

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

**TİP 2 DİABETES MELLİTUS'TA CEREBELLİN VE
BETATROPHİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet Selim ÖZYURT**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Kader UĞUR**

**ELAZIĞ
2016**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN VEKİLİ

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

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

Yrd. Doç. Dr. Kader UĞUR

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

.....

TEŐEKKÖR

Tez çalıőmamı yÖneten, yol gÖsteren Sn Yrd.Doç. Dr Kader UĞUR'a, Anabilim dalı başkanı Sn. Prof. Dr Emir DÖNDER ve ÖĞretim gÖrevlisi hocalarıma, çalıőmam sÜrecinde bana verdiği destek ve tavsiyelerinden dolayı Sn. Prof. Dr. SÜleyman AYDIN'a, Tez verilerini elde etmemde gÖsterdikleri yardım için araştırma gÖrevlisi ve çalışma arkadaŐlarıma, istatiksels verileri elde etmeme yardımcı olan Sn. Prof. Dr SÜleyman Serdar KOCA ile Uzm. Dr. Ahmet KARATAŐ'a

Ayrıca eŐim HÜlya ÖZYURT ile biricik kızım Cemre ÖZYURT'a bana verdikleri sonsuz destekten dolayı,

TeŐekkÖrlerimi sunarım.



ÖZET

Tip 2 diyabetes mellitus (DM) hastalığı günümüzde hızla artan bir toplum sağlığı sorunudur. Hastalık seyri sırasında gelişen mikro ve makrovasküler komplikasyonlar hastaların mortalite ve morbiditesini etkilemektedir. Bu çalışmada tip 2 DM lu hastalarda cerebellin ile betatrophin adlı moleküllerin tip 2DM lu hastalarda patofizyolojideki etkilerini ve birbirleriyle olan ilişkilerini aydınlatmaya çalışıldı.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ve Genel Dahiliye Bilim Dalı polikliniklerinde yapılan bu çalışmaya yeni tanı almış toplam 30 tane tip 2 diyabet hastası ile 30 tane sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Hastalar yeni tip 2 DM tanısı almış (tedavi öncesi), 12 hafta boyunca 2000 mg metformin tedavisi almış (tedavi sonrası) ve sağlıklı bireylerden oluşan (kontrol) 3 gruba ayrıldı.

Hastalardan tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan ve tükürük numuneleri alındı. Sağlıklı bireylerden de kan ve tükürük numuneleri alındı. Mevcut numunelerden cerebellin ve betatrophin, AKŞ, TKŞ, HOMA-IR, HgbA1c, HDL, LDL, TRG değerleri, c-peptit, insülin düzeyleri çalışıldı. Gruplar arası karşılaştırma yapıldı.

Kontrol ve tedavi öncesiguruplar arasında AKŞ, TKŞ, HOMA-IR ve HgbA1c düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. HDL, LDL,TRG değerleri, c-peptit, insülin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Cerebellin ve betatrophin düzeyleri serumda ve tükürükte karşılaştırıldı. Grupların kendi içinde ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Betatrophin serum düzeyleri ($p<0,06$) istatistiksel olarak anlamlı olan değere ($p<0,05$) yakın bulundu.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası gruplar arasında AKŞ, TKŞ, HOMA-IR, c-peptit ve HgbA1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. HDL, LDL,TRG, insülin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Cerebellin ve Betatrophin düzeyleri serumda ve tükürükte karşılaştırıldı. Grupların kendi içinde ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Tip 2 DM lu hastalarda cerebellin ile betatrophin düzeylerin istatistiksel olarak anlamlı olmasada Tip 2 DM un patofizyolijisinde rol alabileceği düşünüldü.

Anahtar Sözcükler: Tip 2 diyabetes mellitus, cerebellin, betatrophin

ABSTRACT

COMPARISON OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS`TACEREBELLIN AND BETATROPHIN LEVELS

Type 2 diabetes mellitus (DM) is an increasing public health problem in today's world. Micro and macro vascular complications that develop during the illness process effects patients` mortality and morbidity. In this study we tried to enlighten the effects and relations of molecules called cerebellin and betatrophin in patients with type 2 diabetes mellitus on pathophysiology of patients with type 2 diabetes mellitus.

Within this study, which is conducted in Firat University Medical Faculty Department of Internal Diseases, Endocrinology and Metabolism Diseases and General Internal Medicine Field polyclinics, newly diagnosed total of 30 type 2 diabetes patient and 30 health individuals were included in the control group. The patients were then divided into 3 groups; ones with new type 2DM diagnosis (before treatment), ones with 2000mg metformin treatment for 12 weeks (after treatment) and the healthy individuals.

Blood and saliva samples were taken from the patients before and after the treatment. These samples were also taken from the healthy individuals. From the available samples, cerebellin and betatrophin, AKŞ, TKŞ, HOMA-IR, HgbA1c, HDL, LDL, TRG values and c-peptide, insulin levels were studied. Intra-group comparison was carried out.

Findings: between the control and pretreatment groups, in AKŞ, TKŞ, HOMA-IR and HgbA1c levels significant differences were statistically determined. There were no significant difference on HDL, LDL, TRG values, and c-peptide, insulin values. Cerebellin and Beta trophin levels were compared in serum and saliva. Betatrophin serum levels ($p<0,06$) were found close the statistically significant value ($p<0,05$).

Between the pre and post treatment groups, among AKŞ, TKŞ, HOMA-IR, c-peptide and HgbA1c levels, statistically significant differences were found. In HDL, LDL, TRG and insulin values, no statistically significant differences were found. Cerebellin and Betatrophin levels were compared in serum and saliva. Intra-group and among the groups, statistically significant difference was not confirmed.

Also, although the cerebellin and betatrophin levels of patients with type 2 diabetes mellitus were not statistically significant, type 2 DM was thought to have a role in pathophysiology.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, cerebellin, betatrophin

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
KISALTMALAR LİSTESİ	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Sınıflandırması	1
1.1.1. Tanım	1
1.1.2. Epidemiyolojisi	1
1.1.2.1. Tanısı ve Sınıflaması	2
1.1.2.2. Diyabet semptomları	6
1.1.2.2.1. Klasik semptomlar	6
1.1.2.2.2. Daha az görülen semptomlar	6
1.1.3. Tip 2 diyabetes mellitus	6
1.1.4. Patogenez	7
1.1.4.1. İnsülin sekresyonu	7
1.1.4.2. İnsülin direnci	7
1.1.4.3. Adiposit kökenli hormon ve sitokinler	8
1.1.4.4. Glukotoksisite ve lipotoksisite	8
1.1.4.5. Genetik	9
1.1.10. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları	9
1.1.10.1. Akut komplikasyonlar	10
1.1.10.1.1. Diyabetik Ketoasidoz	10
1.1.10.1.2. Laktik Asidoz Koması	10
1.1.10.1.3. Hiperglisemik Hiperozmolar Nonketotik Koma (HHNK)	10
1.1.10.1.4. Hipoglisemi	11
1.1.10.2. Kronik Komplikasyonları	11
1.1.10.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar	12

1.1.10.2.1.1. Kardiyovasküler Komplikasyonlar	12
1.1.10.2.1.2. Periferik Arter Hastalığı	12
1.1.10.2.1.3. Serebrovasküler Hastalık	13
1.1.10.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar	13
1.1.10.2.2.1. Diyabetik Retinopati	13
1.1.10.2.2.2. Diyabetik Nöropati	14
1.1.10.2.2.3. Diyabetik Nefropati	15
1.1.5. Tedavi	16
1.1.5.1. Tıbbi Beslenme Tedavisi	17
1.1.5.1.1. TBT hedefleri	17
1.1.5.1.2. Egzersiz	18
1.1.6. Antidiyabetik ilaçlar	18
1.1.6.1. Sulfonilüreler	18
1.1.6.2. Meglitinidler	18
1.1.6.3. Biguanidler	18
1.1.6.4. Thiazolidinedionlar (TZD)	21
1.1.6.5. Alfa Glukozidaz İnhibitörleri	21
1.1.6.6. Amylin Analogları	21
1.1.6.7. GLP-1 Analogları	21
1.1.6.8. DPP-4 inhibitörleri	21
1.1.6.9. İnkretin Mimetikleri	22
1.1.6.10. Tip 2 DM’de insülin tedavisi	22
1.2. Cerebellin	23
1.3. Betatrophin	25
2. GEREÇ ve YÖNTEM	27
2.1. Çalışmaya kabul edilme kriterleri	27
2.2. Çalışmadan hariç tutulma kriterleri	27
2.3. İstatistiksel Analiz	28
3. BULGULAR	29
4. TARTIŞMA	32
5. KAYNAKLAR	35
6. ÖZGEÇMİŞ	46

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. DM ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri	2
Tablo 2. Grupların demografik özellikleri.	29
Tablo 3. Grupların biyokimyasal özellikleri ve verilerin karşılaştırılması	29
Tablo 4. Serum ve tükürük betatrophin ve cerebellin değerlerinin karşılaştırılması.	30
Tablo 4. Grupların biyokimyasal özellikleri ve verilerin karşılaştırılması	30
Tablo 5. Serum ve tükürük betatrophin ve cerebellin değerlerinin karşılaştırılması.	31



ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Dolaşan glukoz artışı, hipergliseminin daha ciddi hiperglisemiye neden olduğu kısır döngü. 9
- Şekil 2.** Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2013 Tip 2 Diyabette Tedavi Algoritması 16
- Şekil 3.** Rat cerebellinin - 1 in kristal yapısı 23



KISALTMALAR LİSTESİ

ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
ANGPTL 8	: Anjiyopoetin benzeri protein 8
APG	: Açlık plazma glukozu,
ATP	: Adenozin trifosfat
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
DM	: Diyabetes mellitus,
EASD	: Avrupa Diyabet Çalışma Birliğinin
GDM	: Gestasyonel diabetes mellitus
GLUT	: Glukoz transporter
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assessment-İnsülin Direnci
HPLC	: Yüksek performans sıvı kromatografisi
IFG	: Bozulmuş açlık glukozu
IGT	: Bozulmuş glukoz toleransı,
KH	: Karbonhidrat
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi,
SU	: Sülfonilüre
TBT	: Tıbbi Beslenme Tedavisi
TKŞ	: Tokluk kan şekeri
TÖ	: Tedavi öncesi
TRG	: Trigliserid,
TS	: Tedavi sonrası
TZD	: Thiazolidinedionlar
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Günümüzde diyabetes mellitus önemli bir toplum sağlığı problemidir. Dünyada ve ülkemizde sıklığı giderek artmakta ve buna bağlı olarak hastalığın meydana getirdiği komplikasyonlar daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır.

Diyabetin kronik komplikasyonlarından makro ve mikrovasküler komplikasyonları özellikle koroner arter hastalığı ve diyabetik nefropati, hastaların yaşam sürelerini ve yaşam kalitesini azaltmaktadır. Çünkü bu durum ilerlese son dönem böbrek yetmezliğine, kalp yetersizliğine ve miyokart enfaktüsüne neden olacaktır. Bu nedenle günümüzde diyabet kardiyovasküler hastalık eş değeri olarak kabul edilmektedir. Diyabetes mellitusun patofizyolojisinde rol alabileceğini düşündüğümüz cerebellin ile betatrophin düzeylerini yeni tip 2 diyabetes mellitus tanısı almış hastalar ile 12 hafta boyunca 2000 mg metformin tedavisini almış ve sağlıklı bireylerden oluşan kişilerde serum ve tükürükte karşılaştırdık. Buradan çıkacak sonuçla tip 2 diyabetes mellitusun patofizyolojisinde bu moleküllerin nasıl rol aldığını açıklamayı hedeflendi.

1.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Sınıflandırması

1.1.1. Tanım

Diyabet (DM): insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Hastalığın, akut komplikasyon riskini azaltmak ve uzun dönemde tedavisi pahalı ve kronik (retinal, renal, nöral, kardiyak ve vasküler) sekellerinden korunmak için sağlık çalışanları ve hastaların sürekli eğitimi şarttır (1).

1.1.2. Epidemiyolojisi

Diyabetes Mellitus tüm dünyada ve ülkemizde son yıllarda prevalansı dramatik olarak artan bir halk sağlığı sorunudur. Son 25 yıl içinde A.B.D'de Tip 2 DM prevalansı hemen hemen iki katına çıkmış ve Hindistan, Endonezya, Çin, Kore ve Tayland'da 3-5 kat artış olmuştur. 2009 yılında tüm dünyadaki diyabet nüfusu 285 milyon iken bu sayının 2030 yılında 438 milyona ulaşması beklenmektedir (2).

Ülkemizde ilk olarak 1997-1998 yılları arasında yapılan TURDEP çalışmasında DM prevalansı % 7,2 olarak saptanmıştır. Bu çalışmadan 12 yıl sonra yapılan TURDEP-II çalışmasında DM prevalansının % 13,7' ye ulaştığı saptanmıştır. Geçen süre zarfında DM oranının %90 arttığı hesaplanmıştır (3).

1.1.2.1. Tanısı ve Sınıflaması

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında son 15 yılda değişiklikler yapılmıştır. Önce 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 (IFG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılı sonlarında yayınlanan raporda ise 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. Buna karşılık, ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliğinin (EASD) 2007 yılında yayınlanan son raporlarında ise 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır. Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için 2003 ve 2010 yılındaki düzenlemeleri de kapsayan yeni tanı kriterleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. DM ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

	Aşikar DM	İzole IFG(**)	İzole IGT	IFG + IGT	DM riski yüksek
APG (≥8 saat açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125	-
OGTT 2.saat PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + DMsemptomları	-	-	-	-
HbA1C(***)	≥%6.5	-	-	-	-

DM: diyabetes mellitus, IFG: bozulmuş açlık hiperglisemisi, IGT: bozulmuş glukoz toleransı, APG: açlık plazma glukozu, OGTT: oral glukoz tolerans testi, (**) 2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110mg/dL ve IFG 110-125 mg/dL olarak korunması benimsenmiştir. (***)standardize metotlarla ölçülmelidir.

Buna göre diyabet tanısı dört yöntemden herhangi birisi ile konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunduğu durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, tercihen aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekir. Eğer başlangıçta iki

farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine tanı ile uyumlu ise diyabet tanısı konulmalıdır.

Tanı için 75 gr glukoz ile standart OGTT yapılması, APG'ye göre daha sensitif ve spesifik olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek olması, emek gerektirmesi ve maliyetinin yüksek olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. Diğer taraftan, APG'nin daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını artırmaktadır. Hastalığın aşikar klinik başlangıcı nedeniyle tip 1 diyabet tanısı için çoğu kez OGTT yapılması gerekmez. Tanı kriterleri venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile yapılan ölçümleri esas almaktadır. Formüllere dayanarak, son yıllarda kapiller tam kanda glukoz düzeyini ölçen cihazların PG düzeylerine göre kalibre edilerek kullanılması benimsenmektedir. WHO'ya göre açlıkta kapiller tam kanın glukoz düzeyi venöz plazmadaki düzeye eşittir, ancak toklukta kapiller kanda glukoz düzeyi plazmadakinden yaklaşık olarak %11 daha düşük kabul edilmektedir. Hematokrite (Hct) bağlı olarak bu fark değişir, Hct %55 olan bir kişide bu fark %15'e yükselir, buna karşılık Hct %30 olan bir kişide fark %8'e iner. Günlük pratikte OGTT yapılan bazı kişilerde açlık ve 2.saat glukoz normal (ya da IFG/IGT aralıklarında) bulunmasına rağmen 1. Saat PG düzeyinin 200 mg/dl'nin üzerinde olduğu görülmektedir. Bu vakaların tıpkı aşikar diyabet gibi takip edilmesi oldukça yaygın kabul gören bir yaklaşımdır (1).

Diyabetes mellitus'un sınıflaması

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

A. İmmün aracılıklı

B. İdiopatik

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

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

IV. Diğer spesifik diyabet tipleri

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

- 20. Kromozom, HNF-4 α (MODY1)
- 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)
- 12. Kromozom, HNF-1 α (MODY3)

- 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)
- 17. Kromozom, HNF-1s (MODY5)
- 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)
- Mitokondriyal DNA
- Neonatal diyabet (Orn. Kir6.2 mutasyonuna bağlı diyabet)
- Diğerleri

B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler

- Leprechaunism
- Lipoatrofik diyabet
- Rabson-Mendenhall sendr.
- Tip A insulin direnci
- Diğerleri

C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları

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

D. Endokrinopatiler

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

E. İlaç veya kimyasal ajanlar

- Atipik anti-psikotikler
- Anti-viral ilaçlar
- β -adrenerjik agonistler
- Diazoksid
- Fenitoin
- Glukokortikoidler
- α -İnterferon
- Nikotinik asit
- Pentamidin
- Proteaz inhibitörleri
- Tiyazid grubu diüretikler
- Tiroid hormonu
- Vascor
- Diğerleri

G. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları

- Anti-insülin reseptor antikorları
- Stiffman sendromu
- Diğerleri

H. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (Monogenik diyabet formları)

- Alstrom sendromu
- Down sendromu
- Friedreich tipi ataksi
- Huntington korea
- Klinefelter sendromu
- Laurence-Moon-Biedl sendromu
- Miyotonik distrofi
- Porfiria
- Prader-Willi sendromu
- Turner sendromu
- Wolfram (Didmoad Sendromu)
- Diğerleri (4)

1.1.2.2. Diyabet semptomları

1.1.2.2.1. Klasik semptomlar

- Poliüri
- Polidipsi
- Polifaji veya iştahsızlık
- Halsizlik, çabuk yorulma
- Ağız kuruluğu
- Noktüri

1.1.2.2.2. Daha az görülen semptomlar

- Bulanık görme
- Açıklanamayan kilo kaybı
- İnatçı infeksiyonlar
- Tekrarlayan mantar infeksiyonları
- Kaşıntı

1.1.3. Tip 2 diyabetes mellitus

Önceden insüline bağımlı olmayan diyabet, tip 2 diyabet, yetişkin başlangıçlı diyabet terimleri kullanılan bu tipte, insülin direnci ve görece bir insülin eksikliği vardır. Bu kişiler başlangıçta ve sıklıkla hayat boyu insülin tedavisine gereksinim duymazlar. Bu tip diyabette muhtemelen pek çok değişik sebep vardır. Spesifik patojenik olayların ve genetik defektlerin aydınlanması, daha belirleyici alt grup tayinlerinin yapılması ile gelecekte bu gruptaki hastaların oranı azalacaktır. Bu tip diyabette spesifik etyoloji bilinmese de β -hücrelerinin otoimmün yıkımı oluşmamaktadır.

Bu tip DM 'lu hastaların çoğu obezdir ve obezitenin kendisi de bir miktar insülin direncine neden olur. Obez olmayanların da daha çok abdominal bölgede olmak üzere vücut yağ yüzdesi artmış olabilir. Ketoasidoz çok nadir görülür ve genellikle infeksiyon gibi başka bir hastalığa bağlı stres nedeniyle oluşur. Bu tip diyabette hipergliseminin kademeli olarak artış göstermesi ve başlangıçta klasik

semptomların hasta tarafından hissedilecek kadar şiddetli olmaması nedeniyle sıklıkla uzun yıllar tanı gecikebilir.

Ancak bu hastalar makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların gelişmesi açısından artmış risk taşırlar. Tip 2 diyabet hastalarında insülin salgısında eksiklik vardır ve bu insülin salgısı, insülin direncini kompanse etmek için yetersizdir. Kilo kaybı ve/veya hipergliseminin farmakolojik tedavisi ile insülin direnci hafif azalabilir, çok nadiren tam olarak normale döner. Diyabetin bu formunun gelişme riski; yaş, obezite, fiziksel aktivite azlığı ile artış gösterir. Daha önceden gestasyonel diyabet hikayesi olan kadınlarda, hipertansiyon veya dislipidemisi olanlarda daha sık görülür. Sıklıkla kuvvetli bir genetik yatkınlık mevcuttur, ancak genetiği komplekstir ve tam olarak aydınlatılamamıştır (5).

1.1.4. Patogenez

1.1.4.1. İnsülin sekresyonu

Bir kez aşikar diyabet geliştiğinde, tip 2 diyabetlilerdeki açlık insülin seviyeleri genellikle normal veya artmıştır, ancak beraberinde bulunan hipergliseminin derecesine göre bu değer azdır. Hastalık ilerledikçe ve hiperglisemi daha ciddi olduğunda bazal insülin seviyeleri ayak uyduramaz ve hatta düşer. Gerçekten de otopsilerde bu hastalarda β -hücrelerinde %50 kayıp olduğu gösterilmiştir. Ne yazık ki sekretuar defektin altta yatan nedeni belirsiz kalır ve muhtemelen çok sayıda faktör vardır ve fonksiyonel ve anatomik defektleri birlikte taşır. Bu defektlerden birinin insülin sekresyonu ve insülin direnci ile ilgili olarak β -hücrelerinde yağ birikiminin insülin sentezini engellediği düşünülmektedir.

1.1.4.2. İnsülin direnci

İnsülin etkisindeki azalma tip 2 diyabet patogenezinde yer alan faktörlerden biridir. Periferik dokulardaki glukoz alımını arttırmak için insülin doz-cevap eğrisi sağa kayar. Bu azalmış insülin sensitivitesini ve maksimal insülin cevabını, özellikle de şiddetli hiperglisemi durumunda yansıtır. Hepatik glukoz üretimi ve lipolizin inhibisyonu gibi diğer insülin bağımlı süreçler de azalmış insülin sensitivitesini gösterirler.

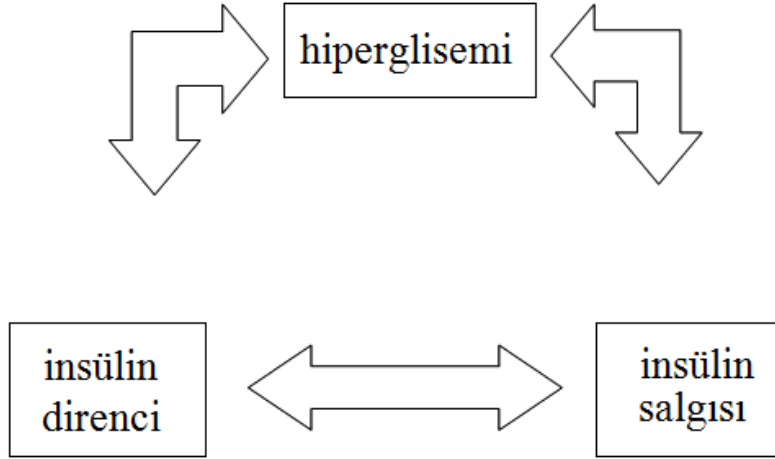
İnsülin direnci ile ilgili erken çalışmalar insülin reseptör defekti üzerine yoğunlaşmıştır. Mutasyonlu insülin reseptörleri ile ilgili çeşitli sendromlar ve fenomenler tanımlanmıştır (akantosis nigricans fenomeni, polikistik over sendromu, Rabson Mendenhall sendromu gibi) Obezite; insülin direnci ve diyabet ile ilişkilidir. Non-obez hastalardaki insülin direnci ile obez hastalardaki insülin direncinin aynı olup olmadığı net olmamakla beraber obezitenin eşlik etmesi direncin ciddiyetini net bir şekilde artırır. Sonuçta dolaşan serbest yağ asitlerinin artması, karaciğer ve kasta yağ depolarını artırır ve insülin direncini kötüleştirir.

1.1.4.3. Adiposit kökenli hormon ve sitokinler

Sadece yağ depoladıkları düşünülen adipositlerin günümüzde, insülin duyarlılığını etkileyen metabolik olarak aktif hormonlar ürettiği bilinmektedir. Örnek olarak leptin, hipotalamusa etki ederek tokluğu ve enerji üretimini uyarır ve glukoz metabolizmasını hızlandırır. Diğer yağ kaynaklı hormon olan adiponektin, adipozite ve insülin direnci düzeyi ile ters orantılı olacak şekilde dolaşımda bulunur. Obez farelere verilen adiponektin; geçici, doz bağımlı, insülinde bağımsız kan glukozu düşüşüne neden olur. Aynı zamanda yağ asidi tüketimi ve enerji harcanmasında rol oynayan moleküllerin ekspresyonunu artırarak, karaciğer ve kasta trigliseritlerin azaltılması ile insülin sensitivitesini artırır. Kilo kaybı (insülin sensitivitesini arttıran farmakolojik tedavi gibi) paradoksik olarak adiponektini artırır.

1.1.4.4. Glukotoksisite ve lipotoksisite

Hipergliseminin kendisi, β -hücrelerinin glukozu cevabını bozar ve insülin direncini artırır (Şekil 1). Glukotoksisitenin geriye döndürülmesi kısır döngüyü kırabilir ve aynı zamanda hiperglisemiye azaltabilir. Dolaşan lipidler de glukoz metabolizmasını olumsuz yönde etkileyebilir, artmış serbest yağ asitleri; hepatik glukoneogenezi artırır, kas glukoz metabolizmasını inhibe eder ve pankreatik β -hücrelerinin fonksiyonlarını bozabilir. Glukotoksisite de olduğu gibi lipotoksisitenin de geri döndürülmesi metabolik kontrolü hızla düzeltebilir.



Şekil 1. Dolaşan glukoz artışı, hipergliseminin daha ciddi hiperglisemiye neden olduğu kısır döngü.

1.1.4.5. Genetik

Her ne kadar diyabetin monojenik formları tanımlansa da (MODY Tip 1-6), çoğu hastanın poligenik natürde olması muhtemeldir. Tip 2 diyabet, belirgin ailesel yatkınlık gösterir. Tip 2 diyabetin aday poligenik gen mutasyonları (insülin genini kodlayan bölgedeki) PPAR- γ reseptör, β -hücresi adenosin trifosfat duyarlı potasyum kanalı, intestinal yağ asidi bağlayıcı protein 2, calpain 10 ve β 3-adrenerjik reseptör mutasyonlarını kapsar. Bu ve diğer mutasyonlar izole gruplar halinde bulunan tip 2 diyabetik hastalarla ilişkilidir (6).

1.1.10. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Diyabetli hastalarda, konvansiyonel hipoglisemik tedaviler akut metabolik komplikasyonları önlemesine rağmen metabolik homeostazi düzeltmemektedir (7). 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 (8). 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 (9, 10). 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 (11). Diyabette kronik komplikasyonların görülme sıklığını genetik yatkınlık, hastalığın süresi ve kontrol düzeyinin etkilediği bildirilmektedir (9).

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'dir (12). 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 (13).

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 yaş grubunda görülen bir komplikasyondur (14, 15). 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 (14).

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 (16).

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 ekstremitte 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, hiperkoagülabilité, 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 komplikasyonların gelişmesinde, özellikle mikroanjopatide genetik faktörlerin de rol oynadığı bildirilmektedir (17-19).

Diabetes Control and Complications Trial çalışmasının sonuçları ve deneysel çalışmalar iyi bir glukoz kontrolünün diyabetin komplikasyonlarını azaltıcı etkisinin olduğunu göstermiştir (20). 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 (21).

1.1.10.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

1.1.10.2.1.1. Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Diyabetüs mellitus ateroskleroz için bir risk faktörüdür. Diyabetin makrovasküler komplikasyonları esas olarak ilerlemiş ateroskleroza sekonder olarak meydana gelirler. Tip 2 diyabetli hastalarda makrovasküler komplikasyonlar, mortalite ve morbiditenin majör kısmını oluşturmaktadır (22). Diyabetin en sık görülen kronik komplikasyonu, aterosklerotik kalp hastalığıdır (23). Tip 2 diyabetik hastalarda, genel popülasyona oranla kardiyovasküler hastalık risk oranı 2-4 kat artmıştır (24). Diyabette koroner arter hastalığı birden çok damar hastalığı şeklinde olup, distal damarların tutulumu daha fazladır. Diyabetiklerde miyokard enfarktüsü genellikle komplikasyonlu seyreder, kalp yetmezliği çok sıktır. 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 (25). Diyabete bağlı nöropatilerin kardiyovasküler sistemi etkilemesi sonucunda ise, senkop, aritmiler, ani ölüm ve perioperatif risk artışı gibi durumlar oluşabilmektedir (26). Miyokard infarktüsü (MI) insidansı, felç riski ve periferik hastalık gelişme riski diyabete bağlı olarak iki kat artmıştır (27). 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 (28).

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 (29). 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 (30).

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 makroanjiopatilerdir. Diyabet hem geçici iskemik atak (TIA) 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 (31).

1.1.10.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabette mikrovasküler sistemde hem yapısal, hem de fonksiyonel değişiklikler meydana gelir (32). 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 (33).

1.1.10.2.2.1. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati retinanın prekapiller arteriollerini, kapillerini ve venüllerini tutan bir mikroanjiopati durumudur (34, 35). 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 popülasyonun yaklaşık %25'inin diyabetik retinopatinin çeşitli formlarına sahip olduğu, bunların %5'inin ise proliferatif retinopati denilen en şiddetli devrede olduğu bildirilmektedir (36). 30 yaşından önce diyabet tanısı almış bir kişide tanıdan 10 yıl sonra retinopati görülme oranı %50 iken, 30 yıl sonra bu oran %90'dır (35). 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 (34, 35, 37). 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) eksüdal görür. Tip 2 diyabet hastalarında görme bozukluğunun en sık nedenidir.

2. Proliferatif retinopati: Neovaskularizasyon 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 (38).

1.1.10.2.2.2. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati, hastanın yaşam kalitesini etkileyen önemli sağlık problemlerindedir. En önemli sorun nöropatinin belirlenmesi ve tedavi süresidir. Diyabetik nöropati prevalansı %10-90 arasında değişmekte olup, insidansı ise yaklaşık olarak yılda %2 olarak bildirilmektedir (39, 40). Nöropatinin prevalansında ve gelişiminde bir çok faktör etkilidir. Bunlar diyabet suresi, A1c düzeyi, sigara ve erkek cinsiyetidir (41, 42). Periferik ve otonomik nöropati DM'nin en sık görülen komplikasyonlarından (43). 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 (44). DM'de artmış oksidatif stres, oluşan hidroksil radikalleri aracılığı ile endotelial 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, duyuşal, motor ve otonom sinirleri farklı şekillerde etkileyerek oldukça heterojen bir klinik tablo oluşturur. Kalın liflerin (A α ve A β) etkilenmesi sonucunda güçsüzlük, ataksi, tendon reflekslerinde azalma ile vibrasyon ve pozisyon duyusunda azalma oluşur. İnce liflerin (C-lif ve A δ)

etkilenmesi sonucunda dizestezi, hiperestezi, ısı duyusunda azalma ve otonom fonksiyon bozuklukları gelişir (45).

Tip 1 diyabetlilerde tanıdan 5 yıl sonra, Tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan itibaren başlamak suretiyle her yıl nöropati taraması yapılması önerilmektedir (38).

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 antidepresanlar, selektif serotonin reuptake inhibitörleri, karbamazepin, gabapentin, tramadol, meksiletin, lidokain ve topikal kapseisin kullanılabilir.

1.1.10.2.2.3. Diyabetik Nefropati

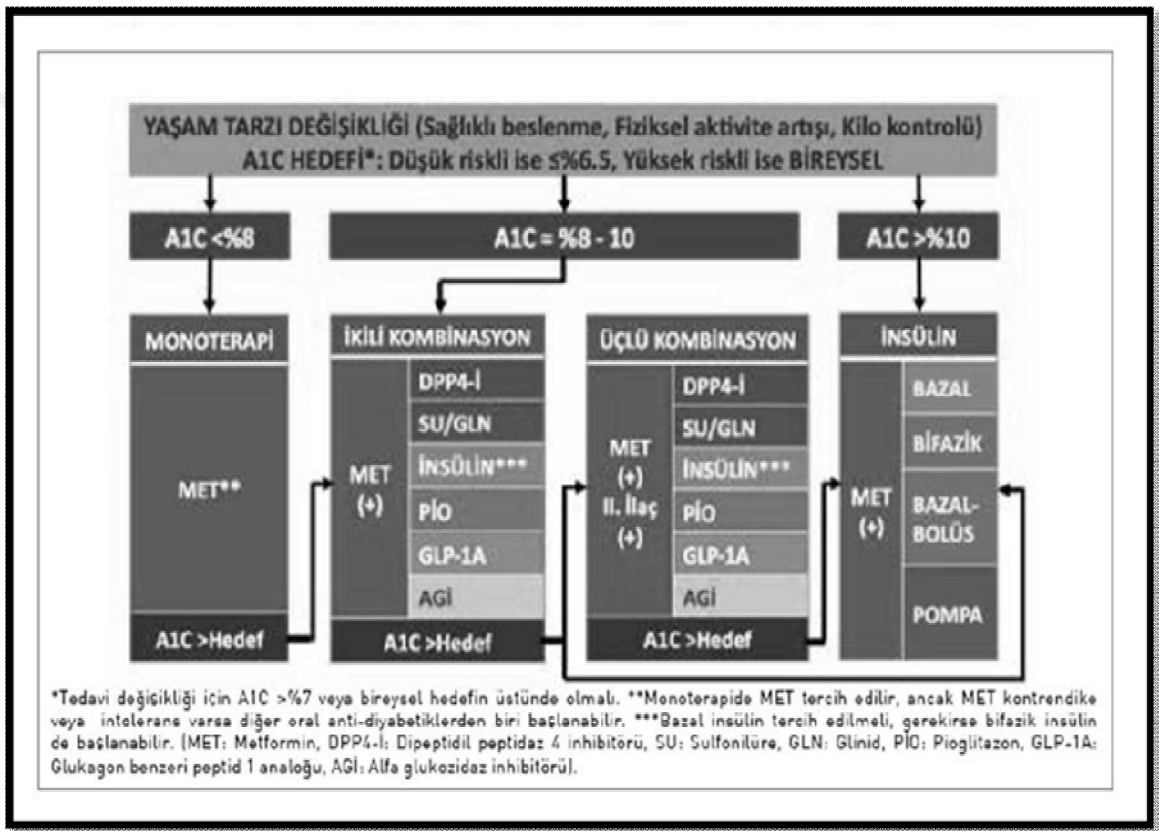
Son dönem böbrek yetmezliği'nin (SDBY) en önde gelen nedeni olan diyabetik nefropati (DN) "sessiz epidemi" olarak adlandırılmaktadır. ABD'de yeni SDBY olgularının yaklaşık %40'ından DN sorumludur. DM hastalarındaki SDBY sıklığı giderek artmaktadır.

Diyabetik Nefropati patogenezinin 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 (46).

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 (46). 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 gelişir. Fakat tip 2 diyabetin daha yaygın olması nedeni ile son dönem böbrek yetmezliği tip 2 diyabetiklerde daha fazla görülür (47, 48).

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 arttırır. Birden fazla antihipertansif ilaç hedef kan basıncı değerlerinin sağlanması için sıklıkla gereklidir. Anjiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitörleri ve anjiotensin receptor blockers (ARB) diyabete bağlı mikroalbuminüri ile böbrek hastalığının progresyonunu yavaşlatmada etkilidir (49). 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 (50). Hastaların metabolik kontrollerinin kötü olması nefropati progresyonunu arttırmaktadır (51).



Şekil 2. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2013 Tıp 2 Diyabette Tedavi Algoritması

1.1.5. Tedavi

Diyabetüs mellitus tedavisi çeşitli basamaklardan oluşmaktadır. Bunlar diyet yani tıbbi beslenme tedavisi (TBT), egzersiz, insülinomimetik ilaçların da dahil olduğu antidiyabetikler ve insülin şeklinde sınıflandırılabilir.

1.1.5.1. Tıbbi Beslenme Tedavisi

1.1.5.1.1. TBT hedefleri

Komplikasyon riskini azaltacak veya önleyecek düzeyde glisemi kontrolünü sağlamak, kardiyovasküler hastalık riskini azaltacak düzeyde lipid ve lipoprotein profilini kontrol etmek, vasküler hastalık riskini azaltacak düzeyde kan basıncı sağlamak, dislipidemi, hipertansiyon, kronik komplikasyonları önlemek veya tedavi etmek, sağlıklı bir yaşam için uygun besin seçimini ve fiziksel aktivite düzeyini sağlamak ve fiziksel aktivite konusunda kendi kendini yönetme eğitimini sağlamak şeklinde olmalıdır (52).

Tıbbi beslenme tedavisi'nin etkinliği için hastalar bireyselleştirilmiş TBT almalıdır. Bu tedavi, konusunda uzman bir diyetisyen tarafından sağlanmalıdır. TBT, HbA1c düzeylerinde, tip 1 diyabetlilerde yaklaşık %1, tip 2 diyabetlilerde %1- 2, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeylerinde 15-25 mg/dL azalma sağlar.

Amerikan Diyetisyenler Birliği ve Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) diyabetliler için kanıta dayalı TBT önerilerini ilk kez 2002 yılında yayınlamıştır. Yayımlanan son öneriler aşağıda özetlenmiştir:

Kilolu ve insüline dirençli obez bireylerde ılımlı ağırlık kaybı insülin direncini iyileştirir. Enerjinin %30'undan azının yağlardan karşılanması, düzenli fiziksel aktivite ve düzenli izlemi içeren yaşam tarzı değişikliğine odaklı, yapılaşmış programlar başlangıç ağırlığından %5-7 oranında azalma sağlayabilir. Karbonhidrat (KH) açısından düşük glisemik indeksli gıdaların seçimi, protein bakımından kilogram başına 0,8-1 g düzeyinde protein tüketilmesi, LDL-kolesterol düzeyi 100 mg/dL veya daha fazla olan bireylere doymuş yağdan, trans yağ asitlerinden ve kolesterolden sınırlı beslenme önerilmelidir (53-55).

Kilolu veya obez bireylerin tedavisinde, günlük karbonhidrat alımını 130 g'ın altında tutan düşük KH içeren diyetler önerilmez. Düşük KH'lı diyetler, düşük yağlı diyetlerle benzer kilo kaybı sağlar, ancak kardiyovasküler hastalık risk profili üzerindeki etkileri belirsizdir. VKİ>35 kg/m² olan tip 2 diyabetli bireylerde kilo kontrolü için cerrahi müdahale düşünülebilir.

1.1.5.1.2. Egzersiz

Diyabet tedavisinin önemli bir basamağını oluşturur. Egzersiz, vücut hücrelerinin insüline duyarlılığını, insülin reseptör sayısını, reseptörlerin duyarlılığını, hücrelerin glukozu depolama yeteneğini artırır. Karaciğer tarafından oluşturulan glukozu ve vücut yağını azaltır, adale kitlesini artırır. Kolesterol, trigliserid seviyelerini ve kan basıncını düşürür (53).

1.1.6. Antidiyabetik ilaçlar

1.1.6.1. Sulfonilüreler

Primer etkilerini pankreas üzerinde gösterirler. İnsülin sekresyonunu artırır. Beta hücrelerindeki sülfonilüre (SU) reseptörlerine bağlanıp adenosin trifosfat (ATP) sensitif potasyum kanallarını kapatırlar, dolayısıyla voltaja bağımlı kalsiyum (Ca) kanalları açılır, intrasellüler Ca konsantrasyonu artar ve insülin salınımı gerçekleşir. En önemli yan etkileri hipoglisemidir. Diğer istenmeyen yan etki kilo alımıdır.

1.1.6.2. Meglitinidler

Bu grupta yer alan repaglinid ve nateglinid SU'lere benzer pankreatik etki gösterir. Süratli başlayan etkileri olup daha kısa etkilidirler. Bu nedenle preprandiyal uygulama için uygundur. Ayrıca yarılma ömürlerinin kısa olması postprandiyal dönemde hipoglisemi görülme riskini azaltır.

1.1.6.3. Biguanidler

Biguanidler diyabet tedavisinde 30 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Bunlardan metformin dünya'nın pek çok ülkesinde olduğu gibi Türkiye'de de bulunan tek biguanid'dir. Guanidlerin glikoz düşürücü potansiyeli ilk olarak ortaçağ döneminde, Galega ilaçlarının (sedefotu veya Fransız leylağı özlerinin) Avrupa'da diyabet tedavisinde kullanıldığı zaman tanımlanmıştır. 1957'de metformin (dimetilbiguanid) ve fenformin(fenetil biguanid) tip 2 diyabet tedavisinde kullanılacak ajanlar olarak tanıtılmıştır. Bununla birlikte laktik asidozla olan güçlü ilişkisi nedeniyle fenformin 1970'lerde ABD dahil olmak üzere çoğu ülkede kullanımdan kaldırılmıştır (56, 57).

i) Klinik Farmakoloji

Biguanidler birbirine bağlanmış iki guanidin molekülüdür. Biyoyararlılığı %50-60 olup hızlı bir şekilde ince barsaklardan absorbe edilir (56-59). Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda güvenle kullanılır. Potansiyel tehlike için 2 önemli hücresel mekanizma vardır. Bunlardan ilki biguanidler hücresel solunumu inhibe ederler. İkncisi ise anaerobik glikolizi uyararak laktat oluşumunu artırır; Bu durum kalp yetersizliği ve ileri ateroskleroz gibi özellikle hipoksik koşulların varlığında önem kazanır. Lipofilik membran elemanlarına bağlanma ve karaciğerde birikme, biguanidlerin toksisitesi için önemlidir (56).

ii) Etki Mekanizması

Metforminin kan şekeri düşürücü etkisi yalnızca diyabetiklerde ortaya çıkar, bu yüzden bu ilaçlar antihiperglisemik ilaçlar olarak adlandırılırlar. Bu ilaçların etki mekanizması bugün bile tam anlamıyla açığa kavuşmamış olmakla beraber, multifaktöryel etki gösterdikleri ve özellikle insülin direnci bulunan vakalarda tercih edilmeleri gerektiği ileri sürülmüştür. Metforminin esas olarak tip 2 diyabette artmış olan karaciğer glukoz üretimini baskılayarak etki gösterdiği, periferik dokularda (özellikle iskelet kasında) glukoz tutulumunu ve insülin etkisini arttırdığı çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmuştur (59).

Biguanidler intestinal glukoz emilimini geciktirirler ve dolayısıyla postprandiyal hiperglisemiyi engellerler (56, 60). Metformin kas ve yağ dokusundaki hücrelerde glukoz taşınması üzerine insülin etkisini güçlendirir. Dolayısıyla yeterli ölçüde insülinin bulunması etki göstermesi bakımından önemlidir. İnsülin sinyal transmisyonunun anahtar enzimi olan tirozin kinaz aktivitesi metformin uygulamasından sonra normalleşmektedir. Metformin hücresel düzeyde insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini düzeltir, GLUT4 taşıyıcılarının sayısını ve ktivitesini artırır (56, 57).

Metforminin beta hücreleri üzerine direkt etkisi yoktur. Metformin tedavisinden sonra glikozun uyardığı insülin sekresyonundaki hafif artışın, iyileşen glisemik kontrolü bir sonucu olarak beta hücrelerinde glikoz toksisitesinin azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Metforminin antihiperglisemik

etkisinin bir bölümünün yağ dokusunda serbest yağ asitlerin (FFA) salınımındaki azalmaya veya lipid oksidasyonundaki azalmaya bağlı olduğu ileri sürülmüştür.

Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan diğer tedavilerin aksine metformin kilo aldurmaz. Klinik çalışmalarda vücut ağırlığında azalmaya neden olur. Yapılan çalışmalarda metformin tedavisi sırasındaki kilo kaybının büyük oranda yağlı dokudaki azalmaya bağlı olduğu saptanmıştır. Bu durum metforminin yağlı doku ve kaslar üzerindeki farklı etkileriyle açıklanmıştır.

Metformin kasta insülin duyarlılığını artırırken insülinin yağlı doku üzerindeki antilipolitik etkisini etkilememektedir. Bu durum metformin'in vücut ağırlığı üzerindeki tüm etkisi enerji harcamasındaki artıştan ziyade kalori alımındaki azalmaya bağlanmaktadır (56, 61).

iii) Glisemi Kontrolü

Etki mekanizması göz önüne alındığında metformin hemen hemen tüm Tip 2 diyabetiklerin özellikle erken dönemlerinde endikedir. Bu özellikle obez Tip 2 diyabetikler için daha da önemlidir. Ortalama açlık kan şekerini 60-70 mg/dl, ortalama AIC düzeyini ise %1.5-2 düşürmektedir (56). Metformin glisemik kontrolüne ek olarak serum lipid seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir. Metformin tedavisi, özellikle belirgin hipertrigliseridemi ve hiperglisemisi olan hastalarda ve ayrıca diyabetik olmayan kişilerde artmış trigliserid seviyelerinde orta dereceli bir azalma (%10-20) sağlar. Total kolesterol düzeylerinde %5-10' oranında azalmalar bildirilmiştir. Lipid profilindeki iyileşmeye ek olarak metforminin hemostazla ilgili yararlı etkileri bulunmaktadır. Fibrinoliz artar ve fibrinoliz inhibitörü (PAI1) azalır. Dahası trombosit agregasyonu ve dansitesinde azalma olduğu gösterilmiştir (61).

iv) Doz şeması ve Yan etkileri

Metforminin başlangıç dozu günde 2 kez 500 mg'dır. Yan etkilerini azaltmak için 2 ana öğünde alınması yararlıdır. Dozaj istenen hedefe ulaşana kadar ya da 2000 mg/gün olana kadar her 2 haftada bir artırılmalıdır. Maksimal glukoz düşürücü etki hastaların %80- 85'inde 1500 mg/gün dozunda ortaya çıkar.

Gastrointestinal yakınmalar (bulantı, kusma, metalik tad ve diyare) olguların %20-30'unda ortaya çıkar. Hastaların %4-5'i metformini tolere edemez. Metforminin B12 vitamini emilimini etkilediği bilinmektedir. En önemli yan etkisi laktik asidozudur.

Gerçekte bu tehlike abartılmıştır. Olgu sayısı her yıl 100.000 kişi için 3 olarak bildirilmiştir. Deri alerjileri, kan sayımı anormallikleri nadir olarak görülmektedir (56).

1.1.6.4. Thiazolidinedionlar (TZD)

Thiazolidinedionlarler etkilerini peroksizom proliferator-aktive gama reseptörlere (PPAR-gama) bağlanarak ve insülin duyarlılığını artırarak gösterirler. TZD'ler insülin varlığında adele ve özellikle yağ dokusunda insülinle uyarılan glukozun yakalanmasını ve glukoz transporter (GLUT) reseptör ekspresyonunu artırmaktadır. Yan etkileri arasında ödem, anemi, konjestif kalp yetmezliği, sıvı retansiyonu, LDL-kolesterol artışı, transaminazlarda yükselme vardır.

1.1.6.5. Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

Alfa glukozidaz inhibitörleri; akarboz ve miglitoldür. Barsak fırçamsı kenarında bulunan alfa glukozidaz enzimlerini inhibe eder. Postprandiyal glukoz artışlarını engellerler. En önemli yan etkileri gastrointestinal sistem üzerinedir.

1.1.6.6. Amylin Analogları

Amylin pankreas hücrelerinden insülin ile sekrete edilen 37 amino asit içeren bir nörohormondur. Postprandiyal hiperglisemiye glukagon sekresyonunu süprese ederek azaltır. Ülkemizde şu anda kullanımda değildir (62).

1.1.6.7. GLP-1 Analogları

Eksenatide enjekte edilen GLP-1 agonisti olup doğal GLP-1'in etkilerini gösterir ve DPP-4'e dirençlidir. Günde iki defa sc enjeksiyon şeklinde verilir. En önemli avantajı 2-4 kg kilo kaybı sağlamasıdır. Liraglutide diğer bir GLP-1 analogudur.

1.1.6.8. DPP-4 inhibitörleri

GLP-1 molekülünün postprandiyal dönemde hızlı yıkılmasını sağlayan DPP-4 enziminin inhibe edilmesi ile endojen ve doğal inkretinler olan GLP-1 ve GİP düzeylerinin artırılması antidiyabetik ilaç grubu olarak karşımıza çıkmaktadır (63).

1.1.6.9. İnkretin Mimetikleri

GİP, duodenum ve proksimal jejunumdaki K-hücrelerinden sentez edilen 42 aminoasitli (aa) polipeptiddir. KH, yağ ve protein alımı ile sentez ve sekresyonu stimüle olmaktadır (64, 65). GLP-1, 30 aa içeren, KH, yağ ve daha az oranda da protein alımı ile sekresyonu artan bir maddedir. GİP ve GLP-1'in plazma yarı ömürleri sırası ile 7 ve 4 dakikadır. Her iki inkretin dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) enzimi ile dakikalar içerisinde yıkılmaktadır. GİP ve GLP-1 glukoza bağımlı akut insülinotropik etkilerini pankreasın beta hücrelerinin yüzey reseptörlerine bağlanıp siklik adenozin monofosfat (cAMP) artışı ile göstermektedir. Uzun dönemde ise beta hücrelerinin gen ekspresyonlarını artırıp insülin sentezinde artış ve hücre kitlesinde artışla birlikte daha uzun ömürlü olmalarını sağlamaktadır (66).

1.1.6.10. Tip 2 DM'de insülin tedavisi

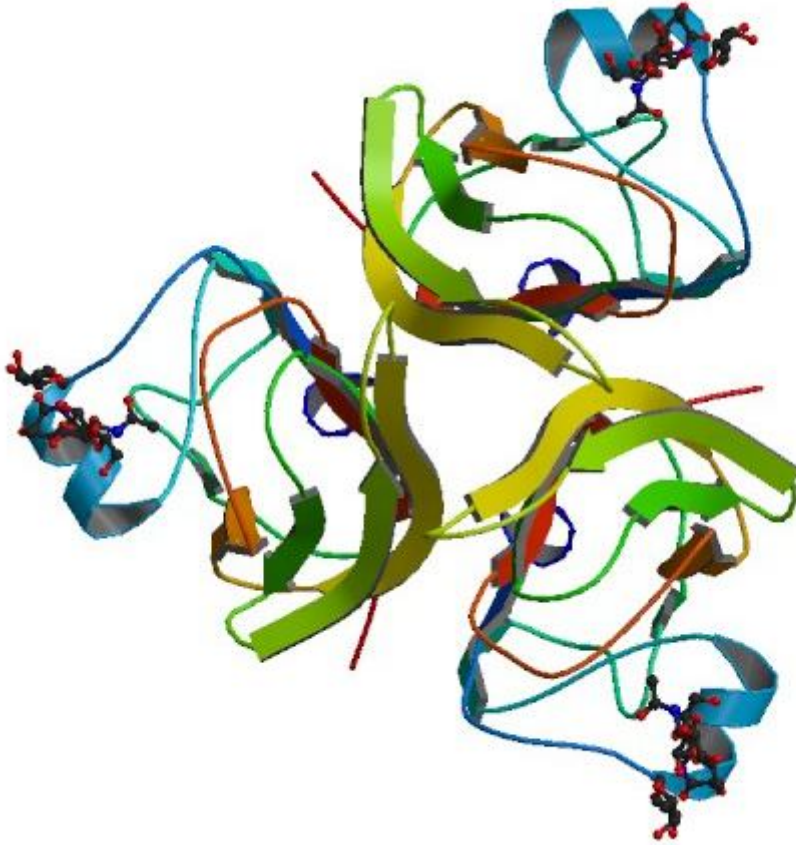
İnsülin non-obez, daha genç ve ciddi şekilde hiperglisemik tip 2 DM'lu hastaların tedavisinde sıklıkla kullanılır ve sıklıkla geçici stres dönemlerinde (yaralanma, enfeksiyon, cerrahi) veya gebelikte gerekir. Rölatif olarak hafif açlık hiperglisemisi olan hastalarda (endojen insülin sekresyon kapasitesini korumaya devam eden) günde bir ya da iki kez verilen bazal insülin dozları glukoz hedeflerine ulaşmak için yeterli olabilmektedir. Yemeklerle insülin sekrete etme özelliğini korumuş hastalarda yatmadan önce tek doz orta etkili insülin yeterli olabilir. Bu yaklaşımın amacı basitliği ve uyumu artırması ve endojen insülin salınımını ve etkisini artırmak için oral glukoz düşürücü ajanlarla kombine edilebilmesidir. Son zamanlarda, glarjin ve detemir gibi, uzun etkili bazal insülinlerin varlığı ile çoğu hastada günde tek doz enjeksiyon hasta tarafından uygulama kolaylığı nedeniyle tercih edilen yaklaşım olmaktadır.

Motivasyonlu ve uygun hastalarda ideal uygulama, hastaların KH alım tahmini ve yemek öncesi glukoz değerine göre insülin ayarlanmasıdır. Bu metod daha kompleks, zahmetli ve daha sık doz düzenlenmesi gerektirir.

En uygun uygulama şekli hastanın kendine bakımı ve en önemlisi hastanın eğitim seviyesi ve motivasyonuna göre bireyselleştirilmelidir (63).

1.2. Cerebellin

Cerebelluma özgü heksadekapeptit “cerebellin” (CER) aslında 20 yıldan fazla bir süredir tanımlanmıştır (67, 68). CER, kolajen X veya hibernasyon proteini adiponektinin de dahil olduğu C1q / tümör nekroz faktörü üst familyasının bir üyesi precerebellin (Cbln1)’den türetilmektedir (69). Cbln1–Cbln4 denen propeptitlerin dört farklı izoformları bilinmektedir (69-72). Cbln3 endoplazmik retikulumda muhafaza edilirken Cbln1, 2 ve 4 glikoproteinler olarak salgılanmaktadır (72). Cbln homo- ya da heteromerik kompleksler oluşturarak birbirleriyle etkileşime girebilmekte, böylece fonksiyonel özelliklerini değiştirebilmektedir (73, 74). Örneğin Cbln1’in bir kısmı endoplazmik retikulumda muhafaza edilirken Cbln1’in Cbln3 ile beraber ko-ekspresyonu Cbln3’ün salgılanmasına yol açmaktadır (75).



Şekil 3. Rat cerebellinin - 1 in kristal yapısı (76)

Merkezi sinir sisteminde Cbln’in fonksiyonel çalışmaları, bu peptitlerin, sinyal molekülleri olarak davrandığına ve pre- ve postsinaptik yapıların muhafaza edilmesinde ve gelişiminde ve çeşitli beyin bölgelerinde sinaptik plastisitenin

oluşturulmasında önemli rol oynadığına dair kanıtlar sağlamıştır (69, 77, 78). Yapılan çalışmalarda spinal kordun dorsal boynuzunda cerebellin prekürsör protein eksprese edildiği tespit edilmiştir. Ventral boynuz ile karşılaştırıldığında dorsal kökte daha belirgin tutulum olduğu gözlemlenmiştir. Aynı şekilde bu bölgede yer alan cerebellinin nosiseptif duyuda görev aldığı tespit edilmiştir (79). Yapılan bir başka araştırmada ise cerebellin 4'ün hipokampal nöronal hücrelerde amiloid B ilişkili hücre toksisitesine engel olduğunu göstermiştir. Amiloid B'nin Alzheimer gelişiminde rol aldığı gerçeği düşünülürse cerebellin 4'ün Alzheimer tedavisinde umut vaat ettiği düşünülmektedir (80).

Ancak, günümüzde hangi reseptörün primer olarak Cbln ile etkileşime girdiği ve ana intrasellüler sinyal kaskadının ne olduğu bilinmemektedir. Glutamat reseptörü $\delta 2$ ve adinopektin reseptörünün Cbln'in fizyolojik etkilerine aracılık ettiği ileri sürülmüştür. Bununla birlikte, bu hipotezi destekleyen inandırıcı kanıtlar hala yetersizdir. Nöreksinlere presinaptik alanda bağlanan cerebellin 1 ve 2, postsinaptik alanda glutamate reseptörlerine (GluR $\delta 1$) etki ederek transsinaptik etki gösterir. Serebellum ve striatumda da tespit edilen serebellinlerin kantifikasyonundaki zorluklar henüz aşılamamıştır (81-83).

Ne ekspresyon modeli ne de periferik dokularda Cbln'in fonksiyonu iyi tanımlanmıştır. RNA'da Cbln ekspresyonu ve periferik dokularda protein seviyeleri hipofiz, kalp, böbrek, mide, böbrek üstü bezleri yanı sıra feokromositoma, kortizol üreten adrenokortikal adenom, ganglionöroblastom ve nöroblastomlar gibi tümörlerde de gösterilmiştir (84, 85). Burnet ve ark. fare pankreasında Cbln benzeri immünoreaktivite bildirmiştir (84), ancak bu dokudaki Cbln ekspresyonunun fonksiyonel anlamı bilinmemektedir.

Periferik dokuların fonksiyonlarının düzenlenmesinde CER'in rolünü değerlendiren yalnızca birkaç çalışma vardır. Albertin ve ark. CER'in norepinefrin, aldosteron ve kortizol / kortikosteron sekresyonunu arttırabileceğini göstermiştir (86). Ek olarak, CER adrenokortikal hücrelerin çoğalmasını kolaylaştırabilmiştir (86-91). Bu etkilere, adenilat siklaz/protein kinaz A'ya bağımlı yolağın aracılık ettiği ortaya çıkmıştır.

Strowski ve ark. (92) endokrin fare pankreasında Cbln1 ve Cbln3'ün ekspresyonu yanı sıra Cbln- immünoreaktivitesini ilk defa göstermişler. Ek olarak,

CER'in in vivo ve in vitro insülinostatik aktivite gösterdiğine dair kanıt elde etmişler. Son olarak, CAMP- ve kalsiyuma bağımlı yolların CER tarafından negatif yönde regüle edildiğini ve buna bağlı olarak insülin plazma seviyesininin azaldığını göstermişler.

1.3. Betatrophin

Lipasin veya atipik anjiyopoetin benzeri protein 8 (ANGPTL 8) olarak da bilinen betatrophin 198 aminoasit dizesinden oluşup karaciğer ve yağ dokusundan sekrete edilmektedir. Betatrophin pankreas beta hücrelerinin çoğalmasını uyarıp beta hücre kitlesinin artışı ve insülin direncini geliştiren hayvan modelinden glikoz toleransında artışa yol açmaktadır. Erken başlangıçlı tip 2 diabetes mellitus da betatrophin seviyelerinin düştüğü bildirilmiştir (93-98).

Çalışmalar fare ve insan adacıklarında sistemik hepatosit-kökenli büyüme faktörlerinin beta hücresi proliferasyonunu arttırdığını göstermiştir. Bu, insülin direncine yanıt olarak adaptif beta hücre büyümesinde bir karaciğer-pankreas arası ekseni desteklemektedir (99, 100).

Yi ve ark. (101) yakın zamanda, primer olarak karaciğer ve yağ dokusunda eksprese edilen ve pankreatik beta hücre proliferasyon hızında 17 kat artışa neden olan yeni bir hormon betatrofini tanımlamıştır. İnsülin direncinin farmakolojik ve genetik fare modellerinde, betatrofinin aşırı hepatik ekspresyonu, glukoz homeostazi üzerindeki faydaları ile beta hücre proliferasyon hızında, adacık boyutunda ve insülin içeriğinde artışa neden olmaktadır. Betatrofin, insülin direncine yanıt olarak kompensatuar beta hücre büyümesi lehine bir sinyal molekülü olarak ortaya çıkmıştır (101, 102). Çalışmalar, morbid obezite ve Tip 2 diabetes mellitus yüksek riskli kohortlarda betatrofin düzeylerinin anlamlı ölçüde aterojenik lipid profili ile ilişkili olduğunu göstermiştir (103, 104). Hepatik çok düşük yoğunluklu lipoprotein salgılanmasının düzenlenmesini içeren disfonksiyonel lipid metabolizması yanı sıra değiştirilmiş lipoprotein lipaz aktivitesinde rol oynadığına inanılmaktadır (48, 49). Betatrofin ile non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) arasındaki ilişkinin irdelendiği bir çalışmada ratlarda ve insanlarda NAFLD statusu ile betatrofin düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır. Aynı çalışmada obezite, karaciğer enzim profili ve glisemik indeks ile de pozitif korelasyon saptanmıştır (105).

Tip 2 diyabetli hastalarda dolaşımdaki betatrofin düzeyinin irdelendiği bir başka çalışmada ise diyabetik nefropatideki bir belirteç olan albüminüri değerlendirilmiş olup; hastalardaki albüminüri şiddeti arttıkça serum betatrofin düzeyinin yükseldiği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada ayrıca diyabetin süresi ve vücut kitle indeksi ile betatrofin düzeyi arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (106).

Tip 1 ve tip 2 diyabette (107,108) hipertrigliseridemide (109) serum betatrofin düzeyinin yükseldiğini gösteren yayınların sayısı artmaktadır. Bu duruma karşıt olarak tip 2 diyabette betatrofin düzeyinin düştüğünü gösteren yayınlar da mevcuttur (110).



2. GEREÇ ve YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ve Genel Dahiliye Bilim Dalı polikliniklerinde yapılan bu çalışmaya yeni tanı almış toplam 30 tane tip 2 diyabet hastası ile 30 tane sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu aşağıdaki kabul edilme ve dışlanma kriterleri doğrultusunda dahil edildi.

2.1. Çalışmaya kabul edilme kriterleri

- Yeni tanı tip 2 diyabet tanısı alan hastalar
- Bilinen kardiyak, renal, hepatik hastalığı olmayanlar
- Glukoz metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanmayanlar

2.2. Çalışmadan hariç tutulma kriterleri

- Tip 1 diyabet hastası olanlar
- Gestasyonel diyabet tanısı olan hastalar
- Renal yetmezliği olanlar
- Konjestif kalp yetmezliği olanlar
- Gebelik ve laktasyon dönemindeki kadın hastalar
- Diyabete yönelik oral antidiyabetik veya insülin tedavisi alanlar
- İnsülin direncini etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullananlar

Çalışmaya daha önce tedavi almamış veya yeni tanı konulmuş yukarıda belirtilen kriterlere sahip, çalışmaya katılmayı kabul eden ve yazılı onam veren tip 2 diyabet hastaları alındı. Çalışmaya 30 hasta dahil edildi 30 hasta 2000 mg/gün metformin tedavisi verilerek izleme alındı. Tüm hastalar 12 hafta boyunca izlendi. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri kayıt edildi.

Hastalardan tedavi öncesi ve tedaviden 12 hafta sonra olmak üzere 2 kez kan ve tükürük örneği alındı. Kontrol grubundan da 1 kez kan ve tükürük örneği alındı. Veriler tedavi öncesi (TÖ), tedavi sonrası (TS) ve kontrol olmak üzere değerlendirildi.

Glukoz düzeyleri AKŞ ve tokluk kan şekeri (TKŞ) için ARCHITECT C-16.000 cihazında Abbott marka kitler ile heksokinaz enzim yöntemiyle spektrofotometrik olarak ölçüldü. AKŞ [Normal aralık (NA)=70-110 mg/dL], TKŞ (NA≤120 mg/dL)

HbA1c düzeyi (NA=%3,9-6,1) iyon değiştirici yüksek performans sıvı kromatografisi (HPLC) metoduyla Arkray marka kitler kullanılarak ADAMS- A1c HA-8160 tam otomatik HbA1c cihazında çalışıldı. Total kolesterol [(TK), (NA=143-200 mg/dL)] ‘kolesterol oksidaz metodu’ ile ölçüldü. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyi (NA>40 mg/dL) ARCHITECT C-16.000 cihazında ultra HDL-K accelerator selektif detergent yöntemiyle Abbott marka kitler ile kalorimetrik olarak ölçüldü.

LDL-kolesterol düzeyi (NA=60-130 mg/dL) trigliserid<400 mg/dl olan olgularda Freidewald formülü [TK– (trigliserid/5 + HDL kolesterol)] ile hesaplandı.

Trigliserid (TG) düzeyi (NA=40-150 mg/dL) ARCHITECT C-16.000 cihazında Abbott marka kitler ile glycerol fosfat oksidaz yöntemiyle spektrofotometrik olarak ölçüldü. İnsülin düzeyi (NA=2,6-24,9 µ/mL) elektrokemilüminesans immünolojik test (ECLIA) yöntemiyle Cobas e cihazında Roche marka kitler ile, c-peptid düzeyleri ise (NA=0,90-7,10 ng/mL) ECLIA yöntemiyle Cobas e cihazında Roche marka kitler kullanılarak ölçüldü.

Homeostasis Model Assessment-İnsülin Direnci (HOMA-IR) hesaplanması için Örneklerden elde edilen değerlerin matematiksel işlemlerle kullanılmak üzere ortalamaları alınarak, serum glukoz değeri mmol/L, insülin değeri ise µU/L birimine çevrildi. Elde edilen veriler insülin direnci ölçümü için hazırlanmış olan formüllere konularak sonuçlar elde edildi. İnsülin direnci; açlık insülin (µU/ml) × açlık glukoz (mmol/L) değerinin 22,5’a bölünmesi ile hesaplandı. Alınan kan ve tükürük numuneler proteaz inhibitörünü içeren (aprotinin) tüplere alındı (111). Alınan numuneler 3500-4000 rpm 5-10 dakika santrifuj edildikten sonra eppendorf tüplere alınarak alışıncaya kadar -80 santigrat derecede saklandı (112). Tüm biyolojik numuneler toplandıktan (rel assay diagnostic) ELİSA kitleri kullanılarak; üretici firma tarafından önerilen protokole göre ölçüldü.

2.3. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler IBM-SSPS 22 bilgisayar programları student t testi ve paired t testleri kullanarak analiz edildi.p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. alışmadasürekli değişkenler betimleyici istatistiksel olarak medyan (minimum-maksimum), kategorik değişkenler ise frekans ve ilgili yüzde değerleriyle birlikte verildi.

3. BULGULAR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ve Genel Dahiliye Bilim Dalı polikliniklerinde yapılan bu çalışmaya yeni tanı konulmuş toplam 30 tip 2 diyabet hastası ile 30 tane sağlıklı kişilerden oluşan bireyler dahil edildi. Hastalar tedavi almamış ve 12 hafta boyunca metformin tedavisi almış gruplar ile sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu olarak 3 gruba ayrıldı.

Grupların yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 2’de gösterilmektedir. (Tablo 2). Yaş dağılımı ortanca (minimum, maksimum) olarak verildi.

Tablo 2. Grupların demografik özellikleri.

	Kontrol(sağlıklı)		Hasta (tedavi öncesi)	
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
Cinsiyet	18	12	17	13
Yaş(yıl)	53(32-63)		56(34-66)	

Gruplar arasında yaş dağılımı bakımından anlamlı fark olmadığı ve yaş dağılımı açısından grupların homojen olduğu görüldü. Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (p=0.47).

Grupların biyokimyasal ve HOMA-IR değerleri karşılaştırıldı (Tablo 3). Değerler ortanca (minimum, maksimum) olarak verildi.

Tablo 3. Grupların biyokimyasal özellikleri ve verilerin karşılaştırılması

	Kontrol (sağlıklı)	Hasta (tedavi öncesi)	p değeri
AKŞ(mg/dL)	86,2 (66-105)	205 (154-289)	0,001
TKŞ(mg/dL)	119 (88-16)	304 (236-392)	0,001
HgbA1c(%)	4,8 (4,0-5,6)	8,6 (7,8-10,1)	0,001
LDL(mg/dL)	102 (86-125)	114 (72-168)	0,7
HDL(mg/dL)	50,1 (40-60)	48(41-61)	0,5
TRG(mg/dL)	142 (110-188)	141 (106-182)	0,9
İnsülin(µ/dL)	23(8-60)	21 (6-51)	0,3
C-peptit	6 (2-13)	5,6 (2-11)	0,1
HOMA-IR	2,5 (1,5-4)	4 (3,1-5,5)	0,001

AKŞ: açlık kan şekeri, TKŞ: tokluk kan şekeri, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, Hgb A1c: hemoglobin A1c, HOMA-IR: homeostatic model değerlendirme – insülin rezistansı, TRG: trigliserid,

Açlık kan şekeri, TKŞ, HOMA-IR ve HgbA1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. HDL, LDL, TRG değerleri, c-peptit, insülin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 4. Serum ve tükürük betatrophin ve cerebellin değerlerinin karşılaştırılması.

	Kontrol (sağlıklı)	Hasta(tedavi)	p değeri
Betatrophin(ng/dL) (serum)	105(31-308)	75(32-193)	0,06
Betatrophin (ng/dL) (tükürük)	88(22-319)	65 (20-355)	0,6
Cerebellin(ng/dL) (serum)	940 (350-2200)	980 (360-2400)	0,5
Cerebellin(ng/dL) (tükürük)	770 (380-2150)	810 (342-2650)	0,8

Cerebellin ve Betatrophin düzeyleri serumda ve tükürükte kontrol(sağlıklı) ile hasta(tedavi öncesi) karşılaştırıldı. Grupların kendi içinde ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Betatrophin serum düzeyleri ($p < 0,06$) istatistiksel olarak anlamlı olan değere ($p < 0,05$) yakın bulundu.

Tablo 4. Grupların biyokimyasal özellikleri ve verilerin karşılaştırılması

	Hasta(tedavi öncesi)	Hasta(tedavi sonrası)	p değeri
AKŞ (mg/dL)	205 (154-289)	150 (114-186)	0,001
TKŞ (mg/dL)	304 (236-392)	213 (178-275)	0,001
HgbA1c(%)	8,6 (7,8-10,1)	7,3 (6,3-9,1)	0,001
LDL (mg/dL)	114 (72-168)	112(88-154)	0,6
HDL (mg/dL)	48 (41-61)	47 (40-61)	0,4
TRG (mg/dL)	141 (106-182)	139 (122-188)	0,9
İnsülin (μ /dL)	21(6-51)	14(9-23)	0,2
C-peptit	5,6 (2-11)	4,1 (2-9)	0,03
HOMA-IR	4(3,1-5,5)	2,7 (2,0-3,3)	0,04

AKŞ: açlık kan şekeri, TKŞ: tokluk kan şekeri, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, Hgb A1c: hemogloblin A1c, HOMA-IR: homeostatic model değerlendirme – insülin rezistansı, TG: trigliserid,

Açlık kan şekeri, TKŞ, HOMA-IR, c-peptit ve HgbA1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. HDL, LDL, TRG, insülin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 5. Serum ve tükürük betatrophin ve cerebellin değerlerinin karşılaştırılması.

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p değeri
Betatrophin(ng/dL) (serum)	75 (32-193)	70 (38-204)	0,7
Betatrophin (ng/dL) (tükürük)	65 (20-355)	51(30-103)	0,2
Cerebellin(ng/dL) (serum)	980 (360-2400)	1100(680-2130)	0,1
Cerebellin(ng/dL) (tükürük)	810 (342-2650)	1040 (753-2605)	0,6

Cerebellin ve Betatrophin düzeyleri serumda ve tükürükte hasta (tedavi öncesi) ile hasta (tedavi sonrası) karşılaştırıldı. Grupların kendi içinde ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.



4. TARTIŞMA

Günümüzde diyabetes mellitus önemli bir toplum sağlığı problemidir. Dünyada ve ülkemizde sıklığı giderek artmakta ve buna bağlı olarak hastalığın meydana getirdiği komplikasyonlar daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır.

Diyabetin kronik komplikasyonlarından makro ve mikrovasküler komplikasyonları özellikle koroner arter hastalığı ve diyabetik nefropati, hastaların yaşam sürelerini ve yaşam kalitesini azaltmaktadır. Çünkü bu durum ilerlese son dönem böbrek yetmezliğine, kalp yetersizliğine ve miyokart enfaktüsüne neden olacaktır. Bu nedenle günümüzde diyabet kardiyovasküler hastalık eş değeri olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmamızda cerebellin ile betatrophin adlı iki proteinin tip 2 diabetes mellitus hastalığının patofizyolojisindeki yerlerini, etkilerini ve birbirleriyle olan ilişkilerini anlamlandırmaya ve araştırmaya çalıştık. Merkezi sinir sisteminden sekrete edildiği bilinen cerebellin cerebellum, striatum ve medulla spinalis gibi dokularda yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur (79, 81).

Periferik dokuların fonksiyonlarının düzenlenmesinde CERin rolünü değerlendiren yalnızca birkaç çalışma vardır. Albertin ve ark. CER'in norepinefrin, aldosteron ve kortizol / kortikosteron sekresyonunu arttırabileceğini göstermiştir (86). Ek olarak, CER adrenokortikal hücrelerin çoğalmasını kolaylaştırabilmiştir (86-91). Bu etkilere, adenilat siklaz/protein kinaz A'ya bağımlı yolağın aracılık ettiği ortaya çıkmıştır.

Burnet ve ark. (84) fare pankreasında Cbln benzeri immünoaktivite bildirmiştir, ancak bu dokudaki Cbln ekspresyonunun fonksiyonel anlamı bilinmemektedir.

Strowski ve ark. (92) endokrin fare pankreasında Cbln1 ve Cbln3'ün ekspresyonu yanı sıra Cbln- immünoaktivitesini ilk defa göstermişler. Ek olarak, CER'in in vivo ve in vitro insülinostatik aktivite gösterdiğine dair kanıt elde etmişler. Son olarak, CAMP- ve kalsiyuma bağımlı yolakların CER tarafından negatif yönde regüle edildiğini ve buna bağlı olarak insülin plazma seviyesininin azaldığı gösterilmiş (92).

Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasada sağlıklı (kontrol) grupta cerebellin serum düzeyleri (940 ng/dL) hasta (tedavi öncesi) grupta (980 ng/dL), hasta (tedavi almış) grupta (1100 ng/dL) şeklinde tespit ettik. Cerebellin

tükürük düzeyleride sağlıklı (kontrol) grupta (770 ng/dL), hasta (tedavi öncesi) grupta (810 ng/dL), hasta (tedavi almış) grupta(1040 ng/dL) şeklinde tespit ettik. Sonuç olarak serum ve tükürük cerebellin düzeyleri sağlıklı gurupla hasta(tedavi öncesi) gurup karşılaştırıldığında cerebellin düzeyleri yüksek olarak tespit edildi. Strowski ve ark. (92) yaptığı çalışmada artan cerebellin düzeylerinin insülin plazma seviyelerinde azalmaya neden olduğu gösterilmişti. Mevcut veriler ışığında cerebellin düzeylerinin artması düşük olasılıklıda olsa diabetes mellitüs patofizyolojisinde rol alabileceğini düşündürmektedir. Tedavi gurubundaki yüksekliğin ise tercih edilen tedavi ajanına bağlı olabileceği düşünüldü. Bu konuda literatür tarandığında ajan spesifik herhangi bir çalışma yapılmadığı görüldü. Verilen 2000 mg/gün dozunda metforminin serum ve tükürük cerebellin düzeyini arttırıcı etkisi olabileceği düşünüldü. İstatiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edebilmek için daha kapsamlı çalışmalar yapmak gerekmektedir. Örneğin daha fazla hasta gurubu ile farklı tedavi ajanları tercih edilebilir.

Betatrophin pankreas beta hücrelerinin çoğalmasını uyarıp beta hücre kitlesinin artışı ve insülin direncini geliştiren hayvan modelinden glikoz toleransında artışa yol açmaktadır. Erken başlangıçlı tip 2 diabetes mellitus da betatrophin seviyelerinin düştüğü bildirilmiştir (93-98).

Çalışmalar fare ve insan adacıklarında sistemik hepatosit-kökenli büyüme faktörlerinin beta hücresi proliferasyonunu arttırdığını göstermiştir. Bu, insülin direncine yanıt olarak adaptif beta hücre büyümesinde bir karaciğer-pankreas arası ekseni desteklemektedir (99, 100).

Yi ve ark. (101) yakın zamanda, primer olarak karaciğer ve yağ dokusunda eksprese edilen ve pankreatik beta hücre proliferasyon hızında 17 kat artışa neden olan yeni bir hormon betatrofini tanımlamıştır. İnsülin direncinin farmakolojik ve genetik fare modellerinde, betatrofinin aşırı hepatik ekspresyonu, glukoz homeostazi üzerindeki faydaları ile beta hücre proliferasyon hızında, adacık boyutunda ve insülin içeriğinde artışa neden olmaktadır.

Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sağlıklı(kontrol) grupta serum betatrophin düzeyleri (105ng/dL), hasta (tedavi öncesi) grupta (75ng/dL), hasta (tedavi almış) grupta (70ng/dL) şeklinde tespit ettik. Betatrophin tükürük düzeyleri ise sağlıklı (kontrol) grupta (88ng/dL), hasta(tedavi öncesi) grupta

(65ng/dL), hasta (tedavi almış) grupta (51ng/dL) şeklinde tespit ettik. Yi ve ark. (101) yapmış olduğu çalışmada diyabette betatrophin düzeyinde yaklaşık 17 kat artış tespit edimesine rağmen bizim çalışmamızda kontrol gurubu ile hasta gurubu karşılaştırıldığında betatrophin düzeylerinde azalma tespit edildi. Bu durum literatürdeki diğer (93-98) çalışmalarla korelasyon göstermektedir. Bu konudaki çelişkili veriler betatrophin düzeyini etkileyen başka faktörlerin de olduğunu ve yaptığımız ve yapılan diğer çalışmalarda bu faktörlerin etkisinin ekarte edilememesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Tedavi ile yükselmesi beklenen betatrophin düzeylerinin düşmesi ise organizmanın betatrophin sekresyon hızı ile ilgili olabileceğini düşündürmüştür. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası açlık, tokluk kan şekerleri ve HbA1c değerlerine bakıldığı zaman istatistiki bir azalma tespit edilmiştir. Bu istatistiki azalmanın betatrophin düzeyine yansımalarının saptanmaması muhtemelen betatrophin düzeyindeki değişikliklerin daha uzun bir osilasyon gösterdiği, plasma glukoz düzeylerine yavaş bir cevabın söz konusu olabileceği düşünüldü. Bu yönüyle çalışmaya eklenecek daha uzun süreli tedavi alan grupta betatrophin düzeyi çalışılması uygun bir yaklaşım olacaktır.

Bununla beraber mevcut veriler ışığında kontrol gurubundaki betatrophin düzeyleri, hasta(tedavi öncesi) ile tedavi almış grubtakilere göre yüksek tespit edildi. Hasta grubunda betatrophin düzeylerinin düşmesi istatistiksel olarak anlamlı olmasada betatrophinin beta hücre proliferasyonu hızlandırabileceğini ve insülin salgısını artırdığını düşündürmektedir. Sonuç olarak betatrophin istatistiksel olarak anlamlı olmasada tip 2 diabetes mellitus hastalığının patofizyolojisinde rol alabileceği düşünüldü istatistiksel olarak anlamlı olabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu anlaşıldı. Tedavi öncesi ve sonrası lipit parametrelerinde düşme olmakla beraber istatistiki doğrulama sağlanamamış olup bu durum, gurupları oluşturan üyelerin hiperlipidemi açısından diyetlerine dikkat etmemeleri yada 12 haftalık sürecin yeterli değişikliğin oluşması için yeterli olmadığı görüşüne yönlendirmiştir.

Sonuç olarak elde edilen verilere bakıldığında tip 2 diabetes melitus hastalarında cerebellin düzeyleri artarken betatrophin düzeyleri azalmaktaydı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasada her iki molekülün tip 2 diabetes melitus hastalığının patofizyolojisinde rol alabileceği düşünüldü.

5. KAYNAKLAR

1. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonların Tanı, Tedavi, İzlem Klavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2013.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Eylem Planı (2011-2014), Ankara, 2011. <http://www.saglik.gov.tr/> Erişim tarihi: 28.06.2016
3. TURDEP-II Çalışması (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II) 2010.
4. Gökçay İ. Kronik Böbrek Hastalığı ve Diyabetes Mellitus'a Bağlı Periferik Polinöropatilerde Klinik ve Nörofizyolojik Bulgular ile Transkutanöz Elektriksel Sinir Similasyonunun Etkinliği. Uzmanlık Tezi. Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2012.
5. Arslan M. İç Hastalıkları. 3. Baskı Ankara: Ayrıntı Basımevi, 2012: 2078-2143.
6. Inzucchi SE, Sherwin RS. Cecil Medicine. 23. Baskı Ankara: Ayrıntı Basımevi, 2011: 1740–1755.
7. 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 2011; 34: 1329-1336.
8. 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.
9. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2008. Diabetes Care 2008; 31: 12-54.
10. American Diabetes Association Professional Practice Committee. American Diabetes Association clinical practice recommendations: 2013. Diabetes Care 2013; 36: 1-110.
11. 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 18 2012.

12. 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.
13. Zargar AH, Wani AI, Masoodi SR. Causes of mortality in diabetes mellitus: data from a tertiary teaching hospital in India. *Postgrad Med J* 2009; 85: 227-232.
14. Yılmaz C, Yılmaz MT, İmamoğlu S. *Diabetes Mellitus 2000*. İstanbul: 2000: 17-27.
15. Türk Diyabet Yıllığı. Türk Diyabet Cemiyeti ve Türkiye Diyabet Vakfı, 2002-2003.
16. Yılmaz C, Saygılı F, Özgen AG, Bayraktar F. *Diyabet ve Hipoglisemi. Vakalarla Diyabet, 2. Baskı. Servier Araştırma Grubu, 2001.*
17. 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.
18. Sandıkçı S. Diyabetin kronik komplikasyonları. *Hipertansiyon, Diyabet ve Ateroskleroz Dergisi* 2004; 4: 5-12.
19. Hurst RT, Lee WR. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus. *Mechanism and Management. Ann Int Med* 2003; 139: 824.
20. 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.
21. İmamoğlu Ş, Özyardımcı EC. *Diabetes Mellitus*. İstanbul: Birmat Matbaacılık, 2009: 484-485.
22. 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.
23. 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. *Diabetologia* 1993; 11: 1175-1184.

24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Anderealı TE, Bennett JC, Carpenter CCJ, Plum F. *Cecil Essentials Of Medicine* (4. Edisyon). Tuzcu M (Ed). *Diabetin Komplikasyonları*. İstanbul: Çevik Matbaası, 2000: 533-551.
28. 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.
29. Kreines K, Johnson E, Albrink M, Knatterud GL, Levin ME, Lewitan A, et al. The course of peripheral vascular disease in non-insulin-depentend diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 235-243.
30. 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.
31. Alex M, Baron EK, Goldenberg S, Blumethal HT. An autopsy of cerebrovascular accident in diabetes mellitus, *Circulation* 1962; 25, 663-673.
32. İmamoğlu S. *Diabetes Mellitus*. Dolar E (Ed). *İç Hastalıkları*, İstanbul: Nobel & Günes Tıp Kitabevi, 2005: 692-719.
33. Stratton MI, Adler IA, Neil WA, Mattheus ND, Manley ES, Cull AC, et al. On be half of the UK Prospective Diabetes Group Study. Association of glycemia macrovascular

- and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS). *BMJ* 2000; 321: 405-412.
34. Akçiçek F, Aral Y, Doyuran S, İmamoğlu S, Ozmen B, Menteş J, et al. *Diabetes Mellitus*. Tüzün M (Ed), Tedavi 1997. Novo Nordisk, 1997.
 35. Astam N. *Diabetik Retinopati*. İstanbul: Galenos, 2010; 7: 52-56.
 36. Garcia CA, Ruiz RS. Ocular complications of diabetes. *Clin Symp* 1992; 44: 2-32.
 37. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: 4-36.
 38. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu* Ankara: Miki Matbaacılık, 2013: 128-129.
 39. Shaw JE, Zimmet PZ. The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetes Reviews* 1999; 7: 245-252.
 40. 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.
 41. 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.
 42. 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.
 43. Orhan Y, *Diabetes Mellitus*. Ed: Sencer E, Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2001: 247-286
 44. Alper M, Öztürk M, Biricik S. *Dahiliye-2 Endokrin Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2001: 731-749.
 45. Vinik AI, Erbas T. Neuropathy. In: Neil Ruderman (ed). *Handbook of Exercise in Diabetes*. American Diabetes Association 2002: 463-496.

46. Rask-Madsen C, King GL. Kidney complications: factors that protect the diabetic vasculature. *Nat Med* 2010; 16: 40-41.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. JNC 7. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NH Publication, 2003.
51. Mogensen CE. How to protect the kidney in diabetic patients: with special reference to IDDM. *Diabetes* 1997; 46: 104-111.
52. Özer E. Diyabette tıbbi beslenme tedavisi. *Türkiye Klinikleri Endokrinoloji* 2003; 1: 198-201.
53. Yılmaz C, Yılmaz T, İmamoğlu Ş. Diabetes Mellitus'ta tıbbi beslenme tedavisi: Diabetes Mellitus. *İstanbul Gri Tasarım*, 2000; 53-64.
54. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulkarni K. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care* 2002; 25: 608-613.
55. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education programme. *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
56. De Fronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. In: Alberti KGMM, Zimmet P, De Fronzo RA, Keen H (eds). *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Second edition. Chichester, John Wiley & Sons Ltd, 1997;81:635-89.

57. Yenigün M, Altuntaş Y. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevleri 2.Baskı 2001; 219-245.
58. Bahçeli M. Oral antidiyabetik ilaçlar ve yeni uygulamalar, Diabetes mellitusun modern tedavisi, Yılmaz MT, Bahçeci M, Büyükbeşe MA, 1. Baskı, İstanbul: Türk Diyabet Vakfı, 2003; 2: 35-54
59. Lebovitz HE. Rationale for and role of thiazolidinediones in tip 2 diabetes mellitus Am J Cardiol 2002; 90 : 34.
60. Satman İ, Salman S, Oral Antidiyabetik İlaçlarla Tedavi, Her Yönüyle Diabetes Mellitus, Yenigün M, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. İstanbul, 2001; 933-950
61. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. N Engl J Med 1996; 334: 574.
62. Gedik O. Diabetes Mellitus Tedavisi. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (eds). İç Hastalıkları. Ankara: Ayrıntı Basımevi, 2012: 2106-2109.
63. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase 4 inhibition with sitagliptin: a new therapy for type 2 diabetes. Expert Opin Investig Drugs 2007; 16: 533-545.
64. Barnett A. DPP-4 inhibitors and their potential role in the management of type 2 diabetes. Int J Clin Pract 2006; 60:1454-70.
65. 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.
66. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. Diabetologia 1986; 29: 46-52.
67. Inzucchi SE, Sherwin RS. Tip 2 Diabetes Mellitus. Goldman L, Ausiello D (eds). Cecil Medicine 23. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007: 248.
68. Slemmon JR, Blacher R, Danho W, Hempstead JL, Morgan JI. Isolation and sequencing of two cerebellum-specific peptides. Proc Natl Acad Sci 1984; 81: 6866-6870
69. Urade Y, Oberdick J, Molinar-Rode R, Morgan JI. Precerebellin is a cerebellum-specific protein with similarity to the globular domain of complement C1q B chain. Proc Natl Acad Sci 1991; 88: 1069-1073.

70. Wada C, Ohtani H. Molecular cloning of rat cerebellin-like protein cDNA which encodes a novel membrane-associated glycoprotein. *Brain Res Mol Brain Res* 1991; 9: 71–77.
71. Kavety B, Jenkins NA, Fletcher CF, Copeland NG, Morgan JI. Genomic structure and mapping of precerebellin and a precerebellin-related gene. *Brain Res Mol Brain Res* 1994; 27: 152–156.
72. Pang Z, Zuo J, Morgan JI. Cbln3, a novel member of the precerebellin family that binds specifically to Cbln1. *J Neurosci* 2000; 20: 6333–6339.
73. Bao D, Pang Z, Morgan JI. The structure and proteolytic processing of Cbln1 complexes. *J Neurochem* 2005; 95: 618–629.
74. Bao D, Pang Z, Morgan MA, Parris J, Rong Y, Li L, Morgan JI. Cbln1 is essential for interaction-dependent secretion of Cbln3. *Mol Cell Biol* 2006; 26 : 9327–9337.
75. Iijima T, Miura E, Matsuda K, Kamekawa Y, Watanabe M, Yuzaki M. Characterization of a transneuronal cytokine family Cbln—regulation of secretion by heteromeric assembly. *Eur J Neurosci* 2007; 25: 1049–1057.
76. RCSB PDB (Protein Data Bank)
<http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=5KWR>
77. Hirai H, Pang Z, Bao D, Miyazaki T, Li L, Miura E, et al. Cbln1 is essential for synaptic integrity and plasticity in the cerebellum. *Nat Neurosci* 2005; 8: 1534–1541.
78. Yuzaki M. Cbln and C1q family proteins: new transneuronal cytokines. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 1698–1705.
79. Su J, Sandor K, Sköld K, Hökfelt T, Svensson CI, Kultima KJ. Identification and quantification of neuropeptides in naïve mouse spinal cord using mass spectrometry reveals [des-Ser1]-cerebellin as a novel modulator of nociception. *Neurochem* 2014; 130: 199–214.
80. Chacón PJ, del Marco Á, Arévalo Á, Domínguez-Giménez P, García-Segura LM, Rodríguez-Tébar Cerebellin 4, a synaptic protein, enhances inhibitory activity and resistance of neurons to amyloid- β toxicity. *A Neurobiol Aging* 2015; 36: 1057–1071.

81. Cagle MC, Honig MG. Parcellation of cerebellins 1, 2, and 4 among different subpopulations of dorsal horn neurons in mouse spinal cord. *J Comp Neurol* 2014 ; 522: 479- 497.
82. Mishina M, Uemura T, Yasumura M, Yoshida T. Molecular mechanism of parallel fiber-Purkinje cell synapse formation. *Front Neural Circuits* 2012; 23: 90.
83. Wei P, Pattarini R, Rong Y, Guo H, Bansal PK, Kusnoor SV, Deutch AY, Parris J, Morgan JI. The Cbln family of proteins interact with multiple signaling pathways *J Neurochem* 2012; 121: 717-729.
84. Burnet PW, Bretherton-Watt D, Ghati MA, Bloom SR. Cerebellin-like peptide: tissue distribution in rat and guinea-pig and its release from rat cerebellum, hypothalamus and cerebellar synaptosomes in vitro. *Neuroscience* 1988; 25: 605–612.
85. Satoh F, Takahashi K, Murakami O, Totsune K, Ohneda M, Mizuno Y, et al. Cerebellin and cerebellin mRNA in the human brain, adrenal glands and the tumour tissues of adrenal tumour, ganglioneuroblastoma and neuroblastoma. *J Endocrinol* 1997; 154: 27–34.
86. Albertin G, Malendowicz LK, Macchi C, Markowska A, Nussdorfer GG. Cerebellin stimulates the secretory activity of the rat adrenal gland: in vitro and in vivo studies. *Neuropeptides* 2000; 34: 7–11.
87. Hochol A, Neri G, Majchrzak M, Ziolkowska A, Nussdorfer GG, Malendowicz LK. Prolonged cerebellin administration inhibits the growth, but enhances steroidogenic capacity of rat adrenal cortex. *Endocr Res* 2001; 27: 11–17.
88. Mazzocchi G, Andreis PG, De Caro R, Aragona F, Gottardo L, Nussdorfer GG. Cerebellin enhances in vitro secretory activity of human adrenal gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 632–635.
89. Rucinski M, Albertin G, Spinazzi R, Ziolkowska A, Nussdorfer GG, Malendowicz LK. Cerebellin in the rat adrenal gland: gene expression and effects of CER and [des-Ser1] CER on the secretion and growth of cultured adrenocortical cells. *Int J Mol Med* 2005; 15: 411–441.

90. Rucinski M, Ziolkowska A, Szyszka M, Malendowicz LK. Cerebellin and des-cerebellin exert ACTH-like effects on corticosterone secretion and the intracellular signaling pathway gene expression in cultured rat adrenocortical cells — DNA microarray and QPCR studies. *Int J Mol Med* 2009; 23: 539–546.
91. Rucinski M, Ziolkowska A, Szyszka M, Malendowicz LK. Precerebellin-related genes and precerebellin 1 peptide in the adrenal gland of the rat: expression pattern, localization, developmental regulation and effects on corticosteroidogenesis. *Int J Mol Med* 2009; 23: 363–371.
92. Strowski MZ, Kaczmarek P, Mergler S, Wiedenmann B. Insulinostatic activity of cerebellin--evidence from in vivo and in vitro studies in rats. *Regul Pept* 2009; 157: 19-24.
93. Fu Z, Yao F, Abou-Samra AB, Zhang R. Lipasin, thermoregulated in brown fat, is a novel but atypical member of the angiopoietin-like protein family. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 430: 1126–1131.
94. Zhang R. Lipasin, a novel nutritionally-regulated liver-enriched factor that regulates serum triglyceride levels. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 424: 786–792.
95. Quagliarini F, Wang Y, Kozlitina J, Grishin NV, Hyde R, Boerwinkle E, et al. Atypical angiopoietin-like protein that regulates ANGPTL3. *Proc Natl Acad Sci* 2012; 109: 19751–19756.
96. Ren G, Kim JY, Smas CM. Identification of RIFL, a novel adipocyte-enriched insulin target gene with a role in lipid metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 303: 334–351.
97. Yi P, Park JS, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic β cell proliferation. *Cell* 2013; 153: 747–758.
98. Gokulakrishnan K, Manokaran K, Pandey GK, Amutha A, Relationship of beta trophin with youth onset type 2 diabetes among Asian Indians. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 109: 71-76.
99. Kulkarni RN, Mizrachi EB, Ocana AG, Stewart AF. Human β -cell proliferation and intracellular signaling: driving in the dark without a road map. *Diabetes* 2012; 61: 2205–2213.

100. El Ouaamari A, Kawamori D, Dirice E, Liew CW, Shadrach JL, Hu J, et al. Liver-derived systemic factors drive β cell hyperplasia in insulin-resistant states *Cell Rep* 2013; 3: 401–410.
101. Yi P, Park JS, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic β cell proliferation. *Cell Metab* 2013; 153: 747–758
102. Lickert H. Betatrophin fuels beta cell proliferation: first step toward regenerative therapy? *Cell Metab* 2013; 18: 5–6
103. Fenzl A, Itariu BK, Kosi L, Fritzer-Szekeres M, Kautzky-Willer A, Stulnig TM, et al. Circulating betatrophin correlates with atherogenic lipid profiles but not with glucose and insulin levels in insulin-resistant individuals. *Diabetologia* 2014; 57: 1204–1208.
104. Fu Z, Berhane F, Fite A, Seyoum B, Abou-Samra AB, Zhang R. Elevated circulating lipasin/betatrophin in human type 2 diabetes and obesity. *Sci Rep* 2014; 4: 5013-5014.
105. Lee YH, Lee SG, Lee CJ, Kim SH, Song YM, Yoon MR, et al. Association between betatrophin/ANGPTL8 and non-alcoholic fatty liver disease: animal and human studies. *Sci Rep* 2016; 6: 24013.
106. Chen CC, Susanto H, Chuang WH, Liu TY, Wang CH, Higher serum betatrophin level in type 2 diabetes subjects is associated with urinary albumin excretion and renal function *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15: 3.
107. Yamada H, Saito T, Aoki A, Asano T, Yoshida M, Ikoma A, Kusaka I, Toyoshima H, Kakei M, Ishikawa SE Circulating betatrophin is elevated in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Endocr J*. 2015; 62: 417-421.
108. Fu Z, Berhane F, Fite A, Seyoum B, Abou-Samra AB, Zhang R Elevated circulating lipasin/betatrophin in human type 2 diabetes and obesity. *Sci Rep* 2014; 4: 5013.
109. Zhang R, Abou-Samra AB. A dual role of lipasin (betatrophin) in lipid metabolism and glucose homeostasis: consensus and controversy. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 133.
110. Gómez-Ambrosi J, Pascual E, Catalán V, Rodríguez A, Ramírez B, Silva C, et al. Circulating betatrophin concentrations are decreased in human obesity and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2004-2009.

- 111.** Aydin S. A comparison of leptin and ghrelin levels in plasma and saliva of young healthy subjects. *Peptides* 2005; 26: 647-652.
- 112.** Aydin S. A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides* 2015; 15: 196-198.



6. ÖZGEÇMİŞ

18.04.1985 tarihinde Bingölün Solhan ilçesi Murat köyünde doğdum. İlk okulu Murat köyü ilkokulunda gördüm, Orta okul öğrenimimi Pertek İmam Hatip lisesinde gördüm, lise öğrenimi Bingöl Lisesinde gördüm. Üniversite öğrenimimi Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinde tamamladım. Halen Fırat Üniversitesi hastanesinde araştırma görevlisi olarak görev yapmaktayım. Evli ve bir çocuk babasıyım.

