

T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA
SERUM VE GÖZ İÇİ ADİPONEKTİN DÜZEYLERİ
VE RETİNOPATİ İLE KORELASYONU**

Dr. Yeliz TURĞUT

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd.Doç. Dr.Zafer ONARAN

KIRIKKALE

2010

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 11-10-2010

Prof.Dr. Pelin YILMAZBAŞ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları A.D.
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Kemal ÖRNEK
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları A.D.
Üye

Yrd. Doç. Dr. Zafer ONARAN
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları A.D.
Üye

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve becerilerini esirgemeyen tüm samimiyetleri ile yanımızda olan değerli hocalarım, öncelikle tezime verdiği sonsuz desteği ve emeği için tez danışmanım Yrd.Doç.Dr.Zafer ONARAN'a, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Pelin YILMAZBAŞ'a ve Doç.Dr.Kemal ÖRNEK'e teşekkür ederim.

Serum ve hümor aköz örneklerinin çalışılmasında yardımlarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın Prof.Dr.Üçler KISA ve canım arkadaşım Uzm.Dr.Özlem DOĞAN'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım arkadaşım, kardeşim Dr.Tevfik OĞUREL ve eşi can arkadaşım Uzm.Dr.Reyhan OĞUREL'e ve diğer asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde sonsuz emekleri ve çabaları ile desteklerini her zaman arkamda hissettiğim ve hissedeceğim canım anne ve babama, kardeşlerime, sıkıntılarımı paylaştığım, iyi günümde kötü günümde hep yanımda olan sevgili eşime, şımarıklığı ile hayatımı zorlaştıran ama sevgisi ve sıcaklığı ile enerji kaynağım olan canım kızıma sonsuz teşekkür ederim.

Yeliz TURĞUT

Kırıkkale 2010

ÖZET

Diabetes Mellitus (DM) insülin salgısının eksikliği yada insülinin biyolojik etkisinin azalmasına veya her ikisine de bağlı oluşan hipergliseminin neden olduğu bir metabolik bozukluk tablosudur. Kronik dönemde kalp, böbrek, sinir sistemi ve vasküler sistemi etkileyerek komplikasyonlara neden olur. Gözde ise diabetik retinopati başta olmak üzere birçok patolojiden sorumludur. Diabetin etyolojisinde bir enerji deposu olmasının yanında aktif bir endokrin organ olan yağ dokusunun da yer aldığı gösterilmiştir. Metabolik olarak aktif hücrelerden oluşan yağ dokusunun ürettiği çok sayıda hormondan biri olan adiponektinin diabet gelişimi ve komplikasyonları ile ilişkisi araştırılan konular arasındadır.

AMAÇ: Tip 2 Diabetes Mellituslu hastalarda serum ve göz içi adiponektin düzeylerinin tespiti ve diabetik retinopati gelişimi üzerine muhtemel etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM : Çalışmaya klinik olarak Tip 2 DM tanısı almış ve katarakta bağlı görme azlığı tanısıyla katarakt cerrahisi planlanan 22 hasta ve kontrol grubunda aynı endikasyon ile katarakt cerrahisi planlanan 23 hasta dahil edilmiştir. Katarakt operasyonu sırasında alınan aköz hümör ve serum örnekleri uygun ortamlarda saklanarak alınan örneklerden ELİSA yöntemi ile adiponektin düzeyleri tespit edildi.

BULGULAR: 22 Tip 2 DM'li hastanın yaş ortalaması 67.14 ± 8.28 yıl olup kontrol grubunu oluşturan 23 hastanın yaş ortalaması 67.61 ± 10.47 yıl idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve vucut kitle indeksi değerleri açısından anlamlı fark yoktu.

Diabetik hasta grubunda 8.96 ng/ml olan serum adiponektin düzeyi kontrol grubunda saptanan 10.09 ng/ml düzeyine göre düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı

değil idi ($p=0.176$). Aynı şekilde hümör aköz APN düzeyleri arasında da anlamlı fark saptanmadı. ($p=0.868$) (Hasta grubunda 0.22 ng/ml, kontrol grubunda 0.15 ng/ml)

Diabetik hastalar retinopati olanlar ve olmayanlar olarak değerlendirildiğinde retinopatisi olmayan grupta serum adiponektin düzeyi (16.56 ng/ml) retinopati olan gruba göre (6.727ng/ml) yüksek olarak bulundu ($p<0.05$). Hümör aközde ise retinopatili grup (0.23ng/ml) ile olmayan grup (0.20 ng/ml) arasında anlamlı fark yoktu. ($p>0.05$).

Serum ve hümör aköz adiponektin düzeyleri ile yaş, cinsiyet, HbA1c ve açlık kan şekeri düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

SONUÇ: Literatürde mevcut olan sınırlı sayıdaki çalışmanın göstermiş olduğu şekilde çalışmamızda diabetik retinopati gelişimi düşük adiponektin düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Diabetik hastalarda retinopati gelişimi ve progresyonunda etkili faktörlerden biri serum adiponektin düzeyindeki düşüklük olabilir. Ancak adiponektinin göziçi düzeylerinin retinopati patogenezi ile ilişkisi gösterilememiştir. Bu bulgular ışığında diabette serum adiponektin düzeyinin retinopatiyi öngörmekte bir parametre olarak kullanılabilceğini düşünmekteyiz. Ancak bu çalışma özellikle diabetik retinopatinin lokal tedavisinde adiponektinin hedef molekül olarak kullanımının şu an için düşük bir ihtimal olduğunu göstermiştir.

ABSTRACT

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder that results from the insufficiency of insulin secretion or reduced biological effect of insulin or both of them which causes hyperglycemia. It causes complications by effecting heart, kidney, vascular and system in chronic term. It is responsible for diabetic retinopathy as well as other ocular pathologies. It has been shown that fat tissue takes place in the etiology of diabetes as an active endocrine organ moreover its being an energy reservoir. The relation between progression and complications of diabetes mellitus and adiponectin - one of the hormones secreted from fat tissue which is composed of metabolically active cells - is under investigation.

Purpose

It is aimed to determine the intraocular and serum levels of adiponectin in the patients with type 2 diabetes mellitus and search the possible effects on diabetic retinopathy.

Patients and Method

This study included 22 patients with the diagnosis of type 2 DM those were planned cataract surgery due to low vision and 23 patients also planned cataract surgery with the same indication as control group. Humour aqueous samples which were obtained during cataract surgery and serum samples were collected and stored in suitable environment and the adiponectin levels were detected with ELISA.

Results

The mean age of the 22 patients with type 2 DM was 67.14 ± 8.28 and the mean age of 23 patients of control group was 67.61 ± 10.47 years. There were no difference between the patients and the control group in view of age, sex and body mass index.

Although serum adiponectin levels in diabetic patient group (8.96 ng/ml) is found to be lower than the control group (10.09 ng/ml) this difference were not statically significant ($p=0.176$). There was also no significant difference between the humour aqueous APN levels. ($p=0.868$)(Diabetic patient group 0.22 ng/ml, control group 0.15 ng/ml).

When the diabetic patients were assessed as individuals with or without retinopathy, serum adiponectin level of the group without retinopathy (16.56 ng/ml) is lower than the group with retinopathy (6.727 ng/ml) ($p<0.05$). But there were no significant difference in the humour aqueous between the groups of with and without retinopathy (0.23 ng/ml and 0.20 ng/ml) ($p>0.05$).

We didn't determine a correlation between the serum and humour aqueus adiponectin levels and age, sex, HbA1c, fasting blood glucose.

Conclusion

Our study showed a relation between diabetic retinopathy development and low adiponectin levels as indicated by the limited studies in the literature. Decreased levels of serum adiponectin may be an important factor in the development and progression of retinopathy in diabetic patients. However relation of intraocular adiponectin levels and retinopathy pathogenesis were not demonstrated. In the view of these findings we propose that adiponectin levels could be used as an parameter to predict the retinopathy. Nevertheless this study showed that the possibility of adiponectin as a target molecule in local management of diabetic retinopathy has been reduced for the moment.

İÇİNDEKİLER

Onay Sayfası.....	2
Teşekkür.....	3
Özet.....	4-5
Abstract.....	6-7
İçindekiler.....	8-9
Kısaltmalar.....	10-11
Şekiller.....	12
Tablolar.....	13
1.Giriş.....	14-16
2.Genel Bilgiler.....	17-24
2.1. Diabetes Mellitus.....	17
2.1.1. Tanı.....	17-18
2.1.2. Sınıflama.....	19
2.1.3. Tip 1 Diabetes Mellitus.....	20
2.1.4 Tip 2 Diabetes Mellitus.....	21-22
2.1.5 Klinik Bulgular.....	22
2.1.4.1 Tip 2 DM ve insulin direnci.....	22-24
3.Adipostokinler.....	24-28
3.1 Adiponektin.....	26-28
4.Diabetik Retinopati.....	29-41
4.1.1.Diabetik Retinopati Patogenezi.....	29
1.Non enzimatik glikolizasyon.....	29-31

2.Oksidatif stres.....	31
3.Sorbitol yolu.....	31-32
4.1.2.Diabetik Retinopatide Histopatolojik Değişimler.....	32-36
4.1.2.1.Nonproliferatif Evre.....	32-35
4.1.2.2.Preproliferatif Evre.....	35
4.1.2.3.Diabetik Makülopati.....	36
4.1.3.Diabetik Retinopati Tedavisi.....	37-41
5.Gereç ve Yöntem.....	42-43
5.1.Fundus Flöresein Anjiyografi.....	42-43
5.2.Fakoemülsifikasyon İle Katarakt Cerrahisi.....	43
5.3.Adiponektin Düzeyi Tespit Yöntemi.....	43
6.İstatistiksel Analiz.....	44
7.Bulgular.....	45-49
7.1.Demografik Veriler.....	45
7.2.Serum ve Hümör Aközdeki Adiponektin Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	45
7.3.Diabetik Retinopatinin Ciddiyetine Göre Alt Gruplarda Serum ve Hümör Aközde APN Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	47-48
7.4.Diğer Parametreler.....	49
8.Tartışma.....	50-53
9.Kaynaklar.....	54-64

KISALTMALAR

APN : Adiponektin

ADA : Amerikan Diyabet Birliği

AMPK : Aktive Protein Kinaz

ASP : Asilasyon Stimüle Edici Protein

AGE : İleri Glikolizasyon

CSME : Klinik Anlamı Olan Maküla Ödemi

DM : Diabetes Mellitus

DR: Diabetik Retinopati

ETDRS : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

FDA : ABD Gıda ve İlaç Dairesi

G6Paz : Glikoz-6-Fosfataz

HMW : Yüksek Moleküler Ağırlıklı Oligomer

HbA1c : Glikozile Hemoglobin

IGF-1 : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

İLM : İç Limitan Membran

IL-6 : İnterlökin-6

İRMA : İntaretinal Mikrovasküler Anomali

LMW : Düşük Moleküler Ağırlıklı Trimer

MMW : Orta Moleküler Ağırlıklı Hekzamer

NEG : Non Enzimatik Glikolizasyon

NIH : Diyabet Veri Grubu

NPDR : Noproliferatif Diabetik Retinopati

NV : Neovaskülarizasyon

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

PAI : Plazminojen Aktivatör İnhibitör

PDR : Proliferatif Diabetik Retinopati

PEPCK : Gen Ekspresyonu ve Fosfoenolpirüvat Karboksikinaz

PKC : Protein kinaz-C

RBP – 4 : Retinol Bağlayıcı Protein – 4

RBX : Riboksitaurin

RPE : Retinal Pigment Epiteli

TA : Triamsinolon Asetonid

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör- α

TGF- α : Transforming Büyüme Faktörü- α

TURDEP : Türkiye Diabet Epidemiyolojisi Projesi

WHO : Dünya Sağlık rgt

VEGF : Vasküler Endotelial Büyüme Faktörleri

ŞEKİLLER VE RESİMLER

	Sayfa
Şekil 1 Adiponektinin insülin duyarlılığı ve ateroskleroz üzerine etkisi.....	28
Şekil 2 Mikroanjiopati gelişiminde biyokimyasal mekanizmaların rolü.....	32
Şekil 3 Diabetik hastalarda ve kontrol grubunda serum adiponektin düzeyleri.....	46
Şekil 4 Diabetik hasta grubunda ve kontrol grubunda hümör aközdeki adiponektin düzeyleri.....	47

TABLULAR

Sayfa

Tablo 1	Diabetes Mellitus'un tanı kriterleri.....	17-18
Tablo 2	Glukoz Toleransının sınıflaması	18
Tablo 3	İnsülin duyarlılığını azaltan faktörler.....	21
Tablo 4	Beyaz yağ dokusu tarafından üretilen ve salgılanan protein ve protein olmayan faktörler.....	25-26
Tablo 5	Diabetik retinopatinin sınıflaması.....	37
Tablo 6	Diabetik hasta grubu ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı.....	45
Tablo 7	Diabetik ve kontrol gruplarında serum ve aköz hümorede APN düzeylerinin karşılaştırılması	46
Tablo 8	Diabetik retinopatisi olan ve olmayan Tip 2 DM'li hastalarda serum ve hümorede aközde APN düzeyleri.....	48
Tablo 9	Tip 2 DM'li hasta grubunda retinopati dereceleri ile serum ve hümorede aköz APN düzeylerinin karşılaştırılması.....	48

1. GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM), endojen insülinin olmayışı veya etkisinin azalmasına bağlı olarak gelişen hiperglisemiyle karakterize sistemik bir hastalıktır. Beta hücre yetersizliğine bağlı insülin salgısında bozulma ve hedef dokularda insülin direnci sonucu ortaya çıkan Tip 2 DM sıklığı dünyada giderek artmaktadır. Hastalık ilk yıllarında genellikle asemptomatik olduğundan bilinen diabetlilerin bilinmeyen diabetlilere oranı 2/1 dir.(1) Türkiye’de yapılan Türkiye Diabet Epidemiyolojisi Projesi (TURDEP) çalışmasında 20 yaş üstü DM sıklığı % 7.2 olarak bulunmuştur.

Heterojen bir hastalık olan Tip 2 DM patogenezinin beta hücre fonksiyon bozukluğu ve insülin direnci sorumlu tutulmaktadır. Tip 2 DM’nin ortaya çıkışında insülin eksikliği ile seyreden beta hücre fonksiyon bozukluğundan (2) veya insülin direncinden (3,4) hangisinin primer olarak sorumlu olduğu ise güncel bir tartışma konusudur. Bunun yanında beta hücre fonksiyon bozukluğu ve insülin direnci arasında karşılıklı bir etkileşimin olduğu ve her ikisinin de patogeneizde birlikte rol aldığı da ileri sürülmektedir (5). Ayrıca yapılan prospektif kohort çalışmalar kadınların % 61’inde aşırı kilo ve obesitenin tip 2 DM gelişiminde etken olabileceğini ve vücut kitle indeksindeki yavaş yükelişin tip 2 DM riskini arttırdığını göstermiştir.(6) .

İnsülin direnci, normal konsantrasyonlarındaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması, başka bir anlatımla glukoz kullanımını uyarma etkisinin azalmasıdır. İnsülin direnci primer olabileceği gibi başlangıçta azalmış insülin salgılanmasına sekonder olarak gelişen bir hiperinsülinemiye bağlı da olabilir.

İnsülin direnci ile birlikte olsun veya olmasın, eğer mutlak bir insülin eksikliği varsa Tip 2 DM kaçınılmazdır. İnsülin direnci arttığında pankreas beta hücreleri tarafından insülin sekresyonu artar fakat bu adaptasyon mekanizması DM hastalarında yeterli değildir.

Adiponektin(APN) beyaz yağ dokusundan salgılanan bir stokindir ve Adiponektin yağ hücresinden salgılanan diğer hormonların aksine insülin direncini azaltır. APN verildiğinde insülin direncinde, lipid düzeyinde ve ateroskleroz progresyonunda azalma olur (7-9). Sağlıklı bir kişide glukoz tolerans bozukluğu veya diyabet geliştiğinde APN düzeylerinde düşme olur. Bu düşüş diyabet gelişme riski açısından artmış risk yönünde tahmine yarayabilir. (10).

Son 20 yıl içinde hücre kültür çalışmaları ve mikroanaliz yöntemleri ile yağ hücresi fonksiyonlarının moleküler mekanizmaları yavaş yavaş aydınlatılmıştır.(11). Yağ hücresi ve dokusu pasif enerji deposu ve aktif metabolik bir endokrin organ olarak görev yapar. Yağ hücresine hormonlar ve sitokinler aracılığı ile endokrin, parakrin ve otokrin sinyaller gelir. Yağ hücresinde bu sinyaller ile trigliserit depolama veya depolanmış olan yağın yağ asidi şeklinde kana verilmesi sağlanır ve hücreden hormonlar, bir kısım büyüme faktörleri ve sitokinler salgılanır (13,14). Yağ dokusundan üretilen sitokinler (adipositokinler) arasındaki dengenin korunması glikoz ve lipid metabolizmalarının homeostazı açısından önemli rol oynamaktadır. Yağ hücresinden adiponektin, apelin, leptin, rezistin, visfatin, tümör nekrozis faktör- α (TNF α), adiposin, interlökin-6 (IL-6), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), transforming büyüme faktörü α (TGF α), anjiyotensinojen, asilasyon stimüle edici protein (ASP), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), prostaglandin gibi çok sayıda madde salgılanmaktadır.

Yağ dokusu kökenli bir stokin olan APN, esas olarak farklılaşmış adipositlerde üretilip dolaşıma verilir. İnsan adiponektin geni kromozom 3q27'de olup bu alan metabolik sendrom ve tip 2 diyabetle ilişkili bulunmuştur(82) . Sağlıklı insanlarda serum adiponektin düzeyi normal şartlarda 5 – 30 $\mu\text{g/ml}$ aralığındadır (16,17) ve total plazma proteinlerinin % 0,01'i kadardır (18).

Düşük serum Adiponektin düzeyi ile artmış serum leptin ve TNF-alfa gibi adipositokin seviyeleri diyabette artmış risk ile ilişkilendirilebilir ve tahminen bu ilişki sadece insülin duyarlılığı üzerine olan etkileri ile değil aynı zamanda beta hücrelerinin azalmasına yol açan pankreastaki etkileriyle de ilişkilidir (6,83,84).

DM, birçok organ ve sistemle beraber gözü de etkilemektedir. Gözde özellikle retinal kapillerlerin, venüllerin ve arteriollerin tutulduğu spesifik bir mikroangiopati olarak karşımıza

çıkmakta ve 20-65 yaşları arasındaki bireylerde ortaya çıkan yasal körlüklerin en önemli sebebinin oluşturmaktadır (19,20). 20 yıl kadar süren hastalıktan sonra Tip 1 DM'li olguların hemen hepsinde, Tip 2 DM'li olgularının ise % 60'dan fazlasında retinopati gelişir. Tip 2 DM'de hastalığın ilk 5 yılında retinopati nadirdir. Fakat 10 yıl geçtikten sonra hastaların % 60'ında retinopati saptanmaktadır. Retina veya optik sinir üzerinde yeni damarların oluşumuyla karakterize olan Proliferatif diabetik retinopati (PDR), 20 yıl hastalık süresinden sonra Tip 1 DM olguların %40-50'sinde gözlenmektedir. 40 yılın sonuna kadar da PDR insidansı % 60'ı bulmaktadır. Çok genç yaşta başlayan Tip 1 DM ta püberte sonuna kadar önemli göz hasarı gözlenmez. Tip 2 DM olgularının % 20'sinde, hasta ilk diabet tanısı konduğu sırada retinopati mevcuttur. Hastalık süresince retinopati gözlenen olguların toplam oranı ise Tip 1 DM'de olduğundan daha düşüktür (% 60-80). Olguların ancak % 10-20'inde PDR gelişir (21).

Bilinen adipostokinler arasında gerek diabetin, gerekse diabetik retinopatinin patogenezinin ve öngörülebilirliğinin anlaşılmasında bir parametre olarak araştırılan adiponektinin, göz içi düzeylerinin çalışılması ile bu araştırmalara katkıda bulunması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

DM, yaşam boyu izlem ve tedavi gerektiren, komplikasyonları nedeniyle hastanın yaşam kalitesini oldukça azaltan kronik bir metabolik hastalıktır (23). Hedef dokularda insülin eksikliği veya etkisindeki anormallikler karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açmaktadır (23).

Diabetes Mellitus klinik olarak polidipsi, poliüri, polifaji, kilo kaybı gibi belirtiler ile seyreder ve retinopati, nöropati, nefropati gibi spesifik komplikasyonları bulunmaktadır.

2.1.1.Tanı ;

Diabet tanı kriterleri 1997 yılında Amerikan Diyabet Birliği(ADA) tarafından yeniden düzenlenmiş ve ardından Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından kabul edilmiştir (Tablo 1) (22).

Amerikan Diabet Birliğine (ADA) göre Diabetes Mellitus'un en basit tanısı açlık kan şekerinin venöz plazmada en az iki ardışık ölçümde 126 mg/dl veya daha yüksek olması ile konur. Günün herhangi bir saatinde açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın randomize venöz plazmadaki glukoz düzeyinin 200 mg/dl'in üzerinde olması ve polidipsi, poliüri, polifaji, zayıflama gibi diabetik semptomların oluşu ile de tanı konulabilir.

Tablo 1. Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri (ADA)

1- Diabet semptomları ve ≥ 200 mg/dl randomize plazma glukoz düzeyi:

- Günün herhangi bir saatinde öğüne bakılmaksızın ölçülen plazma glukoz değeri.
- Poliüri, polidipsi, polifaji, açıklanamayan ağırlık kaybı

2- Açlık plazma glukoz düzeyi ≥ 126 mg/dl;

- En az 8 saatlik açlık sonrası.

3- Oral glukoz tolerans testinde :

- 2. saat plazma glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dl

Açlık plazma glukoz düzeyi 110 mg/dl altında olan ve diabet açısından yüksek risk taşıyan bireylerde unutulmaması gereken önemli bir konuda belirli aralıklarla oral glukoz tolerans testinin (OGTT) yapılarak bozulmuş glukoz toleransı veya diabetin atlanılmamasıdır (24).

Açlık kan glukoz düzeyi tek başına tanı kriterlerini karşılıyorsa OGTT'ye gerek yoktur. Bozulmuş glukoz toleransı tanısı varsa OGTT gerekir. Amerikan Diabet Birliği, açlık plazma glukoz düzeyi 110 mg/dl ile 126 mg/dl arasındaki değerler için bozulmuş açlık glukozu adını verdiği yeni bir tanımlama önermiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Glukoz Toleransının sınıflaması (ADA 1997)

1. Açlık Plazma Glukozu

- Normal < 110 mg/dl
- Bozulmuş açlık glukozu (IFG) ≥ 110 mg/dl ve < 126 mg/dl
- Diabet ≥ 126 mg/dl

2. OGTT sırasında 2. saat plazma glukozu

- Normal < 140 mg/dl
- Bozulmuş açlık glukozu ≥ 140 mg/dl ve < 200 mg/dl
- Diabet ≥ 200 mg/dl

2.1.2 Sınıflama :

Diabet, geçmişte tarihsel olarak semptomların başladığı hasta yaşına göre (juvenil veya ileri yaş) sınıflanırken 1979'da NIH(Diabet Veri Grubu) diabetin ; İnsüline bağımlı olan ve olmayan olarak iki ana grupta sınıflandırılmasını önermiştir. Ancak bu sınıflamanın da yetersiz görülmesi üzerine 1997 de diabetologlardan oluşan bir komite, diabet sınıflamasında Amerikan Diabet Derneği ve Dünya Sağlık Teşkilatının da onayladığı bazı değişiklikler önermiştir.

Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflandırılması (25-27)

I- Tip 1 Diabetes Mellitus

- A- İmmünolojik
- B- İdiyopatik

II- Tip 2 Diabetes Mellitus

Belirgin insülin direncine eşlik eden relatifinsülin yetersizliğinden, belirgin sekresyon defektine eşlik eden insülin direncine kadar değişen bir yelpaze

III- Diğer Spesifik Tipler

- A- β Hücre fonksiyonunda genetik bozukluk
- B- İnsülin etkisinde genetik bozukluk
- C- Egzokrin pankreas hastalıkları
- D- Endokrinopati
- E- İlaç ya da kimyasallara bağlı
- F- Enfeksiyonlar
- G- İmmün diabetin nadir formları
- H- Diabetle bazen birlikteliği olan genetik sendromlar

IV- Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

2.1.3. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 Diabetin % 90 'ından fazlası otoimmüniteye bağılyken % 10' undan azı idiopatik olarak ortaya çıkar. Dolaşımdaki insülinin tamamen yok olduğu, plazma glukagonunun arttığı ve pankreatik β hücrelerinin tüm insülinojenik uyarılara cevapsız kaldığı katabolik bir hastalıktır. Her yaşta görülebileceği gibi okul öncesi çocuklarda ve püberte döneminde pik insidansa ulaşır.

Etyolojisi ve doğal seyri tam olarak bilinmemekle birlikte, tip 1 diabetin ortaya çıkmasında genetik ve çevresel faktörlerin ortak etkisi olduğu bilinmektedir. Etiyolojisinde HLA genetiği büyük rol oynasa da diğer genlerinde etkisi vardır ve kalıtsal geçiş şekli henüz aydınlanmamıştır. Çevresel faktörler (virüsler, toksinler veya bazı besinler) genetik zeminde beta hücrelerinin hasarını ve diabetin ortaya çıkmasını başlatır veya süreci tetikler (28). Dyabet için yatkınlık yaratan HLA ve insülin gen loküsleri için sırasıyla IDDM1 ve IDDM2 şeklinde iki terim kullanılması önerilmiştir. Daha zayıfda olsa tip 1 diabetle ilişkili olduğu saptanan 16 farklı gen bölgesi üzerindeki çalışmalar devam etmektedir.

Klinik semptomlar, sağlam beta hücre oranı % 20 civarına indikten sonra başlar. Başlangıçta polidipsi, poliüri, kilo kaybı yakınmaları, bitkinlik veya ketoasidoz ilk bulgu olabilir.

Hastalığın tanısı ilk konulduğunda kronik komplikasyonlar yoktur. Başlangıçta insülinle tedavisi sonrası hiperglisemi, metabolik asidoz ve ketozun düzeltilmesiyle 1 yıl veya daha fazla insüline gereksinim olmayan dönem oluşur. Fakat ilerleyen dönemlerde beta hücre rezervi giderek azalır ve klinik başlangıçtan 10 yıl sonra beta hücre harabiyeti tamamlanır (29).

2.1.4. Tip 2 Diabetes Mellitus

Daha önceden insüline bağımlı olmayan diabet olarak isimlendirilen tip 2 diabet hastalarında; insülin direnci mevcut olup, insülinin tam yokluğundan ziyade, relatif eksikliği söz konusudur. ABD ' deki diabet hastalarının % 80-90' ı tip 2 diabetlidir. Bunlar genellikle 40 yaş üstü obez kişilerdir. Genellikle insüline ihtiyaç duymazlarken zamanla insülin salgılama kapasiteleri bozulur ve insülin replasmanına ihtiyaç gösterirler. Ketozis tablosu nadiren altta yatan ciddi bir enfeksiyon veya travmatik bir stres söz konusu olduğunda gözlenebilir.

Etyoloji kesin olarak bilinmemekle birlikte kilo artışına bağlı olarak ortaya çıkan insüline karşı doku duyarsızlığı tanımlanmış ve bu birçok nedenle ilişkilendirilmiştir.

Tablo 3.İnsülin duyarlılığını azaltan faktörler

1. Prereseptör inhibitörler

- İnsülin antikoları

2. Reseptör inhibitörleri

- İnsülin reseptör otoantikoları
- Hiperinsülinizm tarafından reseptörlerin down regülasyonu

3. Postreseptör etkiler

- Hedef organların zayıf cevabı: obezite, karaciğer hastalığı, kas inaktivitesi
- Hormonal fazlalık: Glukokortikoidler, büyüme hormonu, progesteron, tiroksin, katekolaminler, insan koryonik somatomammotropini.

Etyolojide, ileri yaşında rolü vardır. Tip 2 diabette, pankreatik β hücresinin glukoza insülin yanıtı bozulmuştur ve bu durum ilerleyen yaşla birlikte adacık hücrelerinde amiloid birikimi ile β hücrelerinin kaybına yol açarak hiperglisemiyi giderek şiddetlendirebilir. Hem doku direnci hemde β hücre cevabındaki anormallik, hiperglisemi ile daha da kötüleşebilir.

Hipergliseminin tedavisi ile insülin rezistansında ve glukoz ile uyarılan insülin salınımında düzelme görülür.

Tip 2 Diabet tanısının konulması uzun yıllar alır, çünkü hiperglisemi yavaş gelişir ve genellikle asemptomatiktir. Hafif durumlarda dahi makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyon riski artmıştır.

Hastalarda artmış bir genetik yatkınlık söz konusu olmakla birlikte, tip 2 diabetin genetiği komplekstir ve yeterince aydınlatılamamıştır. Bunun sebebi hastalığın heterojen tabiatı, insülinin etkinliği ve glisemik kontrolü değiştirilebilen kazanılmış çevresel faktörlerdir.

2.1.5 Klinik Bulgular

Susuzluk, poliüri, tekrarlayan görme bulanıklıkları, pareteziler, halsizlik, bitkinlik, hiperglisemi ve osmotik diürece bağlı klasik semptomlar olup her iki diyabet tipi için ortaktır. Ancak tip 2 diabette hastaların büyük çoğunluğu sessiz başlangıçlı ve asemptomatiktir.

Diabet değerlendirmesinde bazal ve glukoz yükleme sonrası plazma glukoz düzeyleri en önemli verilerdir. Glikozile hemoglobin(HbA1c) tedavi etkinliğinin değerlendirmesi amacıyla kullanılır.

Tip 2 Diabetes Mellitus 4 büyük metabolik anormallikle karakterizedir: obezite, bozulmuş insülin etkisi, insülin salgılanma bozukluğu ve artmış hepatik glukoz çıkışı (30).

2.1.4.1 Tip 2 Diabetes Mellitus ve İnsülin Direnci

İnsülin direnci, tip 2 diyabet patogenezinde anahtar bir parametredir (31). İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması, glukoz kullanımını uyarma etkisinin azalmasıdır. İn vivo ortamda, plazma insülini belirli kan şekeri düzeyine göre bulunması gereken konsantrasyonun çok üzerinde (hiperinsülinemi) ise insülin direncinden bahsedilir. Metabolik açıdan ise insülin direnci, insülinin hücre düzeyindeki

metabolik olaylara etkisinin veya insüline karşı hücre düzeyindeki normaldeki duyarlılığın azalması olarak ifade edilebilir. Klinik açıdan insülin direnci, kişinin günlük metabolik faaliyetlerini optimal düzeyde sürdürebilmesi için pankreas adacık sisteminin salgılamak zorunda olduğu insülin miktarını aşan düzeyde insülin üretiminin olduğu durum olarak ifade edilebilir (32).

Normalde insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak bu dokularda glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glukoz supresyonu bozular. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile olan glukoz kullanımı azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilir.

Diabet açısından genetik yüklülük ve de şişmanlık gibi yüksek risk grubunda olan bireylerde periferik insülin direncini aşmak için pankreas beta hücreleri üzerinde oluşan aşırı yük zamanla beta hücrelerinde bitkinliğe ve insülin salgısında azalmaya neden olur ve sonuçta glukoz intoleransı ve sonrasında kompensasyon mekanizmasının giderek bozulmasıyla klinik diabet dönemi ortaya çıkar.

İnsülinin glukoz metabolizması üzerinde etki gösterebilmesi için öncelikle hedef dokularda reseptörlerine bağlanması gerekir. Bağlanmadan sonra reseptörlerdeki tirozin kinaz aktive olur ve bu esnada oluşan ikinci haberciler fosforilasyon – defosforilasyon olaylarını başlatarak hücre içi glukoz metabolizmasının uyarılmasına yol açar. İnsülin direnci hücrel olarak prereseptör, reseptör ve postreseptör olmak üzere üç yerde görülür. İnsülin direncinin oluşmasında reseptör özellikle post reseptör düzeyindeki defektler daha önemli olup prereseptör düzeyindeki defektler daha az rol oynar (Tablo 3).

Tip 2 diabetin oluşumunda diğer bir anomali ise insülin salgılanmasındaki bozukluktur. Pankreasın beta hücrelerinin fonksiyonunda çeşitli faktörlere bağlı olarak ortaya çıkan bu tablo diabet gelişimini tetiklemektedir.

Tip 2 diabetin sebepleri içerisinde karaciğerde glukoz üretim artışının primer bozukluk olduğunu gösteren bulgular azdır. Asıl nedeni ise insülin eksikliği ve/veya insülin direnci oluşturur.

Fakat tip 2 DM'nin ortaya çıkışında insülin eksikliği ile seyreden beta hücre fonksiyon bozukluğundan (33) veya insülin direncinden (34,35) hangisinin primer olarak sorumlu olduğu güncel bir tartışma konusudur.

Tedavide oral antidiyabetikler ve gerektiğinde insülin replasmanı ile hastanın yaşam kalitesinin artırılması ve kronik komplikasyonların önlenmesi amaçtır.

3.ADİPOSTOKİNLER

Adiposit kökenli tokluk faktörü olan leptinin keşfedilmesi, adipoz dokunun aktif bir endokrin organ olarak gittikçe daha çok tanınmasını sağlamıştır (37,38). Yağ dokusu fizyolojik olarak aktif, sitokinler ile benzer özellikleri taşıyan ve bundan dolayı “adipositokin” olarak adlandırılan çok sayıda peptid salgılar (Tablo 4)(29). Bu maddelerin vücut dengesinde, immün cevapta, kan dolaşımında ve steroid metabolizmasında rol oynadığı bilinmektedir. Bilinen adipositokinler arasında leptin, tümör nekrozis faktör- α , interlökin-6, plazminojen aktivatör inhibitör (PAI)-1, adipsin, rezistin ve adiponektin yer almaktadır. Son zamanlarda visseral adipoz doku tarafından üretilen visfatin ve retinol binding protein – 4 (RBP – 4) bu gruba dahil olmuştur (40).

Bu salgı ürünleri obezitede tip 2 diabet patogenezinin belirlenmesinde önemli faktörler olarak görev yaparlar.

Tablo 4. Beyaz yağ dokusu tarafından üretilen ve salgılanan protein ve protein olmayan faktörler (41)

SALGI ÜRÜNLERİ	BİYOLOJİK ETKİLERİ
Leptin	Vücudun enerji stokları hakkında santral sinir sistemini bilgilendirir
Adiponektin	İnsüline duyarlılığı artırır, antiinflamatuardır ve ateroskleroz progresyonunu hafifletir
Rezistin	İnsülin rezistansını artırır
TNF - α	Lipolitik aktivite gösterir, enerji harcamını artırır ve insülin duyarlılığını azaltır
İnterlökin – 6	Proinflamatuar, lipolitik etkiye sahiptir ve insülin duyarlılığını azaltır
Adipsin	Alternatif kompleman metabolik yollarını aktive eder
Asilasyon Stimulating Protein	Beyaz yağ dokusunda triaçilgliserol sentezini stimüle eder
Anjitensojen	Anjiotensin - II' nin prekürsörüdür, arteriyel kan basıncının düzenlenmesini sağlar.
Plazminojen Aktivasyon İnhibitör - 1 (PAI1)	Plazminojen aktivasyonunu durdurur, fibrinolizi bloke eder
Visfatin	Öncelikli olarak visseral yağ dokusundan üretilerek insülinin etkilerini taklit eder
Doku Faktörü	Koagülasyon kaskadını başlatır
VEGF	Beyaz adipoz dokuda vasküler proliferasyonu stimüle eder
Apelin	Biyolojik etkisi açık değil ancak enerji depolanması üzerinde kontrol özelliği vardır.
Monobutirin*	Vazodilatör ve yeniden vasküler yapılanmaya indükleyici etki eder
Transforming Growth Factor – β	β Preadiposit proliferasyonu ve farklılaşması, adiposit apoptozu gibi prosesleri düzenler
Insulin Like GrowthFactor 1	Yağ hücrelerinin proliferasyonu ve farklılaşmasının uyarır
HGF (Hepatocyte growth factor)	Yağ hücrelerinin proliferasyonu ve farklılaşmasının uyarır

MIF (Macrophage migration inhibitory factor)	Parakrin etki yoluyla immünite düzenleyici etki gösterir
LLP (Lipoprotein Lipaz)†	Lipoprotein triaçilgliserollerinde hidroliz etkili enzimatik aktivite gösterir
CETP(Cholesterol ester transfer protein)†	Lipoproteinler arasında kolesterol esterlerini transfer eder
Apo - E †	Lipoproteinlerin protein komponenti
Prostaglandinler*	Birçok hücrel işlemi düzenlerler (kan pıhtılaşması, gastrik asit salgılanması vb)
Östrojenler*	Erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda östrojenin birincil kaynağıdır

* Protein olmayan salgı ürünleri † Hormonal etkileri olmayan proteinler

3.1 ADİPONEKTİN

İnsan adiponektini 1kb lik ADIPOQ geni tarafından kodlanır ve bu gen 3q27 kromozomu üzerinde lokalize olmuştur (15,42). 3q27 kromozomu tip 2 diabet ve metabolik sendrom açısından da duyarlılık taşıyan gen bölgesi olarak tanımlanmıştır (43,44). Serum adiponektin düzeyi normal şartlarda 5–30 µg/ml aralığındadır (16,17) ve total plazma proteinlerinin % 0,01'i kadardır (18). Plazma adiponektin düzeyleri erkeklerde kadınlardan daha düşüktür. İnsan plazmasında adiponektin kollojen kısmının aracılığıyla oluşturduğu 3 majör oligomerik form şeklinde bulunur (45): düşük moleküler ağırlıklı (LMW) trimer, orta moleküler ağırlıklı (MMW) heksamer ve yüksek moleküler ağırlıklı oligomer(4–6trimer)form (HMW) (46,47). Adiponektinin, bu multimerik formlar arasında rölatif dağılımı insülin sensitivitesiyle ilişkili olabilir (48,49).

Birkaç yıl önce adiponektinin AdipoR1 ve AdipoR2 olmak üzere iki farklı reseptör izoformu klonlanmıştır (51,52,53) ve her iki izoform da adipositler dahil birçok hücre tipinde eksprese edilir (54,55). İnsan dokuları içerisinde AdipoR1 öncelikle iskelet kasında, AdipoR2 ağırlıklı olarak karaciğerde eksprese edilir. Yapılan çalışmalar Adiponektin'in, her iki

reseptörün bağlanmasıyla PPAR γ ve AMP – aktive protein kinaz (AMPK) aktivitesinde artışa sebep olduğunu göstermektedir (50). AdipoR2, çoğunlukla yağ asidi oksidasyonunu artırıp inflamasyon ve oksidatif stresi inhibe ederek enerji dağılımını uyararak PPAR α metabolik yolunun aktivasyonu ile bağlantılı iken, AdipoR1, AMPK metabolik yolunun aktivasyonu ile sıkı bir şekilde bağlantılı olup artmış yağ asidi oksidasyonu ile birlikte hepatik glukoz üretiminin inhibisyonunu düzenler (56).

Son yıllarda kardiyomiyositlerde de adiponektin reseptörleri bulunmuş ve adiponektin tedavisinin kardiyomiyositlerde glukoz ve yağ asidi alımını önemli derecede artırdığı belirtilmiştir. (88). Adiponektin eksikliği insülin direnci, glukoz metabolizması bozukluğu ve daha sonraki kalp yetmezliğinin şiddeti ile ilişkilidir. Aynı zamanda adiponektinin globular kısmı ile tedavi, kalpte yağ asidi oksidasyonunu, AMPK aktivasyonundan bağımsız olarak, önemli derecede artırır.

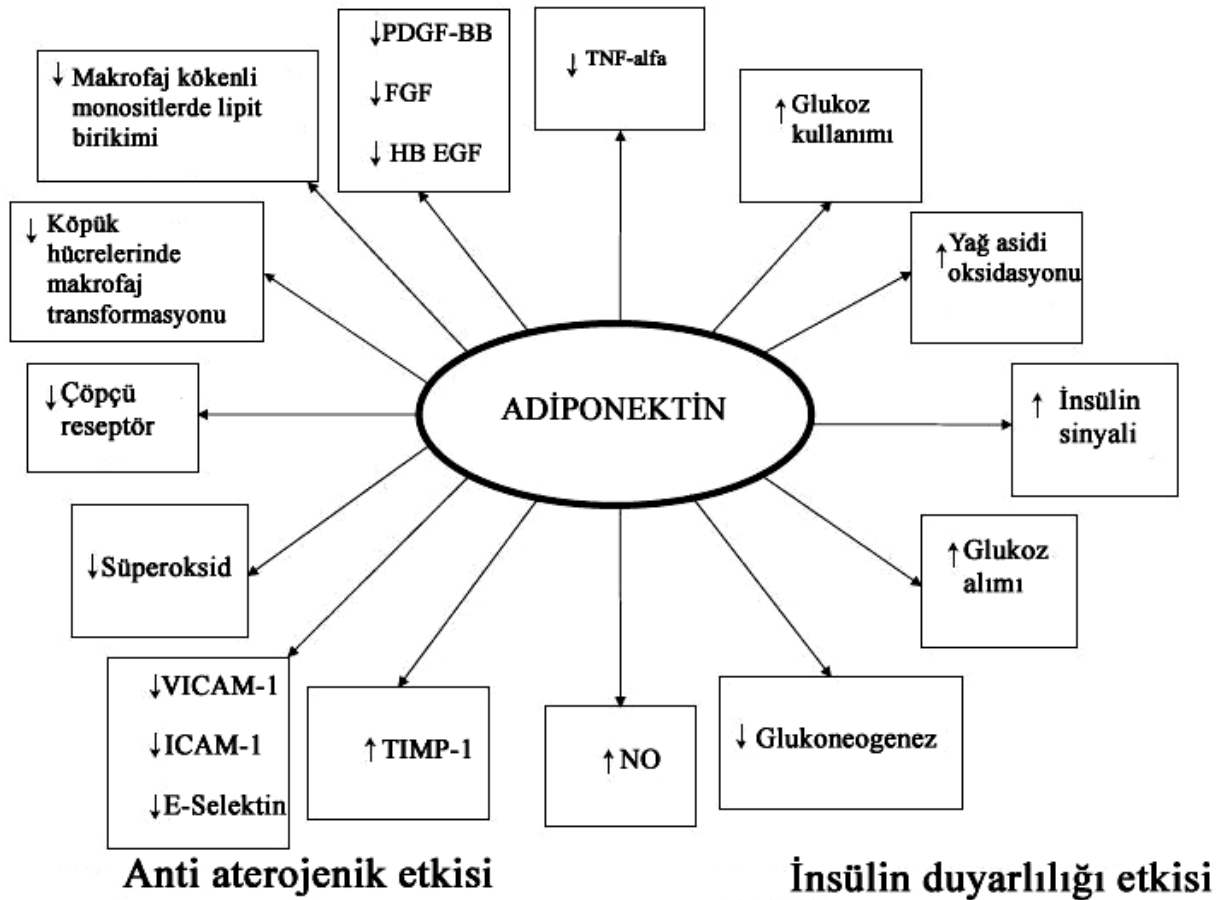
Adiponektin reseptörü AdipoR2'nin eksprese edildiği karaciğer, adiponektinin hedef organlarından birisidir (50). Birçok çalışma adiponektinin hepatik karbonhidrat ve lipit metabolizmasını düzenlediğini göstermektedir. Uzun süreli adiponektin tedavisi karaciğerde insülin duyarlılığını artırır ve trigliserit içeriğini azaltır(91,92). Adiponektin, glikoz-6-fosfataz (G6Paz) gen ekspresyonu ve fosfoenolpirüvat karboksikinazın (PEPCK) aktivitesini azaltarak hepatik glikoz üretimini baskılar ve bu şekilde plazma glikoz düzeyini düşürür (57-59). Adiponektinin glukoneogenez üzerindeki baskılayıcı etkisinde AMPK fosforilasyonu aracılık eder. Karaciğerde PEPCK ve G6Paz gen ekspresyonu ve glukoz üretiminin inhibisyonu için AMPK aktivasyonu gereklidir(59). Adiponektinin, karaciğerde glikoliz, glikojen içeriği ve sentezi üzerinde etkisi yoktur (57,58).

Adiponektin düzeyleri açlık plazma insülin konsantrasyonu, açlık glukoz konsantrasyonu, glukoz tolerans testinin 2. saatindeki glukoz konsantrasyonu, sistolik ve diastolik kan basıncı, total ve LDL-kolesterol konsantrasyonları, trigliserit ve ürik asit

düzeyleriyle negatif, insülin duyarlılığı ve HDL- kolesterol düzeyiyle pozitif korelasyon gösterir (61,62). Düşük adiponektin düzeyleri obezite, tip 2 diabet, koroner kalp hastalığını predikte eder (63).

Adiponektinin zedelenmiş damarın tamiri sürecinde rol aldığı düşünülmektedir. Çünkü adiponektin vasküler intimada kollojen I, III ve V'e özgün olarak bağlanır, özellikle hasara uğramış damar duvarında birikir. Ayrıca adiponektin endotel hücrelerinde nitrik oksit üretimini artırır ve anjiyogenezi uyarır. Bu etkilerine aracılık eden ise insülin reseptörlerinin fosforilasyonunda artış, AMP'ye bağlı artan protein kinazların aktive oluşu ve nükleer faktör kappa B yolağının modülasyodur.

Sonuç olarak adiponektin yağ dokusunda üretilen antidiabetik, antiinflamatuvar ve anti aterojenik, antiapoptotik bir hormondur (Şekil 1) (64).



Şekil 1. Adiponektinin insülin duyarlılığı ve ateroskleroz üzerine etkisi (65)

4.DİABETİK RETİNOPATİ

Diabetin kronik komplikasyonlarından olan DR, retinadaki prekapiller arteriyoller, kapillerler ve venülleri etkileyen bir mikroanjiopatidir. DR, görülme sıklığı diabetin tipine ve başlangıç yaşına bağlı olarak değişmektedir. Tip 1 DM ' de başlangıç yaşı ilerledikçe DR gelişme hızı da artmakta iken Tip 2 DM'da yetmiş yaş üstünde retinopati gelişme olasılığı oldukça düşüktür (66). Hastalığın süresi, hipertansiyon, kan glukoz düzeyinin kötü kontrolü, böbrek hastalığı varlığı, gebelik, hiperlipidemi, glokom ve miyopi DR bulgularının ortaya çıkışını ve progresyonunu arttıran faktörlerdir (66).

4.1.1 Diabetik Retinopati Patogenezi;

DR'de hem mikrovasküler oklüzyona hemde sızıntıya bağlı değişiklikler görülmektedir. DR'de gözlenen patolojilerin ortaya çıkmasında rol oynayan biyokimyasal mekanizmalar üç temel başlık altında açıklanmaktadır (67).

1-Non enzimatik glikolizasyon

2-Oksidatif stres

3-Sorbitol yolu

1-Non enzimatik glikolizasyon (NEG)

Uzun süreli hiperglisemide glukoz, proteinlere kimyasal bakımdan nonenzimatik olarak yapışır ve bozulmaya dayanıklı bir takım maddelerin ortaya çıkmasına yol açar. Bunun en iyi örneği glikolize hemoglobindir. Ketamin ve amodori ürünleri adını verdiğimiz bu proteinler, bir dizi reaksiyona uğrayarak ileri glikolizasyon(AGE) ürünlerinin ortaya çıkmasına neden olur. Parçalanmaya dirençli AGE ürünleri ise bazal membranda albümin ve IgG birikimine ortam yaratırlar. Non enzimatik glikolizasyon hipergliseminin süresine ve şiddetine bağlı olarak gelişen yavaş bir reaksiyondur. Üç tip NEG reaksiyonu vardır

Tip 1 NEG reaksiyonu:

- A. Plazma proteinleri (CDL, Alb, Hb) glikolize olur.
- B. Glikolize CDL kollajen kompleksi gelişir.
- C. Proteoglikanlar glikolize olur.
- D. AGE ürünleri artar, bu da bazal membran kalınlaşmalarına yol açar.
- E. Vasküler hücrelerde sinyal iletimi bozulur.

Tip 2 NEG reaksiyonu:

- A. AGE ürünleri makrofajlara bağlanır.
- B. INF, K-1 ve diğer sitokinler salınır.
- C. Vasküler permeabilite bozulur.
- D. Endotelde koagülasyon artar.
- E. Bazal membranda albümin ve IgG birikir.

Tip 3 NEG reaksiyonu:

- A. DNA onarımı azalır.
- B. Mutasyon sıklığı artar
- C. Gen ekspresyonu değişikliğe uğrar.

NEG bir yandan parçalanmaya dayanıklı proteinlere öte yandan da glikoz otooksidasyonu ile birlikte serbest radikallerin oluşmasına yol açar. Serbest radikaller ise parçalanmaya dayanıklı protein oluşumunu artırırken aynı zamanda da vasküler duvarları oluşturan proteoglikanların yapısında değişime neden olur. Kapiller bazal membranda majör elemanlar heparin, sülfat, laminin ve fibronektindir. DM'de bu yapılar bozulur ve majör proteoglikanların yerini disakkarit molekülleri alır. Ayrıca doğal yapı maddesi olan tip 4 - kollajen yerini tip 2 ve tip 5 kollajene bırakır. Gerek parçalanmaya dayanıklı proteinler gerek disakkarit molekülleri kapiller bazal membranı kalınlaştırarak önce endotel hücre

fonksiyonlarında bozulmaya sonra endotel hücre tahribatına neden olur. Endotel hücre tahribatı ise proteoglikanların yapısındaki değişimi hızlandırır ve bir kısır döngü ortaya çıkar.

2-Oksidatif Stres

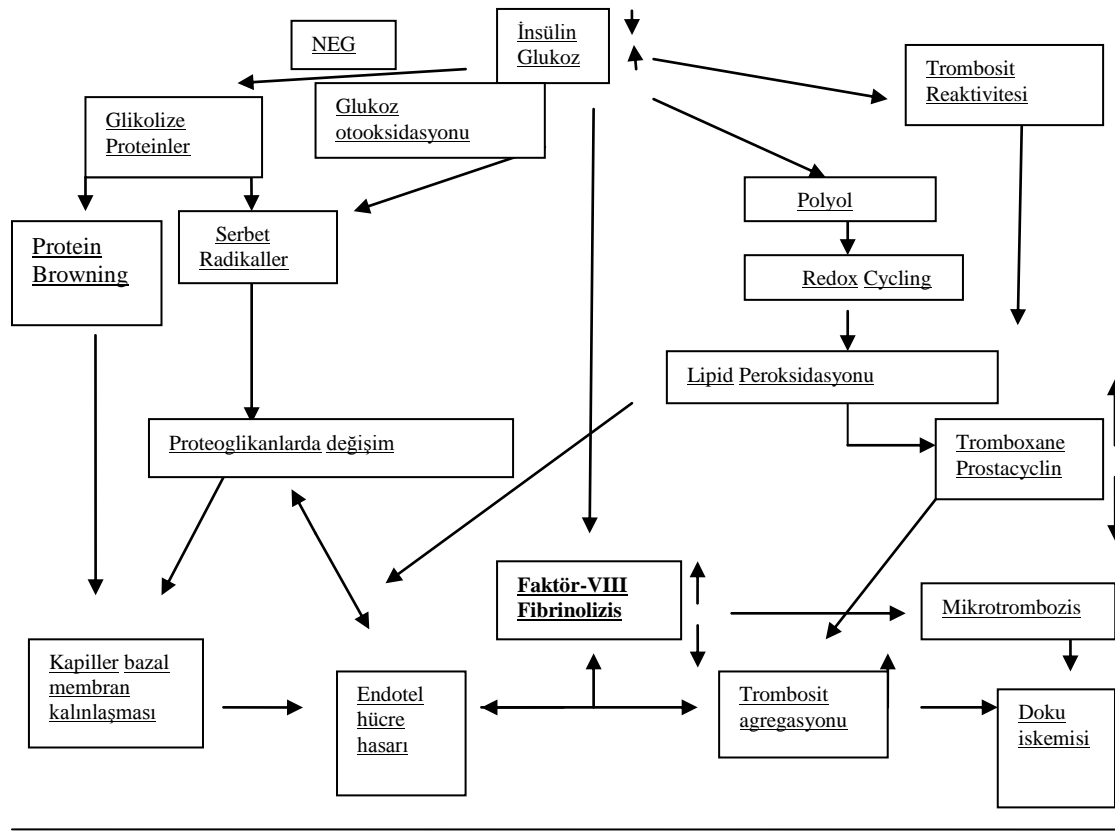
Oksidatif stres sonucu oluşan serbest radikaller, proteinlerin çapraz bağlantılarını etkileyerek farklı aminoasit kalıntılarının ortaya çıkmasına neden olur. Proteinlerin nonenzimatik glikolizasyonları artmış serbest radikal hassasiyetiyle birleşince protein davranışlarında farklılıklar oluşur. Bunlar sonuç olarak kanın şekilli elemanlarının aglütinasyon ve agregasyonlarında artış meydana getirerek mikrotromboz gelişimlerine yol açar. Serbest radikallerin hücrelerdeki zararlı etkileri; plazma lipoproteinleri, hücre membranı lipoproteinleri ve kollajen, laminin gibi proteinlerin oksidasyona uğramasıdır. Serbest radikal düzeyinde artma, antioksidanların kan ve doku düzeyinde ise düşme meydana gelir.

3-Sorbitol Yolu

Vücutta glukoz, aldoz redüktaz enzimi yardımıyla sorbitole dönüşür. Sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz enzimi yardımı ile fruktoza dönüşür ve enerji kaynağı olarak kullanılır. İşlemin birinci kısmında glukoz sorbitole dönüşürken NADPH tüketilir ve myoinositol ortaya çıkar. Myoinositol ise vasküler disfonksiyona neden olur. Fazla glukoz varlığında NADPH fazla miktarda tüketilir ve myoinositol ile sorbitol ortaya çıkar. NADPH'ın aşırı tüketimi ve sorbitol birikimi sorbitol dehidrogenazı etkisizleştirerek işlemin ikinci kısmını bloke eder ve fruktoza dönüşüm engellenir. Bunların sonucunda, sorbitol ve myoinositol birikiminin giderek artması ve NADPH tüketimi yaygın vasküler disfonksiyonla sonuçlanır.

Polyol yolu ve redoks siklusu ise bir yandan sorbitol birikimiyle endotel harabiyeti ve hipoksiye hizmet ederken öte yandan da trombosit reaktivitesinde artış ile birlikte hareket ederek tromboksan (TXA2) düzeyinde artışa prostasiklin (PGI2) düzeyinde ise düşüşe neden

olur. Tromboksan güçlü bir vazopressör prostosiklin ise güçlü bir vazodilatatördür. Bu maddelerin düzeylerindeki değişim vasküler yapılarda spazma ve trombosit agregasyonunda artışa neden olur. Faktör-VIII düzeyindeki artış endotel hücre harabiyetini artırırken hücre harabiyetide karşılıklı olarak Faktör-VIII düzeyini yükseltir. Yükselen Faktör-VIII düzeyi vazopresyonla birlikte trombosit agregasyonunu artırır. Sonuçta daralmış vasküler yapılarda mikrotromboz gelişir ve iskemik retina alanları ortaya çıkar.



Şekil 2. Mikroanjiopati gelişiminde biyokimyasal mekanizmaların rolü

4.1.2 Diabetik Retinopatide Histopatolojik Değişimler

4.1.2.1. Nonproliferatif Evre

a. Perisit hücresi değişimleri ve sonuçları: İlk değişimlerden biri retina kapiller perisit dejenerasyonudur ve elektron mikroskopisinde hücre nekrozu izlenir. Diğer dokularda da

vasküler perisit kaybı söz konusu olmakla birlikte hiçbir yerde retinadaki kadar belirgin değildir (optik sinir dahil). Bu kayıpta hiperglisemi önemlidir. Çünkü retina arteriyolları üzerindeki perisitler kan şekeri yükselmelerine karşı zayıftır. Ancak lokal faktörlerin etkili olması da mümkündür, çünkü DM olmayan kişilerde de lokalize perisit kaybı ortaya çıkabilir. Perisit hücreleri retina dışında SSS, glomerüller ve aort kavsinde de bulunur ancak hiçbir yerde retinadaki kadar sık değildir. Retina damar sisteminde perisit/endotel oranı 1/1 dir. En yakın orana sahip olan SSS'de bile bu rakam 1/10 dur. Retinopatinin diğer diabet komplikasyonlarından daha sık görülmesi perisit hücrelerinin kronik hiperglisemiye karşı aşırı hassasiyetleri ile açıklanabilir. Perisit hücrelerinin sayıca azalması, endotel hücreleri üzerindeki inhibe edici etkisinin azalmasına, dolayısıyla endotel hücre proliferasyonuna ve mikroanevrizma oluşumuna yol açar.

b. Bazal membran kalınlaşması: Vasküler bazal membranının endotel proliferasyonunun kontrolü, geçirgenliğin ayarlanması ve iskelet fonksiyonunun sağlanması gibi görevleri vardır. Bazal membran kalınlaşması diğer organlardaki bazal membran kalınlaşmaları gibi olup perivasküler retikülün sentezinin artması ile ilgilidir. Ayrıca bazal membran kalınlaşması laminin artışına bağlı da olabilir. Kalınlık arttıkça proteoglikan içeriği azalır bu da elektriksel bariyerin düşmesine ve permeabilite artışına neden olur. Geçirgenliğin artması anormal sızıntılara bu da sonuç olarak retinal ödem, hemoraji ve sert eksüdalara neden olur. İskelet fonksiyon bozukluğu ise venöz dilatasyon ve kıvrım artışıyla sonuçlanır.

c. Arteriyoller hiyalinozis: Arteriyol duvarında hiyalen kalınlaşması, yaşlanma ve hipertansiyon bulgusudur ve diabette de görülür. Düz kas lifleri fibröz doku ile yer değiştirir. Terminal retinal arteriyol lümeninde daralma ve duvarında kalınlaşma kan akımının engellenmesine katkıda bulunur.

d. Venüler dilatasyon ve tortüozite değişimleri: Bu durum normogliseminin bozulmasına verilen fonksiyonel bir değişim reaksiyonudur.

e. Retina komplikasyonları: Sert eksudalar plazma sızıntısı ile ilgilidir. Başlangıçta dış plexiform tabakaya sıvı sızar ve birikinti oluşur. Lipoproteinlerin fotoreseptörler tabakasına doğru yayılmaları prognozu kötü etkiler.

f. Maküla değişimleri: Makülada gelişerek görmeyi tehdit eden değişimin doku ödemiyle ilişkili olduğu görüşü ağırlıklıdır. Histolojik muayeneler kistoid aralıkların özellikle dış plexiform (Henle tabakası) tabakada yer aldığını göstermiştir. Perifoveal kapillerlerden kaynaklanan sızıntı ancak katkıda bulunan bir mekanizmadır ve çalışmalar esas primer değişimin intraselüler olduğunu ortaya koymuştur. Müller hücreleri özellikle sıvı depolar ve sıvı ancak geç dönemde extraselüler kompanente yayılır. Makula ödeminde vitreusun da rol oynadığı düşünölmektedir (67).

2-Preproliferatif Evre

a.Vasküler Değişimler: Kapiller oklüzyon noproliferatif diabetik retinopatinin(NPDR) bulgusudur. Zaman geçtikçe perfüzyona kapalı alanlarda artış görülür. Fonksiyonu bozulan arteriyoller asellüler tüplere dönüşürler.

b.Yumuşak Eksuda: Yumuşak eksudalar atılmış pamuk görünümündedir. Akut iskemiye yanıt olarak prekapiller arteriyollerdeki oklüzyon sonucu meydana gelirler ve histolojik olarak sinir lifi tabakasında kistoid cisimcikler ve akson uçlarında büllöz şişme ile uyumlu kistler meydana gelir.

c.İnraretinal Mikrovasküler Anomali (İRMA):Hipoksi belirtisidir. Tıkanmış arteriyooler ile venüller arasındaki genişlemiş, telenjektazik kanallardır. Bazen mevcut kapillerlerin şekil değiştirmesi sonucu bazende yeni vasküler yapılardan oluşurlar. FFA da sızıntı çok azdır ancak zamanla değişime uğrayabilirler.

d. Venöz Boncuklanma: Ven duvarında incelmeye birlikte ortaya çıkan fokal venöz dilatasyon alanlarıdır. Kapiller nonperfüzyon ve retina iskemisi ile bağlantılı ve proliferatif retinopati ile ilgilidir (67).

4.1.2.2. Proliferatif Evre

İskemiye yanıt olarak vitreus içine salgılanan vasküler endotelial büyüme faktörlerinin(VEGF) sebep olduğu retina ya da optik sinir üzerinde yeni damarların oluşumu ile giden evredir (67).

a. Vasküler değişimler: Neovaskülarizasyonlar(NV) PDR'den sorumludur. NV, en sık orta periferik kapiller nonperfüzyon bölgesi ile bağlantılıdır. Retinadaki küçük çaplı iskemik alanların varlığında, bu alanların merkeze yakın kısımlarında retinal NV'ler gelişirken, midperiferde geniş iskemik alanların varlığında optik diskte, periferik geniş iskemik alanların varlığında ise iriste (rubeozis iridis) NV'lerin geliştiği düşünülür. NV'ler kapiller yatağın venöz yakasından kaynaklanır, iç limitan membranı(İLM) delerek preretinal aralığa yayılır ve İLM ile arka hyaloid arasında proliferate olur bu özellikleri ile İRMA'dan ayrılırlar (67).

b. Hemorajiler: Vitreus içine yayılan neovaskülarizasyonlardan kaynaklanabilir. Yeni oluşan damarlara fibroglial doku eşlik eder ve bu doku vitre ile beraber kontrakte olarak yeni oluşan damarların gerilmesine bağlı hemorajiye sebep olabilir.

c. Retina dekolmanı: NV'lerin traksiyonu sonucu oluşabilir. Bu fibrozisin nedeni çoğunlukla fibroblastlardır; daha sonra gliyal hücreler, müller hücreleri, hatta RPE'den türeyen hücreler bile fibrozise katkıda bulunabilir (67).

4.1.2.3. Diabetik Makülopati

Makülopati DR evrelerinin herhangi birinde görülebilir ve diabetik hastalardaki görme azlığının en önde gelen sebebini oluşturur (68).

Diabetik makülopati 5 gruba ayrılır (69):

1-Fokal maküla ödemi

2-Diffüz maküla ödemi

3-İskemik makülopati

4-Diffüz ödem ile iskeminin birarada olduğu mikst makulopati

5-Klinik anlamı olan maküla ödemi(CSME)

ETDRS(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) CSME yi aşağıdaki kriterlerin birisinin olması şeklinde tanımlamıştır.(68)

- Maküla merkezinde veya 500 µm içinde retinal kalınlaşma olması
- Maküla merkezine 500 µm uzaklık içinde veya sınırında, komşuluğunda retinal kalınlaşmanın olduğu sert eksudalar
- Büyüklüğü bir disk çapından büyük olan retinal kalınlaşmanın maküla merkezine bir disk çapı uzaklık içinde olması

Tablo 5. Diabetik Retinopatinin Sınıflandırılması (96)

Şiddeti	Lezyonlar
Nonproliferatif	
Hafif NPDR	En azından bir mikroanevrizma
Orta NPDR	Sert ve yumuşak eksüda, mikrohemoraji, venöz boncuklanma, İRMA
Şiddetli NPDR	3 Kriterden herhangi birisi mevcuttur: -Retinanın dört kadranındada hemoraji ve mikroanevrizma -İki veya daha fazla kadranda venöz boncuklanma -En az bir kadranda İRMA
Çok ŞiddetliNPDR	Yukarıdaki 3 kriterden herhangi ikisi veya hepsi
Proliferatif	
Erken PDR	NV ve/veya fibröz proliferasyon mevcuttur
Yüksek riskli PDR	Aşağıdaki üç kriterden herhangi birisi -NVD'nin 1/3-1/2 optik disk alanı veya daha fazla alanda olması -NVD'ye vitreus içi veya preretinal hemorajinin eşlik etmesi -NVE'nin 1/2 optik disk veya daha fazla alanda olup beraberinde vitreus içi veya preretinal hemorajinin eşlik etmesi

4.1.3 DİABETİK RETİNOPATİ TEDAVİSİ:

1-Sistemik faktörlerin kontrolü

2-Antioksidanlar

3-Aldoz Redüktaz İnhibitörleri

4-İleri Glikolizasyon son ürün inhibitörleri

5-Protein Kinaz C-beta inhibitörleri

6- VEGF inhibitörleri

7-İntravitreal implantlar

8-Vitrektomi

9-Laser fotokoagulasyon

1.Sistemik faktörlerin kontrolü

a.Hipergliseminin Kontrolü: Diabet kontrolü ve komplikasyonları çalışmasına göre yoğun tedavi ile glisemi kontrolü konvansiyonel tedaviye göre daha başarılı olup retinopati sıklığını ve şiddetini olumlu yönde etkilemektedir (70).

b.Kan Basıncı Kontrolü: Hipertansiyon DR progresyonu ve diabetik makula ödemi insidansında artış ile ilgilidir. Sistolik hipertansiyon varlığında hem tip 1 hem tip 2 diabetiklerde makula ödem riski 3-5 kat artarken diastolik hipertansiyonda ise yalnız tip 1 diabetiklerde 3 kat risk artışı bildirilmiştir (71).

c.Hiperlipidemi Kontrolü: ETDRS'ye göre, total kolesterol seviyesi 240 mg/dl üzerinde olan hastalarda sert eksüda görülme riski, 200 mg/dl nin altında olan hastalara göre 2 kat daha yüksektir (72).

Diabette hiperglisemiyle reaktif oksijen radikalleri ve ileri glikolizasyon son ürünlerinin artmasıyla protein kinaz-C ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) aktif olmaktadır. Bu da glikozun aldoz redüktaz ile sorbitole dönüşümünü artırmaktadır. Farmakolojik tedavide amaç bu biyokimyasal ve moleküler basamakların durdurulmasıdır.

Tıbbi Tedavi:

2-Antioksidanlar: Hiperglisemi sonucu ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri mikrovasküler hasara neden olur. Antioksidanlar bu radikallerin oluşumunu engeller. Yapılan bir çalışmada streptozotosin ile indüklenmiş diabeti olan hayvan modellerine 4 ay süreyle %2 taurin, %5 taurin 200 IU vitamin E+8 mg selenyum/kg, 500IU vitamin E +8 mg selenyum/kg diyeti verilerek takip edilmiştir. Zayıf glisemik kontrolüne karşın taurinin lipid

hidroperoksitlerini azaltmada daha etkin ve %5 taurinin daha uzun süre etkili olduğu tespit edilmiştir (89).

3-Aldoz Redüktaz İnhibitörleri: Hiperglisemi aldoz redüktaz aktivitesi ve dolayısıyla hücre içi sorbitol konsantrasyonu artışına sebep olur. Sorbitolun osmotik etkisiyle hücre hasarı oluşur. Sorbinil, aldoz redüktaz enzimi inhibitörüdür. Sorbinil kullanan olgularda mikroanevrizma gelişiminin anlamlı olarak daha yavaş ilerlediği tespit edilmiştir (73).

4-İleri Glikolizasyon Son Ürün İnhibitörleri: Aminoguanidin ileri glikolizasyon ürünlerinin oluşmasını engeller. Deneysel çalışmalarda perisit kaybı ve mikroanevrizma oluşumunu engellediği gösterilmiştir (74,75). İnsanlarda yapılan çalışmalarda retinopati ilerleyişini yavaşlattığı ancak anemiye neden olduğu saptanmıştır (76).

5-Protein Kinaz C-beta İnhibitörleri: Protein kinaz-C (PKC) nin, diabetik retinopati patogenezinin beta izoformu sorumludur. Ruboksitaurin (RBX); PKC beta izoenzimine selektif inhibisyon yapan bir ajandır. Diabete bağlı retinal kan akımı bozuklukları, NV ve permeabilite üzerinde ortaya çıkan VEGF aracılı etkiler gibi vasküler komplikasyonları engellediği saptanmıştır.(77,78). Faz 3 klinik çalışmaları tanımlanan RBX FDA onayıyla diabetik retinopati tedavisinde kullanılması amaçlanmaktadır.

6-VEGF inhibitörleri

Kortikosteroidler: Kortikosteroidlerin VEGF gen ekspresyonunu inhibe ettikleri gösterilmiştir. Ayrıca kortikosteroidler; araşidonik asit yolu blokajı ile prostaglandinlerin azalmasını ve dolayısıyla damar geçirgenlik faktörünün azalmasını sağlayarak kan-retina bariyerini stabilize etmektedir. Bu amaçla kullanılan Triamsinolon Asetonid (TA) enjeksiyonları subtenon 20-40 mg ve intravitreal 4-25 mg dozlarında uygulanmaktadır. Intravitreal TA diabetik makula ödeminde belirgin etkinliğe sahip olmakla birlikte etkisi

yaklaşık altı ay sürmektedir. Göz içi basınç artışı ve katarakt gibi yan etkileri bulunmaktadı (94). Arka subtenon enjeksiyonun diabetik makula ödeminde lazer tedavisine yardımcı olarak uygulanabileceği belirtilmiştir, bu sayede görme keskinliği ve kontrast sensitivitede anlamlı artış saptanmıştır (79).

Anti VEGF Ajanlar: Vasküler endotelial büyüme faktörü; retina pigment epitel hücreleri, gangliyon hücreleri, retinal vasküler yataktaki endotel hücreleri tarafından salgılanan ve in vivo anjiyogenezisi sağlayan önemli bir faktördür. Dört ana izoformu mevcuttur: VEGF 121, VEGF 165, VEGF 189, VEGF 206. DR patogenezinde predominant form VEGF 165'dir. Yapılan çalışmalarda deneysel diabette ve diabetik retinopatili gözlerde vitreus ve hümör aközde VEGF 165 yüksek olarak saptanmıştır. Antianjiogenetik tedavide Bevacizumab (Avastin), Pegaptanib Sodyum (Macugen), Ranibizumab (Lucentis), Anekortav asetat (Retaane) kullanılmaktadır (90). Bevacizumab insan anti VEGF monoklonal antikordur ve metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde FDA onayı almış ilk antianjiogenik ajandır. Ranibizumab, Bevacizumabdan daha küçük molekül ağırlıklıdır. Bu özellik, retinanın tüm tabakalarından penetre olması ve tedavi potansiyelinin daha fazla olması gibi avantajlar sağlar (95). Bu ajanlar diabetik makula ödeminin ve NV lerin geriletilmesinde cerrahi öncesi kullanılmaktadır.

7-İntravitreal İmplantlar: Günümüzde vitreusta daha uzun süre kortikosteroid konsantrasyonu sağlayacak implantlar üzerinde çalışılmaktadır. Kronik noninfeksiyöz arka segment üveitlerinde intravitreal flusinolon asetat implantları 3 yıla kadar etkili ve FDA onaylı olarak uygulanmaktadır (80,81).

8-Vitrektomi: Vitrektomi cerrahisinin vitreus hemorajisi, traksiyonel dekolmanlar ve aktif progresif PDR tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.

9-Laser Fotokoagülasyon: Fotokoagülasyon oftalmolojide önemli tedavi seçeneklerindedir. Retinal vasküler hastalıklarda iskemik alanlarda yanık oluşturarak NV'leri azaltmak, glokomda intraoküler basıncını düşürmek amacı ile geleneksel argon laser tedavileri uygulanmaktadır.

5. GEREÇ ve YÖNTEM

Eylül 2009 – Haziran 2010 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görme azlığı nedeniyle yapılan muayenelerinde katarakt teşhisi konulup katarakt cerrahisi uygulanan 45 hasta çalışma kapsamına alınıp prospektif olarak değerlendirildi. Çalışmamızda Tip 2 DM'li hastalarda serum ve hümor aközdeki adiponektin düzeyinin DRP ile korelasyonunu saptamayı amaçladık. Olgulardan 22 tanesi Tip 2 DM tanısı alan, diabetik retinopatisi olan veya olmayan hastalar olup çalışma grubunu oluşturmaktaydı. Yaş, cinsiyet ve vucut kitle indeksi uyumlu sistemik bir hastalığı olmayan 23 hasta ise kontrol grubunu oluşturdu. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilip bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı ve çalışma kapsamına dahil edildi. Çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 24.08.2009-2009/196 tarih ve sayılı kararı ile onaylandı.

Tüm olguların görme keskinliği, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, biyomikroskopi ve dilate fundus muayeneleri yapıldı. Göz içi basınç ölçümleri Goldmann aplanasyon tonometrisi ile gerçekleştirildi. Diabetik hastalardan oluşan çalışma grubuna diabetik retinopatinin varlığı ve şiddetinin ortaya konması amacıyla fundus flöresein anjiyografi tetkiki yapıldı.

5.1 Fundus flöresein anjiyografi

FFA retina hastalıklarının incelenmesinde vazgeçilmez bir muayene yöntemidir. Çalışmamızda Tip 2 DM'li hastalara ön kol veninden floresein verildikten sonra 5-25 saniyeler arasındaki ve 5.dakikadaki fundus görüntüleri çekilerek kaydedildi ve hastalar FFA daki mevcut bulgularına dayanılarak;

1-Diabetik patolojisi olmayanlar

2-Non DRP'si bulunanlar

3-Proliferatif DRP'si bulunanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Çalışma grubunu oluşturan diabetik hastalardan cerrahi öncesi alınan kan örneklerinden açlık kan şekeri ve hemoglobin A1c düzeyleri tespit edildi. Tüm hastalardan alınan serum örnekleri serum adiponektin düzeyinin ileride çalışılması amacıyla -20 santigrad derecede saklandı. Yine tüm hastalardan aşağıda belirtilen yöntemle yapılan katarakt cerrahisi öncesi tarif edildiği şekilde alınan aköz sıvı örnekleri adiponektin düzeylerinin çalışılması amacıyla apendorf tüplerine konularak -80 santigrad derecede saklandı.

5.2 Fakoemülsifikasyon ile katarakt cerrahisi

Hümör aközleri alırken uyguladığımız fakoemülsifikasyon tekniği; lokal anestezi ve steril koşullar altında saat 10,12 ve 2 den viskoelastik madde eşliğinde ön kamaraya girildi. Kontinü kapsüloreksis ve hidrodiseksiyon sonrası nükleus fakoemülsifiye edildi. Kalan korkeks bakiyeleri irrigasyon aspirasyon yöntemi ile temizlendikten sonra katlanabilir göz içi lensi arka kamaraya yerleştirildi. Çalışmamızda ön kamara sıvısı saat 10 veya 2'deki korneal yan giriş yerlerinden, henüz ön kamaraya viskoelastik madde verilmeden önce ön kamara kanülü ile yaklaşık 0,1 cc olacak şekilde alınmıştır.

Tüm serum ve aköz sıvı örnekleri toplandıktan sonra örnekler aynı anda çözüldürülerek aşağıda belirtilen yöntem ile Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarlarında adiponektin düzeyleri tespit edildi.

5.3 Adiponektin düzeyi tespit yöntemi

APN düzeyleri RAYBİO Human APN-ACRP 30 marka ELİSA kit ile ELİSA yöntemi ile değerlendirildi.

6. İSTATİKSEL ANALİZ

Tip 2 DM ve kontrol grubundaki cinsiyet oranlarının karşılaştırılması Yates Ki-kare test ile, Tip 2 DM ve kontrol grubunda yaş ve diğer parametrelerin karşılaştırılması Person korelasyon testi ile, Tip 2 DM ve kontrol grubunda serum ve hümör aközdeki APN düzeylerinin karşılaştırılması Student t test ile değerlendirildi. Ayrıca hasta grubunda retinopatinin alt gruplarında serum ve hümör aközdeki APN düzeylerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis test uygulandı. Tüm istatistiksel testlerde istatistiksel anlamlılığı belirtmek için p değeri kullanılıp $p < 0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

7.BULGULAR

7.1 Demografik veriler

Çalışmaya kataraktı bulunan 22'si Tip 2 DM hastası, 23'ü ise kontrol grubunu oluşturan diabetik ve hipertansif olmayan kişilerden olmak üzere toplam 45 hasta dahil edildi. 22 Tip 2 DM'li hastanın 10'u erkek (%45.45), 12'si kadın (%54.55), yaş ortalaması 67.14 ± 8.28 yıl ve kontrol grubunu oluşturan 23 hastanın 13'ü erkek (%56.5), 10'u kadın(%43.5) yaş ortalaması 67.61 ± 10.47 yıl idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi değerleri açısından anlamlı fark yoktu.

	Cinsiyet		Toplam
	Erkek	Kadın	
Hasta	10	12	22
Kontrol	13	10	23
Toplam	18	27	45

Tablo 6. Diabetik hasta grubu ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı

7.2 Serum ve hümör aközdeki adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması

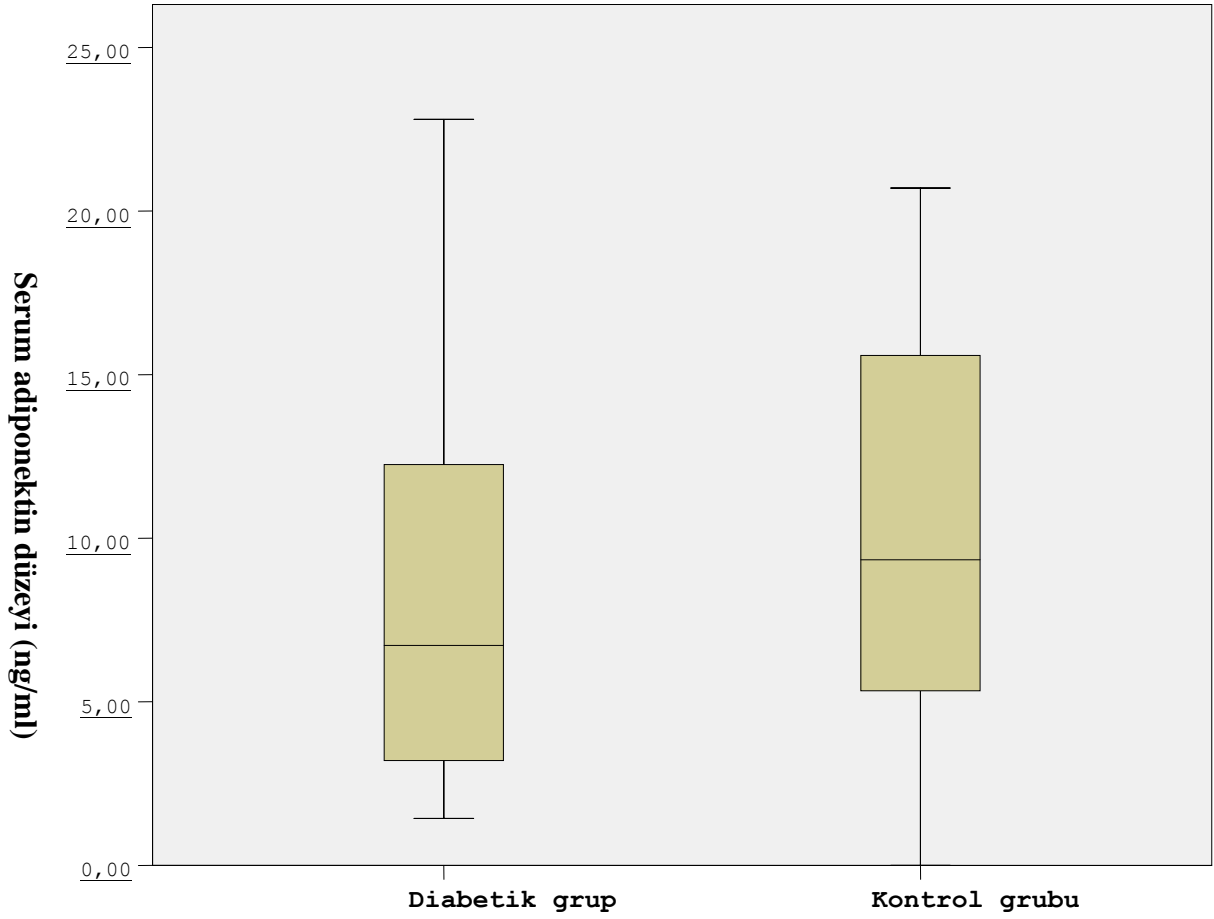
Diabetik hasta grubunda serum APN düzeyleri 8.96 ± 6.62 ng/ml olup kontrol grubundaki değere (10.09 ± 5.77 ng/ml) göre düşük olarak bulundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.176$) (Şekil 3).

Diabetik hasta grubunda hümör aközde APN düzeyi ortalaması 0.22 ± 0.19 ng/ml iken kontrol grubunda hümör aköz APN düzeyi 0.15 ± 0.16 ng/ml olarak saptandı. Bu iki değer arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok idi ($p=0.868$) (Şekil 4).

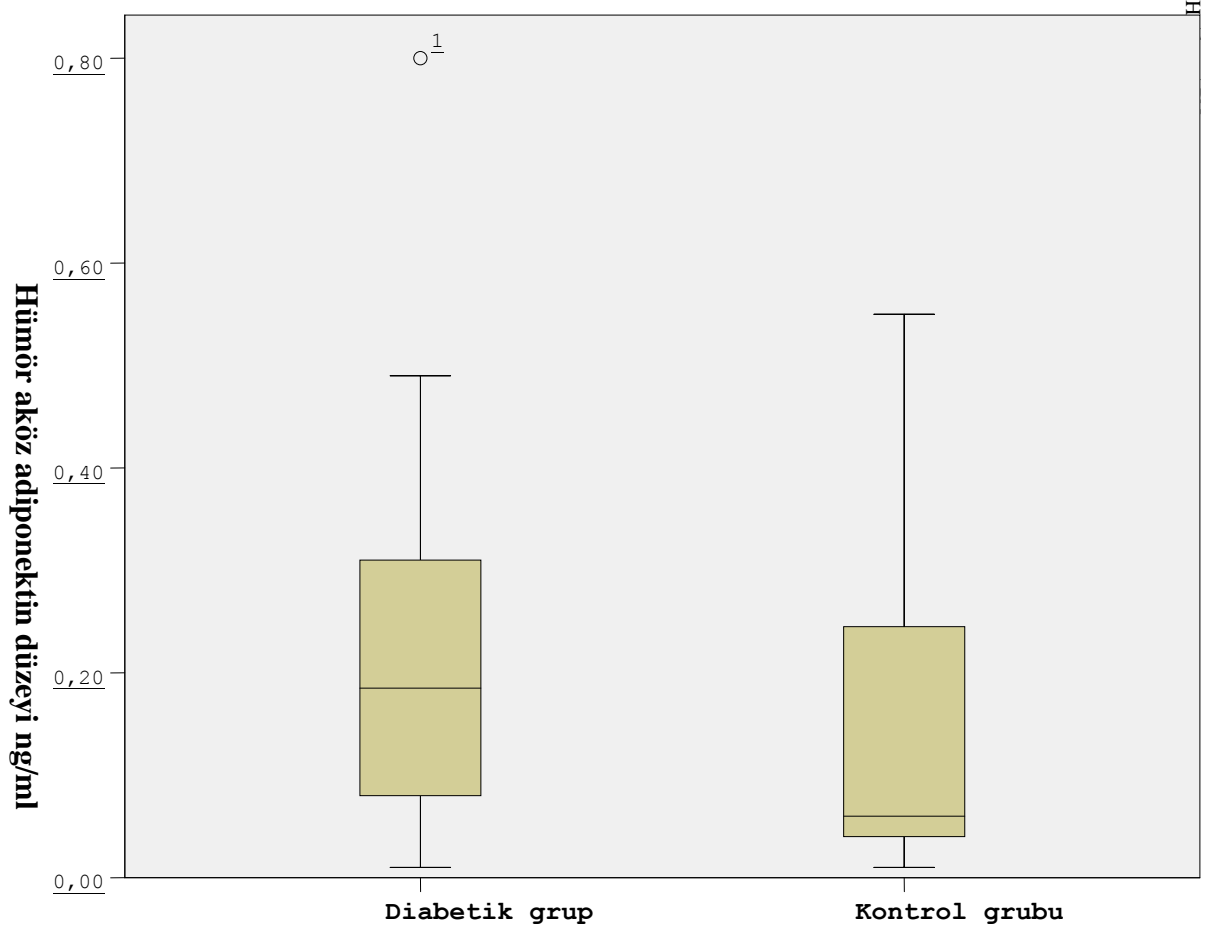
Serum ve hümör aközde saptanan APN değerlerinin özeti tablo 7'de sunulmuştur.

	Diabetik grup				Kontrol grubu				p=
	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum	
Yaş	67.14	8.28	52.00	84.00	67.61	10.47	48.00	83.00	0.546
Serum APN	8.96	6.62	1.43	22.80	10.09	5.77	.00	20.70	0.176
H.aköz APN	0.22	0.19	0.01	0.80	0.15	0.16	0.01	0.55	0.868

Tablo 7. Diabetik ve kontrol gruplarında serum ve aköz hümorede APN düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 3. Diabetik hastalarda ve kontrol grubunda serum adiponektin düzeyleri (p=0.176).



Şekil 4. Diabetik hasta grubunda ve kontrol grubunda hümör aközdeki adiponektin düzeyleri (p=0.868).

7.3 Diabetik retinopatinin ciddiyetine göre alt gruplarda serum ve hümör aközde APN düzeylerinin karşılaştırılması

Tip 2 DM hastaları diabetik retinopati (DRP) olan ve olmayan olarak Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldığında DRP olmayan grupta serum APN düzeyi ortalama 16.56 ng/ml, DRP olan grupta ortalama 6.727 ng/ml olarak bulundu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0.05). DRP olan grupta hümör aközde ortalama APN düzeyi 0.23 ng/ml, retinopatisiz grupta 0.20 ng/ml idi (p>0.05).

RETİNOPATİ												
Serum	DRP YOK						DRP VAR					
	Ortalama	Standart sapma	Min.	Max.	Ortanca	p	Ortalama	Standart sapma	Min.	Max.	Ortanca	p
APN	16.56	8.90	1.43	22.80	20.13	0.014	6.727	3.78	1.82	14.19	5.72	<0.05
Aköz APN	0.20	0.19	0.01	0.49	0.15	0.081	0.230	0.189	0.01	0.80	0.21	>0.05

Tablo 8. Diabetik retinopatisi olan ve olmayan Tip 2 DM’li hastalarda serum ve hümör aközde APN düzeyleri.

Diabetik hastalar retinopatisi olmayanlar, non PDR’si olanlar ve PDR’si olanlar olmak üzere üç grupta incelendiklerinde retinopati oluştuğu ve şiddeti arttıkça serum APN düzeylerinin belirgin azaldığı izlendi. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı olmasa da p değeri anlamlıya yakın bir değerde idi (p=0.07). Hümör aköz APN düzeyleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmadı (p=0.7) (Tablo 9).

	RETİNOPATİ															
	DRP YOK					NON PROLİFERATİF DRP					PROLİFERATİF DRP					
	Ortalama	Standart sapma	Min.	Max.	Ortanca	Ortalama	Standart sapma	Min.	Max.	Ortanca	Ortalama	Standart sapma	Min.	Max.	Ortanca	p
Serum Adiponektin	16.56	8.90	1.43	22.80	20.13	7.93	4.05	1.82	14.19	7.83	4.86	2.01	2.74	7.71	4.43	0.07
Hümör Aköz Adiponektin	.20	.19	.01	.49	.15	.21	.11	.04	.36	.21	.17	.17	0.01	0.41	0.10	0.70

Tablo 9. Tip 2 DM’li hasta grubunda retinopati dereceleri ile serum ve hümör aköz APN düzeylerinin karşılaştırılması

7.4.Diğer Parametreler

Tip 2 DM'li grupta ve kontrol grubunda yaş, HbA1c ve açlık kan şekerinin serum ve hümör aközdeki APN düzeyi ile korelasyonunu değerlendirmek için uygulanan Pearson korelasyon testinde hem hasta hem kontrol grubunda hiçbiri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

8. TARTIŞMA

Adiponektin (APN) beyaz yağ dokusundan salgılanan bir stokin olup yağ hücresinden salgılanan diğer hormonların aksine insulin direncini azaltır. Plazmaya salgılanan adiponektinin 1-40 µg/ml (86) ile 5-30 µg/ml (16,17) aralığındaki konsantrasyonlarda dolaşımında saptanabildiği bildirilmiştir. Dışarıdan verilen APN'nin etkisi ile insulin direncinde, lipid düzeyinde (serbest yağ asiti oksidasyonunu artırarak) ve ateroskleroz progresyonunda (endotel hücre fonksiyonları üzerindeki etkisi ile) azalma olduğu gösterilmiştir (7-9). Yapılan araştırmalar sonucu adiponektinin endotelial inflamatuvar cevabı module ettiği yönünde bulgular da elde edilmiştir (87). Endotelial fonksiyon bozukluğunun da diabetik mikroanjiopati gelişiminde önemli bir rolü olduğu düşünüldüğünde adiponektinin diabetteki önemi ortaya çıkmaktadır. Sağlıklı bir kişide glukoz tolerans bozukluğu veya diabet geliştiğinde APN düzeylerinde düşme olur. Bu düşüş diabet gelişme riski açısından artmış risk yönünde tahmine yarayabilir (10).

Diabetik komplikasyonların önlenmesinde glisemik kontrol çok önemli olsa da klinik pratikte glisemik kontrolü çok iyi olan kişilerde dahi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu gözlem kan glukoz düzeyinin yanı sıra diğer faktörlerin de etkili olabileceğini düşündürmekte adiponektin de bunlardan biri olabileceğini gündeme getirmektedir.

Her ne kadar Tip 2 DM'de serum APN düzeylerinin düşük olduğu belirtilse de diabetik retinopati açısından değerlendirildiğinde farklı çalışmalarda farklı APN sonuçları bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada serum APN düzeyleri Tip 2 DM'li hastalarda sağlıklı bireylere göre düşük saptanmış olup diabetik hasta grubu DRP açısından değerlendirildiğinde retinopatisi olmayan grupta PDR'si olan gruba göre daha yüksek APN düzeyleri saptanmıştır (85). Diğer bir çalışmada ise öncekinin aksine APN'nin retinopatinin ciddiyeti ile korele olarak serumda artmış olarak saptandığı bildirilmiştir (86).

Biz ise çalışmamızda önceki çalışmalar ile uyumlu olarak diabetik hasta grubunda serum APN düzeylerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber düşük saptadık. Çalışmadaki denek sayısının sınırlı olması bu farkın anlamlı olmamasının bir nedeni olabilir. Düşük APN düzeyleri kişilerde insülin direncini artırmış ve bunun sonucunda aşikâr DM ortaya çıkmış olabilir. Diabetik hasta grubu retinopati alt gruplarına göre ayrılıp kendi aralarında değerlendirildiğinde APN'nin mikrovasküler komplikasyonları önleyici etkisi de ön plana çıkmaktadır. Retinopati olmayan grupta APN düzeyi yüksek (16.56 ng/ml) iken Non-PDR grubunda anlamlı bir düşüş (7.93 ng/ml) görülmekte PDR grubunda ise bu düşüş çok daha belirgin hale gelmektedir (4.86 ng/ml). Retinopati olmayan grup ile retinopati olan grup karşılaştırıldığında serum APN düzeyi retinopati olan grupta daha düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Bu bulgu ise Yılmaz ve ark.'ın 2004 yılında yayınladıkları sonuçlar ile uyumlu görünmektedir. Buna göre elde ettiğimiz sonuçları; retinopati gelişiminin yüksek serum APN tarafından inhibe edildiği ve lipid dokunun APN sekrete etme kapasitesi azaldıkça retinopati ortaya çıkma riskini ve retinopatinin ciddiyetini arttırdığı şeklinde yorumlayabiliriz.

Kenichi Kato ve ark. 2008 yılında yaptıkları bir çalışmada DRP olan grupta DRP olmayan gruba göre APN düzeyini bizden farklı olarak yüksek bulmuşlardır. Bu durumu retinopatiye neden olan mikrovasküler hasarı tamir etmeye yönelik kompensatuar bir artış olabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Ancak Tip 2 DM hastalarında APN'yi artırma kapasitesi olsaydı diabet ilerlemez ve diabetik komplikasyonların da çıkması böylece önlenebilirdi gibi bir antitezi gündeme getirebiliriz. Buna göre DRP mevcudiyetinde yüksek APN düzeylerinin başka şekilde açıklanması gerekebilir.

APN sistemik dolaşımında iken damar endoteli üzerine etki etmekte ve diabette mikroanjyopati gelişimi üzerine etkisini göstermektedir. Ancak retinopati gelişiminin göz içi APN düzeyleri ile ilişkili olup olmadığı henüz araştırılmamış bir konu olup retinopatinin

tedavisinde muhtemel lokal bir hedef molekül olup olması açısından bu konu üzerinde durulması faydalı olabilir. APN'nin göz içi düzeyleri farklı mekanizmalar ile retinopatiji etkiliyor olabilir;

1. Direkt antiinflamatuvar etki ile

2. VEGF üzerinden yaptığı dolaylı etki ile.

VEGF DRP gelişiminde yüksek göz içi düzeyleri ile rol alan temel faktörlerden biridir. VEGF kan retina bariyerini bozarak ve damar geçirgenliğini artırarak reetinal ödeme, endotel hücre büyümesini uyararak ta yeni damar oluşumuna neden olmaktadır. APN'nin koroner arter endotelinin VEGF'in indüklediği migrasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (87). İskemik retinadan salgılanan yüksek VEGF düzeylerinin PDR geliştirmesini engelleyen mekanizmalardan biri de APN'nin VEGF'i inhibe etmesi olabilir. APN'nin göz içi sıvılarına geçişi hakkında henüz yapılmış tek bir çalışma vardır. 5 hasta üzerinde yapılan bu tek çalışmada alınan vitreus örneklerinden ortalama 20,9 ng/ml düzeyinde APN saptanmıştır ve bu değer serum APN değerinin yaklaşık 1/1000'i olduğu belirtilmiştir (86).

APN'nin göz içi sıvılarındaki düzeyinin tespiti APN'nin sadece intravasküler olarak mı etki gösterdiği yoksa göz içi sıvılarında da bulunup lokal etki yapıp yapmadığının saptanması açısından önemlidir.

Bizim çalışmamız göz içi APN düzeylerinin diabetik hastalarda çalışıldığı ve normal popülasyonla karşılaştırıldığı geniş kapsamlı ilk çalışma olması açısından önemlidir. Çalışmamızda diabetik hastalarda göz içi APN düzeyi (0.22 ± 0.19 ng/ml) ile kontrol grubu (0.15 ± 0.16 ng/ml) arasında anlamlı bir fark saptamadık ($p=0.868$). Ancak APN'nin serumdaki ortalama değer (Diabetik grupta 8.96 ± 6.62 ng/ml, kontrol grubunda 10.09 ± 5.77) yaklaşık 1/50 oranında hümör aköze geçtiğini saptamış olduk. Daha önce vitreusta saptanan değerden daha yüksek oranda hümör aközde saptanmasının da araştırılması gereken başka bir konu olduğunu düşünmekteyiz.

Adiponektin düzeyinin araştırıldığı ekstrasvasküler sıvı kompartmanlarından biri de beyin omurilik sıvısıdır (BOS). Beyinde adiponektin mRNA'sı ekspere olmadiğundan BOS'ta saptanılan adiponektinin sadece serumdan BOS'a geçen moleküller olduğu bilinmektedir. Daha önce kobaylarda yapılan araştırma sonucu BOS adiponektini serumdakinin %1'i düzeyinde saptanmış olmasına karşılık insanda bu oran %0.1 olarak bulunmuştur. BOS seviyesinin bu kadar düşük olmasını ya adiponektinin BOS'ta hızla degrade olmasına ya da yüksek molekül ağırlıklı adiponektinin kan beyin bariyerini geçememesine bağlamışlardır. Bizim çalışmamızın sonucunda adiponektinin hümör aközdeki düzeyinin serumdakinin yaklaşık ellide biri olması kan aköz bariyerinin kan beyin bariyerinden farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir (93).

Diabetik hastalarda APN düzeylerinin belirgin farklılık göstermemesi APN'nin göz içi sıvıları filtrasyonunda başka faktörlerin de etkili olduğunu ve etkisini intraoküler APN tarafından değil de intravasküler düzeyi ile gösterdiğini düşündürmektedir. Diabetik grubun kendi içindeki alt gruplarında da APN göz içi düzeyleri farklılık göstermemekteydi. Çalışmamızda APN'nin göz içi düzeylerinin düşük oranda saptanması ve retinopatinin alt gruplarında farklılık olmaması diabetik retinopatinin lokal tedavisinde APN'nin hedef molekül olması ihtimalini zayıflatmıştır. Ancak yapılacak araştırmalarda APN'nin göz içinde hangi yapılar üzerinde hangi mekanizmalarla etkili olduğunun gösterilmesi ile hedef molekül olup olmayacağı daha kesin olarak saptanmalıdır.

9. KAYNAKLAR

1. Eastman RC, Cowie CC, Haris MI. Undiagnosed diabetes or impaired glucose tolerance and cardiovascular risk. *Diabetes Care* 1997;20:127-128
2. Mitrakou A, Kelly D, Mokan M, Veneman T, Pang-burn T, Reilly J, Gerich J. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Mecl* 1992;326:22-23
3. Reaven GM, Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607
4. Porte D Jr. Beta cells in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 1991;40:166-80
5. Kahn SE, Prigeon RL, Mcculloch DK et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and B-cell function in human subjects: evidence for hyperbolic function. *Diabetes* 1993;42:1663-72
6. Gideon R, Hajer, Timon W, Van Haeften, Frank L.J Visseren . Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes and vaskuler diseases. *Europen Heart Journal* 2008 ; 29, 2959-2971
7. Garaulet, M., Viguierie, N., Porubsky, S., et al. Adiponectin gene expression and plasma values in obese woman during very-low-calorie diet. Relationship with cardiovascular risk factors and insulin resistance. *J Clin End Metabolism*. 2004;89(2):756-760
8. Pellme, F.L., Jansson, P.A., Funabashi, T., et al. Circulating adiponectin levels are reduced in non-obese insulin resistant first-degree of type 2 diabetic patients and related to cardiovascular risk factors. *Diabetologia*. 2002; 45(Supplement 2):A224
9. Vettor, R., Millan, G., Rossaro, M., Federspil, G. Review article: adipocytokines and insulin resistance. *Aliment Pharmacol* 2005;4:23-28
10. Rajala, M.W., Scherer, P.E. Minireview: The adiposite-at crossroads of energy Homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. 2005;2:96-101
11. Montague C.T., O'Rahilly S., 2000, The Perils of Portliness: Causes and Consequences of Visceral Adiposity, *Diabetes* , 49, 883–888 p.

12. Steppan C.M., Lazar M.A., 2002, Resistin and obesity-associated insulin resistance, *Tren Endoc & Metab.*, 13, 18-23 p
13. Frühbeck G., Gómez-Ambrosi J., Muruzábal F.J., Burrell M.A., 2001, The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 280, 827-847 p.
14. Montague C.T., O'Rahilly S., 2000, The Perils of Portliness: Causes and Consequences of Visceral Adiposity, *D i a b e t e s* , 49, 883–888 p.
15. Saito K., Tobe T., Minoshima S., Asakawa S., Sumiya J., Yoda M., Nakano Y., Shimizu N., Tomita M., 1999, Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28), *Gene* 229, 67- 73 p.
16. Arita Y., Kihara S., Ouchi N., Takahashi M., Maeda K., et al. 1999, Paradoxical decrease of an adipose specific protein, adiponectin, in obesity, *Biochem Biophys Res Commun*, 257, 79-83 p.
17. Díez J.J., Iglesias P., 2003, The role of the novel adipocyte –derived hormone adiponectin in human disease, *Eur J Endocrinol*, 148, 293–300 p.
18. Pellme´ F., Smith U., Funahashi T., Matsuzawa Y., Brekke H., Wiklund O., Taskinen M. R., Jansson P.A., 2003, Circulating Adiponectin Levels Are Reduced in Nonobese but Insulin-Resistant First-Degree Relatives of Type 2 Diabetic Patients, *Diabetes* 52, 1182–1186
19. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464-74.
20. Moss SE, Klein R, Klein BEK. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1998;105:998-1003
21. Aiello LM, Cavallerona J. Diabetic retinopathy. Bardin CW (ed) *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*, Fifth Edition, Mosby, St Louis 1994;436-446

22. Yılmaz T., Bahçeci M., Büyükbeşe M.A., 2004, Diabetes Mellitus'un Modern Tedavisi, Türk Diabet Vakfı Yayınları, İstanbul, 1- 9 s.
23. Onat T., Emerk K., Sözman E.Y., 2006, İnsan Biyokimyası, Palme Yayıncılık, Ankara, 280-285 s
24. World Health Organization, 1994, WHO Study Group on Prevention of Diabetes Mellitus, Tech Rep Ser, 844, Geneva
25. World Health Organization, 1999, Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications, Report of a WHO Consultation, Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Geneva, 1-59 p.
26. American Diabetes Association, 2006, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care 29, Suppl 1, 43-8 p.
27. American Diabetes Association, 2007, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care, 30, Suppl 1, 42-7 p.
28. İmamoğlu Ş., 2006, Diabetes Mellitus 2006, İstanbul, 27-48, 101-118 s.
29. Yenigün M., 2001, Her Yönüyle Diabetes Mellitus, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi İstanbul, 51- 849 s.
30. Weyer C., Bogardus C., Mott D.M., Pratley R.E., 1999, The Natural History of Insulin Secretory Dysfunction and Insulin Resistance in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus, J Clin Invest, 104, 787-794 p
31. Cefalu W.T., 2001, İnsülin Resistance: Cellular and Clinical Concepts, Exp Biol Med, 226,13-26 p
32. Elikara Y., 2006, Birinci Derece Yakınlarında Diabetes Mellitus Bulunan ve Bulunmayan Sağlıklı Bireylerde İnsülin Direncinin Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, F. Sultan Mehmet Eğit. ve Araş. H., İç Hastalıkları Kliniği, 83 s

33. Mitrakou A., Kelley D., Mookan M., Veneman T., Pangburn T., Reilly J., Gerich J., 1992, Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance, *N Engl J Med*, 326 (1), 22-9 p.
34. Porte D Jr., 1991, Beta cells in type 2 diabetes Mellitus, *Diabetes*, 40, 166-80 p.
35. Reaven G.M., 1988, Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease, *Diabetes*, 37, 1595–1607 p.
36. Nawrocki A.R., Scherer P.E., 2004, The delicate balance between fat and muscle: adipokines in metabolic disease and musculoskeletal inflammation, *Curr Opin Pharmacol*, 4, 281-289 p.
37. Kershaw E.E., Flier J.S., 2004, Adipose tissue as an endocrine organ, *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 2548-2556 p.
38. Havel P.J., 2004, Update on adipocyte hormones. Regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes*, 53, 143–151 p.
39. Nedvídkova J., Smitka K., Kopský V., Hainer V., 2005, Adiponectin, an Adipocyte – Derived Protein, *Physiol Res*, 54, 133-140 p
40. Oh D.K., Ciaraldi T., Henry R.R., 2007, Adiponectin in health and disease *Diabetes Obes Metab*, 9 (3), 282-9 p.
41. Fonseca-Alaniz M.H., Takada J., Cardoso Alonso-Vale M.I., Lima F.B., 2007, Adipose tissue as an endocrin organ: from theory to practice, *J Pediatr (Rio J)*, 83 (Suppl 5), 192-203 p.
42. Takahashi M., Arita Y., Yamagata K., Matsukawa Y., Okutomi K., et al. 2000, Genomic structure and mutations in adipospecific gene, adiponectin, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 24 (7), 861-868 p.
43. Vionnet N., Hani E.H., Dupont S., Francke S, Dotte S., De Matos Fet al. 2000, Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a

novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2 diabetes locus on chromosome 1q21-q24, *Am J Hum Genet*, 67, 1470-1480 p.

44. Kissebah A.H., Sonnenberg G.E., Myklebust J., Goldstein Met al. 2000, Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome, *Proc Natl Acad Sci USA*, 97 (26), 14478– 14483 p.

45. Pajvani U.B., Du X., Combs T.P., Berg A.H., Rajala M.W., Schulthess T., Engel J., Brownlee M., Scherer P.E., 2003, Structure-function studies of the adipocytosecreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity, *J Biol Chem*, 278, 9073–9085 p

46. Onay-Besikci A., Altarejos J.Y., Lopaschuk G.D., 2004, gAd-globular head domain of adiponectin increases fatty acid oxidation in newborn rabbit hearts, *J Biol Chem*, 279 (43), 44320-6 p.

47. Waki H., Yamauchi T., Kamon J., Ito Y., Uchida S., Kita S., Hara K., Hada Y., Vasseur F., Froguel P., Kimura S., Nagai R., Kadowaki T., 2003, Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin, *J Biol Chem*, 278 (41), 40352– 40363 p.

48. Pajvani U.B., Hawkins M., Combs T.B., Rajala M.W., et al. 2004, Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity, *J Biol Chem*, 279 (13), 12152–12162 p.

49. Phillips S.A., Ciaraldi T.P., Kong A.P., Bandukwala R., Aroda V., Carter L., Baxi S., Mudaliar S.R., Henry R.R., 2003, Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy, *Diabetes*, 52 (3), 667-674 p.

50. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. 2003, Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects., *Nature*, 423 (6941), 762-9 p.
51. Seltzer, H.S., Allen, E.W., Herron, A.L. Jr., Brennan, M.T. Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 46:323-335, 1967.
52. Stefan, N., Stumvoll, M., et al. Adiponectin: its role in metabolism and beyond. *Hormone-Metabolic Research.* 34(9): 469-474, 2002.
53. Fantuzzi, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 115:911-919, 2005.
54. Fasshauer M., Klein J., Kralisch S., Klier M., Lössner U., Blüher M., Paschke R., 2004, Growth hormone is a positive regulator of adiponectin receptor 2 in 3T3-L1 adipocytes, *FEBS Lett*, 558 (1-3), 27-32 p.
55. Karbowska J., Kochan Z., 2005, Effect of DHEA on endocrine functions of adipose tissue, the involvement of PPAR gamma, *Biochem Pharmacol*, 70 (2), 249-57 p.
- do15. Capeau J., 2007, The story of adiponectin and its receptors AdipoR1 and R2: to follow, *J Hepatol*, 47 (5), 736-8 p.
57. Berg A.H., Combs T.P., Du X., Brownlee M., Scherer P.E., 2001, The adipocytosecreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action, *Nat Med*, 7, 947-953 p.
58. Combs T.P., Berg A.H., Obici S., Scherer P.E., Rossetti L., 2001, Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30, *J Clin Invest*, 108, 1875-1881
59. Yamauchi T., Kamon J., Minokoshi Y., Ito Y., Waki H., Uchida S., Yamashita S., Noda M., Kita S., Ueki K., Eto K., Akanuma Y., Froguel P., Foufelle F., Ferre P., Carling D., Kimura S., Nagai R., Kahn B.B., Kadowaki T., 2002, Adiponectin stimulates glucose

utilization and fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase, *Nat Med*, 8 (11), 1288-1295 p.

60. Yamamoto Y., Hirose H., Saito I., Tomita M., Taniyama M., Matsubara K., Okazaki Y., Ishii T., Nishikai K., Saruta T., 2002, Correlation of the adipocytederived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci*, 103, 137-142 p.

61. Weyer C., Bogardus C., Mott D.M., Pratley R.E., 1999, The Natural History of Insulin Secretory Dysfunction and Insulin Resistance in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus, *J Clin Invest*, 104, 787-794 p.

62. Hotta K., Funahashi T., Arita Y., Takahashi M., Matsuda Met al. 2000, Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20, 1595–1599 p.

63. Ouchi N., Kihara S., Arita Y., Nishida M., Matsuyama A., et al. 2001, Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*, 103, 1057–1063 p.

64. Emral R., 2006, Adiponektin ve Diğer Sitokinler, *Turkiye Klinikleri J Med Sci*, 26, 409-420 s.

65. Wiecek A., Adamczak M., Chudek J., 2007, Adiponectin—an adipokine with unique metabolic properties, *Nephrol Dial Transplant*, 22 (4), 981-8 p.

66. Bayraktar Z. Diabetik retinopati epidemiyolojisi. 2.Baskı İstanbul: Dilek Ofset; 2000; 1-9.

67. Bayraktar MZ. Diabetik Retinopati Epidemiyolojisi. Özkan S, Akar S. Diabetik Retinopati İstanbul. Dilek Ofset 2000;1:1-9.

68. Aiello LM, Cavallerano J, Aiello LP. Diagnosis, management, and treatment of nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema. In: Albert DM, Jakobiec FA(eds).

Principles and practice of ophthalmology 2nd edition. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 2000;1900-1914.

69. Kanski JJ. Klinik Oftalmoloji 4.Baskı. Editör:Orağlı KM.İstanbul Tayf Ofset 2001;12: 469-470.

70. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetic treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus. Arch Ophthalmol 1995;113:36-51.

71. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV.Diabetic macular edema. Ophthalmology 1984;91:1464-1474.

72. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy: ETDRS Report 22. Arch Ophthalmol 1996;114:1079-1084

73. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductaseinhibitor, in diabetic retinopathy. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. Arch Ophthalmol. 1990;108:1234-1244.

74. Hammes HP, Martin S, Federlin K et al. Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. Proc Natl Acad Sci USA. 1991;88:11555-11558.

75. Kern TS, Engerman RL. Pharmacological inhibition of diabetic retinopathy: aminoguanidine and aspirin. Diabetes. 2001;50:1636-1642.

76. Freedman BI, Wuerth JP, Cartwright K et al. Design and baseline characteristics for the aminoguanidine Clinical Trial in Overt Type 2 Diabetic Nephropathy (ACTION II). Control Clin Trials. 1999;20:493-510.

77. Ishii H, Jirousek MR, Koya D et al. Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. Science.1996;272;728-731.

78. Jirousek MR, Gillig JR, Gonzalez CM, et al. (S)-13-[(dimethylamino)-methyl]- 10, 11, 14,
79. Verma LK, Vivek MB, Kumar A et al. A prospective controlled trial to evaluate the adjunctive role of posterior subtenon tramcinolone in the treatment of diffuse diabetic macular edema. *J Ocular Pharm adn Therapeutics*. 2004;20:277-284.
80. Mruthyunjaya P, Khalatbari D, Yang P et al. Efficacy of lowrelease- rate fluocinolone acetamide intravitreal implants to treat experimental uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1012-1018.
81. Mohammad DA, Sweet BV, Elner SG. Retisert: is the new advance in treatment of uveitis a good one? *Ann Pharmacother*. 2007;41:449-454.
82. Vionnet N, Hani El H , Dupont S, Gallina S, Francke S, Dotte S, De Matos F, DurandE Lepretre F , Lecoeur C, Gallina P, Zekiri L, Dina C, Froguel P. Genome wide search for type 2 Diabetes susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for Early-onset diabetes on chromosome 3q2-qter and independent replication of a type diabetes locus on chromosome 1q2-q24. *American Journal of Human Genetics* 2000 67 1470-1480
83. Morioka T, Asilmaz E, Hu J, Dishinger JF, Kurpad AJ, Elias CF, Li H, Elmquist JK, Kennedy RT, Kulkarni RN. Disruption of leptin receptor expression in the pancreas directly affects beta cell growth and function in mice. *Clin Invest* 2007 117 2860-2868
84. Baskin DG, Figlewicz LD, Seely RJ, Woods SC, Porte D JR, Schwartz MW. Insulin and leptin dual adiposity signals to the brain for the regulation of food and body weight. *Brain Res* 1999 848 114-123
85. M. İlker Yılmaz, Alper Sönmez, Cengizhan Açık, Turgay Çelik, Necati Bingöl, Murat Pınar, Zeki Bayraktar ve Metin Özata. Adiponectin may play a part in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *European Journal of Endocrinology*(2004)151 135-140

86. B Zietz, C.Buechler, K.Kobuch, M. Neumier,J.Schölmerich, A.Schaffler.Serum levels of adiponectin are Associated with Diabetic Retinopathy and with gene mutations in Caucasian Patients with Diabetes Mellitus Type 2
87. Kalyankar Mahadev.,Xiangdong Wu.,Sylvia Donnelly., Raogo Ouedraogo., Andrea D. Eckhart. And Barry J. Goldstein. Adiponectin inhibits vascular endothelial growth factor-induced migration of human coronary artery endothelial cells. Cardiovascular Research 2008;78:376-384
88. Piñeiro R, Iglesias M.J, Gallego R, Raghay K., Eiras S, Rubio J, Diéguez C, Gualillo O, González-Juanatey J.R, Lago F, 2005, Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes, FEBS Lett, 579, 5163-5169 p.
89. Di Leo MA, Ghirlanda G. Potential therapeutic effect of antioxidants in experimental diabetic retina: a comparison between chronic taurine and vitamin E plus selenium supplementations. Fren Radic Res. 2003; 37:323-330.
90. Qaum T, Xu Q Jousen AM et al. VEGF- initiated blood-retinal barrier Breakdown in early diabetes. Invest Ophthalmol Vis Sci.2001;42:2408-2413.
91. Garaluet M.,Viguerie N., Probsky S., et al.Adiponectin gen expression and plasma values in obese woman during very low calorie diet. Relationship with cardiovascular risc factors and insulin resistance.J Clin end Metabolism.89(2):756-760,2004
92. Vettor R., Millan G., Rossaro M.,Federspil G.Rewiew article ; Adipocytokines and insülin resistance.Aliment Pharmacol 4:23-28 ,2005
93. Neumeier M, Weigert J, Buettner R, Wanninger J, Schäffler A, Müller AM, et al. Detection of adiponectin in cerebrospinal fluid in humans. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007 ;293(4):E965-9.

94. Navck M., Karakiulakis G., Perruchoud A., et al. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1998;341:309-315
95. Gonzalez VH., Giuliari GP., Banda RM., et al. Intravitreal injection of pegaptanib sodium for proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1474-1478
96. Andrew P. Schachat. *Medical Retina* In Staphan J. Ryan editor. Retina. Elsevier Mosby 2006; 1274