarda periferik arter hastalığının varlığı, mortaliteyi arttırabilmektedir (90). Görülme riski normal popülasyona göre 2–5 kat artmıştır. Framingham çalışmasında ise, diyabetiklerde ayak nabızlarının yokluğu normal popülasyona göre % 50 daha fazla bulunmuştur. Diyabete bağlı periferik arter hastalığında ateroskleroz multisegmental, bilateral ve distaldir. Daha çok popliteal, tibial ve peroneal arterlerde yoğunlaşmaktadır (91).

#### **1.1.10.2.1.3. Serebrovasküler Hastalık**

Yıllardan beri inmenin diyabetik hastalarda, koroner kalp hastalığından sonra en sık ölüm nedeni olduğu bilinmektedir. Birçok epidemiyolojik çalışma diyabeti, inme için risk faktörü olarak belirlemiştir. Diyabetli hastalarda inme riskini arttıran nedenler şöyle özetlenebilir; Hipertansiyon, erkek cinsiyet, ileri yaş, sigara içimi, kötü glisemik kontrol, dislipidemi, obezite, mikroanjiopatiler ve diğer makroanjiopatiler. Diyabet hem geçici iskemik atak (TİA) hem de inme riskini arttırmaktadır. Diyabetin serebrovasküler sistemin üzerindeki diğer bir olumsuz etkisi de, beyinde lakün sıklığı ve sayısını arttırmasıdır. Lakünler, genellikle kaviteleşen, küçük infarkt alanlarıdır. İki ayrı patolojik çalışma, lakünlerin diyabetik hastalarda en az iki kat daha sık oluştuğunu ortaya çıkarmıştır (92).

#### **1.1.10.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar**

Diyabette mikrovasküler sistemde hem yapısal, hem de fonksiyonel değişiklikler meydana gelir (93). Fonksiyonel değişiklikler kan akımında artış, intravasküler basıncın yükselmesi ve vasküler geçirgenliğin artışı şeklinde iken, en önemli yapısal değişiklik bazal membran kalınlaşmasıdır. Özellikle genetik yatkınlığı olan bireylerde diyabetin süresi uzadıkça büyük ve küçük bütün kan damarları bozulur (94).

### **1.1.10.2.2.1. Diyabetik Retinopati**

Diyabetik retinopati retinanın prekapiller arteriollerini, kapillerini ve venüllerini tutan bir mikroanjiopati durumudur (95, 96). Gelişmiş ülkelerde, 20-74 yaşları arasındaki yetişkinlerde, yeni oluşan körlüklerin en önemli nedeni diyabetik retinopatidir. Hastalığın ilk iki dekatında, tip 1 diyabetiklerin hemen hepsinde, tip 2 diyabetiklerin de %60'dan fazlasında retinopati vardır. Diyabetlilerin tümünde retinopati gelişmez. Diyabetik populasyonun yaklaşık %25'inin diyabetik retinopatinin çeşitli formlarına sahip olduğu, bunların %5'inin ise proliferatif retinopati denilen en şiddetli devrede olduğu bildirilmektedir (97). 30 yaşından önce diyabet tanısı almış bir kişide tanıdan 10 yıl sonra retinopati görülme oranı %50 iken, 30 yıl sonra bu oran %90'dır (96). Kötü kan şekeri kontrolü, diyabet süresi, puberte, gebelik, hipertansiyon, kötü lipid profili ve anemi retinopatinin gelişmesini hızlandıran risk faktörleridir. Retinopatinin görülme sıklığı hastalığın süresine bağlıdır (95, 96, 98). Başlıca nonproliferatif ve proliferatif retinopati olarak sınıflandırılabilir.

1. Non proliferatif (back-ground) retinopati: Mikroanevrizmalar, nokta ve mum alevi kanamaları, retinal ven dilatasyonu, sert (yağ ve protein içeren sıvı sızması) ve yumuşak (mikroenfarkt) eksüdalar görülür. Tip 2 diyabet hastalarında görme bozukluğunun en sık nedenidir.

2. Proliferatif retinopati: Neovaskülarizasyon ve fibroz doku oluşumu, vitreus içine kanama ve retina dekolmanı olana kadar görme normaldir. Tip 1 Diyabet hastalarında 7-10 yılda gelişir. Tedavi lazer fotokoagülasyondur.

Tip 2 diyabetlilerde tanıda retinopati taraması yapılmalı, başlangıçta retinopatisi olmayan ya da minimal retinopatisi bulunan hastalarda yılda bir, ileri evre hastalarda 3-6 ayda bir kontrol yapılmalıdır (36 ).

### **1.1.10.2.2.2. Diyabetik Nöropati**

Diyabetik nöropati, hastanın yaşam kalitesini etkileyen önemli sağlık problemlerindendir. En önemli sorun nöropatinin belirlenmesi ve tedavi süresidir. Diyabetik nöropati prevalansı %10-90 arasında değişmekte olup, insidansı ise yaklaşık olarak yılda %2 olarak bildirilmektedir (99, 100). Nöropatinin prevelansında ve gelişiminde bir çok faktör etkilidir. Bunlar diyabet süresi, A1c düzeyi, sigara ve

erkek cinsiyetidir (101, 102 ). Periferik ve otonomik nöropati DM'nin en sık görülen komplikasyonlarından (103). Diyabetik nöropati oluşmasında; biyokimyasal, hemodinamik değişiklikler ve genetik yatkınlığında rolü olduğundan bahsedilmektedir. Diyabetik nöropatinin etiyopatogenezinde otoimmunitenin de yer aldığı düşünülmektedir. Ayrıca alkol ve sigara kullanımının nöropati riskini arttırdığını gösteren çok merkezli çalışmalar mevcuttur (104). DM'de artmış oksidatif stres, oluşan hidroksil radikalleri aracılığı ile endotel hücrelere direkt toksik etki gösterir ve bu da kan-nöron bariyerinin bozulmasına neden olur. Mikrovasküler iskemi veya hipoksi progresif nöron hasarı ve kaybına sebep olur.

Diyabetik nöropati proksimal veya distal sinirleri, duysal, motor ve otonom sinirleri farklı şekillerde etkileyerek oldukça heterojen bir klinik tablo oluşturur. Kalın liflerin (A $\alpha$  ve A $\beta$ ) etkilenmesi sonucunda güçsüzlük, ataksi, tendon reflekslerinde azalma ile vibrasyon ve pozisyon duyusunda azalma oluşur. İnce liflerin (C-lif ve A $\delta$ ) etkilenmesi sonucunda dizestezi, hiperestezi, ısı duyusunda azalma ve otonom fonksiyon bozuklukları gelişir (105).

Tip 1 diyabetlilerde tanıdan 5 yıl sonra, Tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan itibaren başlamak suretiyle her yıl nöropati taraması yapılması önerilmektedir (36).

Normogliseminin sağlanması diyabetik nöropatinin hangi formu veya devresi olursa olsun tedavinin ilk basamağı olarak kabul edilmektedir. Diyabetik nöropatinin tedavisinde aldoz redüktaz inhibitörleri, gama-linoleik asit, alfa lipoik asit ve vazodilatörler kullanılabilir. Nöropatik ağrı tedavisinde ise trisiklik antidepressanlar, selektif serotonin reuptake inhibitörleri, karbamazepin, gabapentin, tramadol, meksiletin, lidokain ve topikal kapseisin kullanılabilir.

#### **1.1.10.2.2.3. Diyabetik Nefropati**

Son dönem böbrek yetmezliği'nin (SDBY) en önde gelen nedeni olan diyabetik nefropati (DN) "sessiz epidemiy" olarak adlandırılmaktadır. ABD'de yeni SDBY olgularının yaklaşık %40'undan DN sorumludur. DM hastalarındaki SDBY sıklığı giderek artmaktadır.

DN patogenezinden hemodinamik faktörler, metabolik faktörler, stres ve renal hipertrofi sorumlu tutulmaktadır. DN sürecinde mekanik yüklenme, proteinüri,

hiperglisemi, glikozillenmiş proteinler, sitokinler, hormonlar, kemokinler, adezyon molekülleri rol alırlar (106).

Diyabetik nefropatinin en erken bulgusu GFR (glomeruler filtration rate) artışıdır. GFR normale dönerken glomerüler bazal membran kalınlaşması, glomerüler hipertrofi ve mezanjiyal volüm genişlemesi olur. Tanıdan yaklaşık 5 yıl sonra GFR düşmeye başlar ve bu dönemi mikroalbuminüri izler (106). Tip 1 diyabetiklerde tip 2 diyabetiklere göre daha sık renal yetmezlik gelişir. 20 yıllık diyabeti takiben, tip 1 diyabetiklerin %50, tip 2 diyabetiklerin %15-20'sinde son dönem böbrek yetmezliği gelir. Fakat tip 2 diyabetin daha yaygın olması nedeni ile son dönem böbrek yetmezliği tip 2 diyabetiklerde daha fazla görülür (107, 108).

Diyabetik böbrek hastalığı albuminüri, azalmış böbrek fonksiyonları ve hipertansiyon ile karakterizedir. Böbrek patolojisi tip 1 ve tip 2 diyabette benzer olmakla beraber; tip 2 diyabetiklerde hipertansiyon ve vasküler hastalık böbrek hastalığı gelişmeden önce başlayabilir. Diyabetik böbrek hastalığı olanların çoğu hipertansiftir. Kan basıncının yüksek seyretmesi diyabetik böbrek hastalığının progresyonunu artırır. Birden fazla antihipertansif ilaç hedef kan basıncı değerlerinin sağlanması için sıklıkla gereklidir. Anjiotensin- converting enzyime (ACE) inhibitörleri ve anjiotensin receptor blockers (ARB) diyabete bağlı mikroalbuminüri ile böbrek hastalığının progresyonunu yavaşlatmada etkilidir (109). Diyabetik nefropatili hastalara diyetdeki protein içeriğinin 0.8 g/kg/gün düzeyinde kısıtlandığında GFR hızı yavaşlamakta ve idrarla atılan albumin miktarı azalmaktadır. Hastalarda hedef kan basıncının 130/80 mmHg'nın altına çekilmesi hedeflenmelidir (110). Hastaların metabolik kontrollerinin kötü olması nefropati progresyonunu arttırmaktadır (111).

### **1.1.11. Adropin**

Adropin, ilk olarak 2008 yılında Kumar ve ark. tarafından keşfedilmiş olan bir peptid hormondur. Yaklaşık moleküler ağırlığı 7.927 Kda olup, 76 aminoasitten oluşmaktadır. Enerji dengesi ile ilgili gen (ENHO) kodu üzerinden kodlanmakta olup, ilk yapılan çalışmalarda karaciğer ve beyin dokusu tarafından üretildiği gösterilmiştir (11). Daha sonra yapılan çalışmalarda ise pankreas, kalp, böbrek ve serebellum dokusundan da üretildiği ve en fazla pankreas dokusundan salındığı

gösterilmiştir (14). Başka bir çalışmada, diyabetik farelerin böbrek dokusunda adropinin immünohistokimyasal olarak artmış olduğu ve proksimal epitel dokusundan salınımının arttığı gösterilmiştir (112). Adropin başlıca insülin cevabı ve enerji dengesinin korunmasına katılmak için salınan peptid hormondur. Adropin'in vücutta salınımı açlık ve beslenmeyle düzenlenmektedir (11).

Kumar ve ark. (11) yapmış oldukları hayvan deneyi çalışmalarında, karbonhidrat içeriği yüksek-yağ içeriği düşük besinlerle beslenen fareler ile yağ içeriği yüksek-karbonhidrat içeriği düşük besinlerle beslenen farelerin serum adropin düzeyleri açısından ciddi düzeyde anlamlı fark bulunmuştur. Yağ içeriği yüksek beslenme durumlarında kan serum adropin düzeyinin artmış olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca yapılan bu çalışmada yağ içeriği yüksek olan besinlerle beslenen farelerin karaciğer dokusu incelendiğinde, adropin hormonunu kodlayan ENHO gen düzeyinde aşırı artış olduğunu göstermişlerdir. ENHO gen düzeyinde aşırı artış olması sonucunda adropin hormonunun karaciğer organında lipogenez metabolizmasında rolü olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca farelerde transgenik olarak aşırı üretilen adropin molekülünün hücresel düzeyde karaciğer ve yağ dokusunda lipogenezde rol oynayan diğer genlerin düşük seviyede ortaya çıkmasına yol açtığı gösterilmiştir. Başka bir yapmış oldukları çalışmada adropin hormonunun eksikliğinin, artmış yağ dokusu ve insülin direnciyle ilişkisini bulmuşlardır. Ve bu çalışma sonucunda adropin molekülünün glukoz metabolizması, insülin direnci, dislipidemi ve metabolik sendromla ilişkili olabileceği kanıtına varmışlardır (12).

Bu molekülünün tanımlanmasından sonra yapılan başka bir insan çalışmasında, obez olan kişilerde obez olmayan kişilere göre serum adropin seviyesinin düşük olduğunu göstermişlerdir (113). Bu alanda yapılmış olan diğer bir çalışmada ise, diyetle ilgili obez oluşturulan farelerde adropin hormonunun fazla salınımı veya sistemik olarak tedavi amaçlı verilmesi insülin direncinde azalma ve glukoz toleransında iyileşme yaptığı ortaya konmuştur (12). Adropinin insülin direnci ve obezite ile ilişkisi kanıtlandıktan sonra bu alanda birçok klinik çalışma yapılmaya başlanmıştır.

Çelik ve ark. (13)'ün yapmış oldukları başka bir çalışmada ise gestasyonel DM tanısı olan hasta grubu ile sağlıklı olan kontrol kadın grubunun serum adropin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada gestasyonel DM'si olan hasta grubunda

kan serum adropin düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulundu. Ayrıca GDM olan grupta maternal yüksek açlık glukoz seviyesinin düşük adropin seviyesi ile birlikte olduğu görülmüştür. Bu çalışma sonucunda düşük adropin seviyesinin GDM patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür.

Fakat Aydın ve ark. (14)'nin yapmış oldukları çalışmada, streptozine bağlı diyabet oluşturulan farelerde kan adropin seviyesi, diyabet olmayan farelere göre anlamlı bir şekilde yüksek bulundu. Bu sonuç bize yüksek adropin seviyesinin diyabet gelişiminde rolü olabileceğini gösterebileceği gibi diğer taraftan yüksek serum glukoz seviyesine ikincil adropin seviyesinin yükselmesi, kan glukoz seviyesini düşürmek amacı ile yükselmiş olabileceğininide düşündürmektedir.

Başka bir çalışmada ise Wu ve ark. (114) diyabeti olan ve olmayan hastalarda koroner ateroskleroz ile serum adropin düzeyi arasında ilişkiye bakmışlar ve tüm hastalarda, koroner ateroskleroz skoru yükseldikçe serum adropin seviyesinin düştüğünü göstermişlerdir. Düşük adropin seviyesinin koroner aterosklerozun ilerlemesi ve kardiyovasküler olay artışı ile ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada diyabetik hastalarda HbA1c düzeyi ile adropin arasındaki ilişkiye bakılmış ve HbA1c<7 olan hasta grubunda adropin seviyesi daha yüksek bulundu ve diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre adropin seviyesinin daha düşük olduğu gösterildi. Ve bu sonuç, adropin düşüklüğünün diyabet patogenezinde rol alabileceğini düşündürmektedir (114).

Daha sonra yapılan çalışmalarda, adropin molekülünün endotel fonksiyonunda koruyucu ve düzenleyici rolü olduğu gösterilmiştir. Adropin molekülü, damar duvarı endotelinde vasküler endotelial büyüme faktörü reseptör-2 ve fosfatidil inositol-3-fosfat kinaz yolunu aktive edip, endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) aktivitesini arttırarak nitrik oksit (NO) salınımını arttırmakta olup indirekt etki ile damar duvarında vazodilatasyon yapmaktadır. Lovren ve ark. (115) yapmış oldukları hayvan deneyi çalışmasında, iskemik dokuya sentetik adropin peptidi vererek, adropinin reperfüzyon yaparak iskemik dokuda iyileşme yaptığını gösterildi. Topuz ve ark. (116) yapmış oldukları klinik çalışmada, akım aracılı dilatasyon tekniği ile belirledikleri endotel disfonksiyonu olan diyabetik hastalarda serum adropin seviyesi endotel disfonksiyonu olmayan diyabetik hastalara göre anlamlı düşük bulundu. Ve bu çalışma sonuçları ile adropinin kardiyovasküler

patolojiler ile ilişkili olabileceği düşünöldü. Kardiyak sendrom X efor ile oluşun göğüs ağrısı, pozitif egzersiz test ve normal koroner anjiyogram ile karakterize bir sendromdur (117). Çelik ve ark. (118) yapmış oldukları çalışma ile Kardiyak Sendrom X'li hastalarda serum adropin seviyesini düşük bulmuşlardır. Bu çalışmanın aksine, Lian ve ark. (119) yapmış oldukları çalışmada, kalp yetmezliğı olgularında serum adropin seviyesi yüksek bulundu. Ve bu yapılan çalışma sonuçları ile kardiyovasküler hastalık ile adropin arasında bir ilişki olabileceğı düşünölmektedir.

Sonuç olarak; yapılan birçok çalışma ile adropinin insölin direnci ve obezite ilişkisi kanıtlanmış olup, diyabetin etiyopatogenezinde rol alabileceğı ve komplikasyonlarla ilişkili olabileceğı düşünölmektedir.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'ndan 02.08.2013 tarih ve 0208 sayılı kararla onay alındı.

Bu çalışma kapsamında kullanılan adropin kiti, tarafımda temin edilmiş olup; bu amaçla herhangi bir kurum veya kuruluştan destek alınmadı.

Çalışmaya Mayıs 2013- Ekim 2013 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran yaşları 30 ile 80 arasında değişen Tip 2 DM' li HbA1c düzeyi 7'den düşük olan 20 hasta, Tip 2 DM' li HbA1c düzeyi 7-9 arası olan 20 hasta, Tip 2 DM'li HbA1c düzeyi 9'dan yüksek olan 20 hasta, bozulmuş açlık glukozu (IFG) ve/veya bozulmuş glukoz toleransı (IGT) olan prediyabetik 20 birey ile herhangi bir hastalığı olmayan 20 sağlıklı kontrol birey alındı. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar bilgilendirildi ve hastalara onam belgesi düzenlendi. Çalışmaya alınan tüm katılımcıların öyküleri alındı, sistemik fizik bakıları yapıldı. Hasta gruplarında, hastaların almakta olduğu ilaçlar belirlendi. Tüm katılımcıların, VKİ'leri [ $VKİ = \text{Ağırlık (kg) / Boy (m)}^2$ ] hesaplandı. Ciddi kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı ve akut enfeksiyöz hastalığı olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan hastaların adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, tanı tarihi, kullanmakta olduğu ilaçlar, tetkik sonuçları analiz edilmek üzere çalışma formlarına kaydedildi. Hasta gruplarına ait diğer klinik özellikler ve biyokimyasal parametreler (tam kan sayımı, AKŞ, TKŞ, HbA1c AST, ALT, üre, kreatinin, LDL, HDL, TG), varsa aldıkları ilaç tedavileri de rutin başvuruları sırasında eş zamanlı hasta dosyalarından kayıt altına alınarak değerlendirildi. Kontrol grubunda diyabet öyküsü olmadığı için TKŞ ölçüm şartı aranmadı.

Çalışma gruplarından rutin başvuruları sırasında bir defaya mahsus olmak üzere 8-10 saat açlığı takiben adropin düzeylerini çalışmak üzere antekübital venden 5 ml kan örneği alındı. Kan örnekleri için düz biyokimya tüpü kullanıldı. Biyokimya tüpüne alınan kanlar 45 dakika bekletildikten sonra 3500-4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar 2 mm'lik eppendorf tüplerinde Adropin düzeyleri çalışılmak üzere Fırat Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji kliniğinde -80°C derecede derin dondurucuda saklandı.

Serumlar çalışma günü oda sıcaklığına getirilip eritildikten sonra serum adropin (Phoenix pharmaceutical Inc. katalog no: EK-032-35, lot no: 604526, Burlingame, CA, U.S.A) düzeyleri uygun ELISA kiti ile çalışma şekline uygun şekilde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda çalışıldı.

## **2.1. İstatistiksel Analiz**

Çalışmada elde edilen veriler ortalama±standart sapma olarak gösterildi. İstatistiklerin hazırlanmasında *SPSS 17.00* bilgisayar paket istatistik programı (SPSS Inc. Software, Chicago, USA) kullanıldı. Verilerin dağılımlarının normalliği *Kolmogorov-Smirnov* test ile değerlendirildi. Elde edilen verilerdeki sayısal değerler *One-Way ANOVA*, *Mann-Whitney U* testleri ve *Kruskal-Wallis* testi, sayısal olmayan değerler ise chi-square testleri ile karşılaştırıldı. Veriler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde *Pearson* korelasyon analizi kullanıldı.  $p < 0.05$  olan değerler anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

Çalışma grupları diyabet tanısı olan 60 hasta, prediyabet olan 20 kişi ve 20 sağlıklı kontrol grubundan oluşmaktadır. Diyabet tanısı olan hastalar HbA1c düzeylerine göre HbA1c>9, HbA1c 7-9 ve HbA1c<7 olmak üzere 3 gruba ayrıldı. HbA1c>9, HbA1c 7-9, HbA1c<7, prediyabet ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), açlık kan şekeri (AKŞ), tokluk kan şekeri (TKŞ), HbA1c, LDL, HDL, TG düzeyleri, rutin laboratuvar verileri ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 5’de gösterildi. Kontrol grubuna göre yaş ortalaması tüm gruplarda düşüktü ( $p<0,05$ ). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HbA1c>9, HbA1c 7-9, HbA1c<7 ve prediyabet gruplarında VKİ yüksek saptandı ( her biri için sırasıyla;  $p<0,001$ ,  $p<0,05$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ).

**Tablo 5.** Çalışma gruplarında demografik özellikler ve rutin laboratuvar verileri

	Kontrol (n=20)	Prediyabet (n=20)	DM(HbA1c<7) (n=20)	DM(HbA1c7-9) (n=20)	DM(HbA1c>9) (n=20)	P*
Yaş (yıl)	48,2±10,6	51,2±8,0	54,5±9,8	56,6±8,1 <sup>x†</sup>	57,4±8,4 <sup>xxx†</sup>	0,021
Kadın oranı (%)	55.0	65.0	55.0	50.0	55.0	0,914*
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	25,3±2,2	29,0±3,7 <sup>xxx</sup>	29,4±4,4 <sup>xxx</sup>	28,4±4,7 <sup>x</sup>	28,7±3,1 <sup>xxx</sup>	0,002
AKŞ(mg/dl)	91,8±5,2	111,1±7,2 <sup>xx</sup>	119,6±28,7 <sup>xxx</sup>	151,4±22,8 <sup>xxx††</sup>	220,1±45,1 <sup>xxx††</sup>	<0,001
TKŞ(mg/dl)		142,4±16,3	161,5±43,3	181,0±37,1 <sup>†††</sup>	281,2±56,6 <sup>†††</sup>	<0,001
HbA1c (%)	4,9±0,4	5,0±0,6	5,9±0,7 <sup>xxx††</sup>	7,8±0,6 <sup>xxx†††</sup>	10,8±1,6 <sup>xxx†††</sup>	<0,001
LDL(mg/dl)	96,4±16,4	116,3±26,1 <sup>x</sup>	118,6±36,6	134,9±27,7 <sup>xxx</sup>	135,2±54,5 <sup>xx</sup>	0,002
HDL(mg/dl)	46,6±4,2	46,6±4,2	45,3±5,8 <sup>x</sup>	47,2±6,9	40,0±7,3 <sup>xxx†††</sup>	<0,001
TG(mg/dl)	154,1±26	152,4±72,5	171,7±79,3	206,4±109,6	204,6±113,4	0,266

DM: Diabetes Mellitus, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, TKŞ: Tokluk kan şekeri, HbA1c: Hemoglobin A1c.

\* Kruskal-Wallis testi p değeridir.

\*\*Ki kare testi p değeridir.

Mann-Whitney U testi uygulandığında;

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; <sup>x</sup>p<0.05, <sup>xx</sup>p<0.01, <sup>xxx</sup>p<0.001.

Prediyabet grubu ile karşılaştırıldığında; <sup>†</sup>p<0.05, <sup>††</sup>p<0.01, <sup>†††</sup>p<0.001.

Sunulan bu çalışmada, DM tanısı olan hasta grubu ile diyabet tanısı olmayan prediyabet ve sağlıklı kontrol grubu ayrıca karşılaştırıldı. Bu grupların yaş, cinsiyet, VKİ, açlık ve tokluk kan şekeri, HbA1c, LDL, HDL, TG düzeyleri, istatistiksel karşılaştırmaları ve rutin laboratuvar verileri Tablo 6’da gösterildi. Kontrol ve prediyabet grubu ile karşılaştırıldığında DM olan grupta yaş ortalaması ve VKİ

yüksekti (sırasıyla;  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ ). AKŞ, TKŞ, HbA1c ve LDL açısından DM olan grup ile prediyabet ve kontrol grupları arasında güçlü düzeyde istatistiksel anlamlı fark vardı ( $p<0,001$ ).

**Tablo 6.** Kontrol, prediyabet ve DM olan grubun demografik özellikleri ve rutin laboratuvar verileri

	<b>Kontrol (n=20)</b>	<b>Prediyabet (n=20)</b>	<b>DM (n=60)</b>	<b>P*</b>
Yaş (yıl)	48,2±10,6	51,2±8,0	56,1±8,7	0,006
Kadın oranı (%)	55	65	53,3	0,657**
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	25,3±2,2	29,0±3,7	28,8±4,1	<0,001
AKŞ(mg/dl)	91,8±5,2	111,1±7,2	163,7±53,6	<0,001
TKŞ(mg/dl)	-	142,4±16,3	207,9±69,8	<0,001
HbA1c (%)	4,9±0,4	5,0±0,6	8,2±2,3	<0,001
LDL(mg/dl)	96,4±16,4	116,3±26,1	129,6±41,2	0,001
HDL(mg/dl)	46,6±4,2	46,6±4,2	44,2±6,8	0,008
TG(mg/dl)	154,1±26,8	152,4±72,5	194,2±101,5	0,151

DM: Diabetes Mellitus, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, TKŞ: Tokluk kan şekeri, HbA1c: Hemoglobin A1c.

\*Kruskal-Wallis testi p değeridir. \*\* Ki kare testi p değeridir.

Çalışma gruplarının serum adropin düzey ortalaması, standart sapması ve istatistiksel analiz sonuçları Tablo 7’ de gösterildi. Adropin düzeyinin en düşük HbA1c >9 olan grupta, en yüksek ise kontrol grubunda olduğu görüldü.

**Tablo 7.** Çalışma gruplarına ait adropin düzeyi ortalaması, standart sapması ve istatistiksel analiz sonucu

	<b>Kontrol (n=20)</b>	<b>Prediyabet (n=20)</b>	<b>DM(HbA1c&lt;7) (n=20)</b>	<b>DM(HbA1c7- 9) (n=20)</b>	<b>DM(HbA1c&gt;9) (n=20)</b>	<b>p*</b>
Adropin(ng/ml)	4,84±1,41	4,68±0,76	4,67±1,04	4,47±0,99	3,23±1,14 <sup>***†††</sup>	<0,001

\*Kruskal- Wallis testi p değeridir.

Mann-Whitney U testi uygulandığında;

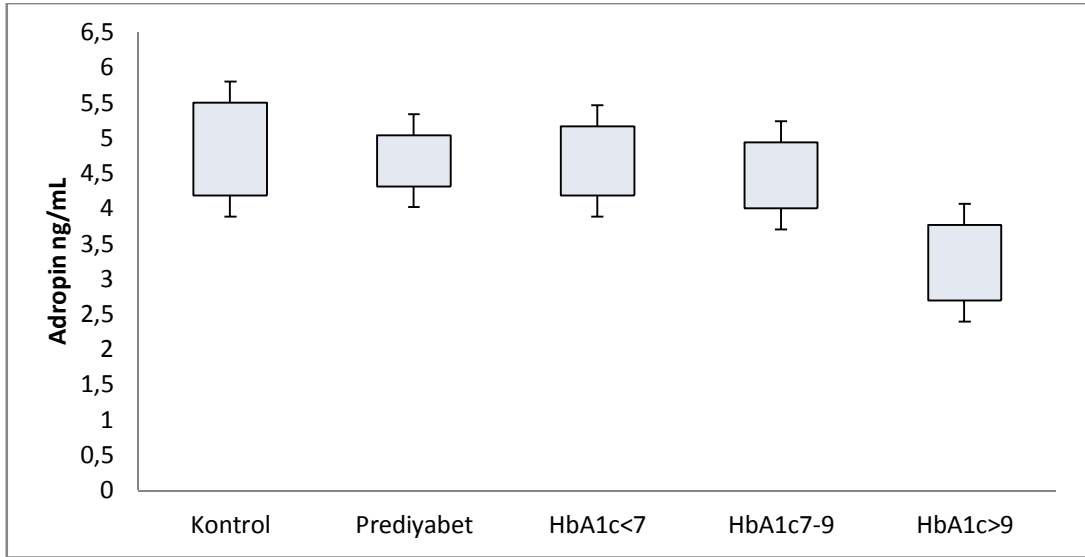
Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; <sup>\*</sup>p<0.05, <sup>\*\*</sup>p<0.01, <sup>\*\*\*</sup>p<0.001.

Prediyabet grubu ile karşılaştırıldığında; <sup>†</sup>p<0.05, <sup>††</sup>p<0.01, <sup>†††</sup>p<0.001.

Bu beş grupta ölçülen adropin düzeylerinin Kruskal-Wallis testi ile yapılan istatistiksel analizinde adropin düzeyleri açısından çok güçlü düzeyde istatistiksel anlamlı fark bulundu ( $p<0,001$ ).

İstatistiksel farklılığın nereden kaynaklandığını belirlemek için yapılan Mann-Whitney U ikili analizlerde DM (HbA1c>9) olan grup ile kontrol grubu arasında

serum adropin düzeyleri açısından çok güçlü düzeyde istatistiksel anlamlı fark bulundu (sırasıyla;  $3,23 \pm 1,14$ ,  $4,84 \pm 1,41$  ng/ml) ( $p < 0,001$ ). Ayrıca DM ( $HbA1c > 9$ ) olan grup ile prediyabet grubu karşılaştırıldığında (sırasıyla;  $3,23 \pm 1,14$ ,  $4,68 \pm 0,76$  ng/ml) ( $p < 0,001$ ), DM ( $HbA1c < 7$ ) grubu karşılaştırıldığında (sırasıyla;  $3,23 \pm 1,14$ ,  $4,67 \pm 1,04$  ng/ml) ( $p < 0,001$ ), DM ( $HbA1c 7-9$ ) olan grup ile karşılaştırıldığında (sırasıyla;  $3,23 \pm 1,14$ ,  $4,47 \pm 0,99$  ng/ml) ( $p < 0,001$ ) çok güçlü düzeyde istatistiksel anlamlı fark olduğu görüldü. Kontrol grubu ile DM ( $HbA1c 7-9$ ) olan grup karşılaştırıldığında (sırasıyla;  $4,84 \pm 1,41$ ,  $4,47 \pm 0,99$  ng/ml) ( $p = 0,330$ ), DM ( $HbA1c < 7$ ) olan grup karşılaştırıldığında (sırasıyla;  $4,84 \pm 1,41$ ,  $4,67 \pm 1,04$  ng/ml) ( $p = 0,607$ ), prediyabet grubu karşılaştırıldığında (sırasıyla;  $4,84 \pm 1,41$ ,  $4,68 \pm 0,76$  ng/ml) ( $p = 0,914$ ) serum adropin düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ).  $HbA1c$  düzeyine göre serum adropin miktarını gösteren grafik Şekil 1’de gösterildi.



**Şekil 1.**  $HbA1c$  düzeyi ile serum adropin seviyesi arası ilişki

Diabetes mellitus tanısı olan grup  $HbA1c$  düzeylerine ( $HbA1c < 7$ ,  $HbA1c > 7$ ) göre iki gruba ayrıldı ve serum adropin düzeyleri ve istatistiksel analiz sonuçları Tablo 8’de gösterildi. Ölçülen serum adropin düzeylerinin Mann-Whitney U testi ile yapılan istatistiksel analizinde serum adropin düzeyleri açısından  $HbA1c > 7$  olan grupta daha düşük bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (sırasıyla;  $4,67 \pm 1,12$ ,  $3,85 \pm 1,23$  ng/ml) ( $p = 0,008$ ).

**Tablo 8.** HbA1c düzeylerine göre serum adropin düzeyleri ve istatistiksel analiz sonucu

	<b>DM (HbA1c&lt;7) (n=40)</b>	<b>DM (HbA1c&gt;7) (n=20)</b>	<b>P*</b>
<b>Adropin(ng/mL)</b>	4,67±1,12	3,85±1,23	0,008

\*Mann-Whitney U testi uygulanmıştır (p<0,01).

Diabetes mellitus olan grup ile prediyabet ve kontrol grubu arasında serum adropin düzeylerine bakıldı. Gruplar arası ölçülen adropin düzeyinin Kruskal-Wallis testi ile yapılan istatistiksel analizinde DM olan grupta istatistiksel anlamlı düşük bulundu (p=0,027). Serum adropin düzeyleri ve istatistiksel analiz sonuçları Tablo 9’da gösterildi.

**Tablo 9.** DM, prediyabet ve kontrol grubu arasında serum adropin düzeyi ve istatistiksel analiz sonucu

	<b>Kontrol (n=20)</b>	<b>Prediyabet (n=20)</b>	<b>DM (n=60)</b>	<b>p*</b>
<b>Adropin(ng/ml)</b>	4,84±1,41	4,68±0,76	4,12±1,23	0,027

\* Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır (p<0,05).

İstatistiksel farklılığın nereden kaynaklandığını belirlemek için yapılan Mann-Whitney U ikili analizlerde, DM olan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında (sırasıyla;4.12±1.23, 4.84±1.41ng/ml)(p=0,041), prediyabet grubu karşılaştırıldığında (sırasıyla; 4.12±1.23, 4.68±0.76 ng/ml) (p=0,029) istatistiksel anlamlı fark bulundu.

Diabetes mellitus tanısı olan grupta diyabet yaşı süresi ile serum adropin seviyesi arasındaki ilişkiye bakıldı ve Tablo 10’da gösterildi. Diyabet yaşı>10 yıl olan grupta adropin seviyesi daha düşük bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,014).

**Tablo 10.** Diyabet yaşına göre serum adropin düzeyi ve istatistiksel analiz sonucu

	<b>DM yaşı&gt;10 yıl (n:18)</b>	<b>DM yaşı&lt;10 yıl (n:42)</b>	<b>p*</b>
<b>Adropin (ng/mL)</b>	3,48±1,13	4,40±1,17	0,014

\*Mann-Whitney U testi p değeridir (p<0,05).

Diabetes mellitus tanısı olan 60 hastanın 22’sinde (%36,6) hipertansiyon mevcuttu. DM tanısı olan hastalar HT varlığına göre HT olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrıldı. İki grup arasında serum adropin düzeylerine bakıldı ve ölçülen

adropin düzeyleri Mann-Whitney U testi ile istatistiksel analizinde anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Grupların ölçülen adropin düzeyleri, standart sapması ve istatistiksel analiz sonuçları Tablo 11’de gösterildi.

**Tablo 11.** DM tanısı olan hastalarda HT varlığına göre serum adropin düzeyleri ve istatistiksel analiz sonucu

	<b>HT(+) (n:22)</b>	<b>HT(-) (n:38)</b>	<b>p*</b>
Adropin (ng/mL)	4,01±1,30	4,18±1,19	0,570

\*Mann-Whitney U testi uygulanmıştır ( $p<0,05$ ).

Diabetes mellitus tanısı olan 60 hastanın 13’ünde (%21,6) diyabetik nöropati mevcuttu. DM tanısı olan hastalar nöropati varlığına göre diyabetik nöropati olan ve olmayan şekilde iki gruba ayrıldı. İki grup arasında serum adropin düzeylerine bakıldı ve ölçülen adropin düzeyleri Mann-Whitney U testi ile istatistiksel analizinde anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Grupların ölçülen adropin düzeyleri ve istatistiksel analiz sonuçları Tablo 12’de gösterildi.

**Tablo 12.** DM tanısı olan hastalarda nöropati varlığına göre serum adropin düzeyleri ve istatistiksel analiz sonucu

	<b>Diyabetik Nöropati(+) (n:13)</b>	<b>Diyabetik Nöropati (-) (n:47)</b>	<b>p*</b>
Adropin (ng/mL)	4,26±1,08	4,08±1,27	0,641

\*Mann-Whitney U testi uygulanmıştır ( $p<0,05$ ).

Diabetes mellitus tanısı olan hastaları aldıkları tedavi şekline göre oral antidiyabetik (OAD) ve insülin tedavisi olmak üzere iki gruba ayırdık. OAD tedavisi alan hasta sayısı 40 (%66,6), insülin tedavisi alan hasta sayısı ise 20 (%33,3)’idi. Diyabetik hastaların aldıkları tedavi şekline göre bakılan serum adropin düzeyi Mann-Whitney U testi ile yapılan istatistiksel analizinde anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). İnsülin tedavisi alan hastalarda serum adropin seviyesi daha düşüktü fakat istatistiksel anlamlı fark yoktu. Aldıkları tedavi şekline göre bakılan serum adropin düzeyleri ve istatistiksel analiz sonucu Tablo 13’de gösterildi.

**Tablo 13.** DM olan hastaların aldıkları tedavi şekline göre serum adropin düzeyleri ve istatistiksel analiz sonucu

	<b>İnsülin Tedavisi (n:20)</b>	<b>OAD Tedavisi (n:40)</b>	<b>p*</b>
Adropin (ng/mL)	3,76±1,31	4,30±1,15	0,180

\*Mann-Whitney U testi uygulanmıştır ( $p<0,05$ ).

Çalışma gruplarında adropin düzeyi ile yaş, VKİ, diyabet yaşı, AKŞ, TKŞ, HbA1c, LDL, HDL ve TG arası korelasyona bakıldı ve Tablo 14’de gösterildi. HbA1c>9 grubunda adropin ile VKİ arasında negatif korelasyon vardı ( $r = -0,596$ ,  $p < 0,01$ ). Kontrol ve prediyabet grubunda adropin ile TG arasında pozitif korelasyon vardı ( $r = 0,528$ ,  $p < 0,05$ ) ( $r = 0,464$ ,  $p < 0,05$ ).

**Tablo 14.** Çalışma gruplarında adropin ile değişken parametreler arasındaki korelasyon

	Kontrol (n=20)		Prediyabet (n=20)		HbA1c<7 (n:20)		HbA1c 7-9(n:20)		HbA1c>9 (n:20)	
	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r
Adropin										
Yaş (yıl)	0,663	-0,104	0,079	0,402	0,615	0,120	0,144	-0,338	0,969	0,009
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	0,469	0,172	0,908	-0,028	0,362	0,215	0,385	-0,205	<b>0,006</b>	<b>-0,596</b>
Diyabet yaşı	-	-	-	-	0,591	0,128	0,883	-0,035	0,709	-0,089
AKŞ (mg/dl)	0,938	-0,018	0,500	-0,160	0,852	-0,045	0,455	0,177	0,090	0,389
TKŞ (mg/dl)	-	-	0,075	0,407	0,249	0,270	0,635	0,113	0,240	0,275
HbA1c (%)	0,428	0,188	0,461	0,175	0,295	0,246	0,207	0,295	0,662	0,117
LDL (mg/dl)	0,112	0,336	0,220	0,287	0,679	0,099	0,606	0,123	0,629	0,115
HDL (mg/d)	0,692	0,095	0,407	0,196	0,617	-0,112	0,924	-0,023	0,191	-0,305
TG (mg/dl)	<b>0,017</b>	<b>0,528</b>	<b>0,039</b>	<b>0,464</b>	0,308	-0,240	0,954	0,014	0,121	-0,358

Kontrol, prediyabet ve DM olan gruplarda adropin düzeyi ile yaş, VKİ, diyabet yaşı, AKŞ, TKŞ, HbA1c, LDL, HDL ve TG arası korelasyona bakıldı ve Tablo 15’de gösterildi. DM olan grupta adropin düzeyi ile diyabet yaşı ( $r = -0,261$ ,  $p < 0,05$ ), AKŞ ( $r = -0,294$ ,  $p < 0,05$ ), TKŞ ( $r = -0,276$ ,  $p < 0,05$ ), HbA1c ( $r = -0,377$ ,  $p < 0,01$ ) arasında negatif korelasyon vardı. Serum adropin düzeyi ile diğer değişken parametreler arasında korelasyon yoktu ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 15.** Kontrol, prediyabet ve DM olan gruplarda adropin düzeyi ile değişken parametreler arasındaki korelasyon

	Kontrol (n=20)		Prediyabet (n=20)		DM (n=60)	
	p	r	p	r	p	r
Adropin						
Yaş (yıl)	0,663	-0,104	0,079	0,402	0,446	-0,100
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	0,469	0,172	0,908	-0,028	0,363	-0,120
Diyabet yaşı (yıl)	-	-	-	-	<b>0,044</b>	<b>-0,261</b>
AKŞ (mg/dl)	0,938	-0,018	0,500	-0,160	<b>0,023</b>	<b>-0,294</b>
TKŞ (mg/dl)	-	-	0,075	0,407	<b>0,039</b>	<b>-0,276</b>
HbA1c (%)	0,428	0,188	0,461	0,175	<b>0,003</b>	<b>-0,377</b>
LDL (mg/dl)	0,112	0,336	0,220	0,287	0,822	0,099
HDL (mg/dl)	0,692	0,095	0,407	0,196	0,099	-0,215
TG (mg/dl)	0,017	0,528	0,039	0,464	0,308	-0,240

#### 4. TARTIŞMA

Diyabet, toplumda sık rastlanan, ömür boyu süren, komplikasyonlarının fazla olması ve tedavi maliyetinin yüksek olmasından dolayı tüm toplumu ilgilendiren kronik, ilerleyici bir hastalıktır. Diyabette asıl amaç, hastanın yaşam kalitesini yükseltmek, gelişebilecek komplikasyonları önlemek ve geciktirmektir.

Son yıllarda tip 2 diabetes mellitus patogenezi üzerindeki çalışmaların çoğu insülin direnci ile ilişkili dokular (karaciğer, kas, yağ) ve adipoz dokudan sekrete edilen adipokinler başta olmak üzere bu dokulardan sekrete edilen moleküller üzerine yoğunlaşmıştır.

Periferik organlardan sekrete edilen peptitlerin, insülin duyarlılığı, lipid ve enerji metabolizmaları üzerine etkileri gösterilmiştir (120-122). Bir adipokin olan adiponektin, karaciğer ve kas dokusunda lipid oksidasyonunu ve insülin duyarlılığını artırmaktadır. Yüksek adiponektin seviyesi, düşük tip 2 diyabet gelişme riskini gösterir (123). Diğer bir adipokin olan leptin, hipotalamik nöronları etkileyerek yeme davranışı, periferik lipid metabolizması ve insülin duyarlılığının düzenlenmesinde rol almaktadır (124). Ek olarak, deneysel bir çalışmada leptinin, kilo verdirici etkilerinden bağımsız olarak, insülin duyarlılığını artırabildiği gösterilmiş (125). Adiponektin ve leptin fonksiyonlarındaki azalma, obeziteyle ilişkili insülin direncine yol açmaktadır.

Yeni keşfedilmiş, sekretuar bir polipeptit olan adropin; karaciğer, beyin pankreas, kalp, böbrek ve serebellum gibi birçok dokulardan üretildiği gösterilmiştir (12, 14, 126). Vücutta enerji metabolizmasında rolü olup Enerji dengesi ile ilgili gen (ENHO) kodu üzerinden kodlanmakta olup, glukoz ve lipid metabolizması ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Adropin eksikliğinin, artmış yağ dokusu ve insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (11, 12 ).

Diyabetik hastalarda, mikrovasküler komplikasyonların gelişme ve ilerleme riskinin doğrudan glisemik kontrol derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (127). Günlük glisemik kontrolün takibinde kan glukoz ölçümleri kullanılırken, uzun dönem glisemik kontrolün takibinde HbA1c kullanılmaktadır. Diyabette mikrovasküler komplikasyonların gelişme riskinin tahmininde HbA1c ölçümünün yararlı olduğu ve glisemik kontrolün takibinin HbA1c ile yapılabileceği gösterilmiştir (128). Ravipati ve ark. (129) diyabetli hastalarda KAH ciddiyeti ve

HbA1c arasında ciddi bir ilişki gözlemlenildi. Düzelmüş glisemik kontrol diyabetiklerde kardiyovasküler olayların riskini azaltmaktadır. HbA1c seviyesinin % 0,2 azaltılması mortaliteyi %10 azaltmaktadır (130). The Diabetes Complications and Control Trial (DCCT) çalışmasında HbA1c'nin %7'nin altında olmasının vasküler komplikasyon riskini azalttığı kanıtlanmıştır (31).

Bu çalışma ile HbA1c konsantrasyon düzeylerine göre serum adropin düzeylerinin saptanması, DM'li hastalarda klinik progresyon, takip ve tanı kriteri olarak HbA1c ile olan ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı.

Bu çalışmada, DM (HbA1c>9), DM (HbA1c 7-9), DM (HbA1c<7), prediyabet yaşlarına uygun kontrol grubu tam sağlanamadı. 55'li yaş ortalamalarında tıbben tam sağlıklı grup oluşturulmadığından kontrol grubu yaş ortalamamız 48,2'di. Dolayısıyla yaşın sonuçlara ne kadar etki ettiği bilinmemektedir. Ancak DM (HbA1c> 9), DM (HbA1c 7-9), DM (HbA1c < 7) ve prediyabet yaş grupları birbirine benzer ve istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Hastalar gruplara rastgele seçim prensibine göre dahil edildiği için hasta gruplarında kadın cinsiyetin, hastalığın cinsiyete göre dağılım sıklığı ile uyumlu şekilde, ağırlıkta olduğu görüldü. Adropin düzeyi ortalamaları cinsiyete göre hesaplandığında cinsiyetler arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Benzer şekilde kronik bir hastalığı olmayan kontrol grubu ve prediyabet grubunda adropin düzeyinin cinsiyete göre dağılımında anlamlı bir fark olmadığı saptandı.

Daha önce, Kumar ve ark.'nın (11) yapmış oldukları hayvan deneyi çalışmasında, diyet ile obez oluşturulan farelerde, adropin hormon seviyesinin düştüğü gösterilmiştir. Butler ve ark.'nın (113.) yapmış oldukları klinik çalışmada, obez olan hastalarda adropin seviyesinin düşük olduğu ve adropin ile VKİ arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. Ayrıca, Wu ve ark. (114) ve Çelik ve ark.'nın (118) yapmış oldukları klinik çalışmada, obez olan hastalarda serum adropin seviyesi düşük bulunmuş fakat istatistiksel anlamlı fark saptanmamış. Bu çalışmaların aksine, Lian ve ark. (119) kalp yetmezliği hastalarında serum adropin seviyesine bakmışlar. Yapmış oldukları bu çalışmada, adropin ile VKİ arasında pozitif korelasyon saptamışlardır.

Bu çalışmada, obez olan hastalarda adropin seviyesinin düşük olduğu saptandı fakat obez olmayan hastalara göre istatistiksel anlamlı fark yoktu. HbA1c> 9 olan

diyabetik hasta grubunda, VKİ ile adropin arasında negatif korelasyon saptandı ve bulmuş olduğumuz sonuç, Butler ve ark.'nın yapmış oldukları klinik çalışma ile benzer özellik göstermektedir. Yukarıda belirtilen çalışmalar ile sunulan bu çalışmada görüldüğü gibi, VKİ ile adropin arasındaki korelasyon ilişkisi tam olarak açığa çıkarılamamış olup, bu konu ile ilgili daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada, serum adropin düzeyi en yüksek sağlıklı kontrol grubunda ve en düşük HbA1c > 9 olan diyabetik hasta grubunda saptandı. HbA1c > 9 olan DM grubunda adropin seviyesi, kontrol ve prediyabet gruplarına göre çok güçlü düzeyde istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. HbA1c 7-9 ve HbA1c < 7 olan diyabetik hasta gruplarında ise kontrol ve prediyabet gruplarına göre serum adropin seviyesi düşük saptandı fakat istatistiksel anlamlı fark yoktu. AKŞ, TKŞ ve HbA1c düzeyi ile serum adropin seviyesi arasında negatif korelasyon olduğu saptandı. Ayrıca bu çalışmada, DM olan hasta grubu ile kontrol ve prediyabet gruplarını serum adropin düzeyleri açısından karşılaştırdığımızda, DM olan grupta serum adropin seviyesi daha düşük bulundu ve istatistiksel olarak çok güçlü düzeyde anlamlıydı.

Çelik ve ark. 'nın (13) yapmış oldukları başka bir çalışmada ise gestasyonel DM tanısı olan 20 hasta grubu ile sağlıklı olan kontrol kadın grubunun serum adropin düzeyleri karşılaştırılmış. Bu çalışmada, gestasyonel DM'si olan hasta grubunda kan serum adropin düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük saptandı. Ayrıca GDM olan grupta, maternal yüksek açlık glukoz seviyesinin düşük adropin seviyesi ile birlikte olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmadan çıkan başka bir sonuç ise düşük adropin seviyesinin, HOMA-IR ile negatif korelasyon göstermesidir ve bu sonuç insülin direnci ile adropin arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir. Wu ve ark.'nın (114) yapmış oldukları çalışmada, koroner aterosklerozu olan 392 hasta Tip 2 DM tanısı olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Tip 2 DM tanısı olan hastalarda serum adropin seviyesini, Tip 2 DM tanısı olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulmuşlardır. HbA1c düzeyi ile serum adropin seviyesi arasındaki ilişkiye bakılmış olup, HbA1c >7 olan hasta gruplarında, serum adropin seviyesinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada diyabet yaşı ile adropin seviyesi arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. Bizim sonuçlarımız Wu ve ark.'nın sonuçlarıyla benzerdi.

Bu klinik çalışmaların aksine, Aydın ve ark. (14) streptozin ile oluşturulan diyabetik farelerde serum adropin seviyesini, diyabetik olmayan farelere göre daha yüksek bulmuşlardır. Her ne kadar yazarlar, neden adropin seviyesinin diyabetik farelerde yüksek bulunabildiğini açıklarken, olasılıkla klinik çalışmalardan farkının streptozinin oluşturduğu streten kaynaklanmış olabileceği düşünülmüş. Başka bir olasılıkta yazarların ileri sunduğu gibi kompansatuvar bir mekanizma olarak yükselmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Yukarıda belirttiğimiz çalışma sonuçları ve bizim çalışma sonuçlarımız, diyabette adropin düzeylerinin düşük olduğunu göstermektedir. Prediyabet ve iyi kontrollü hastalarda anlamlı düşük olmaması bize kronik hipergliseminin bir sonucu olarak adropin düzeyinin düştüğünü düşündürmektedir.

Endotel disfonksiyonu diyabetik hastalarda oluşan vasküler komplikasyonların en erken bulgusudur. Diabetes Mellitus'ta oluşan oksidatif stres ile birlikte olan NO yokluğu veya nitrik oksit oksidatif radikallere dönüşümü kardiyovasküler hastalıklara ve endotel hasarına yol açmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda adropin molekülünün endotel fonksiyonunda koruyucu ve düzenleyici rolü olduğu gösterilmiştir. Adropin molekülünün damar duvarı endotelinde endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) aktivitesini artırarak nitrik oksit (NO) salınımını arttırmakta olup indirekt etki ile damar duvarında vazodilatasyon yapmaktadır (115). Topuz ve ark. (116.) yapmış oldukları çalışmada, akım aracılı dilatasyon tekniği ile belirledikleri endotel disfonksiyonu olan diyabetik hastalarda serum adropin seviyesi endotel disfonksiyonu olmayan diyabetik hastalara göre anlamlı düşük bulundu. Kardiyak sendrom X, efor ile oluşan göğüs ağrısı, pozitif egzersiz test ve normal koroner anjiyogram ile karakterize bir sendromdur (117). Çelik ve ark. (118.) yapmış oldukları çalışma ile Kardiyak Sendrom X'li hastalarda serum adropin seviyesi düşük bulundu. Bu çalışmanın aksine, Lian ve ark. (119) yapmış oldukları çalışmada, kalp yetmezliği olgularında serum adropin seviyesi yüksek bulundu. Başka bir çalışmada, Wu ve ark. (114) diyabeti olan ve olmayan hastalarda koroner ateroskleroz ile serum adropin düzeyi arasında ilişkiye bakılmış ve tüm hastalarda, koroner ateroskleroz skoru yükseldikçe serum adropin seviyesi düştüğünü göstermişlerdir. Lovren ve ark. (115) yapmış oldukları hayvan modeli çalışmasında,

iskemik dokuya verilen adropinin vazoditasyon yaparak iskeminin düzeldiğini göstermişlerdir.

Çalışmamızda, hipertansiyon ve diyabetik nöropati tanısı olan diyabetik hastalarda serum adropin seviyesini, komplikasyon gelişmeyen diyabetik hastalara göre düşük saptadık, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu çalışmada, HbA1c düzeyi yükseldikçe adropin seviyesinin düştüğü saptandı. HbA1c düzeyi %9'u geçtikten sonra adropin seviyesinde dramatik bir şekilde azalma olduğu görüldü ve istatistiksel olarak HbA1c düzeyi ile adropin seviyesi arasında negatif korelasyon olduğunu gördük. HbA1c düzeyi yükseldikçe diyabette mikro ve makrovasküler komplikasyon riski artmaktadır. Adropin düşüklüğü, başta endotel disfonksiyonu olmak üzere diyabette oluşan komplikasyonlar için bir risk faktörü olabileceğini düşünmekteyiz. Adropinin uzun dönemde diyabetik hastalarda komplikasyon riskini belirlemek için bir takip kriteri olabilir. Diyabetik hastalarda kan glukoz regülasyonunu gösteren HbA1c'ye ek yeni bir marker olabileceğini düşünülmektedir.

Çalışmanın kısıtlılığı; yapılan bu çalışmada, Wu ve ark.'nın (114) yapmış oldukları çalışmaya göre, hasta sayısının daha az olduğu görülmektedir. Daha geniş hasta serileri ile çalışmalar yapılabilir. Seçilen hastaların VKİ değerleri ile kontrol grubunun VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Bu durum, bulunan sonucu etkilemiş olabilir. Sunulan bu çalışma planlanırken, serum adropin düzeyi ile HbA1c düzeyi arasındaki ilişki amaçlandığı için, bu çalışmada, sınırlı sayıda komplikasyon gelişen diyabetik hasta olması nedeni ile, diyabetik komplikasyonlar ile adropin arasındaki ilişki tam olarak gösterilememiş olup, diyabetik komplikasyon gelişmiş daha geniş hasta serileri ile çalışmalar yapılabilir.

Sonuç olarak; Diyabet, birçok hastalığa sebep olan, etiyojisi tam ortaya konulmayan bir durumdur. Uzun dönem takiplerinde HbA1c miktarlarından faydalanılmaktadır. Yaptığımız bu çalışmada, HbA1c miktarları arttıkça adropin düzeylerinin azaldığını saptadık. Kronik hipergliseminin veya kötü regülasyonun adropin düzeylerini düşürdüğü anlaşılmaktadır. Bu durum, adropin düzeyleri ile DM'nin komplikasyonları arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Ve konuyla ilgili daha büyük ve ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

## 5. KAYNAKLAR

1. Zimmet P, Williams J, de Courten M. Diagnosis and classification 1. of diabetes mellitus. Wass JAM, Shalet SM, Gale E, Amiel S. (Eds). Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. Oxford, New York: Oxford University Press, 2014: 1635-1646.
2. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 6th Edition, 2013.
3. Sekikawa A, LaPorte RE. Epidemiology of insulin dependent diabetes mellitus. KGMM Alberti, P Zimmet, RA DeFronzo, H Keen (Eds), International Textbook of Diabetes Mellitus, 2nd Ed. Volume I, New York: John Wiley & Sons Ltd, 1997: 89-96.
4. Green A, Sjolie AK, Eshoj O. Trends in the epidemiology of IDDM during 1970-2020 in Fyn County, Denmark: Diabetes Care 1996; 19: 801-806.
5. International Diabetes Federation. World Diabetes Foundation. Diabetes Atlas. 2nd Edition, Brussels, International Diabetes Federation, 2003.
6. Wild S, Roglic G, Green A. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004; 27: 1047-1053.
7. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 3rd Edition. Brussels, International Diabetes Federation, 2006.
8. Ekoe JM (ed). Diabetes Mellitus. New York: Elsevier Science, 1988.
9. Donovan DS. Epidemiology of diabetes and its burden in the World and in the United States. Principles of Diabetes Mellitus. L Poretzky (Ed). Boston: Dordrecht, London, Kluwer Academic Publishers, 2002; 107-121.
10. Prevention of diabetes mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Organization, 1994.
11. Kumar GK, Trevaskis JL, Lam DD, Sutton GM, Koza RA, Chouljenko VN, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. Cell Metab 2008; 8: 468-481.

12. Ganesh Kumar K, Zhang J, Gao S, Rossi J, McGuinness OP, Halem HH, et al. Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20: 1394–1402
13. Celik E, Yilmaz E, Celik O, Ulas M, Turkcuoglu I, Karaer A, et al. Maternal and fetal adropin levels in gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med* 2013; 41: 375-380.
14. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Yilmaz M, Kalayci M, et al. Expression of adropin in rat brain, cerebellum, kidneys, heart, liver, and pancreas in streptozotocin-induced diabetes *Mol Cell Biochem* 2013; 380: 73-81.
15. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37: 81-90.
16. Lakso M. Epidemiology and diagnosis of type 2 diabetes. Goldstein BJ, Müller-Wieland D (eds). *Textbook of Type 2 Diabetes*. New York: Martin Dunitz Taylor&Francis Group; 2003: 1-12.
17. Özata M, Yöнем A. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet*, 1. baskı, İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006; 275-277.
18. Green A, Christian Hirsch N, Pramming SK. The changing world demography of type 2 Diabetes. *Diyabetes Metab Res Rev* 2003; 19: 3-7.
19. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-1431.
20. National Diabetes Fact Sheet: General Information and National Estimates on Diabetes in the United States, Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta: Georgia, 2007: 4.
21. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincağ N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults (TURDEP-II). *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 169-180.
22. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults: The Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988–1994. *Diabetes Care* 1998; 21: 518–524.

23. Burant CF. Tip 2 Diyabetin Tıbbi Tedavisi. Amerikan Diyabet Cemiyeti. Uzel B (Çevirmen) s.3-15, İstanbul, Sigma Publishing Danışmanlık ve Organizasyon 2004: 3-15.
24. Bennett Peter H, Knowler WC. Joslin' s Diabetes Mellitus. Yumuk V (Çeviri Editörü), Tanyolaç S (Çeviren) s.331-338, İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2008.
25. American Diabetes Associations. Diagnosis and classication of diabetes mellitus. Diabetes Care 2011; 34: 62-69.
26. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2013; 36: 67-74.
27. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 5-20.
28. Jeppsson JO, Kobold U, Ban J. Approved IFCC referance method for the measurement of HbA1c in human blood. Clin Chem Lab Med 2002; 40: 78-89.
29. Süleyman A, Dülger HH. Hemoglobinlerin nonenzimatik glikozilasyonu. Van Tip Dergisi 2001; 8: 105-109.
30. American Diabetes Association Diabetes Care January 2012; 35: 23-37.
31. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 2002; 25: 275-278.
32. Selvin E, Coresh J, Shahar E, Zhang L, Steffes M, Sharrett AR. Glycaemia (haemoglobin A1c) and incident ischaemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Lancet Neurol 2005; 4: 821-826.
33. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Lancet 1998; 352: 837-853.
34. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus: Report on the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1998; 21: 5-19.

35. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006; 27: 43-48.
36. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu Ankara: Miki Matbaacılık, 2013: 128-129.
37. Onkano P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of type 1 diabetes--the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999; 42: 1395-1403.
38. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33: 62-69.
39. Billings LK, Florez JC. The genetics of type 2 diabetes: what have we learned from GWAS? *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1212: 59-77.
40. Aslan M, İliçin G, Biberöglu K, Süleymanlar G, Sözen T, Ünal S, Ayvaz G. İç Hastalıkları, Diabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma. 2. Baskı. Güneş Kitabevi, 2003; 2: 2279-2332.
41. Neufeld ND, Raffel LJ, Landon C, Ida Chen Y-D, Vadhem CM. Early presentation of type 2 diabetes in Mexican-American youth. *Diabetes Care* 1998; 21: 80-86.
42. Wang J, Luben R, Khaw KT, Bingham S, Wareham NJ, Forouhi NG. Dietary energy density predicts the risk of incident type 2 diabetes: the European Prospective Investigation of Cancer (EPIC)-Norfolk Study. *Diabetes Care*. Nov 2008; 31: 2120-2125.
43. Robins Temel Patoloji. Çevikbaş U, (Çev. Ed.) 2003: 642-654.
44. Barnett AH, Eff C, Leslie RDG, Pyke DA. Diabetes in identical twins. *Diabetologia* 1981; 20: 87-93.
45. Reaven G, Strom T. Tip 2 Diyabet Sorular ve Cevaplar. Satman İ (Çev. Ed). S.17-35. Weybridge Surrey, United Kingdom: Merit Publishing International, 2003.
46. De Fonzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: Metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* 1997; 5: 177-269.

47. Winckler W, Weedon MN, Graham RR, McCarroll SA, Purcell S, Almgren P, et al. Evaluation of common variants in the six known maturity-onset diabetes of the young (MODY) genes for association with type 2 diabetes. *Diabetes* 2007; 56: 685-693.
48. Molven A, Ringdal M, Nordbø AM, Raeder H, Støy J, Lipkind GM, et al. Mutations in the insulin gene can cause MODY and autoantibody-negative type 1 diabetes. *Diabetes Apr* 2008; 57: 1131-1135.
49. Reardon W, Ross RJM, Sweeny MG. Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet* 1992; 340: 1376-1379.
50. Goldstein JB, Müller-Wieland D. Tip 2 Diyabet. (Çev. ed: Akman C) s.3-111. Tip 2 diyabet etyopatogenezi. London and New York: Humana Press, 2004.
51. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, National Heart Lung and Blood Institute, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation* 2005; 112: 2735- 2752.
52. Reaven GM, Hollonbeck CB, Chen YDI. Relationship between glucose tolerance insulin secretion and insulin action in non obese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *Diabetologia* 1989; 32; 52-59.
53. Day C, Bailey CJ. Obesity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Br J Diabetes and Vascular Disease* 2011;11: 255-261.
54. Bacha F, Lee S, Gungor N, Arslanian SA. From pre-diabetes to type 2 diabetes in obese youth: pathophysiological characteristics along the spectrum of glucose dysregulation. *Diabetes Care* 2010; 33: 2225-2231.
55. Wajchenberg BL. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev* 2007; 28: 187–218.
56. Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1239–1246.
57. Bailey CJ. New pharmacological approaches to glycemic control. *Diabet Rev* 1999; 7: 94-113.

58. Kahn SE. Clinical review 135: the importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4047–4058.
59. Hansen L, Deacon CF, Orskov C, Holst JJ. Glucagon-like peptide-1-(7-36)amide is transformed to glucagon-like peptide-1-(9-36)amide by dipeptidyl peptidase IV in the capillaries supplying the L cells of the porcine intestine. *Endocrinology* 1999; 140: 5356–5363.
60. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system. glucagon –like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696-1705.
61. Yenigün M, Altuntaş Y. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevleri 2. Baskı 2001; 69-85.
62. Metzger BE, Coustan DR. Proceedings of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21: 1-167.
63. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30: 42-47.
64. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2003; 26: 5-20.
65. Prevention of diabetes mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Organization, (tech. rep. ser. no. 844) 1994.
66. World Health Organization. Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. Geneva: Technical Report Series 727, 1985.
67. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31: 55-60.
68. Huang ES, Liu JY, Moffet HH, John PM, Karter AJ. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study. *Diabetes Care* Jun 2011; 34: 1329-1336.
69. Philippe MF, Benabadji S, Barbot-Trystram L, Vadrot D, Boitard C, Larger E. Pancreatic volume and endocrine and exocrine functions in patients with diabetes. *Pancreas* 2011; 40: 359-363.

70. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2008. *Diabetes Care*; 31: 12-54.
71. American Diabetes Association Professional Practice Committee. American Diabetes Association clinical practice recommendations: 2013. *Diabetes Care*. January 2013; 36: 1-110.
72. Morbach S, Furchert H, Gröblichhoff U, Hoffmeier H, Kersten K, Klauke GT, et al. Long-Term Prognosis of Diabetic Foot Patients and Their Limbs: Amputation and death over the course of a decade. *Diabetes Care* Jul 18 2012.
73. Lin SF, Lin JD, Huang YY. Diabetic ketoacidosis: comparisons of patient characteristics, clinical presentations and outcomes today and 20 years ago. *Chang Gung Med J* 2005; 28: 24-30.
74. Zargar AH, Wani AI, Masoodi SR. Causes of mortality in diabetes mellitus: data from a tertiary teaching hospital in India. *Postgrad Med J* May 2009; 85: 227-232.
75. Yılmaz C, Yılmaz MT, İmamoğlu S. *Diabetes Mellitus 2000*. İstanbul: 2000: 17-27.
76. Türk Diyabet Yıllığı. Türk Diyabet Cemiyeti ve Türkiye Diyabet Vakfı, 2002-2003.
77. Yılmaz C, Saygılı F, Özgen AG, Bayraktar F. *Diyabet ve Hipoglisemi. Vakalarla Diyabet, 2. Baskı*. Servier Araştırma Grubu, 2001.
78. Willa AH, Moore L, Bryer-Ash M. Contemporary Diagnosis of and management of type 2 diabetes. (Çev. Ed: Karpuz H, Handbooks in Health Care Co, Avrupa Tıp Kitapçılık, 2004.
79. Sandıkçı S. Diyabetin kronik komplikasyonları. *Hipertansiyon, Diyabet ve Ateroskleroz Dergisi* 2004; 4: 5-12.
80. Hurst RT, Lee WR. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus. Mechanism and Management. *Ann Int Med* 2003; 139: 824.
81. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, Orchard T, Brillon DJ, Backlund JY, et al. Diabetes control and complications trial. epidemiology of diabetes interventions and complications research group intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2003; 348: 2294-2303

82. İmamoğlu Ş, Özyardımcı EC. Diabetes Mellitus. İstanbul: Birmat Matbaacılık, 2009: 484-485.
83. Adler AI, Neil HA, Manley SE. Hyperglycemia and hyperinsulinemia at diagnosis of diabetes and their association with subsequent cardiovascular disease in the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS47). *Dm Heart J* 1999; 138: 353–359.
84. Usitupa MIJ, Niskanen LK, Sitonen O, Voutilainen E, Pyörala K: Ten year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 Diabetic and non-Diabetic subjects. *Diyabetologia* 1993; 11: 1175-1184.
85. Johnstone MT, Nesto R. Joslin's Diabetes mellitus. Yumuk V (Ed). *Diabetes Mellitus ve Kalp Hastalığı*, 1. Baskı, İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2008: 975-992.
86. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T. Mortality from coronary disease in subject with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with or without prior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998; 339: 229-234.
87. Fox CS, Sullivan L, Agostino RB, Wilson PWF. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality. *Diabetes Care* 2004; 27: 704-708.
88. Anderealı TE, Bennett JC, Carpenter CCJ, Plum F. *Cecil Essentials Of Medicine* (4. Edisyon). Tuzcu M (Ed). *Diyabetin Komplikasyonları*. İstanbul: Çevik Matbaası, 2000: 533-551.
89. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
90. Kreines K, Johnson E, Albrink M, Knatterud GL, Levin ME, Lewitan A, et al. The course of peripheral vascular disease in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 235-243.
91. Abbot RD, Brand FN, Kannel WB. Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: Experiences from the Framingham study. *AJM* 1990; 88: 376–381.

92. Alex M, Baron EK, Goldenberg S, Blumethal HT. An autopsy of cerebrovascular accident in diabetes mellitus, *Circulation* 1962; 25, 663–673.
93. İmamoğlu S. Diabetes Mellitus. Dolar E (Ed). İç Hastalıkları, İstanbul: Nobel & Günes Tıp Kitabevi, 2005: 692-719.
94. Stratton MI, Adler IA, Neil WA, Mattheus ND, Manley ES, Cull AC, et al. On behalf of the UK Prospective Diabetes Group Study. Association of glycemia macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS). *BMJ* 2000; 321: 405-412.
95. Akçiçek F, Aral Y, Doyuran S, İmamoğlu S, Ozmen B, Menteş J, et al. Diabetes Mellitus. Tüzün M (Ed), Tedavi 1997. Novo Nordisk, 1997.
96. Astam N. Diabetik Retinopati. İstanbul: Galenos. 2010; 7: 52-56.
97. Garcia CA, Ruiz RS. Ocular complications of diabetes. *Clin Symp* 1992; 44: 2-32.
98. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: 4-36.
99. Shaw JE, Zimmet PZ. The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetes Reviews* 1999; 7: 245-252.
100. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 89-94.
101. Börü ÜT, Alp R, Sargın H, Koçer A, Sargın M, Lüleci A, Yayla A. Prevalence of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients attending a diabetes center in Turkey. *Endocr J* 2004; 51: 563-567.
102. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, Nielsen VK, Bass EB, Manjoo Q, et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from pittsburgh epidemiology of diabetes complications study. *Diabetes* 1989; 38: 1456-1461.
103. Orhan Y, Diabetes Mellitus. Ed: Sencer E, Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2001: 247-286

104. Alper M, Öztürk M, Biricik S. Dahiliye-2 Endokrin Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2001: 731-749.
105. Vinik AI, Erbas T. Neuropathy. In: Neil Ruderman (ed). Handbook of Exercise in Diabetes. American Diabetes Association 2002: 463-496.
106. Rask-Madsen C, King GL. Kidney complications: factors that protect the diabetic vasculature. *Nat Med* 2010; 16: 40-41.
107. Pugh JA, Medina RA, Cornell JC. NIDDM is the major cause of diabetic endstage renal disease. More evidence from a tri-ethnic community. *Diabetes* 1995; 44: 1375-1380.
108. Lippert J, Ritz E, Schawarzberg A, Schneider P. The rising tide of end-stage renal failure from diabetic nephropathy type II—an epidemiological analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 462-467.
109. Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH, Navis GJ, Lewis JB, Ritz E, et al. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int* 2012; 82: 330-337.
110. JNC 7. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NH Publication, 2003.
111. Mogensen CE. How to protect the kidney in diabetic patients: with special reference to IDDM. *Diabetes* 1997; 46: 104-111.
112. Kuloglu T, Aydin S. Immunohistochemical expressions of adropin and inducible nitric oxide synthase in renal tissues of rats with streptozotocin-induced experimental diabetes. *Biotech Histochem* 2014; 89: 104-110.
113. Butler AA, Tam S, Stanhope KI, Wolfe M, Ali MR, O'Keeffe M, et al. Low circulating adropin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3783- 3791.

114. Wu L, Fang J, Chen L, Zhao Z, Luo Y, Lin C. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clin Chem Lab Med* 2013; 9: 1-8.
115. Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta M, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation* 2010; 122: 185–192.
116. Topuz M, Celik A, Aslantas T, Demir AK, Aydin S, Aydin S. Plasma adropin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Investig Med* 2013; 61: 1161-1164.
117. Vermeltoort IA, Raijmakers PG, Riphagen II, Odekerken DA, Kuijper AF, Zwijnenburg A, Teule GJ. Definitions and incidence of cardiac syndrome X: review and analysis of clinical data. *Clin Res Cardiol* 2010; 99: 475–481.
118. Celik A, Balin M, Kobat MA, Erdem K, Baydas A, Bulut M, et al. Deficiency of a new protein associated with cardiac syndrome X; called adropin. *Cardiovasc Ther* 2013; 31: 174-178.
119. Lian W, Gu X, Qin Y, Zheng X. Elevated plasma levels of adropin in heart failure patients. *Intern Med* 2011; 50: 1523-1527.
120. Reitman ML. FGF21: a missing link in the biology of fasting. *Cell Metab* 2007; 5: 405–407.
121. Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006; 55: 1537–1545.
122. Sharma AM, Staels B. Review: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and adipose tissue understanding obesity-related changes in regulation of lipid and glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 386–395.
123. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Boeing H. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003; 361: 1060.
124. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 2006; 443: 289–295.

125. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269: 540-543.
126. Aydin S. Three many players in energy regulation: preptin, adropin, irisin. *Peptides* 2014 (Baskıda).
127. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329: 977-986.
128. American Diabetes Association: Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 106-108.
129. Ravipati G, Aronow WS, Ahn C, Sujata K, Saulle LN, Weiss MB. Association of hemoglobin A(1c) level with the severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006; 97: 968-969.
130. Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of european prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001; 322: 15-18.

## ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Hatay'ın Dörtyol ilçesinde doğdum. İlkokulu Dörtyol, ortaokulu İsdemir ve lise eğitimimi İskenderun'da tamamladım. 2000 yılında liseden mezun olduktan sonra aynı yıl üniversite giriş sınavında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce) bölümünü kazandım ve üniversite hayatıma başladım. 1 yıl İngilizce hazırlık eğitimimi tamamladıktan sonra 6 yıllık tıp eğitimimi 2007 yılında tamamladım. Aynı yıl mecburi hizmet kurasında memleketim Dörtyol'a atandım ve yaklaşık 20 ay pratisyen hekim olarak hizmet ettim. 2009 yılında TUS sınavında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile hekimliğini kazandım ve 9 aylık asistan eğitimimim ardından tekrar TUS sınavına girerek Fırat Üniversitesi İç Hastalıkları bölümünü kazandım ve şu anda, Fırat Üniversite'sinde araştırma görevlisi olarak eğitimime devam etmekteyim. Evli ve iki çocuk babasıyım.