

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

**PREDİYABETİK VE YENİ TANI TIP 2 DİYABETİK HASTALARDA HÜCRE İÇİ  
ENERJİ METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Erkan DULKADİROĞLU  
UZMANLIK TEZİ**

**KIRIKKALE  
2012**

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

**PREDİYABETİK VE YENİ TANI TIP 2 DİYABETİK HASTALARDA HÜCRE İÇİ  
ENERJİ METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Erkan DULKADİROĞLU  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Hüseyin DEMİRCİ**

**KIRIKKALE  
2012**

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

İç Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan “Prediyabetik ve Yeni Tanı Tıp 2 Diyabetik Hastalarda Hücre İçi Enerji Metabolizmasının Değerlendirilmesi” isimli çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Dr. Erkan Dulkadiroğlu’nun “ Uzmanlık Tezi ” olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 04/06/2012

Prof. Dr.Sefa GÜLİTER  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı  
(Jüri Başkanı)

Doç. Dr.Hüseyin DEMİRCİ  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Öğretim Üyesi

Doç.Dr. Kemal ÜRETEN  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Öğretim Üyesi

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, mesleki açıdan yetiŐmemde ve tezimin hazırlanması aŐamasında büyük ilgi ve desteklerini gördüğüm, sevgili hocam Doç. Dr. Hüseyin DEMİRCİ başta olmak üzere değerli hocalarıma tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Numune toplama sürecinde yardımlarını esirgemeyen Biyokimya Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Hakan Boyunađa ve biyokimya çalışanlarına, intörn arkadaşlara ve hastanemiz kan merkezi çalışanlarına teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan keyif duyduğum değerli meslektaşım Dr. Önder EKİCİ ve özellikle tez çalışma sürecinde yardımlarını esirgemeyen tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bana gösterdiği sabır ve desteklerinden dolayı sevgili eşim Zeynep DULKADİROĞLU'na ve geliŐi ile hayatımıza binbir renk katan biricik oğlum Görkem Emir DULKADİROĞLU'na sevgilerimi sunar, teşekkür ederim.

Dr.Erkan DULKADİROĞLU

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
SİMGELER ve KISALTMALAR	V
TABLolar	VII
GRAFİKLER	VIII
ÖZET	IX
SUMMARY	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Diyabetin Tanımı	4
2.2. Diyabetin Epidemiyolojisi	4
2.3. Diyabetin Sınıflaması	5
2.4. Diyabetin Tanısı	8
2.5. Tip 2 Diyabetin Etyopatogenezi	10
2.6. Preklinik Diyabet Dönemi	12
2.7. Glukoz İntoleransı Dönemi	12
2.8. Erken Klinik Diyabet Dönemi	12
2.9. Klinik Diyabet Dönemi	12
2.10. Diabetin Komplikasyonları	13
2.11. Akut Metabolik Komplikasyonlar	14
2.11.1. Diabetik Ketoasidoz	14
2.11.2. Hiperosmolar Nonketotik Koma	14
2.12. Kronik Komplikasyonlar	15
2.12.1. Spesifik Kronik Komplikasyonlar	15
2.12.1.1. Diabetik Retinopati	15

2.12.1.2. Diabetik Nefropati	16
2.12.1.3. Diyabetik Nöropati	18
2.13. Metabolizma	19
2.13.1. Ökaryotik Canlılarda Enerji Metabolizması	19
2.13.2. Glukozun Hücre İçine Girişi	20
2.13.3. Glukozun Ökaryotik Canlılarda Kullanılması	21
2.13.4. Anaerobik Glikoliz (Embden Meyerhof ) Yolu	21
2.13.5. Aerobik Glikoliz	23
2.13.6. Krebs Siklüsü	24
2.13.7. Elektron Transportu ve Oksidatif Fosforilasyon	26
2.13.8. ATP Sentezi	27
2.14. Diyabet ve Enfeksiyon	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM	29
3.1. Etik Kurul Onayı	29
3.1.1. Çalışmaya alınan bireylerin tanımı, çalışmaya alınma/ alınmama ve çıkarılma kriterleri	29
3.2.1. Kullanılan Araç ve Gereçler	30
3.2.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözeltiler	30
3.3. Yöntemler	31
3.4. Mononükleer Lökosit içi Sitrat Düzeyinin Ölçülmesi	33
3.5. Reaktifler	33
3.6. Standartlar	33
3.7. Yapılışı	33

3.8. Mononükleer Lökosit içi Laktat Düzeyinin Ölçülmesi	34
3.8.1. Reaktifler	34
3.8.2. Test prensibi	34
3.9. İstatiksel Değerlendirme	35
4. SONUÇLAR	36
4.1. Grupların Demografik Özellikleri, Beden Kitle İndeksi, Vücut Yağ Oranları ve Serum Lipid Düzeylerinin Karşılaştırılması	37
4.2. Gruplar Arasındaki AKŞ, İnsülin, İnsülin Direnci ve HbA1c Düzeylerinin Karşılaştırılması	42
4.3. Grupların Laktat ve Sitrat Düzeyleri Açısından Değerlendirilmesi	51
4.4. Glisemik Kontrol Göstergeleri, İnsülin Direnci ve Laktat-Sitrat Üretimi Arasındaki İlişki	52
TARTIŞMA ve SONUÇ	60
KAYNAKLAR	65

## SİMGELER ve KISALTMALAR

%	Yüzde
µg	Mikrogram
µL	Mikrolitre
µm	Mikrometre
ADP	Adenozin difosfat
α	Alfa
α-IFN	Alfa-interferon
β	Beta
ADA	Amerikan diyabet birliği
AKŞ	Açlık kan şekeri
ATP	Adenozin trifosfat
BKİ	Beden kitle indeksi
c-AMP	Siklik adenozin monofosfat
CO <sub>2</sub>	Karbondioksit
CREB	cAMP cevap element bağlama proteinleri
dL	Desilitre
DM	Diyabetes Mellitus
F-6-P	Fruktoz-6-fosfat
FAD	Flavin adenin dinükleotid
FADH <sub>2</sub>	Flavin adenin dinükleotid, indirgenmiş formu
gr	Gram
G-6-P	Glukoz-6-fosfat
G-6-P DH	Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz
GDM	Gestasyonel diyabetes mellitus
GDP	Guanozin difosfat
GLUT	Glukoz taşıyıcıları



GTP	Guanozin trifosfat
H <sup>+</sup>	Proton
H <sub>2</sub> O	Su molekülü
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Hidrojen Peroksit
HCl	Hidroklorik Asit
IFG	Bozulmuş açlık glukozu
IGT	Bozulmuş glukoz toleransı
KBr	Potasyum bromit
KoA	Koenzim A
KOH	Potasyum hidroksit
LDH	Laktat dehidrogenaz
LMN	Lenfomononükleer
M	Molarite
mg	Miligram
mL	Mililitre
NAD <sup>+</sup>	Nikotinamid adenin dinükleotid-yükseltgenmiş
NADH+H <sup>+</sup>	Nikotinamid adenin dinükleotid-indirgenmiş
NaOH	Sodyum hidroksit
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
O <sub>2</sub>	Oksijen molekülü
rpm	Dakikadaki devir sayısı
SD	Standart deviasyon
SGLT	Yüzeyel glukoz taşıyıcısı
TCA	Trikarboksilik asit
TKŞ	Tokluk Kan Şekeri
Tip 2 DM	Tip 2 Diabetes Mellitus

## TABLÖLAR

**Tablo 1.** Grupların Demografik Özellikleri, Serum Lipid Düzeyleri, VYO'ları ve BKİ Arasındaki İlişki

**Tablo 2.** BKİ'ye göre gruplardaki olguların dağılımları

**Tablo 3.** İnsülin Direnci Varlığı Açısından Hasta ve Kontrol Gruplarının Durumu

**Tablo 4.** Gruplar Arasında AKŞ, İnsülin ve HbA1c Düzeylerinin Karşılaştırılması.

**Tablo 5.** Grupların Ortalama Laktat ve Sitrat Düzeylerinin Karşılaştırılması

## GRAFİKLER ve ŞEKİLLER

**Grafik 1.** Çalışmaya dahil edilen olgu sayılarının gruplara göre dağılımları

**Grafik 2.** Grupların AKŞ düzeyleri

**Grafik 3.** Grupların TKŞ düzeyleri

**Grafik 4.** Grupların HbA1c düzeyleri

**Grafik 5.** Grupların insülin düzeyleri

**Grafik 6.** Grupların insülin direnci düzeyleri

**Grafik 7.** İnsülin direnci varlığının gruplara göre dağılımı

**Grafik 8.** HbA1c düzeyi ile laktat arasındaki korelasyon

**Grafik 9.** AKŞ düzeyi ile laktat arasındaki korelasyon

**Grafik 10.** TKŞ düzeyi ile laktat arasındaki korelasyon

**Grafik 11.** İnsülin düzeyi ile sitrat üretimi arasındaki korelasyon

**Grafik 12.** İnsülin düzeyi ile laktat üretimi arasındaki korelasyon

**Grafik 13.** İnsülin direnci ile sitrat üretimi arasındaki korelasyon

**Grafik 14.** İnsülin direnci ile laktat üretimi arasındaki korelasyon

## ÖZET

### **Prediyabetik ve Yeni Tanı Tip 2 Diyabetik Hastalarda Hücre İçi Enerji Metabolizmasının Değerlendirilmesi. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi. Kırıkkale 2012**

Günümüzde, Tip 2 Diyabetes Mellitus sıklığı giderek artmakta ve enfeksiyonlar Tip 2 diyabetli hastalarda önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Tip 2 diyabetli vakalarda artmış enfeksiyon sıklığının enerji metabolizmasındaki değişmeden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Mononükleer lökosit hücrelerinin enerji metabolizmasının göstergesi olan aerobik ve anaerobik glikoliz yollarını ne oranda kullandıklarını belirlemek amacı ile laktat ve sitrat düzeyleri ölçüldü. Tip 2 Diyabetes Mellitus, prediyabet ve kontrol grubu laktat ve sitrat düzeyleri karşılaştırıldığında, istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Ortalama laktat ve sitrat üretimi açısından tüm gruplar birbirleri ile benzerdi.

Açlık kan şekeri ve Hemoglobin A1c düzeyi ile laktat üretimi arasında anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla  $r=0.245$ ,  $p<0.05$  ve  $r=0.246$ ,  $p<0.05$ ). Ancak açlık kan şekeri düzeyi ile sitrat üretimi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı ( $r=-0.122$ ,  $p>0.05$ ). Tokluk kan şekeri düzeyi ile laktat ve sitrat üretimi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (sırasıyla  $r=0.179$ ,  $p>0.05$  ve  $r=-0.083$ ,  $p=0.05$ ).

Tip 2 Diyabetes Mellitusta lökositlerde, enerji elde etmek için aerobik ve anaerobik yol kullanımı normal hücrelerde olduğu gibidir. Ancak kan şekeri regülasyonu bozuldukça anaerobik yol kullanımı artmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Tip 2 diyabet, enerji metabolizması, lökosit

## SUMMARY

**Evaluation of Cellular Energy Metabolism in Mononuclear Leukocyte Cell of Patients Samples that Diagnosed with Diabetics and Prediabetics. University of Kırıkkale, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Thesis. Kırıkkale 2012**

Today, type 2 diabetes mellitus frequency is increasing and infections in patients with type 2 diabetes is a major health problem. Type 2 diabetes cases, an increased incidence of infection is thought to be due in energy metabolism unchanged.

Mononuclear Leukocyte cells as an indicator of aerobic and anaerobic energy metabolism, glycolysis, lactate and citrate, with ways to determine to what extent they use levels were measured. Type 2 Diabetes Mellitus, prediabetes and the control group, lactate and citrate levels were compared, a statistically significant difference not found ( $p > 0.05$ ). The average of all the groups in terms of production of lactate and citrate were similar to each other.

There is a significant correlation between level of fasting blood glucose, HbA1C and lactate production (respectively  $r=0.245$ ,  $p<0.05$  and  $r=0.246$ ,  $p<0.05$ ) but there isn't any significant correlation between level of fasting blood glucose and citrate production ( $r=-0.122$ ,  $p>0.05$ ). There isn't any significant correlation between level of postprandial blood glucose, lactate and citrate production (respectively  $r=0.179$ ,  $p>0.05$  and  $r=-0.083$ ,  $p=0.05$ ).

Type 2 Diabetes Mellitus leukocytes, the road to produce energy from the aerobic and anaerobic road are the similar as a normal leukocytes. However, high blood glucose levels increase anaerobic energy metabolism.

**Key words:** energy metabolism, leukocyte, type 2 diabetes mellitus

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (1).

Bildiğimiz gibi insülin, vücutta birçok farklı ve hayati önem taşıyan metabolik işlevlerde rol oynamaktadır. İnsülin, dokular tarafından yakıtların kullanımını düzenleyen ve enerji homeostazisini sürdüren en önemli hormonlardan biridir. Metabolik etkileri anaboliktir. Glikojen, triaçilgliserol ve protein sentezini uyardıkları gibi birçok membran enzimini aktive ve inaktive edebilir. Birçok protein ve mRNA'nın sentez veya yıkım hızını değiştirebilir. Hücre büyüme ve farklılaşmasını etkileyebilir. İnsülinin çeşitli dokularda hücre düzeyindeki bu etkilerinin gerçekleşmesi, karmaşık bir biyokimyasal süreci içerir (2).

Daha önce 'Sınırdaki Diyabet' ya da 'Latent Diyabet' diye anılan Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT) ve bozulmuş Açlık Glukozu (IFG), artık 'Prediyabet' olarak kabul edilmektedir. Her ikisi de diyabet ve kardiyovasküler hastalık (KVH) için önemli risk faktörleridir. Açlık plazma glukozu (APG) normal değeri <100 mg/dl olmalı ve APG= 100-125 mg/dl olması durumunda IFG kabul edilmelidir. IGT ise OGTT sonrası 2. saatte plazma glukozunun 140-199 mg/dl arasında olmasıdır (1).

İnsülin direnci, aslında genetik ve edinsel birçok faktörün etkisiyle ortaya çıkan patolojik bir durum olmakla beraber, kimi zaman da puberte, gebelik gibi süreçlerde adaptasyon ve homeostazisi sürdürmek amacıyla geçici olarak ortaya çıkan fizyolojik bir durumdur (3, 4). İnsülin direnci toplumda sık rastlanan bir fenomendir. Tip 2 Diabetes Mellitus, obezite ve esansiyel hipertansiyon gibi hastalıklarda sık görülmekle birlikte non-obez ve normal glukoz toleranslı bireylerde de yaklaşık %25 oranında insülin direnci tespit edilmiştir (5). İnsüline karşı duyarlılık normal glukoz toleranslı sağlıklı bireylerde de geniş bir aralıkta dalgalanmaktadır (6).

Diyabette immün yanıt ile ilgili ilk çalışmalar 1960-70'li yıllarda başlamış olup, diyabetik ketoasidoz sırasında, polimorf nüveli lökositlerin (PMNL) bozulmuş kemotaksis özelliklerinin ketoasidoz düzeldikçe normale yaklaştığı bulunmuştur. 1970li yılların başlarında, Mowat ve Baum, in vitro şartlarda, PMNL kemotaksis indeksinin diyabetik hastalarda düşük olduğunu göstermişlerdir (7). Molenaar ve arkadaşları diyabetiklerin birinci derece akrabalarında da PMNL kemotaksis indeksinde bozukluk olduğunu göstermişlerdir (8). Daha yakın zamanda yapılmış olan bir çalışmada Alexiewicz ve arkadaşları yeni tanı tip 2 diyabetiklerden elde edilen PMNL'de fagositoz yeteneğinin azaldığını, bu durumun glisemik kontrol ile ilişkisi olduğunu ve 3 aylık tedavi ile elde edilen glisemik kontrolün de fagositoz fonksiyonlarını iyileştirdiğini göstermişlerdir (9).

Mitokondri bulunan ve yeterli oksijen olan hücrelerde glikolizin son ürünü pirüvattır. Mitokondri olmayan dokularda veya yeterli oksijen yokluğunda glukoz laktata dönüşür. Pirüvat dehidrogenaz glikolizin son ürünü olan pirüvatı irreversibl olarak sitrik asid siklusunun temel yakıtı ve yağ asidi sentezinin yapı taşı olan asetil CoA ye dönüştürür (10). Laktik asidoz, pirüvat dehidrogenaz eksikliğini de içeren bir takım nedenlerden kaynaklanır (11). Tip 2 Diyabetes Mellitus (tip 2 DM) hastalarının lenfositlerinde pirüvat dehidrogenaz aktivitesi sağlıklılarla karşılaştırıldığında daha azdır (12, 13). Adenozin trifosfat (ATP) üretimi için glukoz, glikoliz ya da oksidatif fosforilasyonda kullanılabilir (14). Glikoliz sitozolde meydana gelir ve 1 molekül glukozdan 2 molekül pirüvat oluşur. Her bir molekül glukozdan 2 ATP elde edilir ve oksijen bağımsızdır. Prüvat laktata dönüşür ve indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotidden (NADH) tekrar yükseltgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) oluşur. Alternatif olarak oksidatif fosforilasyon oksijen bağımlıdır ve mitokondride gerçekleşir. İki reaksiyondan oluşur: Ara moleküllerin (pirüvat ve yağ asiti) Asetil Coenzim A'ya (Asetil CoA) dönüşümü ve trikarboksilik asit siklusunda asetilCoA'nın karbondioksite (CO<sub>2</sub>) indirgenmesi. Serbest elektronlar NADH ve indirgenmiş Flavin Adenin Dinükleotid (FADH<sub>2</sub>) tarafından taşınır. Elektronlar elektron transfer zincirine transfer edilir. Protonların mitokondri matriksinden çıkışı ile sonuçlanır. Bu elektrokimyasal

potansiyel ATP sentaz ile ATP üretiminde kullanılır ve her bir glikoz için net 30 ATP kazanılır. Bu durumda oksidatif fosforilasyon ATP üretiminde daha verimli olarak görülmektedir (15). Nötrofil fonksiyonları için gereken ATP üretimi esas olarak glikozun laktata metabolizasyonu ile elde edilir (16). Aslında glukozun yalnızca %2-3'ü nötrofillerce krebs siklusunda okside edilir (17).

Diyabet sürecinde inflamasyonun çeşitli yönlerinin bozulduğu gösterilmiştir (18). Martin ve arkadaşları ve Esman diyabetik vakalarda nötrofillerde laktat üretiminde azalma bulmuşlardır (19, 20). Ayrıca diyabetik sıçanların nötrofillerinde yapılan çalışmalarda kontrollerle karşılaştırıldığında laktat üretimi %24 oranında azalmış bulunmuştur (21).

Bazı yazarlarca yeni tanı almış Tip 2 DM hastalarında nötrofillerde sitozolik kalsiyum seviyelerinde artış saptanmıştır (22). Kronik ve sürekli olarak kalsiyumun hücre içine girişi mitokondriyal oksidasyonun inhibisyonu ile ve bundan dolayı ATP miktarında azalma ile ilişkilidir (23, 24).

Diyabetik hastalarda enfeksiyonlara artmış yatkınlık önemli bir komplikasyondur. Diyabetik hastalarda immün sistem enerji metabolizmasında ki bozuklukların bu enfeksiyonlarda rol oynayabileceği düşünülmektedir (25). Bu nedenle, diyabetik vakaların erken evrede intrasellüler enerji metabolizmasındaki bozukluğun saptanması hayati önem arz etmektedir. Biz de bu çalışmada, erişkin prediyabetik ve yeni tanı Tip 2 DM'li hastaların lökositlerinde aerobik ve aneorobik oksidasyon ürünlerinin düzeylerini ölçmeyi ve glukoz metabolizma bozukluğunun derecesi ile intrasellüler enerji metabolizması arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Yapılan bu tez çalışması, diyabetik hastaların mononükleer lökosit hücrelerinin enerji elde etmede aerobik ve anaerobik glikoliz yollarını ne oranda kullandıklarını belirlemek; normal ve diyabetik vaka mononükleer lökositlerinde enerji elde etmede kullanılan yollar arasında farklılık bulunması halinde, elde edilen verilerin, Tip 2 DM tanı ve takibinde kullanılabilir olup olmadığını tartışmaya açmak amacı ile gerçekleştirilmiştir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diyabetin Tanımı

Diabetes mellitus (DM), insülin hormon sekresyonunun ve/veya insüline karşı doku cevabının mutlak ve göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir grup metabolizma hastalığıdır (26).

### 2.2. Diyabetin Epidemiyolojisi

DM'nin tanınması, tedavi programlarının belirlenmesi, erken dönemde tanı konulabilmesi ve bu konuda toplumsal sağlık politikalarının oluşturulabilmesi için hastalığın epidemiyolojik özelliklerinin bilinmesi şarttır.

Son 40 yıl içinde ABD' de diyabetin sıklığı yaklaşık 6 kat artmıştır. Yayınlanan raporlarla 1997'nin sonunda ABD'deki diyabetli sayısının 15,7 milyona (% 5,9) ulaştığı bildirilmiştir. Bunların da % 90-95'nin tip 2 DM, % 5-10'unun tip 1 DM olduğu saptanmıştır. Ayrıca daha önceden diyabet tanısı almışların tanı almamışlara oranının 2 kat olduğu hesaplanmıştır (27).

Dünyada, her iki diyabet tipinin de arttığı gösterilmekle birlikte artışın asıl sorumlusunun tip 2 diyabet olduğu aşikardır.

Günümüzde giderek artan obezite ve sedanter yaşam nedeniyle gelecekte tip 2 DM sıklılığının daha da hızlı artacağı düşünülmektedir. International Diabetes Federation (IDF)'nin, 128 ülkeden topladığı bilgilere dayanarak yayınladığı Diabetes Atlas 2000'e göre, kendi bölge ülkelerinde 20-79 yaşları arasındaki diyabetlilerin sayısı 151 milyona (% 4,6) ulaştığını ve bunların da sadece 4,9 milyonunun (%0,09) tip 1 diyabet olduğunu bildirmiştir.

Ülkemizde, Eylül 1997-Mart 1998 tarihleri arasında, 5 farklı coğrafik bölgenin, hem kırsal hem kentsel yerleşim alanlarında, toplam 540 merkezde diyabet taraması yapılmıştır (TURDEP 1 çalışması). Yapılan bu çalışmanın sonuçlarına göre DM sıklığı % 7,2 ve Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT) sıklığı

%6,7 olarak bulunmuştur. Her ikisinin de anlamlı olarak kadınlarda daha sık olduğu saptanmıştır (28).

### **2.3. Diyabetin Sınıflaması**

Dünya sağlık örgütüne (WHO) göre sınıflama şöyledir (29).

#### **A- Primer Diabetes Mellitus**

- 1. İnsüline Bağımlı DM (Tip 1 DM)**
- 2. İnsüline Bağımlı Olmayan DM (Tip 2 DM)**
  - a. Metabolik Sendrom**
  - b. MODY (Gençlerin Erişkin Tip Diyabeti)**
  - c. LADA (Erişkinin Latent Otoimmün Diyabeti)**
  - d. Malnutrisyonla ilişkili DM**
    - Fibrokalküloz pankreatopati
    - Protein yetersizliğine bağlı DM

#### **B- Sekonder DM**

#### **C- Gestasyonel DM**

#### **D- Bozulmuş Glukoz Toleransı**

#### **E- Sınıflandırılmayanlar**

ADA (American Diabetes Association) daha çok etyolojik ağırlıklı bir sınıflandırma yapmış ve terminolojide bazı değişiklikler önermiştir (30). DM'nin etyolojik sınıflaması;

#### **A- Tip 1 DM (beta hücre harabiyeti, genelde mutlak insülin eksikliği )**

- a) İmmünolojik**
- b) İdiopatik**

#### **B- Tip 2 DM (insülin rezistansı veya insülin sekresyon defekti görülür)**

#### **C- Diğer Spesifik Tipler**

- 1. Beta hücre fonksiyonunda genetik defektler**
  - a. MODY 1 (Kromozom 20, HNF-4 $\alpha$ )**
  - b. MODY 2 (Kromozom 7, glukokinaz)**
  - c. MODY 3 (Kromozom 12, HNF-1 $\alpha$ )**

- d. MODY 4 (Kromozom 13, IPF-1)
  - e. MODY 5 (Kromozom 17, HNF-1 $\beta$ )
  - f. MODY 6 (Kromozom 2, Neuro D1)
  - g. Mitokondrial DNA 3243 mutasyonu
  - h. Diğerleri
2. İnsülin etkisinde genetik defektler
- a. Tip A insülin rezistansı
  - b. Leprechaunizm
  - c. Rabson –Mandenhall Sendromu
  - d. Lipoatrofik Diyabet
  - e. Diğerleri
3. Ekzokrin pankreas hastalıkları
- a. Pankreatit
  - b. Travma/pankreatektomi
  - c. Kistik fibrozis
  - d. Hemokromatozis
  - e. Fibrokalküloz Pankreatopati
  - f. Diğerleri
4. Endokrinopatiler
- a. Akromegali
  - b. Cushing Sendromu
  - c. Glukagonoma
  - d. Feokromositoma
  - e. Hipertiroidi
  - f. Somatostatinoma
  - g. Aldosteronoma
  - h. Diğerleri
5. İlaç ve kimyasal maddeler
- a. Vakor
  - b. Pentamidin

- c. Nikotinic asit
  - d. Glukokortikoidler
  - e. Tiroid hormonu
  - f. Diazoksit
  - g. Beta –adrenerjik agonistler
  - h. Tiazidler
  - i. Dilantin
  - j. A-interferon
  - k. Diğerleri
6. İnfeksiyonlar
- a. Konjenital Rubella
  - b. CMV
  - c. Diğerleri
7. İmmün kaynaklı nadir diyabet formları
- a. Anti insülin reseptör antikorları
  - b. "Stiffman" sendromu
  - c. Diğerleri
8. Diyabetle birlikte görülen diğer genetik sendromlar
- a. Down sendromu
  - b. Klinefelter sendromu
  - c. Turner sendromu
  - d. Wolfram sendromu
  - e. Friedreich ataksisi
  - f. Huntington koresi
  - g. Laurence –Moon-Biedl Sendromu
  - h. Miyotonik Distrofi
  - i. Prader-Willi Sendromu
  - j. Diğerleri

**D- Gestasyonel DM**

## 2.4. Diyabetin Tanısı

- 1- Diyabet semptomları (poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı) ve 200 mg/dl üzerinde randomize plazma glukoz düzeyi (günün herhangi bir saatinde öğüne bakılmaksızın ölçülen plazma glukoz değeri ),
- 2- Açlık plazma glukoz düzeyi >126mg/dl (En az 8 saat açlık sonrası ),
- 3- Oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında 2.saat plazma glukozu >200mg/dl ve üzerinde olması.

ADA'ya göre diyabet tanısı açlık glisemisinin venöz plazmada en az iki ardışık ölçümde 126 mg/dl veya daha yüksek olması ile konur. Yine günün herhangi bir saatinde açlık veya tokluk durumuna bakılmaksızın randomize plazma glisemisinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması ve polidipsi, poliüri, polifaji, zayıflama gibi semptomların oluşu ile de tanı konulabilir (31).

Açlık plazma glukoz düzeyi 100 mg/dl altında olan ve diabet açısından yüksek risk taşıyan bireylerde belirli aralıklarla OGTT yapılarak IGT veya diyabet aranmalıdır. Açlık kan şekeri tek başına tanı kriterlerini sağlıyorsa OGTT'ye gerek yoktur.

Eğer hastada semptomlar yok veya hafif ise ve glisemi tanılarını zorluyor ise OGTT gerekebilir. Ayrıca IGT tanısı için de OGTT'ye gerek vardır ( 32).

### **Standart Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)**

OGTT karbonhidratlara karşı tolerans durumunu belirlemek için kullanılan tanı ve tarama testidir.

### **Oral Glukoz Tolerans Testi Endikasyonları (Asemptomatik Kişilerin Diyabet Açısından Taranma Kriterleri)**

45 yaşın üstünde vücut kitle indeksi (VKİ)>25 kg/m<sup>2</sup> olan tüm olgulara uygulanmalı, test normalse 3 yıl sonra tekrar edilmeli.

Test, 45 yaşın altında (VKİ>25 kg/m<sup>2</sup>) olan ve aşağıdaki risk faktörlerinden birine sahip olanlara,

- Fiziksel olarak inaktif olanlar,
- Birinci derece akrabalarında diyabet olanlar,

- Yüksek riskli etnik popülasyondan olanlar (örn: African American, Latin vs.),
- Gestasyonel DM tanısı almış olan kadınlar veya iri bebek doğuranlar,
- Hipertansiyon tanısı olanlar (140/90 mmHg ve üzeri tansiyon değeri),
- HDL kolesterol seviyesi <35 mg/dl ve/veya trigliserid seviyesi >250 mg/dl,
- Polikistik over sendromu (PCOS),
- Önceki testlerde IGT veya IFG olması,
- İnsülin rezistansı ile ilgili hastalıklara sahip olanlar (örn: akantozis nigrikans),
- Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığa sahip olanlar,
- Düşük doğum tartılı doğan kişiler,
- Sedarer yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olanlar,
- Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar,
- Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler.

### **Oral Glukoz Tolerans Testine Hazırlık**

Hasta en az 3 gün öncesinden en az 200 gr/gün karbonhidrat içeren yüksek kalorili diyet uygulamalıdır. Hastanın infeksiyon, diğer ağır hastalıklar, ağır stres, uzun sürmüş inaktivitesi ve aşırı fizik aktivitesi bulunmamalıdır. Kortikosteroidler, diüretikler, oral kontraseptifler, difenil hidantoin, psikotrop ajanlar, tiroksin, beta blokerler, nikotinik asid gibi ajanlar testten en az 1 hafta önce kesilmelidir. Malabsorbsiyonlarda, ağır karaciğer ve böbrek yetersizliklerinde, hipopotasemi durumunda, Addison hastalığı, Cushing sendromu, hipertiroidi, akromegali ve feokromositoma gibi hastalıkların aktif dönemlerinde test ertelenmelidir.

### **Oral Glukoz Tolerans Testinin Yapılması**

9–16 saatlik açlık sonrası sabah saat 08.00 'de teste başlanır (açlık periyodunda sadece su içmesine izin verilir). 300 cc suda eritilmiş 75 gr glukoz 5 dakikada içirilmelidir (çocuklara 1.75 gr/kg, en fazla 75 gr). İki saat boyunca her

30 dakikada bir kan örneği alınmalı ve glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz metodu ile çalışılmalıdır. WHO 'nun 1985 yılı kriterlerine göre 0. dakika ve 2. saat sonunda kan glukoz düzeyini ölçmek yeterli görülmüşse de bunu yalnızca tarama testi olarak kullanmak ve testi 0, 30, 60, 90, 120. dakika olarak yapmak ve hastada reaktif hipoglisemi düşünülüyorsa test süresini gerektiğinde 5 saate kadar uzatmak gerekmektedir. Test sırasında hastanın fazla efor yapması, birşeyler yemesi ve su dışında bir şeyler içmesi kesinlikle yasaklanmalıdır.

### **Oral Glukoz Tolerans Testinin Yorumlanması**

IFG = Açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl arasındadır.

IGT = OGTT'de 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dl arasındadır. IFG ve IGT prediyabet olarak tanımlanırlar. IFG ve IGT diyabet ve kardiovasküler hastalık açısından risk faktörleridir (31).

### **2.5. Tip 2 Diyabetin Etyopatogenezi**

Heterojen bir hastalık olan Tip 2 DM patogenezinden beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glukoz üretimi artışı gibi 3 ana metabolik bozukluk sorumludur (33).

Hepatik glukoz üretimi artışının primer defekt olduğunu gösteren bulgular azdır. İnsülin eksikliği ve/veya insülin direnci ise asıl nedeni oluşturur. Fakat tip 2 diyabetin ortaya çıkışında insülin eksikliği ile seyreden beta hücre fonksiyon bozukluğundan veya insülin direncinden hangisinin primer sorumlu olduğu güncel bir tartışma konusudur (33, 34).

Normal glukoz toleransından bozulmuş glukoz toleransına ve hafif Tip 2 diyabete geçildiğinde hiperinsülinemi oluşur. Açlık plazma glukoz düzeyi 80 mg/dL'den 140 mg/dL'ye yükseldiğinde insülin düzeyi normal sağlıklı bireylere göre 2-2.5 kat artar. Açlık glukoz düzeyi 140 mg/dL'yi geçtiğinde ise beta hücreleri insülin salgılamasını daha fazla arttıramaz ve açlık hiperglisemisi arttıkça insülin salgılanması da kademeli olarak azalmaya başlar (34).

İnsülin salgılanmasında bozukluğa yol açan etyolojik faktörler aşağıda sıralanmıştır (34).

1. İnsülin salgısında kantitatif bozukluklar
2. İnsülin salgılanmasında kalitatif bozukluklar
  - a. Birinci faz insülin salgılanmasının bozulması
  - b. Pulsatil insülin salgılanmasının bozulması
3. Proinsülin salgılanmasındaki anormallikler
4. Düşük doğum ağırlığı
5. Glukoz toksisitesi
6. Amilin (Adacık Amiloid polipeptid)
7. Kalsitonin-Gen-Related-Peptid
8. İncretinler (GLP 1, GİP, Galanin)
9. Lipotoksosite
10. İnsülin salgılama bozukluğunda genetik defektler

İnsülin direnci, normal konsantrasyonlardaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması, başka bir anlatımla, glukoz kullanımını uyarma etkisinin azalmasıdır.

İnsülin direnci primer olabileceği gibi başlangıçta azalmış insülin salgısına sekonder olarak gelişen bir hiperinsülinemiye de bağlı olabilir (34). Normalde insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe ederek hepatik glikoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu yağ ve kas gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar (34).

İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glukoz sekresyonu bozular. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığıyla olan glukoz kullanımı azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak kadar insülin salgısında artış ile metabolik durum kompanse edilir.

Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeyi normallere göre 1.5-2 kat yüksek bir seviye oluşturur (33). İnsülin direnci tip 2 diyabet ve obezitede sık görülmekle birlikte obez olmayan ve normal glikoz tolerans testi olan sağlıklı bireylerin %25'inde ve hipertansif hastaların %25'inde de rastlanılabilir (35).



İnsülin direnci gelişimine göre diyabet gelişimi 4 dönemde incelenir (33).

### **2.6. Preklinik Diyabet Dönemi (Normoglisemik Hiperinsülinemik Dönem)**

Tip 2 diyabetin henüz klinik belirti vermediği bu dönemde beta hücre fonksiyonları nispeten normaldir. Fakat mevcut olan periferik insülin direnci normale göre daha fazla insülin salınarak aşılmaya çalışılır ve bu şekilde açlık ve postprandiyal kan şekerleri normal sınırlar içinde tutulur.

### **2.7. Glukoz İntoleransı Dönemi (Postprandiyal Hiperglisemik Hiperinsülinemik Dönem)**

Periferik insülin direncini aşmak için pankreas beta hücrelerinde oluşan aşırı yük zamanla beta hücre yorgunluğuna ve insülin salgısında azalmaya neden olunca glukoz intolerans başlar ve bu durumda açlık glisemisi normal olduğu halde postprandiyal glisemi yükselir.

### **2.8. Erken Klinik Diyabet Dönemi (Hiperglisemik Hiperinsülinemik Dönem)**

İnsülin direncinin giderek artması ile kompensasyon bozulmaya başlar ve bu esnada karaciğerde glukoz yapımı artarak plazma glisemisinin yükselmesine yol açar.

### **2.9. Klinik Diyabet Dönemi (Hiperglisemik Hipoinsülinemik Dönem)**

İnsülin direncinin zirvede olduğu bu dönemde giderek artan glisemi insülin salgı artışıyla kompanse edilemediği için glukoz toksisitesi nedeniyle beta hücreleri insülini daha az salgılamaya başlarlar. Birinci faz insülin salgısının kaybı ve insülin pulsatilitésinin bozulması gibi insülin salgısında kalitatif anormallikler insülinin dokularda oluşturacağı etkiyi bozarak doğrudan insülin direncine yol açabilir. Ayrıca insülin eksikliği altta yatan insülin direncini şiddetlendirmektedir (33). Moleküler genetikten elde edilen sonuçlarda insülin

eksikliği veya insülin direncinden sadece birisinin primer bir neden olabileceği konusunda belirsizlik gözlenmektedir (36, 37). Sözelimi insülin reseptörü ve insülin reseptör substrat-1 gibi genlerdeki mutasyonlar insülin direncine, insülin ve glukokinaz gibi genlerdeki mutasyonlar ise insülin eksikliğine yol açıyor gibi görünmektedir (37).

## **2.10. Diyabetin Komplikasyonları:**

### **a. Akut Metabolik Komplikasyonlar**

- i.** Diabetik Ketoasidoz
- ii.** Hiperozmolar Nonketotik Koma
- iii.** Laktik Asidoz
- iv.** Hipoglisemi

### **b. Kronik Komplikasyonlar**

- i.** Spesifik Kronik Komplikasyonlar
  - 1.** Diyabetik Retinopati
  - 2.** Diyabetik Nefropati
  - 3.** Diyabetik Nöropati
- ii.** Nonspesifik Kronik Komplikasyonlar
  - 1.** İnfeksiyonlar
  - 2.** Makrovasküler Hastalık
  - 3.** Koroner arter Hastalığı
  - 4.** Serebrovasküler Hastalık
  - 5.** Periferik Arter Hastalığı
  - 6.** Safra Kesesi Patolojileri
  - 7.** Palmar Fasya Kontraktürü

## **2.11. Akut Metabolik Komplikasyonlar**

### **2.11.1. Diyabetik Ketoasidoz (DKA)**

Ketogenez için serbest yağ asitlerini temin eden lipoliz, insülinin çok düşük seviyeleri ile engellenebildiğinden dolayı ketoasidozun oluşabilmesi için şiddetli insülin noksanlığı olmalıdır. Ancak şiddetli insülin noksanlığının yanında, kontrinsüliner hormonlar (glukagon, kortizol, büyüme hormonu, katekolaminler) ve dehidratasyon gibi diğer faktörler DKA'nın oluşumunda rol oynar (38). İnsülin seviyesinin azalması glukagon salgısında artmaya, glukagon da ketogenezin ve hepatic glukoz salımının artmasına neden olur. İlerleyici insülin eksikliği büyüme hormonu ve kortizol salgısında artmaya neden olur ve katabolik olaylar hızlanır. Şiddetlenen hiperglisemi ozmotik diürez ve dehidratasyona yol açar. Meydana gelen hipovolemi katekolamin salgısını artırır. Ayrıca hipovolemi nedeniyle doku perfüzyonu bozulur. Böylece insülinin dokulara ulaşması azalır. İlerleyen dönemde dehidratasyon, renal perfüzyonu ve total glukozüriyi azaltır. Hiperglisemi daha da şiddetlenir (38, 39). Klinik hastalarda hafif dalgalıktan derin komaya kadar değişen bilinç bozuklukları, asidotik solunum, nefeste aseton kokusu, deri turgor tonusunda azalma, taşikardi ve hipotansiyon gibi bulgular bulunur (38). Tedavide bozulmuş olan ana metabolizmanın düzenlenmesi için insülin, intravasküler volüm ve dolaşımın normale dönmesi içinde sıvı verilir. Bozulmuş elektrolit dengesi düzeltilir (38).

### **2.11.2 Hiperosmolar Nonketotik Koma**

Tip 2 diyabetik hastalarda görülen bu sendrom; aşırı hiperglisemi (plazma glukoz düzeyi >500mg/dL), hiperosmolarite (serum osmolaritesi >330 mOsm/kg), ketoneminin yokluğu, asidozun yokluğu ve şiddetli dehidratasyonla karakterizedir. Değişik derecelerde insülin eksikliği vardır. Lipogenezi ve ketogenezi önleyecek miktarda insülinleri olduğundan dolayı keton düzeyleri ya hiç artmaz ya da çok az yükselir (39). Klinikte; taşikardi, hipotansiyon, deri ve mukozalarda kuruluk, şuur bulanıklığı ve sıklıkla serebrovasküler bir patolojiyi taklit eden fokal nörolojik bulgular görülebilir. Laboratuvar incelemelerinde serum

glukoz, sodyum, üre ve kreatinin değerlerinde artma ve hiperosmolarite saptanır. Tedavide en önemli nokta, parenteral sıvı tedavisiyle intravasküler volümün normale dönmesini sağlamaktır (39).

## **2.12. Kronik Komplikasyonlar**

### **2.12.1. Spesifik Kronik Komplikasyonlar**

#### **2.12.1.1. Diyabetik Retinopati**

Diyabetik retinopati; kapillerleri, daha ileri evrelerde ise daha büyük çaplı damarları tutan bir mikroanjiopatidir. Prevelansı Tip 1 diyabetiklerde yüksek, insülin kullanmayan Tip 2 diyabetiklerde ise düşüktür. Diyabet süresi diyabetik retinopati gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. Diyabetik retinopati prevelansı diyabet yaşı 5 yıldan az Tip 1 diyabetiklerde %2 iken, Tip 2 diyabetiklerde %23'dür. Diyabet yaşı 15 yıl ve daha fazla olan Tip 1 diyabetiklerde diyabetik retinopati prevelansı %98'e, Tip 2 diyabetiklerde ise %82'ye yükselmektedir. Yeni tanı konmuş Tip 2 diyabetiklerde retinopati sıklığının yüksekliği bu hastalarda diyabetin gerçek başlangıç zamanının bilinmemesinden kaynaklanmaktadır (40, 41).

Diyabetik retinopatinin patogeneğinde; glukozun indüklediği mikrovasküler hasar sonucu retina kapiller bazal membranında perisit kaybıyla duvarın zayıflaması sonucu, dilatasyonla mikroanevrizmalara, artan kapiller geçirgenlikle hemorajilere ve serum sızıntılarıyla sert eksudalara yol açar. Retinal mikrosirkülasyonun bozulması ve koagülabilite artışı eklenerek tıkanmalara ve retinada mikroenfarkt alanlarından meydana gelen yumuşak eksudalara, hipoksik ortamdan çıkan mediyatörler yeni damar oluşumlarına, fibröz doku oluşumuna ve sonuçta da retinal dekolman ve preretinal-vitreol hemorajilere neden olurlar (41).

#### **Diyabetik Retinopatide Olası Glukoz Toksikite Mekanizmaları**

1. Polyol yolunun aşırı aktivasyonu (NADPH ve miyoinositol azalması, sorbitol artışı)
2. Serbest radikal artışı ve glutatyon gibi antioksidanların azalması

3. Protein kinaz C aktivasyonu
4. Non enzimatik olarak intra ve ekstrasellüler proteinlerin glikozillenmesi
5. Bazal membran değişiklikleriyle vasküler permeabilite artışı (42).

### **Diyabetik Retinopati Evreleri**

1. Nonproliferatif Retinopati
  - a. Background Retinopati (Mikroanevrizmalar, sert eksudalar, retinal hemorajiler, yumuşak eksudalar, venoz dilatasyon)
  - b. Non-proliferatif Retinopati (Mikroanevrizmalarda artış, IRMA-intraretinal mikrovasküler anormallikler- 5'in üzerinde yumuşak eksudalar, venöz boğulmalar ve duplikasyon)
2. Proliferatif Retinopati

Neovaskülarizasyon, fibröz proliferasyonlar, preretinal ve vitreal hemorajiler, retina dekolmanı.
3. İleri Diyabetik Göz Hastalığı

Rubaosis iridis, neovasküler glokom, katarakt.

Diyabetik retinopatinin tedavisinde hipertansiyon ve glisemik regülasyonun sağlanması dışında lazer fotokoagülasyon ve vitroretinal cerrahi kullanılmaktadır (42).

### **2.12.1.2. Diyabetik Nefropati**

Diyabetik nefropati (DN) hem tip 1 hem de tip 2 diyabetin rölatif olarak en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur (43). Diyabetik bir hastada 3 ile 6 ay arasında en az iki idrar tahlilinde günlük 300 mg ve üzerinde albüminüri veya günlük 500 mg ve üzerinde proteinüri saptanması ile DN tanısı konur (43). DN diyabetik hastalarda önemli bir mortalite nedenidir. Tip 1 diyabetiklerde proteinürisi olanların 40 yıl sonra sağ kalma olasılıkları %10 iken, proteinürisi olmayanlarda bu oran %70 civarındadır (44).

### **Diyabetik Nefropati için risk faktorleri**

1. Kötü metabolik kontrol
2. Diyabetin süresi

3. Genetik olarak hipertansiyon, ateroskleroz ve nefropatiye yatkınlık ve aile anamnezi.
4. Hipertansiyon
5. Yüksek proteinli beslenme
6. Lipid anormallikleri (44).

Mogansen ve Christensen tarafından diyabetik hastalarda böbrek hastalığının ortaya çıkış ve ilerlemesi 5 evrede tanımlanmıştır (45).

Evre 1: Hipertrofi-Hiperfiltrasyon Dönemi:

Bu dönemde glomerül filtrasyon hızı değeri (GFR) %20-40 ve böbrek plazma akımı (BPA) ise %9-14 oranında artmış olarak bulunur. Bu dönemde böbrek hacmi ile hiperfiltrasyon arasında yakın ilişki vardır.

Evre 2: Sessiz Dönem:

Bu dönemde GFR değerlerindeki artış devam etmekte, idrarda albuminüri normal sınırlar içinde bulunmaktadır. Kan basıncı ise çoğu kez normaldir. Klinik olarak birinci devreden ayrılamayan bu devrede böbrekte önemli patolojik değişiklikler bulunur. Glomerül bazal membranında kalınlaşma, mezangium hacminde artış izlenir.

Evre 3: Mikroalbuminüri-Başlangıç Dönemi:

Bu dönem diyabetin başlangıcından 6-15 yıl sonra açığa çıkar. Bu dönemde GFR yüksek veya normal sınırlara inmiş olabilir. İdrardaki albümin miktarı 30-300mg/24 saat arasındadır. Bazal membran kalınlaşması, mezangium hacminde artış ve filtrasyon yüzeyinde kalınlaşma izlenir.

Evre 4: Aşık Nefropati Dönemi:

Bu dönemde 500 mg/gün ve daha fazla süregen proteinüri vardır. Her yıl proteinüri miktarında %15-40'luk artış izlenir. Öte yandan GFR de yıllık 10-20 ml/dk geriye dönüşümsüz azalma ortaya çıkar.

Evre 5: Son Dönem Böbrek Yetmezliği Dönemi:

Bu dönemde kronik renal yetmezlik gelişmiştir. Aşık proteinüri geliştikten ortalama 7 yıl sonra hastalarda renal replasman tedavisi gerekli hale gelmektedir.

## **Diabetik Nefropatinin Profilaksisi ve Tedavisi**

1. Hipertansiyonun kontrolü
2. Gliseminin regülasyonu
3. Protein ve tuz kısıtlaması
4. Üriner enfeksiyonların kontrolü
5. Nörojen mesanenin tedavisi
6. Nefrotoksik ajanlardan ve IVP den kaçınma
7. Diyaliz ve renal transplantasyondur (45, 46).

### **2.12.1.3. Diyabetik Nöropati**

Diyabetik nöropati beyin hariç sinir sisteminin tüm alanlarında görülebilir. Diyabetin süresiyle yakın ilişkilidir. Cinsiyet farkı gözetmez ve diyabetik hastalardaki major morbitide nedenlerinden biridir (47). Nöropatinin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte hastalığın erken safhasında metabolik faktörlerin, daha ileri safhalarda ise vasküler faktörlerin etkin rol oynadığı düşünülmektedir (47).

### **Diyabetik Nöropatinin Klasifikasyonu**

1. Simetrik Distal Polinöropatiler (duyusal ve sensorimotor polinöropati, otonomik nöropati, simetrik proksimal alt ekstremitte motor nöropatisi)
2. Asimetrik Nöropatiler (kranial nöropati, gövde radikülopatisi veya mononöropati)
3. Mikst formlar (47).

Tip 2 diyabette en sık görülen nöropati, simetrik sensoryal polinöropatidir. En sık görülen semptomlar karıncalanma, uyuşma, özellikle geceleri artan yanmalardır. Bazen çok şiddetli spontan ağrılar olabilir. Çoğu zaman aşil refleksi baştan itibaren alınamaz, vibrasyon duyusu da erkenden kaybolur (47). Birçok açıdan diyabetik nöropatinin tedavisi tatmin edici değildir. Ağrısı ciddi olduğundan hasta narkotik ve non-narkotik analjezik bağımlısı olabilmektedir (47).

Non enzimatik glikozilasyon, glukozun proteinlerin amino gruplarına enzim yardımı olmaksızın kimyasal olarak bağlanmasıdır. Bunun sonucunda geriye dönüşümü olmayan glikozilasyon ürünleri ortaya çıkar. Böylece kapillerlerde glikozilasyona uğramış olan bazal membrana albumin bağlanarak, bazal membranı kalınlaştırır. Bu da diyabetik mikroanjiopatiye yol açar (48).

İntrasellüler hiperglisemi, sinir, lens, kan damarları ve böbrek gibi dokularda insülin gerekmeden glukoz transportunu yapabildiği için schwann hücrelerinde, kapillerlerde yıkıma yol açarak, nöropati ve mikroanevrizmaya yol açar (48).

Diyabet hastalarında trombositler aggregasyona eğilim gösterirler. Bu eğilim prostoglandin metabolizması üzerinden ortaya çıkar. Plazma ve kanın viskozitesi artar ve kırmızı kan hücrelerinin şekil değiştirebilme kapasitesi azalır. Bütün bu defektler kapillerlerdeki kanda yavaşlamaya yol açar. Sonuçta intravasküler basınç artışı ve doku hipoksisine neden olur (49). Kapillerlerin içindeki albumin gibi proteinler glikozilasyona uğramış bazal membrana bağlanarak diyabetik mikroanjiopatide rastlanan bazal membran kalınlaşmasına yol açarlar.

Normal kişilerde sinirin bulunduğu inkubasyon ortamına insülin ilavesi, glukozun sinir tarafından tutulmasının ve asetatın sinirde yağ asitleri, kolesterol ve trigliserid şekline dönüşümünün artmasıyla sonuçlanır. Diyabetli hastanın sinirinde bu etki yoktur ve glikojen yapımı da hemen hemen yok gibidir.

Diyabetlilerde lipid metabolizmasının anormal olması ve miyelin yapısının lipidden oluşması nedeniyle diyabetli hastanın sinirindeki yıkım ile lipid metabolizması arasında bir köprü kurulmalıdır. Periferik nöropatinin özellikle lipid metabolizması bozuk olan hastalarda tanımlanması da ilgi çekicidir (50).

## **2.13. Metabolizma**

### **2.13.1. Ökaryotik Canlılarda Enerji Metabolizması**

Ökaryotik canlılarda, başlıca enerji kaynağı olarak karbonhidratlar kullanılmakta ve karbonhidratların yetersiz kaldığı durumlarda öncelikle lipidler



ardından da proteinler yıkıma uğratarak, canlılığın devamı için gerekli olan ATP'nin eldesi sağlanmaktadır (51). Normal bir beslenme sonucu alınan gıdaların yaklaşık %60'ını oluşturan karbonhidratlar, günlük enerji ihtiyacının hemen hemen tamamını karşılayabilecek düzeydedirler. Bu yüzden, lipidlerin ve özellikle de proteinlerin, günlük enerji ihtiyaçlarına katkıları göz ardı edilebilecek orandadır (52, 53).

Besinlerle alınan karbonhidratlardan enerji sağlanması için öncelikle temel monosakkarit olan glukozu çevrilmeleri gerekmektedir. Karbonhidrat metabolizmasında izlenen tüm metabolik yollarda, glukoz merkezi bir rol oynamaktadır. Ökaryotik hücreler, temel monosakkarit olan glukozu iki farklı metabolik yolda yıkıma uğratarak, enerjilerini sağlamaktadırlar. Bu iki farklı metabolik yolun hangisinin tercih edileceği, ortamın oksijen konsantrasyonu ve hücrenin mitokondri sayısı ile direkt olarak ilişkilidir. Hücrenin oksijen konsantrasyonu ve mitokondri sayısı yeterli olduğunda, aerobik glikolitik yol kullanılırken, yetersiz ortamlarda anaerobik yol kullanılmaktadır (53, 54).

### **2.13.2. Glukozun Hücre İçine Girişi**

Tüm memeli hücrelerinin membranında glukoz taşıyıcıları bulunmaktadır. Bağırsak hücrelerinde glukozun emiliminde, yüzeysel glukoz taşıyıcısı (surface glucose transporter, SGLT) olarak adlandırılan  $\text{Na}^+$ -bağımlı kotransport sistemleri görev yapmaktadır (55). Diğer memeli hücrelerinde pasif heksoz taşıyıcıları olan, glukoz taşıyıcılar (glucose transporter, GLUT) grubu bulunmaktadır (56, 57). Bu taşıyıcılar buldukları hücrenin metabolik gereksinimini karşılayabilecek özelliklere sahiptirler. Memeli hücrelerinin bir çoğunda glukoz konsantrasyonu, kan glukoz konsantrasyonundan düşük olduğu için glukoz hücreye pasif transport ile girmektedir. Kan glukoz düzeyi ve insülinin artması, iskelet kası hücreleri ile adipositler tarafından taşıyıcı olarak GLUT 4 kullanılarak glukozun alınmasını sağlamaktadır. Hücre yüzeyinde reseptörüne bağlanan insülin, membranlarında GLUT 4 bulunan intraselüler veziküllerin hücre membranı ile birleşerek hücreye glukoz taşınma kapasitesini

artırmaktadır. İskelet kası hücreleri ile adipoz dokuda yüksek konsantrasyonda bulunan GLUT 4, sadece bu dokulara insülin bağımlı glukoz alınmasını düzenlemektedir.

Dokuların birçoğunda insülin bağımsız olarak gerçekleşen glukoz taşınmasında GLUT 1 ve GLUT 3 kullanılmaktadır. Karaciğer hücrelerine glukoz giriş çıkışını GLUT 2, bağırsaklardan fruktoz taşınmasını GLUT 5 sağlamaktadır.

### **2.13.3. Glukozun Ökaryotik Canlılarda Kullanılması**

Glikoliz, memeli canlıların tüm hücrelerinde gerçekleşen, 6 karbonlu glukozun 3 karbonlu iki molekül pirüvata dönüşümünün ardından ortamın oksijen ve mitokondri içeriğine göre, laktat ya da karbondioksit ve suya kadar yıkımı ile sonlanan bir dizi reaksiyonları içerir.

Glikolizin temel metabolik bir yol olması, hem oksijenli hem de oksijensiz ortamlarda fonksiyon görebilmesinden kaynaklanmaktadır. Bu sayede, egzersiz durumundaki kas dokusunda izlendiği gibi, oksijenasyonun yetersiz kaldığı durumlarda, bu tip doku ve organların canlılıklarını devam ettirebilmelerini sağlamaktadır (58-60).

Glikoliz reaksiyonları iki başlık altında incelenebilir. Bunlar; mitokondrisi olmayan (eritrositler, gözün kornea tabakası gibi) doku ve organlarda izlenen anaerobik glikoliz olarak adlandırılan metabolik yol, diğeri ise oksijen içeriği ve mitokondri sayısı yüksek olan dokularda (karaciğer, lökosit gibi) izlenen ve bir molekül glukoz başına net 30-32 mol ATP kazancı olan, aerobik glikoliz yoludur.

### **2.13.4. Anaerobik Glikoliz (Embden Meyerhof ) Yolu**

Enerji metabolizması alanında yapılan ilk çalışmalarda anaerobik, yani oksijenin var olmadığı ortamda, kas kasıldığında glikojenin kaybolduğu ve son ürün olarak ortamda laktatın arttığı belirlenmiştir. Anaerobik glikoliz, hücrenin stoplazmasında meydana gelmekte ve bir molekül glukoz başına net 2 mol ATP kazanılmaktadır (52).

Anaerobik glikolizde ilk reaksiyon; glukozun heksokinaz enzimi aracılığı ile fosfatlanarak, irreversibl reaksiyonla glukoz 6-fosfat (G-6-P) haline gelmesidir. Bu reaksiyon esnasında  $Mg^{++}$  iyonu kofaktör olarak kullanılmakta ve bir molekül ATP harcanmaktadır. Bu reaksiyonu katalizleyen heksokinazın dört izoenzimi bulunmaktadır (54, 55). Karaciğer başta olmak üzere birçok dokuda heksokinazlar görev yapar. Km değeri düşük olan heksokinazı, katalizlediği reaksiyonun ürünü olan G-6-P inhibe etmektedir. Karaciğer parankim hücrelerinde bulunan ve Km değeri glukoz molekülü için heksokinazdan yüz kat daha yüksek olan glukokinaz (heksokinaz IV) ise, heksokinaz gibi G-6-P ile inhibe olmamaktadır. Hücrede glukokinazın etkisinin dengelenmesinde glukoz 6-fosfataz görev yapmaktadır.

Bu şekilde fosfatlanan glukoz hem daha sonra gerçekleşecek olan reaksiyonlarda substrat olarak kullanılmakta, hem de fosfat grubunun moleküle negatif yük kazandırması sonucu hücre dışına çıkamamakta, yani metabolik olarak hücre içine hapsedilmiş olmaktadır. G-6-P'in bir diğer metabolik önemi, fosfat gruplarının bazı enzimler için tanınma ve bağlanma bölgeleri oluşturmaları ve glukozun bu sayede diğer reaksiyonlara girebilmesinin sağlanmasıdır.

Glukoz molekülünün fosfatlanarak glukoz 6- fosfat haline geçmesinden sonra, fosfoheksoz izomeraz enziminin katalizörlüğünde, fruktoz 6-fosfata (F-6-P ) reversibl olarak dönüşmektedir. Üçüncü olarak gerçekleşen reaksiyon, F-6-P'in, fosfofruktokinaz enziminin etkisi ile fruktoz 1,6-bisfosfata irreversibl olarak çevrimidir ve reaksiyon esnasında bir molekül ATP harcanmaktadır. Bir sonraki reaksiyon, aldolaz enzim katalizörlüğünde fruktoz 1,6-bisfosfatın, dihidroksi aseton fosfat ve gliseraldehit 3-fosfat olarak adlandırılan üç karbonlu trioz fosfatlara ayrılmasıdır. Trioz fosfatlar, trioz fosfat izomeraz enzimi aracılığı ile gliseraldehit 3-fosfat oluşumu yönünde reaksiyona girerler (52, 53).

Gliseraldehit 3-fosfat, gliseraldehit 3-fosfat dehidrogenaz enzimi katalizörlüğünde, bir mol inorganik fosfatı bağlayarak, 1,3 bisfosfogliseratı oluşturur. Bu tepkimede redükte  $NADH+H^+$  kazancı vardır. Ardından 1,3-bisfosfogliserat, fosfogliserat kinaz enziminin katalizörlüğünde, 3-fosfogliserata

çevrilirken bir molekül ATP kazanılır. Oluşan 3-fosfogliserat, fosfogliserat mutaz enziminin etkisi ile 2-fosfogliserata, bu molekül de enolazın katalizörlüğünde, fosfoenolpirüvata dönüşür. Fosfoenolpirüvat, pirüvat kinaz enzimi aracılığı ile irreversibl olarak enol-pirüvata, bu molekül de spontan olarak keto-pirüvata dönüşür ve bu reaksiyon sırasında da bir molekül ATP kazanılır (55).

Bu safhada, dokunun redoks hali (oksidasyon-redüksiyon potansiyeli), iki yoldan hangisinin izleneceğini tayin eder. Anaerobik şartlarda, indirgeyici ekivalanların (yüklerin), solunum zinciri üzerinden oksijene transferi önlenmekte, dolayısıyla redükte  $\text{NADH}+\text{H}^+$ 'nin oksidasyonu bloklanmaktadır. Bu durumda pirüvat, redükte  $\text{NADH}+\text{H}^+$  tarafından laktata indirgenir. Laktatın oluşumu ile redükte  $\text{NADH}+\text{H}^+$ 'ın yeniden oksidasyonu, glikoliz reaksiyonlarının başlangıcında gerçekleşen ve gliseraldehit 3-fosfatın, gliseraldehit 3-fosfat dehidrogenaz enzim katalizörlüğünde, 1,3-bisfosfogliserata dönüşümü esnasında gerekli olan okside  $\text{NAD}^+$ 'nin üretimi sağlanır. Bu sayede anaerobik şartlarda glikolizin devamı da sağlanmış olur.

Anaerobik yol, laktat oluşumuna kadar devam eder ve her bir molekül glukoz başına iki mol net ATP kazancı vardır. Anaerobik glikolizde, substrat düzeyinde fosforilasyon olarak adlandırılan ve mitokondrial elektron transport sistemine girmeden, ATP eldesi sağlayan iki reaksiyon gerçekleşir. Bu reaksiyonlar; 1,3-bisfosfogliseratın, fosfogliserat kinaz katalizörlüğünde 3-fosfogliserata ve fosfoenolpirüvatın pirüvat kinaz katalizörlüğünde enol-pirüvata dönüşümü sırasında olmak üzere birer mol ATP'nin oluşum reaksiyonlarıdır (55).

### **2.13.5. Aerobik Glikoliz**

Aerobik glikoliz, sadece karbonhidratlara ait bir yol olmayıp, yağ asitlerinin  $\beta$ -oksidasyon ürünleri olan asetil-KoA'ların ve glikojenik bazı aminoasitlerin metabolitlerinin de kanalize olduğu, merkezi role sahip bir metabolik yoldur. Hücrenin mitokondrilerinde gerçekleşen aerobik glikoliz reaksiyonları, "Krebs

siklüsü ( TCA: trikarboksilik asit siklüsü) " ile "elektron transport zinciri ve oksidatif fosforilasyon" olmak üzere iki bölüm altında incelenebilir (54, 55).

### **2.13.6. Krebs Siklüsü**

Krebs siklüsü, oksijenin yeterli olduğu şartlarda ve mitokondrisi bulunan hücrelerde gerçekleşen ve reaksiyon sonucu oluşan yüksek enerjili bileşiklerin elektron transport zincirine aktarılması ile devam ederek, bir molekül glukozdan toplam 30-32 molekül ATP oluşturan önemli bir metabolik yoldur.

Krebs siklüsü, pirüvatın mitokondriye taşınmasından sonra, pirüvat dehidrogenaz enzim kompleksi katalizörlüğünde, asetil-KoA'ya çevrilmesi ile başlar. İrreversibl olarak gerçekleşen bu tepkimede, pirüvik asit hem okside hem de dekarboksile olmaktadır. Reaksiyon esnasında; üç farklı enzim (pirüvat dehidrogenaz, dihidrolipoil transasetilaz, dihidrolipoil dehidrogenaz) ve dört tane de kofaktör ( $\text{NAD}^+$ , KoA, lipoik asit ve FAD) yer almaktadır. Reaksiyon sonunda bir molekül asetil-KoA ve bir molekül de redükte  $\text{NADH}+\text{H}^+$  meydana gelmektedir (54,55, 61).

Krebs siklüsüne giren Asetil-KoA'lar, sadece glikolitik yoldan değil, yağ asitlerinin  $\beta$ -oksidasyonu ve protein katabolizması sonucu da oluşabilmektedir. İki karbon atomlu, asetil-KoA, sitrat sentaz enziminin katalizörlüğü ile 4 karbonlu oksaloasetat ile kondanse olmakta ve molekülün KoA-SH kısmı ayrılarak, 6 karbon atomlu sitrat oluşmaktadır.

Sitrat, akonitaz enziminin katalizörlüğünde, sis-akonitata dönmekte, sis-akonitattan da yine aynı enzim sayesinde, izositrat oluşmaktadır. İzositrat, izositrat dehidrogenaz enziminin katalizörlüğünde oksalosüksinata dönüşürken, bir molekül redükte  $\text{NADH}+\text{H}^+$  meydana gelmektedir. Ardından izositrat dehidrogenaz enziminin, oksalosüksinat ile reaksiyonu esnasında bir molekül  $\text{CO}_2$  çıkmakta ve alfa-ketoglutarat ( $\alpha$ -ketoglutarat) oluşmaktadır.

$\alpha$ -ketoglutarat,  $\alpha$ -ketoglutarat dehidrogenaz enzim kompleksi olarak adlandırılan ve okside  $\text{NAD}^+$ , KoA, tiamin pirofosfat, lipoik asit ve FAD

kofaktörleri ile üç farklı enzim tarafından katalizlenen reaksiyon sonucu, süksinil-KoA'yı oluşturmakta ve sonuçta da bir molekül redükte  $\text{NADH}+\text{H}^+$  üretilmektedir.

Süksinil-KoA, süksinil tiyokinaz enzim katalizörlüğünde, süksinata dönüşmekte ve reaksiyon esnasında açığa çıkan inorganik fosfat, GDP (guanozin difosfat) tarafından bağlanarak GTP (guanozin trifosfat) oluşmaktadır. Reaksiyon sonucu, KoA serbest hale gelirken oluşan GTP, fosfatını ADP (adenozin difosfat)'a aktararak ATP oluşturur. Bu reaksiyon substrat düzeyinde fosforilasyon olarak adlandırılmakta ve elektron transport sistemine girmeden ATP üretilmektedir.

Süksinat, süksinat dehidrogenaz enziminin katalizörlüğünde fumaratı oluştururken, bir molekül okside FAD'ı  $\text{FADH}_2$  haline getirerek redüklemekte ve bu molekül de elektron transport zincirine aktarıldığında, 2 mol ATP sağlanmaktadır.

Fumarat, fumaraz enzim katalizörlüğünde malata dönüşmekte ve bu molekül de, malat dehidrogenaz enziminin etkisi ile okzaloasetata dönerken, bir molekül okside NAD'i redükte hale getirmektedir.

Krebs siklüsü okzaloasetatın rejenerasyonu ile tamamlanmakta ve asetil-KoA,  $\text{H}_2\text{O}$  ve  $\text{CO}_2$ 'e kadar yıkılmış olmaktadır. Bu şekilde, bir molekül asetil-KoA'nın Krebs siklüsü aracılığı ile parçalanması sonucu, kazanılan ve yüksek elektron transfer potansiyeline sahip moleküller olan,  $\text{NADH}+\text{H}^+$  ve  $\text{FADH}_2$ , taşıdıkları elektronları mitokondri iç membranında lokalize olan elektron transportu ve oksidatif fosforilasyon zincirine (solunum zincirine) aktararak moleküler oksijene verirler ve böylece ATP kazancı gerçekleşir. Krebs siklüsünde, asetil-KoA'dan önceki reaksiyonlarda kazanılan ATP'ler de hesaba katılacak olursa, bir molekül glukozun aerobik şartlarda glikolizi sonucu toplam 30-32 mol ATP oluşmaktadır (52-55, 61).

Aradaki 2 mol ATP'nin farkı, redükte  $\text{NADH}+\text{H}^+$ 'ın sitoplazmadan mitokondriye taşınmasında kullanılan mekik sistemlerine bağlıdır. Redükte  $\text{NADH}+\text{H}^+$ 'ın, gliserol 3-fosfat mekik sistemi ile taşınması sonucu, 1,5 mol ATP elde edilirken, malat-aspartat mekik sistemi aracılığı ile taşınması sonucu 2,5

mol ATP elde edilmektedir. Ancak aerobik glikolizin net ATP hesabında, tüm vertebralı canlılarda yaygın olarak bulunan, malat-aspartat mekik sistemi göz önüne alınarak toplam 32 mol ATP kazancından bahsedilmektedir.

### **2.13.7. Elektron Transportu ve Oksidatif Fosforilasyon**

Aerobik ve anaerobik glikoliz, yağ asitlerinin beta-oksidasyonu gibi reaksiyonlar sonucu kazanılan ve yüksek elektron transfer potansiyeline sahip moleküller olan  $\text{NADH}+\text{H}^+$  ve  $\text{FADH}_2$ 'ler, taşıdıkları elektronları mitokondri iç membranında bulunan elektron transportu ve oksidatif fosforilasyon zincirine aktararak moleküler oksijene verirler.

Elektron transport zincirinde rol alan tüm elemanlar koenzim-Q hariç protein yapısındadır. Protein yapıya bağlı olan prostetik gruplar, elektronları alma ve verme kapasitesine sahiptir. Solunum zincirinde yer alan her bir ünite, elektronları kendisinden bir önceki üniteden alır ve sonraki üniteye aktarır. Elektron transport zincirine giren elektronlar enerjice zengindirler. Fakat bu elektronlar zincirde basamak basamak moleküler oksijene ilerlerken, taşıdıkları enerjiyi yavaş yavaş serbest enerji halinde açığa çıkarmaktadırlar. Bu enerjinin büyük kısmı iç mitokondrial membranda yer alan reaksiyonlar sayesinde, ATP yapısında kimyasal enerji olarak depolanmaktadır (52, 62).

Bu sistemde elektronlar, moleküler oksijene transfer edildiklerinden, elektron transportu olarak da adlandırılmaktadır. Yine bu sistemde ADP'nin yüksek enerjili fosfat bağlayarak ATP oluşturmasına da oksidatif fosforilasyon denmektedir. Elektron transport zincirine giren elektronlar, NAD'ye bağlı dehidrogenaz enzim sistemlerinden flavoproteinlere, flavoproteinleri de sitokromlara bağlayan ubikinon (koenzim-Q) üzerinden sitokromlara ulaşmakta ve son olarak moleküler oksijene aktarılmaktadırlar. Elektron transport zincirinde, redükte  $\text{NADH}+\text{H}^+$ 'ların elektronlarını moleküler oksijene aktarması sonucu, net 2,5 mol ATP elde edilirken,  $\text{FADH}_2$ 'lerin elektronlarını aktarması sonucu ise 1,5 mol ATP elde edilmektedir (63).

### 2.13.8. ATP Sentezi

Redükte moleküllerin ( $\text{NADH}+\text{H}^+$  ve  $\text{FADH}_2$ ) elektronları oksijene transfer olurken oluşan enerji dışarıya verildiğinden bu reaksiyonlar eksergonik özelliktedirler. Bu reaksiyonlarda açığa çıkan enerji, mitokondri iç membranı boyunca lokalize olan ve ATP sentaz olarak adlandırılan enzim kompleksi tarafından kullanılarak, ATP sentezi gerçekleştirilmektedir.

ATP sentezi konusunda farklı teoriler mevcut olmasına rağmen en fazla kabul gören, kemiosmotik teoridir. Bu teoride solunum zincirine giren redükte moleküllerin oksidasyonu sonucu mitokondri iç membranında  $\text{H}^+$  (proton) iyonlarının artar. Artan protonların iç mitokondrial membrandan membranlar arası boşluğa pompalanmasıyla iki taraf arasında elektro-kimyasal potansiyel farkı meydana gelir. Bu esnada mitokondri iç membranına lokalize olan  $\text{F}_0\text{-F}_1$  ATP sentaz enzim sistemi devreye girmekte ve enzimin  $\text{F}_0$  faktörü proton kanalı oluşturmaktadır. Protonların membranlar arası boşluktan matrikse dönüşünde  $\text{F}_0$  görev yapmaktadır.  $\text{F}_1$  birimi, ADP ve  $\text{P}_i$  kullanarak ATP sentezini gerçekleştirmektedir.

### 2.14. Diyabet ve Enfeksiyon

Diyabetlinin immün sisteminde çok sayıda bozukluk vardır; ancak enfeksiyonlara yatkınlık yaratan en önemli faktör, lökosit fonksiyonlarındaki bozulmadır. Etkif nötrofil antimikrobiyal aktivitesi, oksijen türevi toksik serbest radikallerin üretimine bağlıdır. Hidrojen peroksit ve süperoksit anyonu gibi toksik ürünler, kemotaksis ve fagositoz sonrasında, 'solunumsal patlama' denilen süre boyunca ortaya çıkar. Diyabet nötrofil kemotaksisi, fagositozu, süperoksit üretimi, solunumsal patlama aktivitesi ve mikroorganizmaların intrasellüler öldürülmesinde bozulmaya neden olur (64).

Hücre içi oksidatif öldürme işlevinin gerçekleşmesi için, aktif oksijen radikallerinin oluşması gereklidir. Bunun için heksoz monofosfat şantından enerji sağlanmaktadır. Bu yolda elektron vericisi olarak NADPH kullanılır. Nötrofil membranı glukoz için geçirgendir. Normal döngüde glukoz, heksoz monofosfat



yoluna girmekte ve NADPH olusumuna yol açmaktadır. Hücre içi yüksek glukoz konsantrasyonlarında ise NADPH belirgin şekilde azalmaktadır. Bunun sebebi, glukoz metabolizmasının aldoz redüktaz aktivasyonu ile polyol yoluna sapması ve bu yolda da NADPH tüketilmesidir. Polimorfonükleer lökositlerde (PMNL) hücre içi NADPH azalımı ile öldürme fonksiyonu bozulmaktadır. Aldoza redüktaz inhibitörleri ile bozukluğun düzeldiği bildirilmiştir. Proteinlerde glikozillenmenin göstergesi olan ileri glikozile son ürünler (AGEs), PMNL'lerin aktivasyon düzeylerini düşürmektedir. Glikozillenme sonucu bazal membran kalınlıkları artmakta ve ilk 4 saat içinde görülmesi gereken lökosit migrasyonu yavaşlamaktadır. Diyabetin süresi ile ilişkili gelişen makro ve mikroanjiyopati bu durumu kolaylaştırmaktadır. Diyabetlinin uyarılmamış lökositleri içinde elastaz konsantrasyonunda, nötrofil alkalin fosfat ve luminale bağımlı kemoluminesens aktivitesinde ve nötrofil oksijen tüketim hızında artış vardır. Bu dengesizlik solunumsal patlamanın spontan aktivasyonuna neden olur; myeloperoksidaz, elastaz ve diğer nötrofil granül komponentlerinin salınımı ile iki yolla zararlanma başlar:

1. İnfeksiyöz patojen ile asıl uyarı olduğunda PMNL'ler güçlerini ve dinçliklerini yitirdiklerinden, yeteri kadar yanıt veremezler.
2. Bu durum vasküler zararlanmanın patolojik sürecini başlatabilir. Hiperglisemi, kompleman yollarında da bozulmaya yol açabilir. C3'ün opsonik bağlanma yüzeyinde defektler ve Tip 1 diyabetiklerin % 25'inde C4 eksikliği bildirilmiştir. Diyabetlilerde enfeksiyonlara yatkınlık yaratan sekonder sebepler sık hastaneye yatış, hospitalizasyon süresindeki uzunluk, gecikmiş yara iyileşmesi, iskemi ve nöropatiye bağlı deri bütünlüğünün kaybıdır. Ayrıca diyabetik nefropatiye sekonder gelişen kronik böbrek yetmezliğinde oluşan üremik toksinler lökosit fonksiyonlarını bozar (65).

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Etik Kurul Onayı**

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan 28.04.2011 tarihinde 2011/0056 numarası ile yazılı onay alınmıştır.

#### **3.1.1. Çalışmaya Alınan Bireylerin Tanımı, Çalışmaya Alınma/Alınmama ve Çıkarılma Kriterleri**

##### **Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri**

- Çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniğine başvuran 19-70 yaş arası, prediyabet tanısı konulan 30 hasta ve yeni tanı konulan 21 tip 2 diyabetik erişkin hasta dahil edildi.
- Kontrol grubu olarak morbid obez ve diyabetik olmayan, yaş ve cinsiyet dağılımı uyumlu, ek hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan, 20 gönüllü erişkin alındı.

##### **Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri**

- 18 yaş altı hastalar
- 70 yaş üstü hastalar
- Kendi isteği ile çalışmaya katılmayanlar ve çalışmadan ayrılanlar
- Daha önceden saptanmış diyabet hastalığı olanlar ve tedavi alanlar
- Morbid obez olanlar
- Kemoterapi alanlar
- Bilinen kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalığı olanlar
- Ciddi organ yetmezliği olanlar (kronik böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği, kalp yetmezliği vb)

##### **Gönüllülerin Araştırmadan Çıkarılma Kriterleri**

- Araştırma esnasında kardiyovasküler, serobrovasküler hastalığı saptananlar
- Araştırma esnasında ciddi organ yetmezliği saptananlar
- Kendi isteği ile çalışmadan ayrılanlar

### **3.2.1. Kullanılan Araç ve Gereçler**

1. Olympus AU 400 biyokimya otoanalizörü (Olympus Co. Tokyo/Japan)
2. Spektrofotometre ( $\mu$  Quant, Biotek Instruments Inc, USA)
3. Benmari (Nüve ST402, Türkiye )
4. Mikro 22 R Hettich santrifüj cihazı (Almanya)
5. Nüve NF 100 DR soğutmalı santrifüj (Türkiye)
6. Hassas Terazi (Shimadzu AY220, Kyoto, Japonya)
7. Vortex (Velp Scientifica, İtalya)
8. EL<sub>x</sub>50 otomatik strip yıkayıcı (Biotek Instruments Inc. USA)
9. Otomatik pipet (100,1000  $\mu$ l ve 50-300  $\mu$ l 8'li otomatik pipet)
10. Otomatik Pipet Uçları
11. Dispensör
12. Manyetik Karıştırıcı (Velp Scientifica, İtalya)
13. Shaker (IKA- Schuttler MTS 2, Almanya)
14. SONICS, VC-505 ultrasonik homojenizatör (Sonics & Materials, Inc USA)
15. Tanita, BC 420 Vücut Analizi ( Tanita,Japonya)

### **3.2.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözeltiler**

1. Sitrik asit
2. Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ )
3. Heptan
4. Hidroklorik asit (HCl)
5. Potasyum hidroksit (KOH )
6. Metafosforik asit
7. Sodyum hidroksit (NaOH)
8. Potasyum bromid (KBr)
9. Potasyum permanganat
10. Piridin
11. Sulfurik asit

12. Tungstik asit

13. Randox Laktat kiti (Randox Lab, UK)

### 3.3. Yöntemler

Çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran hastalardan gönüllü olanlar dahil edildi. Polikliniğe başvuran hastalara 75 gr OGTT uygulandı. Hastalar OGTT sonuçlarına göre sağlıklı, prediyabet ve yeni tanı tip 2 diyabetes mellitus olarak ayrıldı. 75 gr OGTT şu şekilde yapıldı;

9-16 saatlik açlık sonrası sabah saat 08.00'de teste başlandı. Hastalardan açlık glukoz ve ek testler için kan örneği alındı. Sonrasında 300 cc suda eritilmiş 75 gr glukoz 5 dakikada içirildi. İki saat sonra tokluk kan şekeri için kan örneği alındı. Açlık kan şekeri (AKŞ) ve OGTT 2. saat kan şekeri sonuçlarına göre hastalar prediyabet (IFG=Açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl arasında olanlar ve IGT=OGTT'de 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dl arasında olanlar), yeni tanı diyabet (AKŞ=126 mg/dl ve üzerinde olanlar ve/veya OGTT 2. saat kan şekeri=200 mg/dl ve üzerinde olanlar) ve sağlıklı gönüllüler olarak gruplandırıldı.

Hastaların beden kitle indeksleri (BKİ) vücut ağırlıklarının, boy uzunluklarının karesine bölünmesi (ağırlık (kg) / boy<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>)) ile hesaplandı. Çalışmada hastaların vücut ağırlıkları (VA) ve vücut yağ oranları (VYO) Tanita BC 420 vücut analiz cihazı ile ölçüldü.

9-16 saatlik açlık sonrası alınan kan örneklerinde; AKŞ, total kolesterol (TK), trigliserid (TG), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), açlık serum insülini ve hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyleri değerlerine bakıldı. Olympus AU 600 oto analizör cihazında Olympus kitleri ile çalışıldı. LDL düzeyi ise Friedewald formülü [LDL=TK-(VLDL+HDL); VLDL=TG/5] ile hesaplandı. İnsülin direnci belirlemek için HOMA-IR formülü kullanıldı. Homeostasis model assesment (HOMA) insülin direnci indeksi (HOMA-IR), şu formüle göre hesaplandı: AKŞ (mmol/l) X açlık insülini (µIU/L)/22,5.

Çalışmanın kontrol grubu numuneleri Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kan Alma Ünitesi'nde, herhangi bir hastalığı olmayan, kontrol grubu kriterlerimize uygun 19-70 yaş arası 6 erkek 16 bayan toplam 22 gönüllüden alındı. Numuneler 9 mL' lik BD Vacutainer ACD tüplerine yaklaşık 7-8 mL venöz kan olarak toplandı. Hedeflenen asgari sayıya ulaşıncaya lökosit örnekleri, ACD tüplerine alınan periferik venöz kandan Fikol yöntemi ile ayrıştırılıp, mononükleer lökositler izole edilmiş, hücre canlılığının devamı için tüm örnekler eşit oranda fetal kalp serumu eklenerek -80 °C'de dondurularak saklanmıştır. Aynı protokolle hazırlanan kontrol grubu ile Tip 2 DM ve prediyabet mononükleer lökosit hücreleri (MNC), çalışmanın planlandığı tarihte çözüldükten sonra PBS ile yıkanmıştır. Toplanan MNC örnekleri SONİCS, VC-505 ultrasonik homojenizatör cihazında 100 hertzde, 5 dakika homojenize edildikten sonra amaçlanan parametreler çalışılmıştır.

Hücreler tamamen parçalandıktan sonra, açığa çıkan MNC içeriğinden sitrat düzeyleri manuel olarak, laktat düzeyleri RANDOX Laktat Kiti Olympus AU 400 otoanalizörüne applike edilerek çalışıldı. Laktat ve sitrat sonuçları µg/mL olarak hesaplandı.

Çalışmadan elde edilecek somut verilere ulaşıncaya kadar, örneklerin hangi gruba ait olduğu bilgisi araştırmacılara söylenmedi. Sonuçların etkinliği değerlendirilirken, bu yaklaşımın daha etik olacağı kanaatine varıldı.

Çalışmamızın başında, hücrelerin o anki mevcut substrat düzeylerinin sabit tutulabilmesi amacıyla, numunenin alındığı andan itibaren glikolitik enzimlerin inhibisyonu için florürlü tüpe alınması, lökosit seperasyonu sonrası lökosit süspansiyonunda çalışma anına kadar yine gerekli enzim inhibisyonunun (HCl ile) sağlanması planlandı.

Metabolizma kullanım oranları değerlendirilirken anaerobik glikoliz göstergesi olarak laktat, aerobik glikoliz için ise sitrat düzeyleri kullanıldı.

### **3.4. Mononükleer Lökosit İçi Sitrat Düzeyinin Ölçülmesi**

Sitrik asitin oksidasyon ve bromasyonu sonucu pentabromoaseton oluşumunu takiben spektrofotometrik ölçülmesine dayalı Cahours metodu modifiye edilerek çalışıldı.

### **3.5. Reaktifler**

1. 9 N, Sulfirik asit; Sülfirik asit 1:4 deiyonize suyla dilüe edildi.
2. % 40, Metafosforik asit; 80 gr metafosforik asit 200 mL deiyonize suda çözüldü.
3. Potasyum bromid, 2 M; 47,6 gr potasyum bromür 200 mL deiyonize suda çözüldü.
4. Potasyum permanganat; 13 gr potasyum permanganat 200 mL deiyonize suda çözüldü.
5. Hidrojen peroksit; %6,6 gr hidrojen peroksit 100 mL deiyonize suda çözüldü.
6. Heptan
7. KOH, % 30; 150 gr potasyum hidroksit 500 mL deiyonize suda çözüldü.
8. Piridin
9. Tungstik Asit; 2 gr sodyum tungstat 800 mL deiyonize suda çözüldü. 20 mL 2/3 N sulfurik asit eklendi. Son hacim deiyonize su ile 1000 mL'ye tamamlandı.

### **3.6. Standartlar**

Standart stok solusyonu için 100 mg sitrik asit, 100 mL 1N sulfurik asit içinde çözüldü. Bu stok çözeltiden konsantrasyonları sırasıyla; 40 µg/mL, 35 µg/mL, 30 µg/mL, 25 µg/mL, 20 µg/mL, 15 µg/mL, 10 µg/mL, 5 µg/mL olan standartlar hazırlandı.

### **3.7. Yapılışı**

Numuneler oda ısısına getirildikten sonra SONİCS, VC-505 ultrasonik homojenizatör cihazında 100 hertzde, 5 dakika homojenize edildi. Ardından tungstik asitle 1:5 oranında deproteinize edildi. 10 mL'lik vidalı kapaklı tüplere

800 µL numuneleri ve standartları pipetledikten sonra, 200 µL 9 N sulfirik asit eklendi. Elde çalkalanan tüpler 15 derecenin altındaki buz banyosuna konuldu. Bir süre bekletilen tüplere sırasıyla 50 µL metafosforik asit, 100 µL potasyum bromit pipetlendi. Karıştırıldı ve 300 µL potasyum permanganat pipetlenip 10 dakika inkübasyona bırakıldı. Oluşan renk kayboluncaya kadar tüm tüplere eşit miktarda hidrojen peroksit eklendi. 1200 µL heptan eklendikten sonra kapak sıkıca kapatıldı ve 1 dakika süresince vorteksde karıştırıldı. Çözeltinin 1000 µL'si, başka bir tüpte hazırlanan 400 µL KOH ve 800 µL piridin karışımına eklendi. 30 saniye çalkalandı, ağzı kapatılan tüpler benmaride, 80 derecede 4 dakika bekletildi. Süre sonunda benmariden alınan tüpler birkaç saniye çalkalanıp buzlu su banyosuna alındı. Tüpler soğuduktan sonra 2000 rpm' de 10 dakika santrifüj edildi.

Santrifüj sonrasında quartz plate kuyucuklarına her bir tüpten 200'er µL pipetlenip 520 nm'de ölçüm yapıldı. Standartlar kullanılarak çizilen grafikten numune sitrat konsantrasyonları µg / mL cinsinden hesaplandı, sonuçlar dilüsyon faktörü ile (1×5) çarpıldı.

### **3.8. Mononükleer Lökosit İçi Laktat Düzeyinin Ölçülmesi**

#### **3.8.1. Reaktifler**

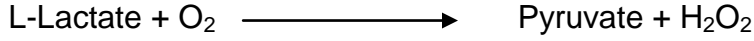
Mononükleer lökosit içi laktat düzeyleri için Randox marka L-Laktat kiti (Randox Lab, UK) Olympus AU 400 otoanalizörüne applike edilerek çalışıldı.

#### **3.8.2. Test prensibi**

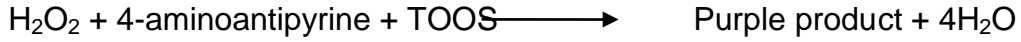
Laktat karbonhidrat metabolizmasının bir ürünüdür. Randox laktat kitinde laktat ölçümü enzimatik olarak yapılmaktadır. Laktatın laktat oksidaz tarafından pirüvat ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'ye oksidasyonu ilk reaksiyondur. Ortamda oluşan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, peroksidaz enzimi ile okside olurken kromojen prekürsörünün 540 nm'de renklenmesi ölçülür. Oluşan renklenmenin derecesi numune laktat düzeyi ile doğru orantılıdır. Sonuçlar; 40 mg/dL ve bundan seri dilüsyonlarla hazırlanan 20-10-5-2,5 mg/dL'lik standartlara uygun absorbans konsantrasyon grafiğine göre

mg/dL cinsinden otomatik olarak hesaplanmaktadır. Oluşan reaksiyonlar aşağıdaki gibidir;

**Lactate Oxidase**



**Peroxidase**



### 3.9. İstatistiksel Değerlendirme

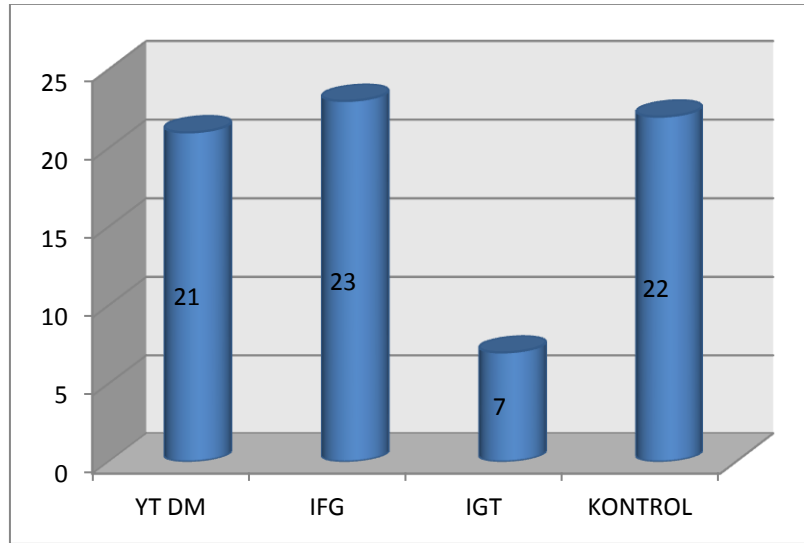
Tüm sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Kategorik değişkenler için frekans tabloları, sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, std. sapma, minimum, maksimum) sunuldu. Gruplar arası kategorik karşılaştırmalarda çapraz tablo istatistikleri verilerek Ki-Kare testi ile anlamlılık düzeylerine bakıldı. Normal dağılım koşulu sağlanmayan verilerde 2'li grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U, normal dağılım koşulu sağlanan 2'li grup karşılaştırmalarında t testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p değerinin 0,05 ten küçük olması durumu olarak kabul edildi. Sonuçlar ortalama±standart deviasyon (Ort. ±SD) olarak verilmiştir.



## 4. SONUÇLAR

Çalışmaya 21 yeni tanı Tip 2 DM (YT DM), 23'ü IFG, 7'si IGT olan 30 prediyabet vakası ve 22 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 73 olgu dahil edilmiştir (Grafik 1).

Çalışma grubu toplam 29 (%39.7) erkek ve 44 (%60.3) kadından oluşuyordu. YT DM grubunun 13'ü (%61.9) erkek ve 8'i (%38.1) kadın hastalardan oluşmaktayken, IFG grubunun 7'si (%30.4), IGT grubunun 3'ü (%42.9) ve sağlıklı kontrol grubunun da 6'sı (%27.3) erkeklerden oluşuyordu. IFG grubunun 16'sı (%69.6), IGT grubunun 4'ü (%57.1) ve sağlıklı kontrol grubunun da 16'sı (%72.7) kadınlardan oluşmaktaydı. YT DM grubunda erkek cinsiyet oranı daha fazla olmasına rağmen, gruplar arasında cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.086$ ) (Tablo 1).



**Grafik 1.** Çalışmaya dahil edilen olgu sayılarının gruplara göre dağılımları

(YT DM: Yeni Tanı Tip 2 Diabetes Mellitus, IFG: Bozulmuş Açlık Glukozu, IGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı)

#### **4.1. Grupların Demografik Özellikleri, BKİ, VYO'ları ve Serum Lipid Düzeylerinin Karşılaştırılması (Tablo 1, 2)**

Gruplar cinsiyet, serum LDL, HDL, kolesterol ve VYO'ları açısından benzer özellikteydi.

YT DM grubunda yaş ortalaması 50,48 yıl, IFG grubunda 47,39 yıl, IGT grubunda 42,29 yıl ve sağlıklı kontrol grubunda 41,95 yıl idi. YT DM grubunda yaş ortalaması sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksekti ( $p=0.03$ ). Ancak diğer tüm gruplar yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak benzerdi.

Tüm gruplar arasında trigliserid düzeyi en yüksek YT DM grubunda idi ve  $244\pm 183.69$  mg/dl olarak bulundu. Sırasıyla trigliserid düzeyi; IGT grubunda  $237.57\pm 114.13$  mg/dl, IFG grubunda  $143.96\pm 63.36$  mg/dl ve kontrol grubunda  $129.64\pm 73.79$  mg/dl olarak bulundu. YT DM grubu ile IFG ve sağlıklı kontrol grupları arasında trigliserid düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p=0.014$  ve  $p=0.001$ ).

Total kolesterol en yüksek YT DM grubunda  $223.9\pm 35.95$  mg/dl olarak bulundu. Sırasıyla total kolesterol; IGT grubunda  $207.14\pm 32.66$  mg/dl, IFG grubunda  $198.26\pm 38.93$  mg/dl ve sağlıklı kontrol grubunda  $196.18\pm 50.02$  mg/dl olarak bulundu. Tüm gruplar arasında total kolesterol açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.140$ ).

HDL en düşük YT DM grubunda  $44.71\pm 10.79$  mg/dl olarak bulunurken, en yüksek sağlıklı kontrol grubunda  $49.68\pm 8.05$  mg/dl olarak bulundu. Sırasıyla HDL; IGT grubunda  $46.0\pm 10.93$  mg/dl ve IFG grubunda  $49.87\pm 10.81$  mg/dl ve olarak bulundu. Tüm gruplar arasında HDL açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.341$ ).

LDL en yüksek YT DM grubunda  $130.0\pm 34.48$  mg/dl olarak bulundu. Sırasıyla LDL; IFG grubunda  $122.22\pm 32.65$  mg/dl, sağlıklı kontrol grubunda  $120.45\pm 43.77$  mg/dl ve en düşük IGT grubunda  $110.14\pm 35.06$  mg/dl olarak saptandı. Tüm gruplar arasında LDL açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.674$ ).

Tüm gruplar arasında BKİ en yüksek olarak IGT grubunda bulundu ( $31.22 \pm 3.67 \text{ kg/m}^2$ ). Sırasıyla ortalama BKİ; YT DM grubunda  $30.51 \pm 5.06 \text{ kg/m}^2$ , IFG grubunda  $29.72 \pm 4.22 \text{ kg/m}^2$  ve kontrol grubunda  $26.10 \pm 4.08 \text{ kg/m}^2$  olarak bulundu. Kontrol grubu ile IGT, YT DM ve IFG grupları arasında BKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p=0.008$ ,  $p=0.004$  ve  $p=0.007$ ).

VYO en yüksek IFG grubunda  $\%34.32 \pm 39.78$  olarak bulundu. Sırasıyla VYO; YT DM grubunda  $\%32.75 \pm 8.73$ , sağlıklı kontrol grubunda  $\%29.7 \pm 9.59$  ve IGT grubunda  $\%28.67 \pm 12.82$  olarak bulundu. Tüm gruplar arasında VYO açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.321$ ) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Grupların Demografik Özellikleri, Serum Lipid Düzeyleri, VYO'ları ve BKİ Arasındaki İlişki

		Kontrol	YT DM	IFG	IGT	p
Yaş (yıl)		41.95±7.96	50.48±8.75	47.39±11.24	42.29±10.04	0.03 <sup>a</sup> 0.128 <sup>b</sup> 0.798 <sup>c</sup> 0.290 <sup>d</sup> 0.07 <sup>e</sup> 0.447 <sup>f</sup>
Cins (n)	E	6	13	7	3	0.022 <sup>a</sup> 0.815 <sup>b</sup> 0.438 <sup>c</sup>
	K	16	8	16	4	0.036 <sup>d</sup> 0.378 <sup>e</sup> 0.542 <sup>f</sup>
LDL (mg/dl)		120.45±43.8	130±34.48	122.22±32.7	110.14±35.1	0.444 <sup>a</sup> 0.820 <sup>b</sup> 0.628 <sup>c</sup> 0.459 <sup>d</sup> 0.254 <sup>e</sup> 0.462 <sup>f</sup>
HDL (mg/dl)		49.68±8.05	44.71±10.79	49.87±10.81	46±10.93	0.145 <sup>a</sup> 0.820 <sup>b</sup> 0.230 <sup>c</sup> 0.188 <sup>d</sup> 0.915 <sup>e</sup> 0.314 <sup>f</sup>

<b>TK</b> (mg/dl)	196.18±50.0	223.9±35.95	198.26±38.9	207.14±32.7	0.078 <sup>a</sup> 0.937 <sup>b</sup> 0.308 <sup>c</sup> 0.031 <sup>d</sup> 0.313 <sup>e</sup> 0.606 <sup>f</sup>
<b>TG</b> (mg/dl)	129.64±73.8	244±183.68	143.96±63.4	237.6±114.1	<b>0.001</b> <sup>a</sup> 0.192 <sup>b</sup> <b>0.008</b> <sup>c</sup> <b>0.014</b> <sup>d</sup> 0.542 <sup>e</sup> <b>0.026</b> <sup>f</sup>
<b>VYO</b> (%)	29.7±9.59	32.75±8.73	34.32±9.78	28.67±12.82	0.325 <sup>a</sup> 0.089 <sup>b</sup> 0.980 <sup>c</sup> 0.431 <sup>d</sup> 0.577 <sup>e</sup> 0.220 <sup>f</sup>
<b>BKİ</b> (kg/m <sup>2</sup> )	26.10±4.08	30.51±5.06	29.72±4.22	31.22±3.67	<b>0.004</b> <sup>a</sup> <b>0.007</b> <sup>b</sup> <b>0.008</b> <sup>c</sup> 0.681 <sup>d</sup> 0.474 <sup>e</sup> 0.447 <sup>f</sup>

(a: Kontrol ile YT DM arasında, b: Kontrol ile IFG arasında, c: Kontrol ile IGT arasında d: YT DM ile IFG arasında, e: YT DM ile IGT arasında, f: IFG ile IGT arasındaki farkı göstermektedir)

(YT DM: Yeni Tanı Tip 2 Diabetes Mellitus, IFG: Bozulmuş Açlık Glukozu, IGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, TK: Total Kolesterol, TG: Trigliserit, VYO: Vücut Yağ Oranı, BKİ: Beden Kitle İndeksi, E: Erkek K: Kadın, n: hasta sayısı)

Tüm gruptaki olguların BKİ'ye göre 'zayıf ( $BKİ < 18,5$ ), normal kilolu ( $18,5 < BKİ < 25$ ), fazla kilolu ( $25 < BKİ < 30$ ), obez ( $30 < BKİ < 40$ ) ve morbid obez ( $BKİ > 40$ )' şeklinde sınıflandırılması Tablo 2'de gösterilmektedir.

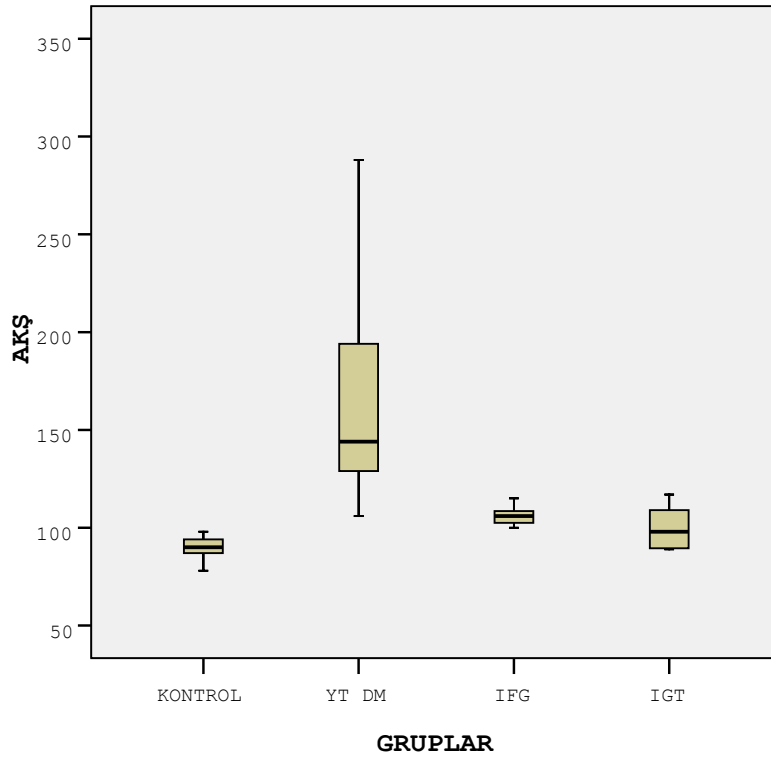
**Tablo 2.** BKİ'ye göre gruptaki olguların dağılımları

	<b>Kontrol</b> (n)	<b>YT DM</b> (n)	<b>IFG</b> (n)	<b>IGT</b> (n)	<b>Toplam</b> (n)
<b>Zayıf</b>	1	0	0	0	1
<b>Normal Kilolu</b>	8	4	2	0	14
<b>Fazla Kilolu</b>	10	7	11	3	31
<b>Obez</b>	3	9	10	4	26
<b>Morbid Obez</b>	0	1	0	0	1

(YT DM: Yeni Tanı Tip 2 Diabetes Mellitus, IFG: Bozulmuş Açlık Glukozu, IGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı, BKİ: Beden Kitle İndeksi, n: hasta sayısı)

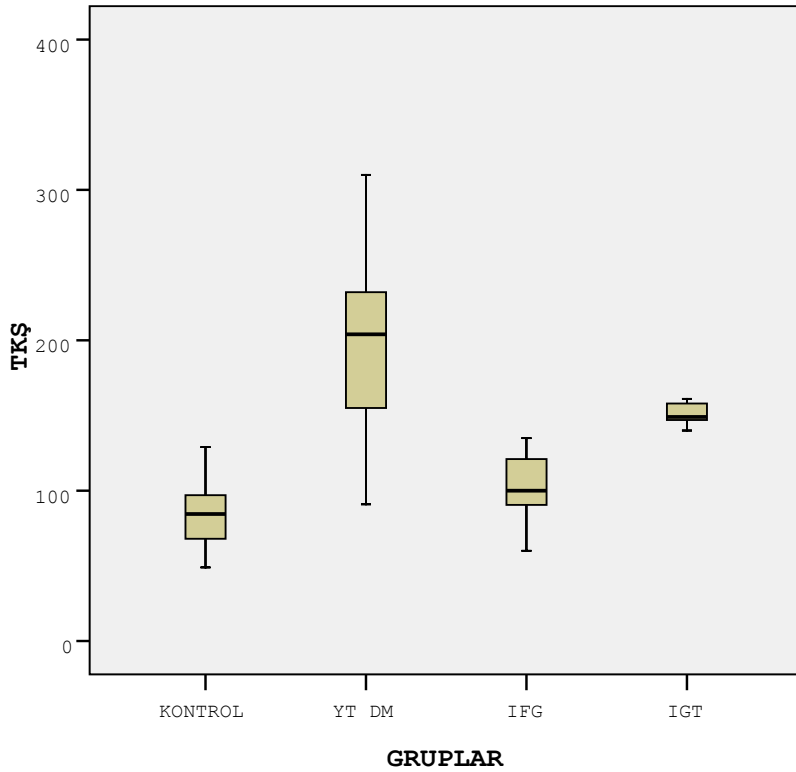
#### 4.2. Gruplar Arasındaki AKŞ, İnsülin, İnsülin Direnci ve HbA1c Düzeylerinin Karşılaştırılması (Tablo 3, 4) (Grafik 2-7)

AKŞ; YT DM grubunda  $175.57 \pm 62.72$  mg/dl olarak bulunurken, sırası ile; IFG grubunda  $106.57 \pm 5.14$  mg/dl, IGT grubunda  $100.14 \pm 12.41$  mg/dl ve kontrol grubunda  $89.32 \pm 6.96$  mg/dl olarak bulundu. YT DM grubu ile IFG, IGT ve kontrol grupları arasında ortalama AKŞ değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$  ve  $p < 0.001$ ). IFG ve IGT grupları arasında AKŞ düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır ( $p = 0.096$ ). IFG grubu ve IGT grupları ile kontrol grubu arasında ortalama AKŞ düzeyi açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır (IFG grubu ile kontrol grubu arasında  $p < 0.001$  ve IGT grubu ile kontrol grubu arasında  $p = 0.042$ ) (Tablo 4) (Grafik 2).



**Grafik 2.** Grupların AKŞ düzeyleri

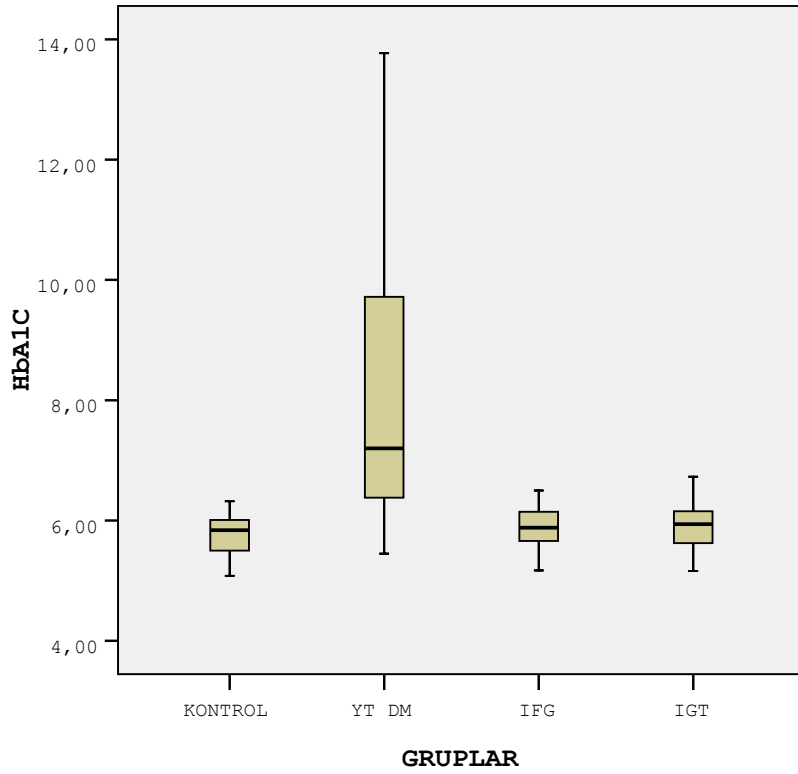
TKŞ; YT DM grubunda  $218.71 \pm 84.42$  mg/dl olarak bulunurken, sırası ile; IGT grubunda  $151.53 \pm 7.78$  mg/dl, IFG grubunda  $102.83 \pm 20.82$  mg/dl ve kontrol grubunda  $85 \pm 21.41$  mg/dl olarak bulundu. YT DM grubu ile IFG, IGT ve sağlıklı kontrol grupları arasında TKŞ değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$  ve  $p < 0.001$ ). IFG ve IGT grupları arasında TKŞ düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). IFG ve IGT grupları ile kontrol grubu arasında ortalama TKŞ düzeyi açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır (IFG grubu ile kontrol grubu arasında  $p = 0.009$  ve IGT grubu ile kontrol grubu arasında  $p < 0.001$ ) (Tablo 4) (Grafik 3).



**Grafik 3.** Grupların TKŞ düzeyleri

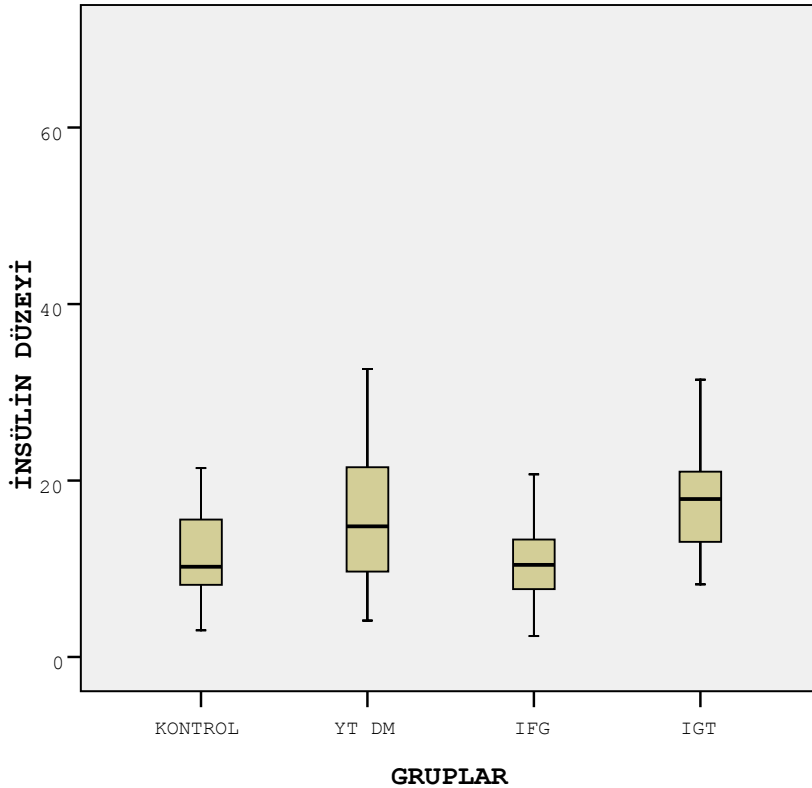


HbA1c düzeyi; YT DM grubunda  $8.18 \pm 2.48$  olarak bulunurken, sırası ile; IGT grubunda  $5.91 \pm 0.5$ , IFG grubunda  $5.91 \pm 0.34$  ve sağlıklı kontrol grubunda  $5.80 \pm 0.32$  olarak bulunmuştur. YT DM grubu ile IFG, IGT ve kontrol grupları arasında HbA1c düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$  ve  $p < 0.001$ ). IFG, IGT ve sağlıklı kontrol grupları arasında HbA1c düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (IFG grubu ile kontrol grubu arasında  $p = 0.370$ , IGT grubu ve kontrol grubu arasında  $p = 0.636$  ve IFG ve IGT grupları arasında  $p = 0.962$ ) (Tablo 4) (Grafik 4).



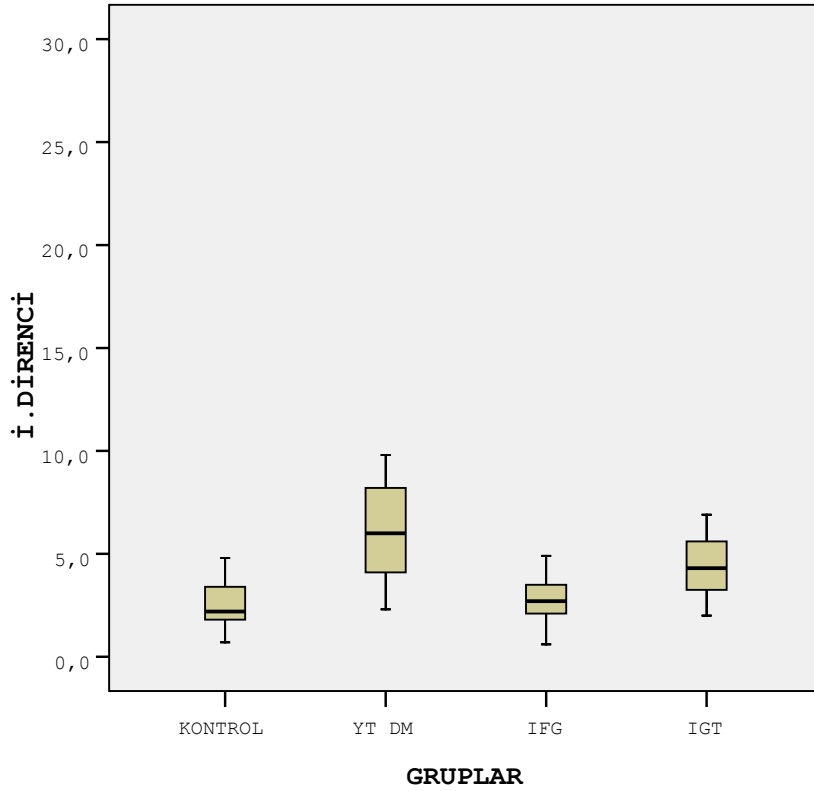
**Grafik 4.** Grupların HbA1c düzeyleri

İnsülin düzeyi; YT DM grubunda diğer gruplara göre daha yüksekti ( $19.21 \pm 14.7$  mIU/mL), sırası ile; IGT grubunda  $17.95 \pm 7.80$  mIU/mL, sağlıklı kontrol grubunda  $11.87 \pm 5.04$  mIU/mL ve IFG grubunda  $10.82 \pm 4.45$  mIU/mL olarak bulundu. YT DM grubu ile IFG ve kontrol grupları arasında ortalama serum insülin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p=0.015$ ,  $p=0.046$ ). IGT ve IFG grupları ile kontrol grubu arasında serum insülin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (IFG grubu ile kontrol grubu arasında  $p=0.601$  ve IGT grubu ile kontrol grubu arasında  $p=0.062$ ). IFG grubu ile IGT grubu arasında serum insülin düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır ( $p=0.019$ ) (Tablo 4) (Grafik 5).



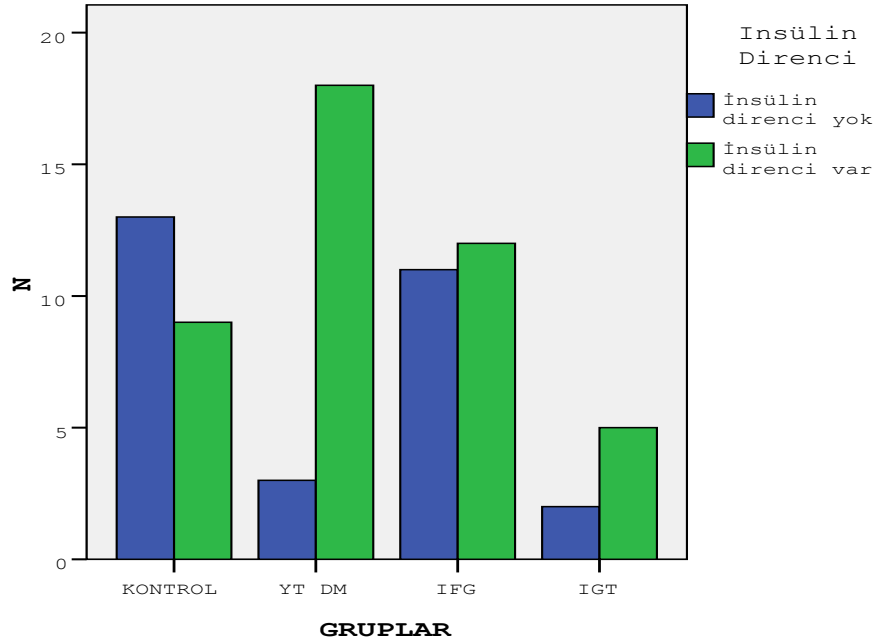
**Grafik 5.** Grupların insülin düzeyleri

İnsülin direnci (HOMA-IR); YT DM grubunda diğer gruplara göre daha yüksekti ( $8.12 \pm 6.63$ ), sırası ile; IGT grubunda  $4.41 \pm 1.91$ , IFG grubunda  $2.84 \pm 1.23$  ve sağlıklı kontrol grubunda  $2.61 \pm 1.11$  olarak bulundu. YT DM grubu ile IFG ve kontrol grupları arasında HOMA-IR düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ). YT DM ile IGT grubu arasında ve IFG grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında HOMA-IR düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $p = 0.117$  ve  $p = 0.503$ ). IFG grubu ile IGT grubu ve IGT grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında HOMA-IR düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır (sırasıyla  $p = 0.039$  ve  $p = 0.025$ ) (Tablo 4) (Grafik 6).



**Grafik 6.** Grupların insülin direnci (HOMA-IR) düzeyleri

İnsülin direnci varlığı açısından yapılan incelemede; YT DM grubunda insülin direnci %85.7 ile en yüksek olarak saptanırken; sırasıyla insülin direnci IGT grubunda %71.4, IFG grubunda %52.2 ve kontrol grubunda %40.9 olarak saptandı. YT DM grubunda IFG ve kontrol gruplarına kıyasla insülin direnci varlığı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksekti (sırasıyla  $p=0.017$  ve  $p=0.002$ ). Ancak YT DM grubu ile IGT grubu arasında insülin direnci varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.574$ ). Yine IFG grubu ile IGT grubu arasında insülin direnci varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.427$ ). IFG ile kontrol grubu arasında ve IGT ile kontrol grubu arasında da yine insülin direnci varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0.449$  ve  $p=0.215$ ) (Tablo 3) (Grafik 7).



**Grafik 7.** İnsülin direnci varlığının gruplara göre dağılımı

**Tablo 3.** İnsülin Direnci Varlığı Açısından Hasta ve Kontrol Gruplarının Durumu

<b>İnsülin Direnci</b>	<b>Kontrol</b> n (%)	<b>YT DM</b> n (%)	<b>IFG</b> n (%)	<b>IGT</b> n (%)	<b>p</b>
<b>Yok</b>	13 (59.1)	3 (14.3)	11 (47.8)	2 (28.6)	0.018
<b>Var</b>	9 (40.9)	18 (87.5)	12 (52.2)	5 (71.4)	

(YT DM: Yeni Tanı Tip 2 Diabetes Mellitus, IFG: Bozulmuş Açlık Glukozu, IGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı, n: hasta sayısı)

**Tablo 4.** Gruplar Arasında AKŞ, İnsülin, İnsülin Direnci (HOMA-IR) ve HbA1c Düzeylerinin Karşılaştırılması

	<b>Kontrol</b>	<b>YT DM</b>	<b>IFG</b>	<b>IGT</b>	<b>p</b>
<b>AKŞ</b> (mg/dl)	89.32±6.7	175.57±62.7	106.57±5.14	100.14±12.4	<0.001 <sup>a</sup> <0.001 <sup>b</sup> 0.042 <sup>c</sup> <0.001 <sup>d</sup> <0.001 <sup>e</sup> 0.09 <sup>f</sup>
<b>TKŞ</b> (mg/dl)	85.0±21.4	218.71±84.4	102.83±20.8	151.53±7.78	<0.001 <sup>a</sup> 0.009 <sup>b</sup> <0.001 <sup>c</sup> <0.001 <sup>d</sup> <0.001 <sup>e</sup> <0.001 <sup>f</sup>
<b>HbA1c (%)</b>	5.8±0.32	8.18±2.48	5.91±0.34	5.91±0.5	<0.001 <sup>a</sup> 0.370 <sup>b</sup> 0.628 <sup>c</sup> <0.001 <sup>d</sup> <0.005 <sup>e</sup> 0.962 <sup>f</sup>
<b>İnsülin</b> (mIU/ml)	11.87±5.0	19.21±14.7	10.82±4.45	17.95±7.80	0.046 <sup>a</sup> 0.601 <sup>b</sup> 0.059 <sup>c</sup> 0.015 <sup>d</sup> 0.633 <sup>e</sup> 0.019 <sup>f</sup>

<b>HOMA-IR</b>	2.61±1.11	8.12±6.63	2.84±1.23	4.41±1.91	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
					0.997 <sup>b</sup>
					0.686 <sup>c</sup>
					<b>&lt;0.001<sup>d</sup></b>
					0.113 <sup>e</sup>
					0.766 <sup>f</sup>

(**a:** Kontrol ile YT DM arasında, **b:** Kontrol ile IFG arasında, **c:** Kontrol ile IGT arasında, **d:** YT DM ile IFG arasında, **e:** YT DM ile IGT arasında, **f:** IFG ile IGT arasındaki farkı göstermektedir)

(YT DM: Yeni Tanı Tip 2 Diabetes Mellitus, IFG: Bozulmuş Açlık Glukozu, IGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı, AKŞ: Açlık Kan Şekeri, TKŞ: Tokluk Kan Şekeri, HOMA-IR: İnsülin Direnci)

### 4.3. Grupların Laktat ve Sitrat Düzeyleri Açısından Değerlendirilmesi

Laktat ve sitrat üretimi açısından tüm gruplar birbirleri ile benzerdi. YT DM, IFG, IGT ve kontrol grupları arasında ortalama laktat ve sitrat düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (laktat üretimi için  $p=0.950$  ve sitrat üretimi için  $p=0.974$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Grupların Laktat ve Sitrat Düzeylerinin Karşılaştırılması

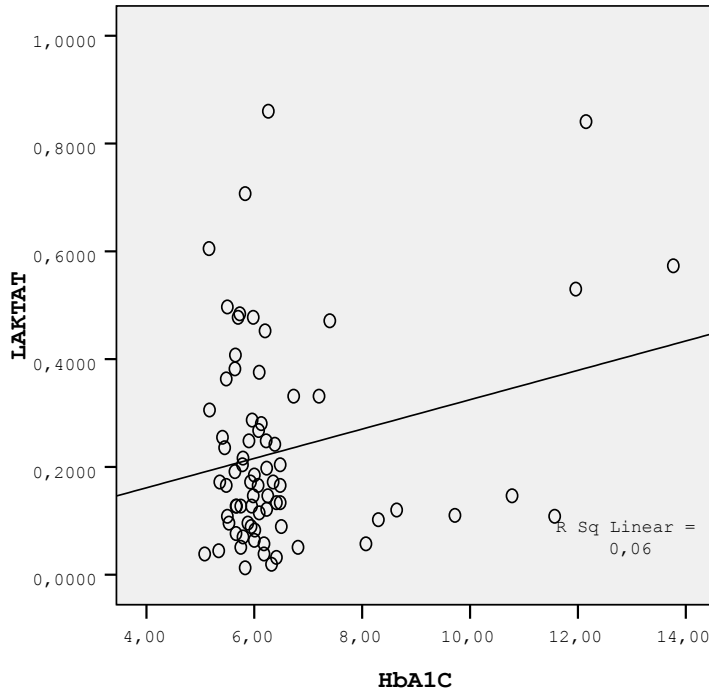
	<b>Kontrol</b>	<b>YT DM</b>	<b>IFG</b>	<b>IGT</b>	<b>p</b>
<b>Laktat</b> mmol/L	0.212±0.147	0.236±0.204	0.246±0.215	0.214±0.206	0.950
<b>Sitrat</b> mmol/L	82.28±20.09	78.41±15.60	79.53±18.41	79.23±16.56	0.974

(YT DM: Yeni Tanı Tip 2 Diabetes Mellitus, IFG: Bozulmuş Açlık Glukozu, IGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı)



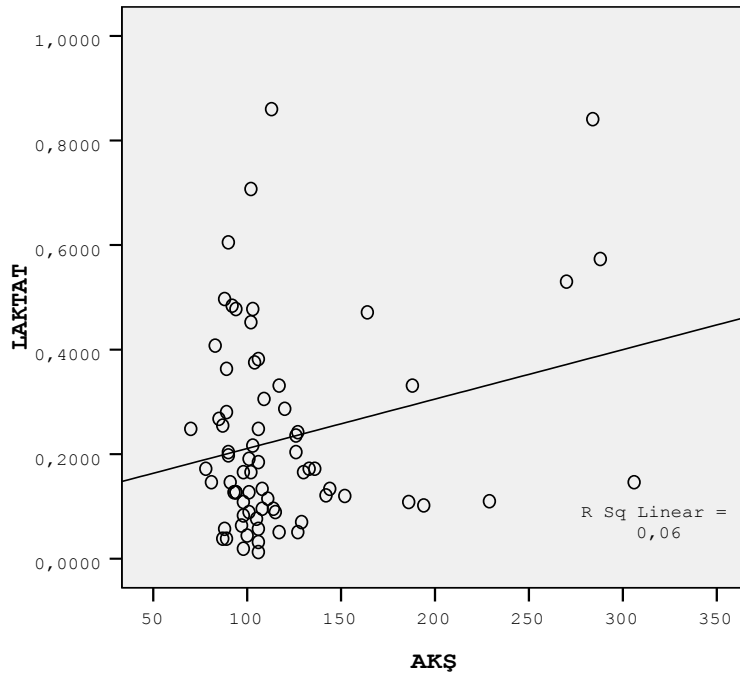
#### 4.4. Glisemik Kontrol Göstergeleri, İnsülin Direnci ve Laktat-Sitrat Üretimi Arasındaki İlişki

HbA1c düzeyi ile AKŞ ( $r=0.902$ ,  $p<0.001$ ), TKŞ ( $r=0.841$ ,  $p<0.001$ ), laktat düzeyi ( $r=0.246$ ,  $p=0.036$ ), insülin direnci ( $r=243$ ,  $p=0.039$ ), serum kolesterol ( $r=0.264$ ,  $p=0.024$ ) ve trigliserit düzeyi ( $r=0.324$ ,  $p=0.005$ ) arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulundu. Ancak gruplar ayrı ayrı olarak incelendiğinde ise HbA1c düzeyi ile AKŞ, TKŞ ve laktat üretimi (laktat üretimi için;  $r=0.562$   $p=0.008$ ) arasında sadece YT DM grubunda istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon devam etmekte idi (Grafik 8). Fakat HbA1c düzeyi ile sitrat üretimi arasında korelasyon saptanmamıştır.



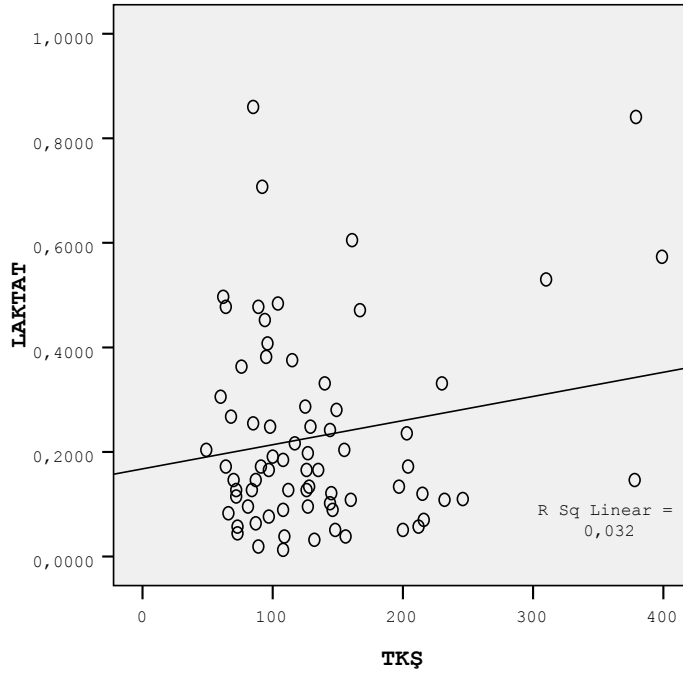
**Grafik 8.** HbA1c düzeyi ile laktat arasındaki korelasyon

AKŞ düzeyi ile laktat ( $r=0.245$ ,  $p=0.037$ ), TKŞ ( $r=0.878$ ,  $p<0.001$ ), insülin direnci ( $r=303$ ,  $p=0.003$ ) arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Ayrıca AKŞ düzeyi ile kolesterol ( $r=0.288$ ,  $p=0.014$ ) ve trigliserit ( $r=365$ ,  $p=0.002$ ) düzeyleri arasında anlamlı olarak pozitif yönde bir bağıntı vardır. Ancak AKŞ düzeyi ile sitrat üretimi arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır ( $r=-0.122$ ,  $p=0.302$ ). Tüm gruplar ayrı ayrı incelendiğinde ise sadece YT DM grubunda AKŞ ile laktat arasındaki korelasyon artarak devam etmiştir ( $r=0.610$ ,  $p=0.003$ ) (Grafik 9).



**Grafik 9.** AKŞ düzeyi ile laktat arasındaki korelasyon

TKŞ düzeyi ile laktat ( $r=0.179$ ,  $p=0.129$ ) ve sitrat ( $r=-0.083$ ,  $p=0.483$ ) arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Fakat tüm gruplar tek tek incelendiğinde ise sadece YT DM grubunda, TKŞ düzeyi ile laktat arasında anlamlı pozitif yönde bir korelasyon vardı ( $r=0.610$ ,  $p=0.003$ ) (Grafik 10). TKŞ düzeyi ile insülin direnci ( $r=0.288$ ,  $p=0.013$ ), trigliserit ( $r=0.261$ ,  $p=0.024$ ) ve insülin ( $r=0.247$ ,  $p=0.035$ ) düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir bağıntı mevcut bulundu.



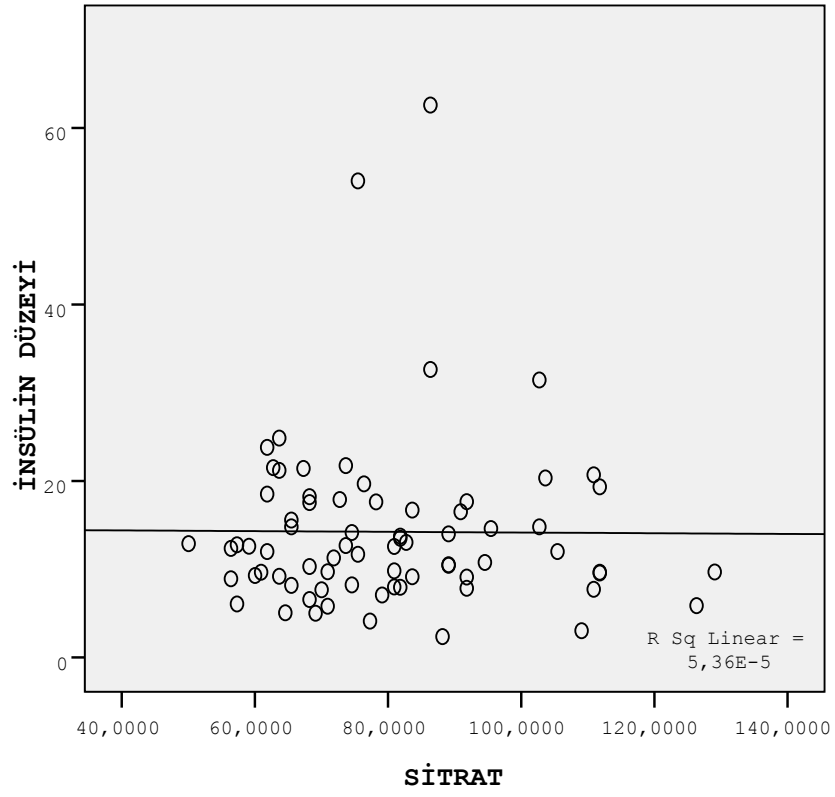
**Grafik 10.** TKŞ düzeyi ile laktat arasındaki korelasyon

YT DM grubu ve IGT grubunda sitrat ile sadece trigliserit düzeyi arasında negatif yönlü anlamlı bir korelasyon vardı (YT DM grubu için  $r=-0.434$ ,  $p=0.05$ ; IGT grubu için  $r=-0.919$ ,  $p=0.003$ ). Tüm gruplara bakıldığında, hiçbir grupta sitrat ve laktat düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır (YT DM grubu için  $r=-0.31$ ,  $p=0.871$ ; IFG grubu için  $r=0.114$ ,  $p=0.605$ ; IGT grubu için  $r=0.559$ ,  $p=0.192$ ; sağlıklı kontrol grubu için  $r=-0.332$ ,  $p=0.131$ ).

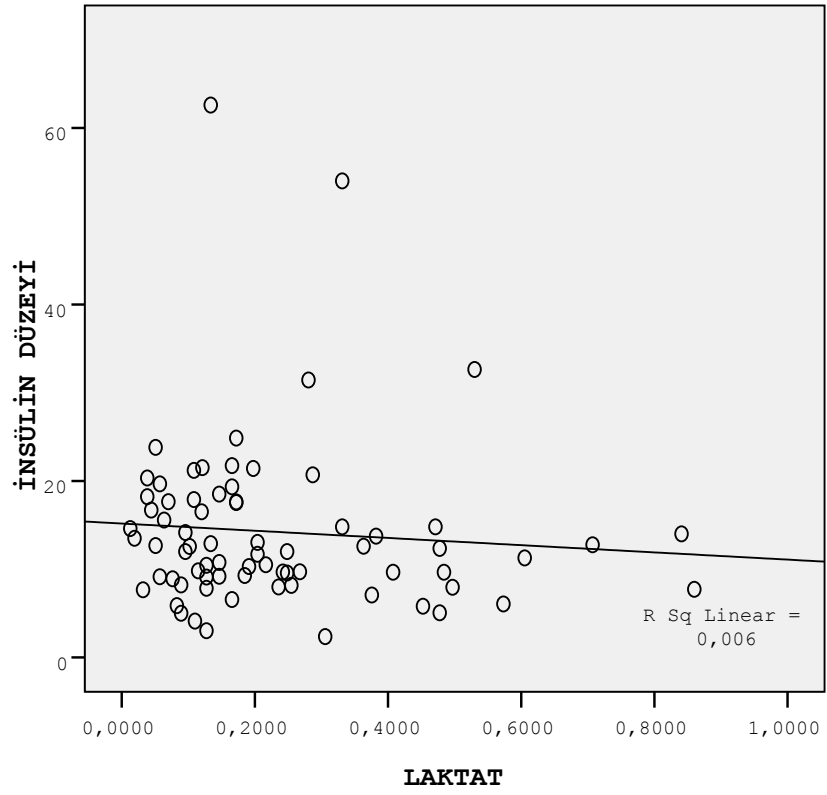
Sadece YT DM grubunda laktat ile VYO ( $r=-0.425$ ,  $p=0.043$ ), BKİ ( $r=-0.589$ ,  $p=0.003$ ) ve HDL düzeyi ( $r=-0.427$ ,  $p=0.042$ ) arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon mevcuttu.

İnsülin düzeyi ile HbA1c ve AKŞ arasında herhangi ilişki bulunmazken (sırasıyla  $r=0.093$ ,  $p=0.432$  ve  $r=0.178$ ,  $p=0.133$ ), insülin düzeyi ile TKŞ düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon mevcuttu ( $r=0.247$ ,  $p=0.035$ ). İnsülin düzeyi ile laktat ve sitrat üretimi arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (sitrat için  $r=-0.028$   $p=0.813$  ve laktat için  $r=-0.152$   $p=0.199$ ) (Grafik 11-12). Ayrıca tüm gruplar insülin düzeyi ile laktat ve sitrat üretimi için ayrı ayrı incelendiğinde de bu veriler arasında korelasyon bulunmamıştır.

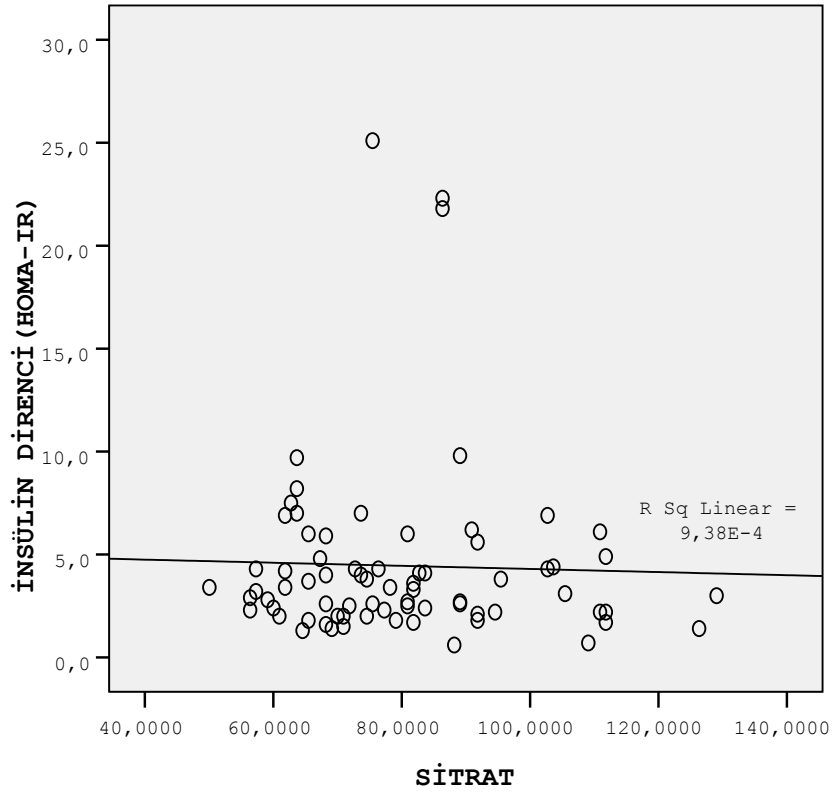
İnsülin direnci ile laktat ve sitrat üretimi arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (sitrat için  $r=-0.076$   $p=0.520$  ve laktat için  $r=-0.103$   $p=0.388$ ) (Grafik 13-14). Ayrıca tüm gruplar insülin direnci ile laktat ve sitrat üretimi için ayrı ayrı incelendiğinde de bu veriler arasında korelasyon bulunmamıştır.



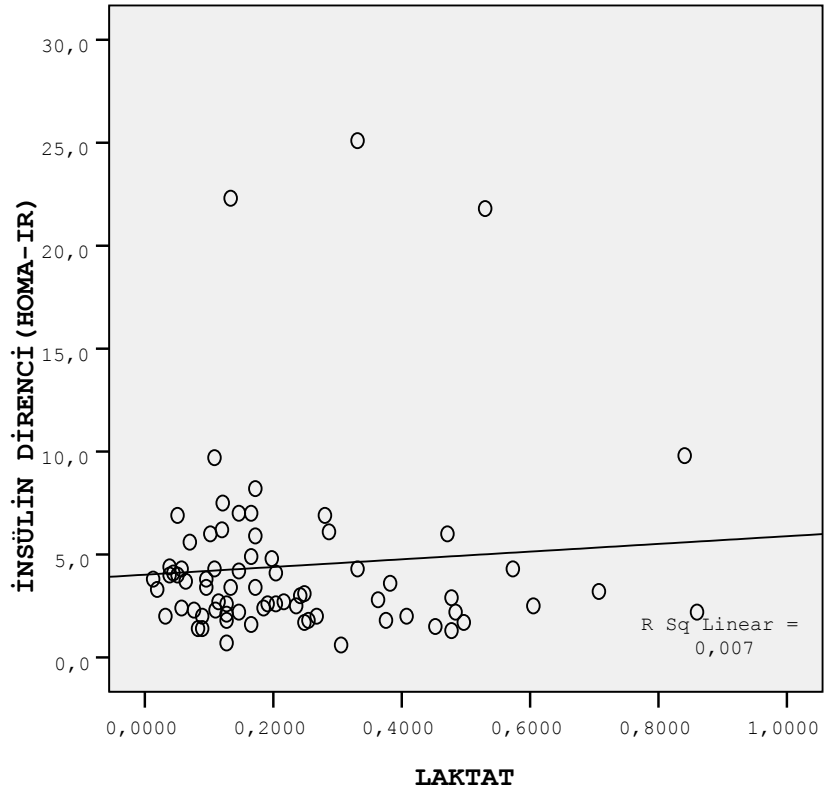
**Grafik 11.** İnsülin düzeyi ile sitrat üretimi arasındaki korelasyon



**Grafik 12.** İnsülin düzeyi ile laktat üretimi arasındaki korelasyon



**Grafik 13.** İnsülin direnci ile sitrat üretimi arasındaki korelasyon



**Grafik 14.** İnsülin direnci ile laktat üretimi arasındaki korelasyon



## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

DM, günümüzde halen büyük bir sorun olarak insanlığın karşısındadır. Cevap bekleyen soruların fazlalığı nedeniyle bu alanda yapılan çalışmalara her geçen gün yenileri eklenmektedir.

Diyabette immün yanıt ile ilgili ilk çalışmalar 1960-70'li yıllarda başlamış olup; diabetik ketoasidoz sırasında bozulmuş PMNL kemotaksis özelliklerinin ketoasidoz düzeldikçe normale yaklaştığı bulunmuştur. 1970'li yılların başlarında, Mowat ve Baum, in vitro şartlarda, PMNL kemotaksi indeksinin diyabetik hastalarda düşük olduğunu göstermişlerdir (2). Molenaar ve arkadaşları diyabetiklerin birinci derece akrabalarında da PMNL kemotaksis indeksinde bozukluk olduğunu göstermişlerdir (3). Daha yakın zamanda yapılmış olan bir çalışmada Alexiewicz ve arkadaşları yeni tanı tip 2 diyabetiklerden elde edilen PMNL'de fagositoz yeteneğinin azaldığını, bu durumun glisemik kontrol ile ilişkisi olduğunu ve 3 aylık tedavi ile elde edilen glisemik kontrolün de fagositoz fonksiyonlarını iyileştirdiğini göstermişlerdir (4).

Diyabetlinin immün sisteminde çok sayıda bozukluk vardır; ancak, enfeksiyonlara yatkınlık yaratan en önemli faktör, lökosit fonksiyonlarındaki bozulmadır (64) .

Mitokondri bulunan ve yeterli oksijen olan hücrelerde glikolizin son ürünü pirüvattır. Mitokondri olmayan dokularda veya yeterli oksijen yokluğunda glukoz laktata dönüşür. Pirüvat dehidrogenaz glikolizin son ürünü olan pirüvatı irreversibl olarak sitrik asid siklusunun temel yakıtı ve yağ asidi sentezinin yapı taşı olan asetil CoA ye dönüştürür (5). Tip 2 DM vakalarının lenfositlerinde pirüvat dehidrogenaz aktivitesi sağlıklılarla karşılaştırıldığında daha azdır (7,8).

Diyabet sürecinde inflamasyonun çeşitli yönlerinin bozulduğu gösterilmiştir (13). Martin ve ark. ve Esman diyabetik vakalarda nötrofillerde laktat üretiminde azalma bulmuşlardır (14, 15). Ayrıca diyabetik sıçanların nötrofillerinde yapılan çalışmalarda kontrollerle karşılaştırıldığında laktat üretimi %24 oranında azalmış bulunmuştur (16).

Biz de yaptığımız çalışmada, Tip 2 DM ve prediyabet tanısı almış hastaların mononükleer lökosit hücrelerinde enerji metabolizmasını inceledik. Çalışmamızda, YT DM, IFG, IGT ve kontrol grupları arasında laktat ve sitrat üretimi açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Çalışmamızda, laktat değeri ortalaması kontrol grubunda  $0.212 \pm 0.147$  mmol/L, YT DM grubunda  $0.236 \pm 0.204$  mmol/L, IFG grubunda  $0.246 \pm 0.215$  mmol/L, IGT grubunda ise  $0.214 \pm 0.206$  mmol/L olarak saptandı. Sitrat değerleri ortalaması sırası ile;  $82.28 \pm 20.09$  mmol/L,  $78.41 \pm 15.60$  mmol/L,  $79.53 \pm 18.41$  mmol/L,  $79.23 \pm 16.56$  mmol/L olarak bulundu.

Gruplar birbirleri ile kıyaslandığında sitrat ve laktat değerleri arasında fark görülmemesi, temel olarak tüm gruplarda lökositlerde aerobik ve anaerobik yolun kullanımı açısından fark olmadığını gösterdi.

HbA1c düzeyi ile AKŞ, TKŞ, laktat, insülin direnci, serum kolesterol ve trigliserit düzeyi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Ancak gruplar ayrı ayrı olarak incelendiğinde ise HbA1c düzeyi ile AKŞ, TKŞ ve laktat üretimi arasında sadece YT DM grubunda istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon devam etmekte idi. Fakat HbA1c düzeyi ile sitrat üretimi arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu bulgular bize hastanın mevcut tanısından çok insülin direnci, AKŞ, TKŞ ve HbA1c değerinin metabolik durum ile daha yakından ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Hastalarda insülin direnci, AKŞ, TKŞ ve HbA1c düzeyi yüksekliği aerobik solunuma göre, anaerobik solunumda artmaya neden olmaktadır.

Diyabetik lökositlerin aerobik glikolizi ağırlıklı olarak kullandığı doğrudur. Fakat bu normal lökositler için de aynı şekilde geçerlidir. Diyabetik lökositlerin normal lökositlerle kıyaslandığında aerobik ve anaerobik metabolizmanın benzer bulunması, enerji metabolizmasının normal olduğunu göstermez. Diyabetik lökositlerin anaerobik yoldan laktat üretimi insülin direnci arttıkça, AKŞ, TKŞ ve HbA1c düzeyi yükseldikçe, yani diyabet kontrolsüzleştikçe artmaktadır.

Örneklerin saklama şartlarının sonuçlara etkisi konusunda sadece tahmin yürütebiliriz. Çünkü düzenlediğimiz çalışma, ortam değişkenlerinin etkisini

gösterecek karşılaştırmaları kapsamamaktadır. Yine de şunu diyebiliriz; saklanan örnekler anaerobik şartlar altındadır. Tüm örnekler eklenen fetal kalp serumu lökosit hücrelerine yeterli substrat sağlamaktadır.

Anaerobik yolun göstergesi olarak kabul ettiğimiz laktat seviyelerinde gruplar arası fark, benzer çalışmalarda farklı şekilde rapor edilmiştir. Martin ve ark. ve Esmen diyabetik vakalarda nötrofillerde laktat üretiminde azalma bulmuştur (14, 15). Ayrıca diyabetik sıçanların nötrofillerinde de yapılan çalışmalarda kontrollerle karşılaştırıldığında laktat üretimi %24 oranında azalmış bulunmuştur (16). Şahin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise laktat üretimi IGT ve DM gruplarında, sağlıklı gönüllü lökositlerine göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (25). Oysa bizim çalışmamızda gruplar arasında laktat üretimi benzerken; laktat üretimi kontrolsüz diyabetlilerde artmaktadır.

Lökositlerde anaerobik ve aerobik glikoliz ile ilgili birçok yayın mevcuttur. Fakat bu çalışmalardaki prosedür farklılıkları nedeniyle bir arada değerlendirilmesi oldukça güçtür. Metabolizma farklılıklarını belirleyebilmek için glikolitik yol enzimleri karşılaştırılmış, farklı araştırmacılar tarafından çalışmalar aynı yönde devam etmediğinden etkili sonuçlara ulaşılamamıştır. Glikoliz üzerinde yapılan çok sayıdaki doku çalışmasında glikolizdeki farklı reaksiyonlar üzerinde durulmuş, fakat bu oranların metabolik gösterge olarak aynı hastalık gruplarında sabit değerlerde olup olmadığı sorusuna cevap bulunamamıştır. ATP-ADP oranları yine sabit bir değer elde etmek amacıyla çalışılmış parametrelerdir. Farklı dokularda glikolitik yolaktaki enzimlerin etkisini belirleyen multifaktörlerin değişkenliği (uygun pH, termodinamik durum, düşük apoenzim konsantrasyonu, aktivatör-koenzim eksikliği vs.) bu sınıflamaları etkisiz kılmıştır. Michael sabitlerinin (substrat, koenzim, optimal pH vs) aynı derecede sağlanabilmesi, farklı örneklerin karşılaştırılmasını mümkün kılmıştır ve kinetik enzim çalışmalarıyla glikolitik oranların belirlenmesi, ortaya konulan hipotezlerin doğru olup olmadığını belirleyebilir. Biz de aynı maksatla enzim yerine substrat kullandık.

Bizim dezavantajımız aynı örneklerin farklı etkiler altında çalışılmamasıdır. Biz substrat düzeylerini karşılaştırırken canlı cansız tüm hücreleri kullandık. Çalışma anına kadar hücrelerin metabolizmaları yavaşlatıldı/durduruldu. Laktat ve sitrat seviyeleri kontrole göre bir kez karşılaştırıldı. Bu yüzden değişim miktarı konusunda yorum yapamıyoruz. Sağlıklı hücrelere göre fark olmaması aerobik ve anaerobik yolda fark olmadığını göstermiştir.

Lenfomononükleer (LMN) hücreler hiperglisemik durumda enerji metabolizmasını değiştirirler ve anaerobik glikoliz yoluna kayarlar. Değişen glikolitik yol bu hücrelerin immün stimulusa verdiği cevabı etkileyebilir (66-69).

Daha önceden LMN hücrelerin diyabetik durumlarda glukozu efektif okside edemediği bildirilmiştir (70). Bu durum bizim çalışmamızda gruplar arasında fark saptanmamasının bir nedeni olabilir.

Daha önce yapılan bir çalışmada laktat üretimi DM ve IGT gruplarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek saptanmıştır. DM ve IGT grupları arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır. Prediyabetik evrenin hücre enerji metabolizmasını değiştirebileceği düşünülmüştür. Yüksek glukoz seviyesine bağlı olarak lenfositlerin oksidasyon yeteneğinin bozulduğu belirtilmiştir (25). Bizim çalışmamızda da kan şekeri yüksekliği ile laktat üretimi arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Benzer sonuçlar streptozotosin ile indüklenen diyabetik sıçan timus lenfositlerinde yapılan bir çalışmada da bildirilmiştir (71).

Diyabetik sıçan çalışmalarında lenfositlerin ve nötrofillerin anaerobik glikolitik yolu kullandıkları gösterilmiştir. İnsülin tedavisinden sonra aerobik glikoliz artmaktadır (72, 73).

Biz bu çalışmada yüksek glukoz konsantrasyonlarının lökosit fonksiyonları üzerine etkisini saptamaya çalıştık. Monositlerde insülin reseptör varlığı gösterilmiştir (74). Azalmış LMN hücre fonksiyonlarında insülin direnci direkt bir role sahip olabilir ve aynı şekilde artmış laktat da insülin direncinde ve diyabet gelişiminde rol sahibi olabilir (75.) Çalışmamızda laktat üretimi ve kan glukoz düzeyi arasındaki ilişki de benzer durumu düşündürmektedir.

Her ne kadar çalışmamızda gruplar arasında laktat ve sitrat düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmasa da, kan şekeri ile laktat düzeyi arasındaki korelasyon dikkat çekicidir ve bu durum bize kan şekeri kontrolünün önemini göstermektedir. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) ve the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışmaları DM ve IGT vakalarında glisemik kontrol için aynı çabanın gösterilmesi gerektiğini belirtmektedirler (76-78).

Diyabetik, prediyabetik ve normal lökositlerde enerji metabolizması açısından anlamlı fark yoktur, ancak anaerobik glikolitik yol glukoz düzeyi ile korelasyon göstermektedir. Bu durum bize enfeksiyonlardan korunmak için kan şekeri regülasyonunun önemini göstermektedir.

Günümüzde, diyabetlilerde enfeksiyonlarda kilit rol oynayan glukoz metabolizması üzerine yürütülen çalışmalar halen önemini korumaktadır. Tüm hücrelerde glukoz metabolizması, hücre devamlılığının sağlanmasında kullanılan ortak yoldur. Diyabetik lökositlerin normal lökositlerden farkı ise artan kan glukozuna paralel olarak anaerobik glikolitik yol kullanımının artmasıdır.

Sonuç olarak, bu çalışma hipergliseminin lökositler üzerindeki metabolik etkisini araştıran ender çalışmalardan birisidir. LMN hücreler, diyabetik, prediyabetik ve kontrol grubunda benzer metabolik yolları izler, fark kan glukoz düzeyi ve insülin direnci ile pozitif korelasyon gösteren anaerobik yolun artmasıdır. Bu adaptasyon mekanizması henüz diyabet ortaya çıkmadan başlamaktadır. Bu konuda daha geniş gruplarla yapılacak pek çok yeni çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 6.KAYNAKLAR

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus Çalışma Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu .Ekim 2009,15-18 / İSTANBUL
2. Kayaalp SO. İnsülin, oral ve diğer antidiyabetik ilaçlar ve glukagon.Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji.9. Baskı. Cilt 2. Ankara,Feryal Matbaacılık 2000;1252-72.)
3. Gürlek A. İnsülin Direncinde Genetik Faktörler. Çorakçı A. (ed). Klinik Endokrinoloji. İzmir, Meta Basım 2001;5(1):49-53
4. Kahn R. Insulin resistance, insensitivity and unresponsiveness. A necessary distinction. Metabolism 1987;27(2):1893-1902.
5. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucoseuptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. J Clin Endocrinol Metab 1987;64:1169-73.
6. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-607
7. Mowat A, Baum J. Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus. N Engl Med 1971;284;621-7
8. Molenaar DM, Palumbo PJ, Wilson WR, Ritts RE Jr. Leukocyte chemotaxis in diabetes patients and their nondiabetic first-degree relatives. Diabetes 1976;25(2 suppl);880-3.
9. Alexiewicz JM, Polymorphonuclear leucocytes in non-insulin dependent diabetes mellitus;abnormalities in metabolism and function. Ann Intern Med 1995 ;123;919-24
- 10.Champe,Pamela C. Biochemistry/P.C. Champe,R.A. Harvey, Lippincott's Mustrated reviews,J.B. Lippincott Company 1994;87-97
- 11.Robert K. Murray,Harper's biochemistryAppleton&Lange, 1990;22;205
- 12.Curto M., Piccinini M., Rabbone I., Mioletti S., Mostert M. Bruno R. and Rinoudo M. T. (1997): G proteins and regulation of pyruvate

dehydrogenase activity by insulin in human circulating lymphocytes. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 29, 1207–1217.

13. Mostert M., Rabbone I., Piccinini M., Curto M., Vai S., Musso A. and Rinaudo M. T. (1999): Derangements of pyruvate dehydrogenase in circulating lymphocytes of NIDDM patients and their healthy offspring. *J. Endocrinol. Invest.*, 22, 519–526.
14. Fox, C. J., Hammerman, P. S., Thompson, C. B. (2005) Fuel feeds function: energy metabolism and the T-cell response. *Nat. Rev. Immunol.* 5, 844–852.
15. Krauss, S., Brand, M. D., Buttgerit, F. (2001) Signaling takes a breath new quantitative perspectives on bioenergetics and signal transduction. *Immunity* 15, 497–502.
16. Beck WS, Valentine WN. The aerobic carbohydrate metabolism of leukocytes in health and leukemia. I. Glycolysis and respiration. *Cancer Res* 1952; 12: 818-822.
17. Beck WS. Occurrence and control of the phosphogluconate oxidation pathway in normal and leukemic leukocytes. *J Biol Chem* 1958; 232: 271-283.
18. T.C. Alba-Loureiro<sup>1</sup>, Neutrophil function and metabolism in individuals with diabetes mellitus; *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* (2007) 40: 1037-1044 ISSN 0100-879X Review :1038
19. Martin SP, Chaudhuri SN, Green R, McKinney GR. The effect of adrenal steroids on aerobic lactic acid formation in human leukocytes. *J Clin Invest* 1954; 33: 358-360
20. Esmann V. The polymorphonuclear leukocyte in diabetes mellitus. *J Clin Chem Clin Biochem* 1983; 21: 561-567.
21. T C Alba-Loureiro, Diabetes causes marked changes in function and metabolism of rat neutrophils, *Journal of Endocrinology* (2006) 188, 295–303

22. Alexiewicz JM, Kumar D, Smogorzewski M, Klin M, Massry SG (1995) Polymorphonuclear leukocytes in non-insulin-dependent diabetes mellitus: abnormalities in metabolism and function. *Ann Intern Med* 123: 919 – 924
23. Baczynski R, Massry SG, Kohan R, Saglikes Y, Brautbar N. Effect of parathyroid hormone on myocardial energy metabolism in the rat. *Kidney Int.* 1985;27;718-25.
24. Trump BE, Berezsky IK. The role of ion deregulation in toxic cell injury. *Adv Modern Env Toxicol.* 1987;14:27-50,
25. L. Ozsari • N. Karadurmus • M. Sahin • G. Uckaya • A. U. Ural • M. Kutlu  
Comparison of lymphomononuclear cell energy metabolism between healthy, impaired glucose intolerance and type 2 diabetes mellitus patients *Endocr* (2010) 37:135–139 DOI 10.1007/s12020-009-9281-0
26. Yenigün M, Altuntaş Y: Her yönüyle Diabetes Mellitus 2001
27. Geiss L, Centers for disease control and prevention's division of diabetes translation: *Diabetes surveillance* 1997.
28. Satman İ, Yılmaz T, Şengül A, Population- based study of diabetes and risk characteristics in Turkey, *Diabetes Care* 25: 1551- 1556, 2002.
29. Alberti KGM, Zimmet PZ. For the World Health Organization Consultation , Definition, Diagnosis and Classification of DM provisional report of WHO Consultation. *Diabetic Med.* 1998;15;539-553
30. The Expert Committee on the diagnosis and classification of DM : *Diabetes Care* 2004;27(suppl.1):S5-S10
31. American Diabetes Association Position statement 2007 Diagnosis and classification of DM *Diabetes Care* 2007 ;30 S42-47
32. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20(Suppl.1):1183-97.



33. Efendis S, Ostensen C. Hormonal response and future treatment of NIDDM. *J Inter Med* 1993; 243:127-38
34. De Fronza RA, Ferraini E, Simonsen DC. Fasting hyperglycemia in NIDDM: Contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism* 1989; 38:387-95
35. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64:1169-73.61
36. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and B cell function in human subjects: evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 1993; 42:1642-63.
37. Ludwig DS, Vidalpuig A, O'Brien RM, et al. Examination of the phosphoenolpyruvate carboxylase gene promoter in patients with NIDDM. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:503-6.
38. APEG Handbook of childhood and adolescent Diabetes. Australia, 1996.
39. Wachtel TH, Tetu LM, Goldman DL, Ellis SE. Hyperosmolarity and acidosis in Diabetes mellitus: A three years experience in Rhode Island. *J Gen Intern Med* 1991; 6:495-502.
40. Önder F. Koruyucu Göz Sağlığı. Göz Hastalıkları. Ed. Akova, Y Aydın. P Güneş matbaası, Ankara, 2000.
41. Kohner EM. Diabetic retinopathy *BMJ* 307:1195-7, 1993.
42. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy when age of diagnosis 30 or more years. *Archophthalmologia*, 102:527-32, 1984.
43. Pickup JC, Williams G. Textbook of Diabetes second edition. Blackwell Ltd. 1997. Vol 2
44. Mogensen CE, Keane WF, Bennet PH. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; 346:1080-4.

45. Yenigün M. Diyabetik nefropati, Metabolik yönleriyle diyabetes mellitus ve hipertansiyon. Mart Matbaası s.296, İstanbul,1997
46. Tarsy D, Roy Freeman, et al. The nervous system and Diabetes. Joslin Diabetes mellitus 1996; 43:794-801.
47. Foster W. Diabetes Mellitus. Harrison's Internal Medicine 337:1995-96,1996.
48. Ravi K.Y. , Henderson A. Sudden Deafness as the Sole Presenting Symptom of Diabetes Mellitus-A Case Report: The Journal of Laryngology and Otology, 1996; 110:59-61.
49. Kurien M., Thomas K., Bhanu T.S. Hearing Changes in Diabetes Mellitus: Vutr Boles, 1984; 22(4):59-62
50. Bilgen V. Yüksek Frekans Odyometri: Medikal Magazin, 1994;98:17-18
51. Mayes PA. Glycolysis and the oxidation of Pyruvate. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW. Harper's Biochemistry. Twenty-fifth Stamford, Connecticut, Appleton and Lange, 2000: 190-199.
52. Devlin TM. Textbook of Biochemistry with clinical correlations. Fifth Edition. New York, Wiley-Liss Inc, 2002.
53. Horton RH, Moran LA, Ochs RS, Rawn JD, Scrimgeour Carbohydrates. Principles of Biochemistry. Second Edition. 1996; 215-242
54. Bhagavan NV. Medical Biochemistry. Fourth Edition. London, Academic Press, 2002.
55. Onat T. Karbonhidratlar. Onat T, Emerk K, Sözmen EY. İnsan Biyokimyası. Birinci Baskı. Ankara, Palme. 2002: 221-289.
56. Thorens B. Glucose transporters in the regulation of intestinal, renal and liver glucose fluxes. Am J Physiol. 1996; 270: 541-553.
57. Mueckler M. Facilitative glucose transporters. Eur J Biochem. 1994 ; 713-725.
58. Freifelder D. Molecular Biology. Second Edition. Inc London, Jones and Bartlett Publisher, 1987

59. Gould JL, Keeton WT. Biological Sciences. Sixth Edition. New York, W.W.Norton Company, 1996.
60. Koolman J, Röhm KH. Color Atlas of Biochemistry. First Edition. Stuttgart, Thieme Company, 1996.
61. Murray RK. Cancer, Cancer Genes, and Growth factors. Mui Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper's Biochemistry. Twentyfifth Edition. Stamford, Connecticut, Appleton and Lange, 2000: 787-812.
62. Gözükara E. Biyokimya 1. Baskı. Ankara, Ofset Repromat Ltd. Şti. ,1990
63. Robert K. Murray, Darly K. Granner, Peter A. Mayes, Victor W. Rodwell; Harper's Biochemistry. 25. Edition. Stamford, Connecticut, Appleton and Lange, 2000: 144
64. Edmonds M, Foster A, Pod DM. The use of antibiotics in the diabetic foot. The American Journal of Surgery, 2004; 187(Suppl to May):(25s – 28s)
65. Ulusoy S. Diyabetes Mellitus ve Enfeksiyon ilişkisi. Modern Tıp Seminerleri, 2006; 33:1 -6
66. A. Bensadoun, D. Weinstein, Assay of proteins in the presence of interfering materials. Anal. Biochem. 70, 241–250 (1976)
67. D. Reinhold, S. Ansorge, E.D. Schleicher, Elevated glucose levels stimulate transforming growth factor- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), suppress interleukin IL-2, IL-6 and IL-10 production and DNA synthesis in peripheral blood mononuclear cells. Horm. Metab. Res. 28, 267–270 (1996)
68. S.E. Geerlings, E.C. Brouwer, K.C. Van Kessel, W. Gaastra, R.P. Stolk, A.I. Hoepelman, Cytokine secretion is impaired in women with diabetes mellitus. Eur. J. Clin. Invest. 30(11), 995–1001 (2000)
69. M. Delamaire, D. Maugeudre, M. Moreno, M.C. Le Goff, H. Allanic, B. Genetet, Impaired leucocyte functions in diabetic patients. Diabet. Med. 14(1), 29–34 (1997)
70. R. Otton, J.R. Mendonça, R. Curi, Diabetes causes marked changes in lymphocyte metabolism. J. Endocrinol. 174, 55–61 (2002)

71. V.R. Moreno-Aurioles, R. Montañó, M. Conde, R. Bustos, F. Sobrino, Streptozotocin-induced diabetes increases fructose 2, 6-biphosphate levels and glucose metabolism in thymus lymphocytes. *Life Sci* 58, 477–484 (1996)
72. P.C. Champe, R.A. Harvey, D.R. Ferrier, Glycolysis. in: *Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry*, 3rd edn. ed. By P. Champe, R. Harvey, D. Ferrier (Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2004), pp. 89–106
73. T.C. Alba-Loureiro, S.M. Hirabara, J.R. Mendonça, R. Curi, T.C. Pithon-Curi, Diabetes causes marked changes in function and metabolism of rat neutrophils. *J. Endocrinol.* 188, 295–303 (2006)
74. S. Walrand, C. Guillet, Y. Boirie, M.-P. Vasson. Insulin differentially regulates monocyte and polymorphonuclear neutrophil functions in healthy young and elderly humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91(7):2738–2748
75. N.J. MacIver, S.R. Jacobs, H.L. Wieman, J.A. Wofford, J.L. Coloff, J.C. Rathmell, Glucose metabolism in lymphocytes is a regulated process with significant effects on immune cell function and survival. *J. Leukoc. Biol.* 84, 949 (2008)
76. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 329, 977–986 (1993)
77. UKProspective Diabetes Study (UKPDS) Group, Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352, 854–865 (1998)
78. UKProspective Diabetes Study (UKPDS) Group, Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352, 837–853 (1998)

