

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA
SERUM ENDOKAN VE ADMA DÜZEYLERİNİN SAPTANMASI
VE DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI İLE İLİŞKİSİNİN
BELİRLENMESİ**

Dr. Ayşegül KALYON

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Muammer BİLİCİ**

ZONGULDAK

2018

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA
SERUM ENDOKAN VE ADMA DÜZEYLERİNİN SAPTANMASI
VE DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI İLE İLİŞKİSİNİN
BELİRLENMESİ**

Dr. Ayşegül KALYON

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Muammer BİLİCİ**

ZONGULDAK

2018

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Serum Endocan ve Adma Düzeylerinin Saptanması Ve Diyabetin Komplikasyonları İle İlişkisinin Belirlenmesi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Ayşegül KALYON

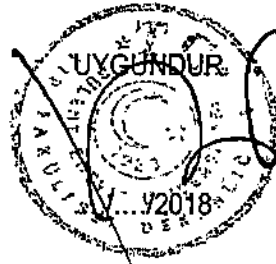
Tez Savunma Tarihi : 12/03/2018

Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi

Prof.Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU
Jüri Başkanı

Dr. Öğr. Üyesi Muammer BİLİCİ
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet KARATAŞ
Üye



ÖNSÖZ

İç Hastalıkları Uzmanlık Eğitimim süresince bilgi ve birikimleriyle yetişmeye katkıda bulunan başta Dekanımız Prof. Dr. Ali BORAZAN ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU olmak üzere tüm hocalarıma, tez çalışmamın her aşamasında sonsuz katkılarıyla bana destek olan tez danışmanım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Muammer BİLİCİ'ye, tez çalışmamın çeşitli aşamalarında benden yardımlarını esirgemeyen hocalarım Doç. Dr. Dilek KARAKAYA ARPACI, Dr. Öğr. Üyesi Başak DELİKANLI ÇORAKÇI, Prof. Dr. Murat CAN, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Çağatay BÜYÜKUYSAL ve değerli mesai arkadaşım tıbbi sekreter Serhat BİLGE'ye teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma, kliniğimizde beraber çalıştığımız tüm hemşire ve sağlık personeline teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca bana her zaman destek olan ve her türlü fedakarlıkta bulunan canım annem Mülkiye KALYON, canım babam Mehmet KALYON ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Dr. Ayşegül KALYON
ZONGULDAK, 2018

ÖZET

Kalyon Ayşegül, Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Serum Endokan ve ADMA Düzeylerinin Saptanması Ve Diyabetin Komplikasyonları ile İlişkinin Belirlenmesi, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2018

Giriş: Diabetes mellitus (DM) prevalansı dramatik artış gösteren kronik metabolik bir hastalıktır. Diyabette mevcut inflamatuvar süreç, damar endotelinde farklılaşmaya ve mikrovasküler komplikasyonlara yol açmaktadır. Burada endotel disfonksiyonun göstergesi olarak ADMA(Asimetrik Dimetilarginin) ve endokan ölçümünün kullanılabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada, diyabetik hastalarda serum endokan ile ADMA seviyeleri ölçülmüştür. Serum endokan ve ADMA düzeyleri ile hiperglisemi bağlantılı mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya DM tanısı ile takipli ve rutin kontrole gelen 85 diyabetli ve bilinen sistemik hastalığı olmayan 85 gönüllü (kontrol grubu) dahil edildi. Çalışmaya; akut enfeksiyon, malignite tanısı, diyaliz alma ve herhangi bir kronik inflamatuvar hastalık öyküsü olanlar alınmadı. Diyabetiklerde diyabetik nefropati, nöropati ve retinopati ile serum ADMA ve endokan düzeyi arasındaki ilişki incelendi. Hesaplanan $p < 0.05$ düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Serum ADMA düzeyleri diyabetik olgu grubunda [9,42 (0,84-52,0) ng/ml] kontrol gruba [5,95(1,68-48,3) ng/ml] göre anlamlı olarak daha yüksek saptanırken ($p < 0,001$); diyabetiklerle [0,42(0,25-1,99 ng/ml)] ve kontrol grubu [0,45(0,23-1,25) ng/ml] arasında endokan düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,730$). Mikrovasküler komplikasyonlu diyabetiklerle mikrovasküler komplikasyonu olmayanlar arasında serum ADMA [sırasıyla 9,3(0,84-52,0) ng/ml; 9,4(3,1-51,3) ng/ml] ve endokan [sırasıyla 0,43(0,27-1,87) ng/ml; 0,41(0,25-1,99) ng/ml] düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,884$ ve $p=0,355$). Diyabetik retinopati ve nöropati saptananlar ile saptanmayanlar arasında serum ADMA ve endokan düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmazken; proteinüri saptananlarda saptanmayanlara göre serum ADMA ve endokan düzeyleri anlamlı derecede yüksek tespit edildi (sırasıyla $p=0,04$ ve $p=0,030$).

Sonuç: Çalışmamız kronik düşük düzey inflamasyonun eşlik ettiği DM hastalarında vasküler disfonksiyon belirteci olarak serum ADMA düzeylerinin kullanılabilirliği hipotezini desteklemektedir. Ancak hastalık patofizyolojisinde yer alan inflamasyon göstergesi olarak plazma endokan düzeyleri arasında ilişki bulunmakla birlikte serum ADMA ile endokan düzeylerinin birlikte ölçümünün hastalık progresyonu öngörüsünde ek katkısının kısıtlı olduğu şeklindedir.

Anahtar Sözcükler: Diabetes Mellitus, endotel disfonksiyonu, endokan, ADMA



ABSTRACT

Ayşegül Kalyon, Determination of Serum Endocan and ADMA Levels in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus And Determination of Their Association With Diabetic Complications, Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Thesis, Zonguldak, 2018.

Introduction: Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disease with a dramatic increase in prevalence. The current inflammatory process in diabetes mellitus leads to differentiation of the vascular endothelium and consequently microvascular and macrovascular complications. There are studies showing that ADMA and endocan measurement can be used as an endothelial dysfunction indicator. In this study, it was aimed to measure serum endocan and ADMA levels in diabetic patients and to evaluate the relationship between serum endocan and ADMA levels and microvascular complications related to hyperglycemia.

Materials and Methods: Eighty-five patients who were followed-up at the Department of Endocrinology at the Faculty of Medicine of BEU, were diagnosed with DM and 85 volunteers who did not have known systemic disease were admitted to study. Those with acute infection, diagnosis of malignancy, history of dialysis treatment, and any chronic inflammatory disease are not taken into account. Diabetic nephropathy, neuropathy, and retinopathy were screened in the patients. The relationship between diabetic complications and serum ADMA and endocan levels was examined. Calculated $p < 0.05$ levels were considered statistically significant.

Results: Serum ADMA levels were significantly higher in the patient group [9,42 (0,84-52,0) ng/ml] when compared to the control group [5,95(1,68-48,3) ng/ml] ($p < 0.001$); but there was no significant difference between the patient [0,42(0,25-1,99 ng/ml)] and control group [0,45(0,23-1,25) ng/ml] in terms of endocan levels ($p = 0.73$). Serum ADMA [respectively 9,3(0,84-52,0) ng/ml; 9,4(3,1-51,3) and endocan [respectively 0,43(0,27-1,87) ng/ml; 0,41(0,25-1,99) ng/ml] levels were not significantly different in patients with microvascular complications and without microvascular complications ($p = 0.884$ and $p = 0.355$, respectively). Serum ADMA and endocan levels were not significantly different between patients who have diabetic retinopathy and neuropathy and patients who have not diabetic retinopathy

or neuropathy. Serum ADMA and endocan levels were found to be significantly higher in patients diagnosed with proteinuria than in patients without proteinuria ($p = 0.04$ and $p = 0.03$, respectively).

Conclusion: Our study supports the hypothesis that serum ADMA levels may be used as a marker of vascular dysfunction in DM patients with chronic low-level inflammation. However, since plasma endocan levels, which are an indicator of inflammation in the pathophysiology of disease, cannot be correlated with microvascular complications, it can be interpreted that the additional contribution of serum ADMA and endocan levels together is predictive of disease progression, limitedly.

Keywords: Diabetes Mellitus, endothelial dysfunction, endocan, ADMA

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
ŞEKİL DİZİNİ	xii
TABLO DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Diabetes Mellitus.....	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Sınıflama.....	3
2.1.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus.....	5
2.1.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus.....	5
2.1.3.3. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri.....	5
2.1.3.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus.....	6
2.1.4. Belirtiler	6
2.1.5. Tanı	7
2.1.5.1. Semptomatik Bireylerde Tanı	7
2.1.5.2. Tanısal Diyabet Testleri	7
2.1.5.2.1. Açlık Plazma Glukozu (APG).....	7
2.1.5.2.2. Tokluk Kan Şekeri (TKŞ)	7
2.1.5.2.3. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT).....	7
2.1.5.2.4. Glikozile Hemoglobin (HbA1c)	8
2.1.5.3. Asemptomatik Bireylerde Tanı	9
2.1.5.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanısı.....	9
2.1.6. Tip 2 DM Genetiği.....	10
2.1.7. Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Metabolik Bozukluklar	11
2.1.7.1. Karbonhidrat Metabolizması.....	11

2.1.7.2. Lipid metabolizması.....	12
2.1.7.3. Protein Metabolizması	13
2.1.8. Tedavi	13
2.1.8.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri	13
2.1.8.2. Plazma Glukoz Hedefleri	13
2.1.8.3. Kan Basıncı Hedefleri	14
2.1.8.4. Dislipidemi Hedefleri.....	15
2.1.8.5. Antiagregan tedavi	15
2.1.8.6. Sigaranın bırakılması	16
2.1.8.7. Oral Antidiyabetik İlaçlar	16
2.1.8.8. İnsülin Tedavisi.....	16
2.1.9. Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları.....	18
2.1.9.1. Diyabetes Mellitus'un Akut Komplikasyonları	18
2.1.9.1.1. Hipoglisemi	18
2.1.9.1.2. Hiperglisemik Aciller	18
2.1.9.1.3. Laktik Asidoz	18
2.1.9.2. Diabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları.....	19
2.1.9.2.1. Diabetes Mellitus'un Mikrovasküler Komplikasyonları.....	19
2.1.9.2.1.1. Diyabetik Retinopati	19
2.1.9.2.1.2. Diyabetik Nefropati	20
2.1.9.2.1.3. Diyabetik Nöropati	20
2.1.9.2.2. Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları	21
2.1.9.2.2.1. Kardiyovasküler Hastalık	21
2.1.9.2.2.1.1. Sublinik İnflamasyon, Endotel Disfonksiyonu ve Trombotik Süreç.....	22
2.1.9.2.2.2. Diyabette Serebrovasküler Hastalıklar	23
2.1.9.2.2.3. Diyabette Periferik Vasküler Hastalıklar	23
2.1.9.2.2.4. Diyabetik Ayak	24
2.2. ADMA (Asimetrik Dimetilarginin).....	25
2.2.1. Diyabetes Mellitus ve ADMA	26
2.2.2. Yüksek ADMA Düzeyleri ile İlişkili Hastalıklar	27
2.3. Endokan.....	28

2.3.1. Yüksek Endokan Düzeyleri ile İlişkili Hastalıklar	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Serum ADMA Ölçümü	30
3.2. Serum Endokan Ölçümü	31
3.3. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ	45
7. KAYNAKLAR	46
8. EKLER	59
Ek 1: Etik Kurul Onayı	59

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA	: ‘American Diabetes Association’, Amerikan Diyabet Cemiyeti
ADMA	: Asimetrik Dimetilarginin
APG	: Açlık Plazma Glukozu
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DM	: Diabetes Mellitus
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
IDF	: ‘International Diabetes Federation’, Uluslararası Diyabet Fedarasyonu
KVH	: Kardiyo Vasküler Hastalık
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LPL	: Lipoprotein Lipaz
MODY	: ‘Maturity-Onset Diabetes of the Young’
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
SVO	: Serebrovasküler Olay
SYA	: Serbest Yağ Asidi

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1: ADMA ve Nitrik Oksit Sentetaz İnhibisyonu..... 26



TABLO DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1: Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması	4
Tablo 2: Diabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri (*)	8
Tablo 3: Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Tarama testleri	10
Tablo 4: Tip 2 DM ile İlişkisi Gösterilmiş Gen Grupları	11
Tablo 5: ADA 2018 Kılavuzu Glisemi Hedefleri	14
Tablo 6: Günümüzde Kullanılmakta Olan İnsülin Preperatları	17
Tablo 7: Asimetrik Dimetilarginin'in Yükseldiği Durumlar	26
Tablo 8: Diyabet ve Kontrol Gruplarında Antropometrik Ölçümler ve Demografik Özellikler	32
Tablo 9: Olguların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması	33
Tablo 10: Diyabet ve Kontrol Gruplarının Sistolik ve Diastolik Kan Basıncı Düzeyleri	34
Tablo 11: Diyabet ve Kontrol Gruplarının ADMA ve Endokan Düzeyleri.....	34
Tablo 12: Diyabetik Olgularda Mikrovasküler Komplikasyon Oranları	35
Tablo 13: Mikrovasküler Komplikasyonu Olan Diyabetik Olgular ile Mikrovasküler Komplikasyonu Olmayanlarda Parametrelerin Karşılaştırılması.....	35
Tablo 14: Retinopati Saptanan ve Saptanmayan Olgularda ADMA ve Endokan Düzeyleri	36
Tablo 15: Nöropati Saptanan ve Saptanmayan Olgularda ADMA ve Endokan Düzeyleri	37
Tablo 16: Mikroalbuminüri Saptanan ve Saptanmayan Olgularda ADMA ve Endokan Düzeyleri	37
Tablo 17: Proteinüri Saptanan ve Saptanmayan Olgularda ADMA ve Endokan Düzeyleri	38
Tablo 18: Retinopati, Nöropati ve Proteinüri Saptanan Olgular ile Kontrol Grubunun ADMA ve Endokan Düzeyleri	38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM) prevalansı dramatik artış gösteren kronik metabolik bir hastalıktır. Türkiye'de TURDEP-2 araştırmasına göre DM prevalansı % 13,7'ye ulaşmaktadır (1). Tip 2 DM'de artmış insülin yapımı ile etki bozukluklarına bağlı kronik hipergliseminin neden olduğu ileri glukozilasyon son ürünleri (AGEs) dokularda birikerek hücre içi sinyalizasyonu ve gen ekspresyonu değişikliklerine neden olur. Bunlara ek olarak da AGEs, diyabetik mikrovasküler komplikasyonların patolojisine katkıda bulunan pro-inflamatuvar moleküllerin ve serbest radikallerin salınımına yol açar. Diyabette devam eden inflamatuvar süreç ile damar endotelinde farklılaşmaya ve sonuç olarak mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) ve makrovasküler (kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, periferik damar hastalığı) komplikasyonlara yol açmaktadır (2-4).

ADMA (Asimetrik Dimetilarginin), endojen nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörüdür. ADMA'nın, NOS (nitrik oksit sentetaz) enzimini kompetitif olarak inhibe etmesi sonucu NO sentezini azalttığı bilinmektedir (5). Artmış ADMA düzeyleri ile ateroskleroz, endotel disfonksiyonu ve diyabetik komplikasyonlar arasında bir ilişki gösterilmiştir. Literatürde mikrovasküler komplikasyonlar ile ilişkisi hakkında çeşitli çalışmalar vardır.

Endokan (endocan), endotelial aktivasyonu yansıttığı düşünülen vasküler endotelden salınan bir proteoglikandır(6). Endokan'ın, anjiogenezis ve inflamatuvar sürecin regülasyonunda önemli bir role sahip olduğu öne sürülmektedir ve vasküler disfonksiyon belirteci olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (6, 7). Artan endokan seviyeleri kanser, sepsis, obezite, hipertansiyon ve enfeksiyonda saptanmaktadır.

Endotel disfonksiyonu, ateroskleroz, anjiogenezis, inflamasyon ile vasküler disfonksiyon açısından ADMA ve endokan düzeyleri ölçümünün komplikasyonlarla ilişkisini değerlendirmeye yönelik çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmada, diyabetik hastalarda serum endokan ile ADMA seviyelerini ölçmek ilave olarak serum endokan ve ADMA düzeyleri ile hiperglisemi ilişkili mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanım

Diabetes Mellitus, insülin sekresyonunda ve insülin etkisinde ya da her ikisindeki defektler sonucu ortaya çıkan; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar ile karakterize kronik bir hastalıktır. Diyabetin varlığı, koroner kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalıkları gibi vasküler sorunların ortaya çıkmasına neden olarak yaşam kalitesini düşürmekle beraber yaşam süresini de kısaltabilir (8-14).

Tüm dünyada DM'nin en sık görülen kronik hastalıkların başında gelmesi ve görülme sıklığının hızlı bir şekilde artması en önemli sağlık sorunları arasında yer almasına neden olmaktadır. Dünyada DM,ölüm nedenleri arasında 4. sırada yer almakta ve her yıl 3 milyon kişi diyabete bağlı nedenlerle hayatını kaybetmektedir. DM'ye bağlı ölüm nedenlerinin başında ise %50 oran ile kardiyovasküler sistem hastalıkları yer almaktadır (15).

Tip 2 DM prevalansı oldukça belirgin coğrafi farklılık göstermektedir. Amerika Arizona'da Pima yerlileri ile Güney Pasifikteki Nauru adalarında yaşayan yerlilerde DM oranları en yüksek olarak saptanmıştır (16-18). Buna karşılık Çin ve Şili'nin bazı kırsal kesimlerinde yaşayan topluluklarda diyabet sıklığının %1 in altında olduğu gösterilmiştir (18, 19). IDF (Uluslararası Diyabet Fedarasyonu) tarafından açıklanan son rakamlara göre dünyada erişkin diyabetli sayısının 415 milyona ulaştığı ve önlem alınmadığı takdirde bu sayının 2040 yılında 642 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (17).

Yüksek DM prevalansı, yüksek mortalite ve morbidite oranlarının eşlik etmesi ile yaşam kalitesi ve sağlık sistemi üzerine etkisi DM'nin önemli bir toplum sağlığı sorunu olarak kabul edilmesine neden olmuştur. Bu nedenle diyabetin önlenmesine yönelik çalışmaların artırılmasına ve ciddiyetine vurgu yapılmaktadır (20, 21).

2.1.2. Epidemiyoloji

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) nun 2013 yılında yayınladığı Diyabet Atlası'na göre Türkiye, nüfus olarak Avrupa'da diyabetin en yüksek olduğu üçüncü ülke olmakla birlikte; Avrupa ülkeleri arasında %14.8 oran ile prevalansın en yüksek olduğu ülkedir (17).

Türkiye'de ise 1997-1998 yılları arasında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-I) sonuçlarına göre ülkemizde Tip-2 DM prevalansı %7.2, bozulmuş glukoz toleransı prevalansı ise %6.7 saptanmış olup, 2010 tarihinde tamamlanmış olan TURDEP- II çalışmasında Türkiye'deki Tip-2 DM sıklığının %13.7 ye ulaştığı tespit edilmiştir. İki çalışma arasında diyabet sıklığındaki artışın %90 oranında olması dikkat çekicidir (1).

Türkiye'de TURDEP-I çalışmasına göre diyabetiklerin %32 sinin hastalığının farkında olmadıkları, kentte yaşayan kişilerde diyabet sıklığının kırsalda yaşayanlara göre (kentsel %8.0, kırsal %5.8) daha yüksek olduğu ve kadınlarda erkeklere göre diyabet sıklığının daha yüksek olduğu görülmüştür (22). TURDEP-II çalışmasına göre kentte yaşayanlarda diyabet oranı %17, kırsalda yaşayanlarda %15,5 olarak saptanmış ve daha önceki verilerle kıyaslandığında kent ve kırsal arasındaki farkın kapanmakta olduğu görülmüştür. Bu çalışmada diyabet prevalansının kadın ve erkek cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmadığı gösterilmiştir (15, 22-25).

Türk toplumunda kardiyovasküler hastalık sıklığını belirlemeye ve risk faktörlerini izlemeye yönelik yapılan prospektif TERKHARF Çalışması'nın 2006 yılında yayınlanan sonuçlarına göre Türkiye'de 35 yaş üstü nüfusta diyabet prevalansı %11 civarında olduğu ve bunun da 2.89 milyon diyabetliye karşılık geldiği gösterilmiştir (25). Bu çalışmada diyabet sıklığının coğrafi dağılımı incelendiğinde ise diyabetin %6.1 ile Doğu Anadolu'da ve %6.6 ile Marmara'da en düşük, %10 ile Karadeniz'de ve %17 ile Güneydoğu'da en yüksek oranlarda görüldüğü bulunmuştur (26).

2.1.3. Sınıflama

Diabetes Mellitus, dört klinik kategoride sınıflandırılabilir: Tip 1 DM, Tip 2 DM, diğer sebeplere bağlı spesifik diyabet tipleri ve gestasyonel diyabet (27).

Tablo 1: Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması (28)

- I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır)
A. İmmün aracılıklı
B. İdiyopatik
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)
III. Diğer spesifik diyabet tipleri
IV. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)

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

- 20.Kromozom,HNF-4a (MODY1)
- 7.Kromozom,Glukokinaz (MODY2)
- 12.Kromozom,HNF-1a (MODY3)
- 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)
- 17.Kromozom,HNF-1b (MODY5)
- 2.Kromozom,NeuroD1 (MODY6)
- 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)
- 9. Kromozom, CEL (MODY8)
- 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)
- 11. Kromozom, INS (MODY10)
- 8. Kromozom, BLK (MODY11)
- Mitokondriyal DNA
- 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)
- Diğerleri

B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler

- Leprechaunizm
- Lipoatrofik diyabet
- Rabson-Mendenhall sendromu
- Tip A insülin direnci
- Diğerleri

C. Ekwokrin Pankreas hastalıkları

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

D. Endokrinopatiler

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

E. İlaç veya kimyasal ajanlar

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

F. İnfeksiyonlar

- Konjenital rubella
- Sitomegalovirus
- Diğerleri(adenovirus, kabakulak)

G. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları

- Anti--insülin reseptör antikolları
- "Stiff-man" sendromu
- Diğerleri

H.Diyabetle ilişkili genetik sendromlar

- Down sendromu
- Klinefelter sendromu
- Turner sendromu
- Friedreich tipi ataksi
- Huntington korea
- Laurence-Moon-Biedl sendromu
- Miyotonik distrofi
- Porfiriya
- Prader-Willi sendromu
- Wolfram(DIDMOAD) sendromu
- Alström sendromu
- Diğerleri

2.1.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tüm diyabetik hastaların %5-10'unda görülen bu tip diyabet, pankreasın beta hücrelerinin hücrenel aracılı otoimmün harabiyeti sonucu gelişir. Bu harabiyetin otoimmün belirteçleri adacık hücre antikoları, insülin otoantikor, anti-tirozin fosfataz, ve anti-fogrin gibi otoantikorlar olup, tanı ilk konulduğunda hastaların %85-90'ında saptanabilir (29-32). Beta hücre tahribat hızı çok değişkendir; hastalık bebeklik döneminde ortaya çıkabildiği gibi erişkin yaşlarda da gelişebilir. Bazı hastalarda ilk belirti diyabetik ketoasidoz (DKA) iken, bazı hastalarda ise enfeksiyon ya da diğer stres faktörleri ile ortaya çıkan hiperglisemi ile kendini gösterebilir. Nadiren erişkinlerde uzun süreli beta hücre fonksiyonu korunup, 80-90'lı yaşlarda insülin rezervi sona erdiğinde DKA saptanabilir. Hastalarda günlük enjeksiyonlarla insülin eksikliğinin telafi edilmesi gereklidir. Tip 1 diyabet tanılı hastalarda otoimmün harabiyete yol açan genetik predispozisyon; diğer otoimmün hastalıklara da yol açabilir (Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, myastenia graves, Addison hastalığı, pernisiyöz anemi, çölyak hastalığı vb) (33).

2.1.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Diyabetik hastaların %90-95'inde görülen Tip 2 DM insülin direnci ile birlikte kısmi insülin eksikliği söz konusudur. Bu hastalarda en azından hastalık başlangıcında insülin tedavisi gerekmebilir. Hastalar genellikle kilolu veya obezdirler. DKA nadir görülür, hastalık genellikle enfeksiyon gibi bir stres durumu ile başlar. Başlangıç kronik bir seyir gösterdiği için Tip 2 DM tanısı genellikle geç konur.

2.1.3.3. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri

Beta hücre fonksiyonunun bozulması ile sonuçlanan monogenetik defektlerde hiperglisemi erken yaşlarda başlar. Bu gruba 'maturity-onset diabetes of the young (MODY)' adı verilir. Bu hastalarda insülin etkisinde defekt yoktur fakat bozulmuş insülin salınımı vardır (34). En sık görülen tipi MODY3 tür ve 12. Kromozom üzerindeki hepatosit nükleer faktör-1 α isimli transkripsiyon faktörünün mutasyonu

sonucu ortaya çıkar. Bu hastalarda genellikle puberteden sonra ortaya çıkmış olan şiddetli hiperglisemi mevcuttur. İkinci bir form olan (MODY 2) 7. Kromozomun kısa kolu üzerindeki glukokinaz geni mutasyonu ile ilişkilidir ve bu defekt insülin sekresyonunu sağlamak için daha yüksek glukoz seviyelerine ihtiyaç duyulmasına yol açar. Bu hastalar genellikle asemptomatiktir (33).

Pankreasın tamamında harabiyete sebep olan her tür durum diyabete yol açabilir. Ayrıca pankreasın tümünü etkilememesine rağmen adenokarsinomlar da diyabete sebep olabilir (35). Ayrıca endokrinopatiler (akromegali, cushing sendromu, feokromositoma, glukagonoma, aldosteronoma, hipertiroidi, somatostatinoma) daha önce insülin sekresyon defekti mevcut olan bireylerde diyabete yol açabilir.

Birçok genetik sendromda diyabet sıklığı artmıştır. Bunlardan Wolfram (DIDMOAD) sendromu beta hücrelerinin yokluğu, diabetes insipidus, hipogonadizm, optik atrofi, sensorinöral sağırılık ile karakterizedir ve otozomal resesif olarak kalıtılır (27).

2.1.3.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus

İlk olarak gebelik sırasında ortaya çıkan diyabet gestasyonel diyabet olarak tanımlanır ve tüm gebeliklerin yaklaşık %7 sinde saptanır (36). Daha önce GDM tanısı olan kadınlarda, hipertansiyon ve dislipidemisi olan kişilerde hastalık daha sık görülür (35).

2.1.4. Belirtiler

Klinik olarak hiperglisemiye bağlı ortaya çıkan polidipsi, poliüri, polifaji, kilo kaybı, idrar yolu enfeksiyonları, mantar enfeksiyonları, vulvovajinit, yorgunluk gibi belirtilerin yanında hastalığa spesifik retinopati, nöropati, nefropati gibi komplikasyonlar ile hastalık tanınabilir. İnsülin bağımlı olmayan diyabette bu klinik belirtiler saptanmayabilir (9, 14, 27).

2.1.5. Tanı

2.1.5.1. Semptomatik Bireylerde Tanı

Semptomatik hastada en az iki ölçümde açlık plazma glukozu (APG) ≥ 126 mg/dl, günün herhangi bir saatinde ölçülen kan şekeri ≥ 200 mg/dl, 75 gram glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrasında 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl ve Glikozillenmiş Hemoglobin (HbA1c) \geq % 6,5 olması ile DM tanısı konur. Diyabet semptomları olan susuzluk, çok su içme, sık idrara çıkma, kilo kaybı, tekrarlayan enfeksiyonlar ve daha ciddi vakalarda koma varlığında tek bir yüksek plazma glukoz değeri diyabet tanısını kesinleştirmede yeterlidir (37, 38).

2.1.5.2. Tanısal Diyabet Testleri

2.1.5.2.1. Açlık Plazma Glukozu (APG)

8-12 saatlik açlık sonrası ölçülen kan glukoz düzeyidir. Venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile ölçülür. Normal sınırları 70-100 mg/dl'dir.

2.1.5.2.2. Tokluk Kan Şekeri (TKŞ)

Ana öğünden 2 saat sonra ölçülen kan glukoz düzeyidir. 200 mg/dl üzeri olması diyabet tanısını koydurur.

2.1.5.2.3. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)

Açlık kan örneği alındıktan sonra 75 g anhidroz glukoz 300 ml su içinde eritilip, 5 dakika içinde hastaya içirilir. 2 saat sonrasında alınan kan örneğinde glukoz düzeyi ölçülmesi esasına dayanır. Testten önce, en az 3 gün yeterli miktarda karbonhidrat alınmış olmalıdır.

DM tanı ve sınıflandırma komitesi tarafından glukoz seviyesi diyabet tanısı kriterlerine uymayan bireyler için bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş

glukoz toleransı (BGT) tanımlanmış olup, bu bireyler gelecekte diyabet gelişme riski yüksek olan prediyabetli kişilerdir (39).

Tablo 2: Diabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri (*) (38)

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+ BGT	DM riski yüksek
Açlık Kan Şekeri	≥126	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.saat kan şekeri (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele bakılan kan şekeri	≥200 mg/dl+ diyabet semptomları	-	-	-	-
HbA1c**	≥%6.5	-	-	-	% 5,7-6,4

(*) Venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile "mg/dl" olarak ölçülür. Aşık DM tanısı için 4 kriterden herhangi birisi yeterli iken "izole BAG", "izole BGT" ve "BAG+ BGT" için her iki kriterin bulunması şarttır.

(**) Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes Mellitus, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, HbA1c: glikozillenmiş hemoglobin a1c, BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu, BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

2.1.5.2.4. Glikozile Hemoglobin (HbA1c)

HbA1c ölçümleri son 2-3 aylık sürede glikoz konsantrasyonunu yansıttığı için glisemik kontrolün değerlendirilmesi için altın standart olarak kabul edilmektedir (40, 41).

APG ve OGTT ye göre avantajları arasında açlık gerektirmemesi, daha fazla preanalitik stabilite ve stres veya hastalık sırasında günden güne dalgalanmanın daha az olması sayılabilir. Buna karşılık maliyetin daha yüksek olması, hemoglobinopatilerin varlığında sonucun etkilenmesi dezavantajları arasında sayılabilir. Gebelik, yakın zamanda kan kaybı ve kan transfüzyonu ve bazı anemilerde kullanımı uygun değildir.

HbA1c testinin ölçüm yöntemi National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) tarafından sertifikalandırılmış olmalıdır (42).

2.1.5.3. Asemptomatik Bireylerde Tanı

Kilolu veya obez ($BKİ > 25 \text{ kg/m}^2$) olup diyabet için bir veya daha fazla risk faktörü olan bireylerde prediyabet ve tip 2 diyabeti saptamak için test yapılmalıdır. HbA1c, APG veya 2 saatlik 75 gram glukozlu OGTT yapılması uygundur. Testler normal ise üç yılda bir tekrarlanmalıdır. Herhangi bir risk faktörü yok ise testlere 45 yaşında başlanmalıdır. Prediyabet saptanan kişiler DM gelişimi açısından yılda bir kez tetkik edilmelidir (36).

DM gelişimi için; fiziksel inaktivite, DM olan birinci dereceden akrabaya sahip olmak, GDM öyküsü olan veya 4 kg üstünde bebek doğurmuş olan kadınlar, hipertansiyon tanısı olanlar, HDL kolesterol $< 35 \text{ mg/dl}$ veya trigliserid düzeyi $> 250 \text{ mg/dl}$ olanlar, polikistik over sendromu olan kadınlar, daha önce prediyabet durumlarından biri saptanmış olanlar, kardiyovasküler hastalık hikayesi bulunanlar risk faktörleri arasında sayılabilir (28).

2.1.5.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanısı

Gebeliğin 24-28. haftalarında GDM taraması yapılmalıdır (28, 36). Tanısı konulmuşsa postpartum 6-12. haftalarda 75 g OGTT ile DM tanısı açısından tarama yapılmalıdır (42, 43).

GDM taraması iki şekilde yapılabilir:

1. Tek basamaklı, iki saatlik 75 g glukozlu OGTT ile
2. İki basamaklı rastgele bir zamanda bir saatlik 50 g glukoz yüklemesi ve pozitif sonuç alınanlarda üç saatlik 100 g OGTT ile.

Tablo 3: Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Tarama testleri (44)

Tek basamaklı test:
24-28. gestasyon haftalarında, en az 8 saatlik açlığı takiben 75 g OGTT yapılarak açlık, 1. Saat ve 2. Saat plazma glukoz ölçümleri yapılır. Aşağıdaki plazma glukoz değerlerinden herhangi biri yüksek saptanırsa GDM tanısı konur: <ul style="list-style-type: none">• APG>92 mg/dl• 1. Saat PG>180 mg/dl• 2.saat PG> 153 mg/dl
İki basamaklı test:
1. Basamak: daha önce aşikar diyabet tanısı olmayan kadınlarda gebeliğin 24-28. Haftalarında (açlık olmaksızın) 50 g glukozu takiben 1. Saat plazma glukoz ölçümü ≥ 140 mg/dl se 2. Basamak teste geçilir. 2. Basamak: en az 8 saatlik açlığı takiben sabah 100 g glukozlu OGTT uygulanır. Aşağıdaki değerlerden en az ikisi yüksek saptanırsa GDM tanısı konur: <ul style="list-style-type: none">• APG>95 mg/dl• 1. Saat PG>180 mg/dl• 2.saat PG> 155 mg/dl• 3. Saat PG>140 mg/dl

2.1.6. Tip 2 DM Genetiği

Tip 2 diyabette genetik geçiş tip 1 diyabete göre daha sık gözlenmektedir. Aile bireylerinden birinin anne veya babasında diyabet tanısı varsa, yaşamı boyunca diyabetik olmas riski % 40'tır. Monozigot ikizlerin birinde diyabet mevcutsa diğerinde de %90 ihtimalle Tip 2 DM gelişmektedir (45).

Tip 2 DM ortaya çıkmasında sadece genetik faktörler yeterli değildir. Özellikle batı tarzı beslenme ile ortaya çıkan obezite ve fiziksel inaktivite gibi çevresel faktörler genetik eğilimli kişilerde DM ortaya çıkmasını hızlandırmaktadır.

Tip 2 DM ortaya çıkışında hem karaciğer, yağ ve kas dokusundan gelişen insülin direnci; hem de pankreas beta hücreesindeki bozulmuş insülin sekresyonu temel rol oynar. Ancak tek başına insülin direnci diyabet gelişimine yol açmaz. Uzun bir dönem boyunca beta hücresi, glukoz toleransını normal düzeylerde tutmak için kompensatuvar rol oynar. Vücudun tamponlama kapasitesi aşıldığında fazla yağ vücudun istenmeyen bölgelerinde depolanmaya başlar. İnsülin direncinin gelişiminde abdominal yağ dokusu esas rol oynar. Kas, karaciğer yağlanması ve beta hücresinin

lipotoksisiteye maruz kalması olayı başlatır. Birçok organın DM gelişiminde katkısının olması genetik açıdan da birçok yolağın gözden geçirilmesini gerektirmektedir.

Tablo 4: Tip 2 DM ile İlişkisi Gösterilmiş Gen Grupları (46)

A. Pankreas gelişimi ve beta hücre fonksiyonu ile ilgili genler
B. Lipoliz ve serbest yağ asitleri metabolizmasını regüle eden genler
1. beta-1 adrenerjik reseptörler(Beta-1-AR)
2. beta-2 adrenerjik reseptörler (Beta-2-AR)
3. beta-3 adrenerjik reseptörler (Beta-3-AR)
4. hormon sensitif lipaz (HSL)
C. insülin duyarlılığını etkileyen genler
1. tümör nekroz faktör- alfa (TNF- alfa)
2. peroksizom proliferatörünü aktive eden reseptör- gamma (PPAR-gamma)
3. adiponektin
4. forkhead box C2 (FOX C2)
5. Resistin
6. calpain 10
7. glikoprotein PC1 (ENPP1)
8. insülin reseptör substratlar (IRS)
9. Glikojen sentaz
D. beta hücre fonksiyonlarını etkileyen genler
1. Kir6.2 (KCNJ11) ve SUR1 (ABCC8)
2. İnsülin gen VNTR
3. tip 1 diyabet genleri

2.1.7. Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Metabolik Bozukluklar

2.1.7.1. Karbonhidrat Metabolizması

Tip 2 DM' li hastalarda insülin salgısı azalmış ve gıda alımını takiben insülin salgısı gecikmiş olması nedeni açlık ve karbonhidrat alımı sonrası aşırı glukoz seviyeleri gözlenir. Tip 2 DM'li hastalarda henüz hiperglisemi gelişmeden insülin salgı miktarı ve zamanlamasında değişiklikler olduğu gösterilmiştir (47).

Kronik hipergliseminin tek başına insülin salgısını bozduğu da saptanmıştır.

Karbonhidrat içeren gıda alımı sonrası postprandiyal glukoz yapımı, glukoz kullanım hızını aşınca glukoz konsantrasyonunda yükselme süresinin uzadığı görülür. Glukoz alım ve kullanım dengesinde glukoz eşiğinin yükselmesi, insülin salgı ve etkisindeki en önemli defektir. Hepatik glukoz yapımında beklenen baskılanmanın olmaması sonucu glukoz düzeyi artar.

İnsülin salgı ve etkisindeki defektler postprandiyal hiperglisemi ile sonuçlanır. İnsülin konsantrasyonunun erken yükselmesinde gecikme, glukoz üretiminin baskılanmasında gecikme ile sonuçlanır. Bu da aşırı glukoz dönüşümüne yol açar. Glukoz kendi metabolizması için de önemli bir regülatördür. Bazal insülin mevcudiyetinde plazma glukozunda artma glukoz tutulumunu artırır ve glukoz üretimini azaltır.

Glukagon salgısının inhibisyonunu, açlık ve yemek sonrası glukoz konsantrasyonlarını düşürür. Glukagon salgısındaki baskılamada yetersizliğin insülin salgısının yeterli olması halinde glikozu yükseltici etkisi düşüktür. Fakat tip 2 DM'li hastalarda insülin salgısındaki defektlere bağlı olarak glukagon'un anlamlı olarak hiperglisemiye neden olduğu gösterilmiştir (48).

Tip 2 DM'de alınan gıdalara yanıt olarak glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) gibi inkretinlerin salgısında azalma mevcuttur. GLP-1'in insülin salgısını artırma, glukagon salgısını azaltma ve mide boşalmasını geciktirme etkisi mevcuttur (49).

2.1.7.2. Lipid metabolizması

Trigliseridler önemli bir enerji kaynağı ve yağ depolama şekli olup, serbest yağ asidi (SYA) olarak dolaşıma verilirler. SYA'nin büyük kısmı yağ dokusunda dolaşıma geçerken, tokluk durumunda yağ dokusu ve karaciğer dokusu tarafından tutulur. Hormon sensitif lipaz, adipoz dokudan SYA salınımının en önemli düzenleyicisidir ve aktivasyonu insülin tarafından regüle edilir. Yemek sonrası plazma glukoz konsantrasyonunun artması normalde insülin sekresyonunun artmasına neden olur, o da lipolizi inhibe eder. İnsülinin lipolizi inhibe etmesi sonucu SYA konsantrasyonu düşmüş olur. Aksine diyabetik bireylerde hormon sensitif lipaz ın insüline duyarlılığı azalmış olduğu için dolaylı olarak insülinin lipoliz in baskılama kabiliyeti de bozulmuştur. Buna rağmen insülin, yağ hücrelerinde trigliserit oluşumu için re-esterifikasyonu da uyararak SYA kullanımını da artırır (49).

Dolaşımdaki trigliseritler SYA'ni yağ hücrelerine sokmak için lipoprotein lipaz (LPL) bağımlıdır. Trigliserit ve lipoproteinlerden gelen yağ asitlerini kas dokusundan alıp yağ dokusuna sokmak için insülin ve glukoz yağ dokusunda LPL'yi uyarır ve kas dokusunda inhibe eder. Buna rağmen tip 2 DM'de iskelet kasında LPL

aktive edilirken, yağ dokusunda insülin ile LPL'nin aktivasyonunda gecikme olur. Bu durum SYA'nın yükselmesi ile sonuçlanır, bu da kas dokusunda glukoz tutulumunu azaltır (49).

2.1.7.3. Protein Metabolizması

Proteinlerin yapım ve yıkımı, gıda alımı ve hormonların salgılanması ile düzenlenmektedir. İnsülin bu anlamda önemli bir hormondur ve özellikle tip 1 DM'li hastalarda insülinin ciddi eksikliği protein metabolizmasını etkilemektedir. Tip 2 DM'li hastalarda protein metabolizmasındaki etkilenme tip 1 DM kadar belirgin değildir. Zayıf kontrollü diyabetiklerde tüm vücut nitrojen miktarı, protein yapım ve yıkımı artmıştır (50).

2.1.8. Tedavi

Tüm diyabetik hastalarda komplikasyonların ve mortalitenin azaltılması veya geciktirilmesi için yaşam tarzı değişiklikleri, plazma glukoz değerlerinin önerilen hedeflere ulaştırılması, kan basıncının önerilen hedeflere ulaştırılması, lipid düzeylerinin önerilen hedeflere ulaştırılması, antiagregan kullanımı ve sigaranın bırakılması gibi amaçlar göz önünde bulundurulmalıdır (1, 37).

2.1.8.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Prediabetli kişiler ve diyabetli hastalar beslenme değişiklikleri ile hem ideal kiloya ulaşmayı hem de komplikasyonların gelişimine katkıda bulunan gıdaların alınmasını azaltmayı hedeflemelidir. Ayrıca fiziksel aktivitelerini artırmak suretiyle hem ideal kiloya ulaşmayı hem de insülin direncinin azaltılmasını sağlamalıdır.

2.1.8.2. Plazma Glukoz Hedefleri

Glisemik kontrolün amacı, prediyabetli kişilerde aşikar diyabete geçiş sürecini uzatmak veya engellemek; ayrıca diyabetik bireylerde komplikasyonların gelişmesini

azaltmak veya engellemek; hipoglisemi riskini azaltmak ve yaşlı- yaşam beklentisi fazla olmayan hastalarda komorbiditelerin azaltılmasıdır.

Tip 2 DM'li bireylerde yapılan 'The United Kingdom Prospective Diabetes Study' (UKPDS) çalışmasında HbA1c'de %1 lik azalmanın mikrovasküler komplikasyon riskini %35, miyokard infarktüs riskini %18, DM'ye bağlı ölüm riskini %25 azalttığı bildirilmiştir (51).

Amerikan Diyabet Derneği (ADA)'nin 2018 yılında güncellediği kılavuz göre gebe olmayan erişinler ve gestasyonel diyabeti olan kişilerde glisemi hedefleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: ADA 2018 Kılavuzu Glisemi Hedefleri (52)

	Gebe Olmayanlar	Gestasyonel Diyabet
Açlık kan şekeri (mg/dl)	80-130	≤95
Postprandiyal kan şekeri (mg/dl) (yemekten 1 saat sonra)		≤140
Postprandiyal kan şekeri (mg/dl)Yemekten 2 Saat Sonra	<180	≤120
HbA1c (%)	<7.0	

Ayrıca glisemik hedeflerin bireyselleştirilmesi; hastanın yaşam beklentisi, diyabet yaşı, hipoglisemi riski, diyabet komplikasyonları ve eşlik eden diğer hastalıklara göre daha esnek hedeflerin belirlenmesi önerilmektedir. Yaşam beklentisi 5-15 yıl ve orta derecede komorbiditesi olanlarda hedeflenen HbA1c ≤%7.5 olmalıdır. Yaşam beklentisi <5 yıl ve major komorbiditesi olanlarda HbA1c ≤% 8.5 olarak hedeflenmelidir.

2.1.8.3. Kan Basıncı Hedefleri

Tip 2 diyabetiklerde hastalık tanısı konulduğunda hipertansiyon prevalansı %40'tır. Hipertansiyonun obezite ile de güçlü bir birlikteliği vardır. Hipertansif tip 2 diyabetiklerde kardiyovasküler morbidite ve mortalitesi daha yüksektir. Diyabetlilerde yapılan kan basıncı çalışmalarının meta-analizinde kan basıncının etkin düşürülmesi ile inme, miyokard infarktüsü ve mortalite riskinin azadığı vurgulanmıştır (53).

Diyabetlilerde hedef KB<130/80 mmHg'dir. Diyabetik nefropatili olgularda hedefin <125/75 mHg olması önerilmektedir (1).

2.1.8.4. Dislipidemi Hedefleri

Diyabetik dislipidemi olarak hipertrigliseridemi, VLDL-kolesterol yüksekliği ve HDL-kolesterol düşüklüğü tanımlanmakla birlikte; LDL yüksekliğinin aterosklerozdaki rolünün daha büyük olması nedeni ile LDL-kolesterol düzeyinin düşürülmesi ana tedavi hedeflerinden biridir. Bu nedenle tedavide statin grubu ilaçlar öncelikle tercih edilmektedir (1).

Diyabetik kişilerde lipid hedefleri: LDL-kolesterol<100 mg/dl, HDL-kolesterol>50 mg/dl kadın), >40 mg/dl (erkek) ve trigliserid<150 mg/dl olarak belirlenmiştir. Bu hedeflere yaşam tarzı değişiklikleri ile büyük ölçüde ulaşılabilir. KVH (kardiyovasküler hastalık)'si olmayan, 40 yaş altı diyabetik bireylerde yaşam tarzı değişikliklere rağmen LDL-kolesterol düzeyi>100 mg/dl seyrediyorsa veya KVH risk faktörü (KVH için aile öyküsü, HT, sigara, dislipidemi, mikroalbuminemi) var ise statin tedavisi başlanmalıdır. Hedef LDL-kolesterol düzeyi <100 mg/dl olarak belirlenmelidir (54). KVH olan diyabetli hastalar ile KVH ile birlikte sigara, metabolik sendrom gibi multipl risk faktörleri olanlar ve akut koroner sendrom gibi ciddi sağlık sorunları olanlarda hedef LDL-kolesterol <70 mg/dl olarak belirlenmiştir (55-57).

2.1.8.5. Antiagregan tedavi

Ateroskleroz ve KVH gelişmesinde diyabetin getirdiği sorunlardan hiperkoagülabilitate artışının ve fibrinolitik aktivitenin azalmasının mutlak rolü vardır. Bu nedenle primer ve sekonder korumada antiagregan tedavi önemlidir. Tecihen aetilsalisilik asit tercih edilir. Antiagregan tedavinin sağladığı yararlar yanında; yol açabileceği retinal hemoraji, gastrointestinal kanama ve hemorajik inme artışları anlamlı bulunmamıştır (37).

Primer koruma tedavisinde diyabet tanısı olan erkeklerde >50 yaş, kadınlarda>60 yaş ve major risk faktörleri (KVH için aile öyküsü, HT, sigara içimi,

dislipidemi veya mikroalbuminemi varlığı) olan bireylerde 10 yıllık KVVH risk artışı >%10 'dur; bu nedenle bu gruptaki hastalara aspirin tedavisi 75-162 mg/gün önerilmektedir (54, 58).

Sekonder koruma tedavisinde; KVVH ve SVO geçirmiş tüm diyabetik bireylere düşük doz aspirin tedavisi önerilmektedir (54).

2.1.8.6. Sigaranın bırakılması

Tip 2 diyabet gelişimini ve KVVH riskini artırması, erken ölümlere yol açması, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarını artırması, HT ve mikroalbuminemi artırması göz önüne alınarak tüm diyabetli bireylerin sigara ve diğer tütün ürünlerini bırakması önerilmelidir (54).

2.1.8.7. Oral Antidiyabetik İlaçlar

Tip 2 DM tedavisinde yaşam tarzı değişikliklere ilaveten kullanılan ajanlardır. Etki mekanizmalarına göre 5 grup altında sınıflandırılabilir. Karbonhidrat emilimini azaltan α -glukozidaz inhibitörleri; insülin duyarlılığını artıran metformin ve glitazonlar (tiazolidinedionlar); insülin sekresyonunu artıran sülfonilüre ve glinidler; insülinomimetik amilin analogları, inkretin bazlı ilaçlar, inkretinmimetikler (glukagon benzeri peptid-1 reseptör agositleri) ve inkreatin artırıcı ilaçlar (dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri, gliptinler); sodyum glukoz ko-transporter inhibitörleri olarak gruplandırılır.

2.1.8.8. İnsülin Tedavisi

Tip 1 diyabetik hastalarının tedavisinde, hiperglisemik aciller (diyabetik ketoasidoz, nonketotik hiperosmolar koma), oral antidiyabetiklerle kontrol edilemeyen tip 2 diyabetin tedavisinde, diyet ile kontrol edilemeyen GDM tedavisinde insülin kullanılır.

Tablo 6: Günümüzde Kullanılmakta Olan İnsülin Preperatları

İnsülin tipi	Jenerik adı	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
Prandiyal(bolus) insülinler				
Kısa etkili	Regüler insan insülini	30-60 dak	2-4 saat	5-8 saat
Hızlı etkili	Lispro	15 dak	30-90 dak	3-5 saat
	Aspart			
	Glulisin			
Orta etkili insülinler				
Orta etkili	NPH insan insülin	1-3 saat	8 saat	12-16 saat
Bazal insülinler				
Uzun etkili	Glargin insülin	1 saat	Piksiz	20-26 saat
	Detemir insülin			
Hazır karışım insülinler				
İnsan insülini	%30 regüler+%70 NPH insan insülin	30-60 dak	Değişken	10-16 saat
Hazır karışım analog	%25 lisproinsülin+ %75 lispro protamin insülin	10-15 dak	Değişken	10-16 saat
	%50 lispro insülin+ %50 lispro protamin insülin			
	%30 aspart insülin+ %70 aspart protamin insülin			
Ultra uzun etkili	Degludec insülin	2 saat	Piksiz	40 saat

2.1.9. Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları

2.1.9.1. Diyabetes Mellitus'un Akut Komplikasyonları

2.1.9.1.1. Hipoglisemi

Hipoglisemi, biyokimyasal olarak plazma glukozun düzeyinin normalin altında olması olarak tanımlanır fakat tek bir eşik değer bildirmek doğru değildir(59). Bununla birlikte diyabet hastalarında plazma glukoz düzeylerinin <70 mg/dl olması eşik değer olarak kabul edilir. Bu değer, sağlıklı kişilerde kontregülatuar hormonal aktiviteyi tetikleyen değerdir (60). Öte yandan kronik hiperglisemik hastalarda öglisemik değerlerde bile adrenerjik smptomların ortaya çıkabileceği, sıkı glisemik kontrolde ise tersine düşük kan glukoz düzeylerinde bile hipoglisemi semptomlarının gelişmeyeceği unutulmamalıdır (17).

2.1.9.1.2. Hiperglisemik Aciller

İnsülinin mutlak veya göreceli eksikliği ile ortaya çıkan ve ağır hiperglisemi ile kendini gösteren Diyabetik Ketoasidoz (DKA) ve Nonketotik Hiperosmolar Hiperglisemik Durum (HHD), patogenez ve tedavisi büyük ölçüde benzeşen iki önemli metabolik bozukluktur. DKA'da ön plandaki sorun insülin eksikliği iken; HHD'da ise dehidratasyondur (59, 61). DKA'da mutlak insülin yetersizliği nedeni ile lipoliz baskılanamaz, ketonemi ve ketonüri oluşur. HHD'de ise az miktarda insülin bulunması lipolizi baskılamak için yeterlidir, bu sebeple keton cisimleri oluşumu gerçekleşmez (59).

2.1.9.1.3. Laktik Asidoz

Kanda laktik asit konsantrasyonunun arttığı durumlarda görülen anyon açıklı bir asidoz durumudur. Altta yatan ciddi bir hastalığı bulunanlarda görülür, dokulara oksijen dağılımı ve kullanımının yetersizliğinden kaynaklanır. Tanı için kan laktat düzeyi >5 mmol/l (Normalde 0.4-1.2 mmol/l) ve pH <7.30 olmalıdır. Diyabetik

hastalarda biguanid kullanımına bağlı gelişen laktik asidoz gelişimi nadir görülen bir durumdur fakat doku kanlanmasını azaltan patolojik durumlarda risk artmıştır. Bu nedenle özellikle yaşlı olan karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (1).

2.1.9.2. Diabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları

Diabetes Mellitus'un kronik komplikasyonları makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır. Mikrovasküler komplikasyonlar, küçük damarlarda meydana gelen değişiklikler sonucu ortaya çıkmaktadır. Mikrovasküler komplikasyonlar; diyabetik nefropati, diyabetik nöropati ve diyabetik retinopati olarak ayrılır. Makrovasküler komplikasyonlar, büyük damarlarda meydana gelen değişiklikler sonucunda ortaya çıkar. Koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık olarak ayrılır.

2.1.9.2.1. Diabetes Mellitus'un Mikrovasküler Komplikasyonları

2.1.9.2.1.1. Diyabetik Retinopati

Diyabetin en sık rastlanan komplikasyonu olan diyabetik retinopatinin gelişiminde kronik hipergliseminin tam olarak hangi mekanizma ile retinopatiyi başlattığı bilinmese de çeşitli yolakların rol aldığı gösterilmiştir. Bunların başlıcaları poliol birikimi, ileri glukozilasyon son ürünleri yapınının artması, protein kinaz C ve heksozamin yolunun aktivasyonudur. Tüm bu yolaklarda ortak olan sonuç; oksidatif stresin artmasıdır. Bu yolaklar hücrel metabolizma, sinyalizasyon ve vasküler endotelial büyüme faktörü ekspresyonunda artış gibi büyüme faktörlerini de erkileyerek retinopatinin gelişim sürecinde yer alırlar. Bu yolaklar sonucu mikrovasküler oklüzyon ve damar geçirgenliğinin artması, retina beslenmesini bozar (62).

Endotelial sıkı bağlantılardaki değişiklikler, perisit kaybı, kapiller damarların zayıflamasıyla kan-retina bariyerinin yıkımı ve VEGF artışı sonucunda damar geçirgenliğinin artması lokal ya da yaygın retina ödemine, sert eksüdalara ve retina kanamalarına yol açar. Kapiller bazal membranın kalınlaşması, kapiller endotelde

anormal proliferasyon, trombosit edezyonu, kan viskozitesinde artış ve yetersiz fibrinoliz mikrovasküler oklüzyona yol açar. Ortaya çıkan beslenme bozukluğuna bağlı olarak ileri aşamalarda göz dibinde intraretinal mikrovasküler anormallikler ve daha da ileri aşamada neovaskülarizasyon saptanır (62).

2.1.9.2.1.2. Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati klinik olarak proteinüri miktarında progresif artış, GFR’de azalma ve hipertansiyon ile karakterize bir durumdur. Hiperfiltrasyon dönemi, normoalbuminürik, mikroalbuminürik, makroalbuminürik dönem ve son dönem böbrek yetmezliği olarak beş evreye ayrılır. 24 saatlik idrar tetkikinde 30-300 mg albumin atılımı saptanması mikroalbuminüri, 300 mg üzerinde olması ise makroalbuminüri olarak tanımlanır (63).

Diyabetik nefropati patogenezinde hemodinamik, genetik, metabolik faktörlerin yanı sıra kronik inflamasyon, insülin direnci, oksidatif stres, eritropoetin ve vitamin D eksikliği ile birlikte bazı sitokin ve büyüme faktörlerinin rolü olduğu ileri sürülmektedir (64). ABD’de rutin dializ tedavisi almakta olan hastaların %40’ında etyoloji diyabete bağlı böbrek yetmezliğidir. Türkiye’de ise 2009 yılına ait verilere göre diyaliz hastaları arasında %35 ile en sık sebebin diyabet olduğu gösterilmiştir (65).

Diyabetik nefropati genellikle diyabet tanısından 5-15 yıldan sonra gelişir. Tip 1 DM’li hastalarda tanı anından 5 yıl sonra, tip 2 diyabetli hastalarda ise tanı anında diyabetik nefropatiye ilişkin taramalar yapılmalıdır. İlk taramada patoloji saptanmayan hastalarda ise yılda bir kez diyabetik nefropati açısından değerlendirme önerilir (65, 66).

2.1.9.2.1.3. Diyabetik Nöropati

Diyabet tanılı bir hastada nöropati yapan diğer tüm diyabet dışı nedenler dışlandıktan sonra duyuşal, motor ve otonom liflerin etkilenmesi ile gelişen, klinik ve subklinik seyir izleyen nöropatlilere diyabetik nöropati denir.

Diyabetik nöropati, DM'nin en sık görülen, en fazla morbidite ve mortaliteye yol açan komplikasyonudur. Gelişmiş ülkelerde en sık görülen nöropati tipi olup, non travmatik amputasyonların %50-75'inden sorumludur. Sıklığı değerlendirilme kriterlerine göre büyük değişiklik gösterebilir. Tip 2 DM'de tanı anında klinik olarak %8'inde periferik nöropati mevcut iken, tanıdan 10 yıl sonrasında bu oran %40'lara ulaşmaktadır. Tip 1 DM hastalarında ise tanıdan 5 yıl sonra nöropati görülmeye başlanmaktadır (67, 68).

Diyabetik nöropatiye yol açan patogeneze den sorumlu başlıca nedenler persistan hiperglisemi, oksidatif stres, mikrovasküler yetersizlik, defektif nörotropizm ve otoimmünite bağımlı sinir destrüksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Sigara kullanımı, alkol kullanımı ve böbrek yetersizliği de nöropatinin oluşumu ve progresyonuna katkı sağlar (67, 68).

Diyabetik nöropati tanısı için ilk aşama iyibir anamnez alınması ve iyi bir nörolojik muayene yapılmasıdır. Periferik nöropati değerlendirilmesi için; iğne (pin-prick) testi, hafif dokunma, vibrasyon testi, basınç algılama, ayak bileği refleksi testleri uygulanır. Sinir ileti çalışmalarında en sık olarak kullanılan ve en duyarlı yöntem EMG'dir. Özellikle duyuusal sinir ileti çalışmalarında erken dönemde tanıda önemli ve hassas bir testtir (69).

2.1.9.2.2. Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları

2.1.9.2.2.1. Kardiyovasküler Hastalık

Kardiyovasküler hastalıklar diyabetik hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedenidir (54). Diyabetli hastaların yaklaşık %65'i kardiyovasküler sorunlar nedeni ile kaybedilmektedir. Diyabetli hastalarda miyokard infarktüsü nedeni ölümlerin diyabeti olmayanlara göre 2-4 kat arttığı gösterilmiştir (70).

Diyabetli hastalarda kötü glisemik kontrol, hipertansiyon, dislipidemi ve obezite sonucu kardiyovasküler risk artmıştır (54).

Yapılan çalışmalarda yeni tanı almış, genç, diyabetik komplikasyonların henüz gelişmediği hastalardaki glisemik kontrol ile kardiyovasküler açıdan fayda sağlandığı gösterilmesine rağmen; komorbid durumların eşlik ettiği, daha yaşlı ve

yüksek kardiyovasküler riskin olduğu hastalarda iyi glisemik kontrolün kardiyovasküler olayları azaltmadığı, hatta hipoglisemi sıklığını artırmak suretiyle kardiyovasküler ölümleri artırabileceği ortaya konulmuştur (71).

Tip 2 diyabetli bireylerin %60'ında mevcut olan hipertansiyon, diyabetli hastalarda kardiyovasküler olaylar açısından major risk faktörüdür. Ayrıca bu hastalarda retinopati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonların gelişimi ile de yakından ilişkilidir. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) 2018 kılavuzunda diyabetik hastalarda hedef kan basıncı değeri 140/80 mm Hg olarak kabul edilmiş olup, daha genç olgular için sistolik kan basıncı hedefinin 130 mmHg olarak belirlenebileceği rapor edilmiştir.

Diyabetik dislipidemi major kardiyovasküler risk faktörlerinden biridir. Diyabetli bireylerde lipid değerleri normal aralıkta olsa dahi en azından yılda bir kez ölçülmelidir. Statin grubu ilaçların diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık ve inme riskini azalttığı yönünde birçok çalışma mevcuttur. Bilinen kardiyovasküler hastalığı olan diyabetik bireylerde statinler kan lipid düzeyine bakılmaksızın verilmelidir. Bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan diyabetik bireylerde ise hedef LDL-kolesterol düzeyi <100 mg/dl olmalıdır. Ayrıca trigliserit düzeyi de diyabetik hastalarda 150 mg/dl nin altı olarak hedeflenmelidir (54).

Obezite, tip 2 diyabet gelişiminden bağımsız olarak da tek başında önemli kardiyovasküler risk faktörlerinden biridir. Obezitenin mevcudiyeti, diyabet tedavisini zorlaştırmaktadır (54, 72).

2.1.9.2.2.1.1. Subklinik İnflamasyon, Endotel Disfonksiyonu ve Trombotik Süreç

Ateroskleroz, birçok hücrel mekanizmanın iç içe girdiği bir süreçtir. Bu süreçte lokal ve sistemik inflamasyonun rolü ortaya konulmuştur (73, 74). Yağ dokusu, makrofajlar ve diğer immün hücreler tarafından salgılanan bazı sitokinler ve immünmediyatörlerin yanı sıra disfonksiyonel damar endoteli, lokal olan hasarlanmayı ileri aşamalarda aterosklerotik damar yapısına ilerletir. Yapılan bazı çalışmalarda uzun yıllar diyabet tanısı olan bireylerin yanı sıra yeni tanı almış diyabetlilerde ve hatta prediyabetlilerde kanda subklinik inflamasyonla ilişkili belirteçlerin saptanabileceği gösterilmiştir (74, 75). Subklinik inflamasyon sürecinde

tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL- 6), matriks metalloproteazlar (MMP), reaktif oksijen substratları (ROS), serbest yağ asitleri (SYA),birçok sitokin ve immünmediyatör rol almaktadır. Diyabetik hastalarda ayrıca C-reaktif protein (CRP) düzeyinin de arttığı bilinmektedir (76, 77).

Ayrıca diyabetik hastalarda trombotik süreç de disfonksiyoneldir ve bu durum da ateroskleroz patogenezinde rol oynar. Diyabet hastalarında özellikle fibrinolitik yolakta rol alan proteinlerin plazma düzeyinde azalma olduğu saptanmıştır (78).

2.1.9.2.2.2. Diyabette Serebrovasküler Hastalıklar

Diyabette serebrovasküler hastalıkların riski artmıştır. Ayrıca artmış vasküler patolojilere sekonder olarak da alzheimer demansı da sık görülür. Tip 1 ve tip 2 diyabette inme sıklığı 2-3 kat artmıştır, ayrıca diyabetik hastalarda prognoz daha kötüdür (79).

Diyabetik hastalarda hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı varlığı inme için ciddi bir risk oluşturur. Yüksek glukoz düzeyleri oksidatif stresi artırmak, lökosit-endotelial birikimi, lipoprotein birikimi ve pıhtılaşma faktörlerini aktive etmek gibi mekanizmalarla ateroskleroz gelişimine neden olur. Tekrarlayan oksidatif stres sonucu ileri glukozilasyon ürünlerinin damar duvarında kollajen ve ekstrasellüler matriks birikimine neden olur, bu da LDL- kolesterolünün damar duvarında birikimi sonucu aterogenezi artırır (80).

2.1.9.2.2.3. Diyabette Periferik Vasküler Hastalıklar

Periferik vasküler hastalıklar, alt ekstremitelerin aterosklerotik tıkaçıcı hastalığı ile karakterize olup, diyabetik hastalarda sık görülen bir komplikasyondur. Periferik arter hastalığı gelişen bir diyabetli bireyde beş yıllık takiplerde %4 oranında amputasyon gelişmektedir (81-83).

Periferik arter hastalığında en sık görülen klinik bulgular intermittan kladikasyon ve periferik nabızların zayıf alınması ya da alınamamasıdır. Yaş, diyabetin süresi, glukoz yüksekliği, sigara içimi, kardiyovasküler hastalık öyküsü, yüksek kan basıncı, düşük HDL kolesterol düzeyi, periferik nöropati ve retinopatinin

varlığı periferik arter hastalığı için risk faktörleridir(84). Diyabette ortaya çıkan anormal metabolik durum, aterosklerotik değişikliklere yol açarak orta büyüklükteki arterlerde değişikliklere yol açar. Endotel disfonksiyonu, vasküler düz kas hücrelerinde disfonksiyon, inflamasyon, trombosit fonksiyon bozuklukları sonucu diyabetik hastalarda periferik arter hastalığı gelişir (85).

Hastalarda intermittan kladikasyon, bacak- uyluk ağrısı görülür. Daha ileri formlarda da doku kaybı ya da gangren görülebilir. Uzun süreli bu ileri form kritik ekstremite iskemisi olarak adlandırılır. Periferik arter hastalığı gelişen diyabetik hastaların %75'i asemptomatiktir, bu nedenle periferik arter hastalığının tanısı genel olarak geç konur. Periferik arter hastalığı ve periferik nöropati, diyabetik ayak açısından en güçlü risk faktörleridir. Periferik arter hastalığı gelişen diyabetik ayak mevcut olan bireylerin amputasyon riski artmıştır (86-88).

2.1.9.2.2.4. Diyabetik Ayak

Diyabetik ayak, diyabetli bireylerin yaşam kalitesini bozan, birey ve toplum için ciddi maliyeti olan toplumsal sorunlardan biridir. Diyabetik hastaların hospitalizasyonunu artırması ve hastanede kalış süresini uzatması bakımından önem arz eden sorunlardan biridir (89). Diyabetik ayak, tüm alt ekstremite amputasyonlarının yarısından sorumludur. Amputasyon geçiren diyabetik bireylerin %50'sinde başlangıçtaki amputasyonları izleyen 5 yıl içinde ikinci amputasyon gerekmektedir. Maalesef amputasyondan sonraki 5 yıl içerisinde diyabetik hastaların %50'si kayıplarını kaybetmektedir (89, 90).

Amputasyonların % 85'i diyabetik ayak ülserleri nedeniyle gelişmektedir. Diyabetik ayak ülserleri, diyabetik hastaların %15'ini yaşamlarının bir döneminde etkilemektedir (90).

Diyabetik ayak ülserleri multifaktöriyel nedenlerle oluşur. Diyabetin kronik komplikasyonlarından olan periferik nöropati ve periferik arter hastalığı zemin hazırlar, ayak travmaları ise ülserin oluşmasına neden olur. Otonom ve motor defisitlerin de olması sürece katkıda bulunur.

Charcot ayağı; diyabetik nöro-osteo-artropati olarak tanımlanan, nöropatik kemik kırıkları ve eklem hastalığı ile diyabetin en tahrip edici ayak

komplasyonlarından biridir. Sıcak, kırmızı, şiş, çoğunlukla ağrısız, ayağın medyal kemerinin çöktüğü ve altındabüyük ülserlerin oluşabildiği tipik deformitesi ile gelen bir hastada Charcot ayağı düşünölmelidir (91).

2.2. ADMA (Asimetrik Dimetilarginin)

Asimetrik dimetilarginin (ADMA), plazmada doğal olarak bulunan bir aminoasit olup, 1922 yılında Vallance ve ark tarafından tanımlanmıştır (92). ADMA, endojen nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörüdür (Şekil 1). NOS'un görevi L-Arginin'den nitrik oksit sentezini sağlamaktır. Damar endotelinde gelişen bu reaksiyonda ADMA, NOS aktivitesini inhibe ederek L-Argininin hücre içine alınımını engeller, böylelikle ortamdaki nitrik oksit (NO) seviyesi azalır. Nitrik oksit (NO) güçlü bir vazodilatatördür ve platelet agregasyonu, lökosit migrasyonu, hücrel adezyon ve vasküler kas proliferasyonunu inhibe eder. NO'nun fonksiyonu vasküler homeostazın sağlanmasıdır. Endoteldeki nitrik oksit seviyesindeki azalma endotelial disfonksiyona neden olur (93).

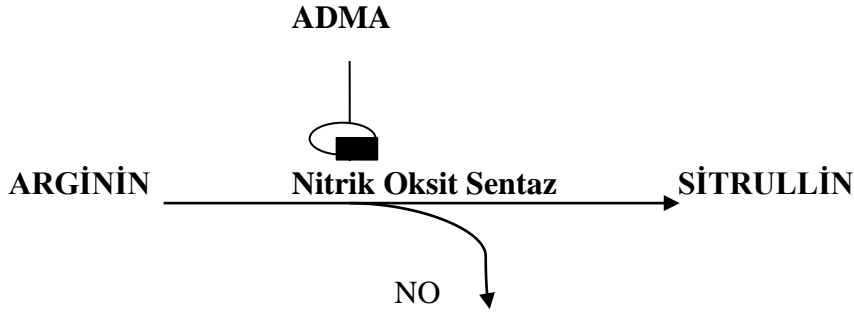
ADMA, argininin posttranslasyonel metilasyonun ardından hidrolizi ile oluşur. Klirensi böbreklerden olur. Böbrek yetmezliğinde, ADMA atılımının azalması ile endotel vazodilatör disfonksiyonu başlamaktadır (94).

Dimetilarginin Dimetilaminohidrolaz (DDAH), ADMA'nın klirensinde görevlidir; bu enzim ile ADMA, 1-Sitrölin ve dimetilamine metabolize olur (95). İnvitro hiperglisemide bu enzimin aktivitesinin azalması vasküler düz kas tonusu ve endoteli bozar ve ADMA düzeylerinin artışına neden olur (96).

Antioksidanlar, ADMA yıkılımını hızlandırmaktadır. Medikal tedavide ADMA'yı azaltan ajanlar olarak L-arginin, folik asit, vitamin B6 ve B12 kullanılmaktadır (97-99).

Hiperhomosisteinemide ADMA yükselmektedir. Bunun yanı sıra hiperhomosisteinemi tedavisi için verilen folik asidin plazma ADMA düzeyini azalttığı rapor edilmiştir (100-102).

Şekil 1: ADMA ve Nitrik Oksit Sentetaz İnhibisyonu



Tablo 7: Asimetrik Dimetilarginin'in Yükseldiği Durumlar

1. Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları (esansiyel hipertansiyon, hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi, akut koroner olaylar, konjestif kalp yetmezliği)
2. Diabetes mellitus
3. Multiple organ yetmezlikleri
4. Hipertroidizm
5. Kronik böbrek yetmezliği
6. İnsülin rezistansı ve metabolik sendrom
7. Düşük serum folik asit ve yüksek serum homosistein
8. 75-100 yaş arasında akut koroner olayların olduğu yaşlı bireyler
9. Preeklampsi
10. Eretil Disfonksiyon

2.2.1. Diabetes Mellitus ve ADMA

Son yıllarda yapılan çalışmalarda tip 1, tip 2 ve gestasyonel DM'li hastalarda ADMA düzeyleri yüksek olarak ölçülmüştür. Yine insülin direnci olan hastalarda da ADMA yüksekliği tespit edilmiştir (103, 104).

Yüksek ADMA düzeylerinin kronik vasküler komplikasyonlu diyabetik hastalarda ana morbidite ve mortalite sebeplerinden biri olabileceği ileri sürülmüştür. Son zamanlardaki çalışmalarda serum ADMA düzeyi makroanjyopatisi olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (105).

Yine yapılan çalışmalarda glukozun kendisinin DDAH aktivitesini baskılamak suretiyle ADMA düzeyini artırdığı sonucuna varılmıştır (106).

2.2.2. Yüksek ADMA Düzeyleri ile İlişkili Hastalıklar

Kardiyovasküler Hastalıklar: Akut koroner sendromlu olgularda yapılan çalışmalarda ADMA seviyeli yüksek olarak saptanmış ve bu hastalarda medikal tedavi sonrası ADMA düzeylerinde azalma saptanmıştır (107). Azuma ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada karotid arterlerine balon uygulanan tavşanların rejenere endotelyumunda sağlıklı olanlara göre düşük intraselüler arjinin ve yüksek ADMA seviyeleri bulunmuştur. Bu bulgular rejenere endotelyumda DDAH aktivitesinin düşük olduğunu ve arjinin seviyesinin yetersiz olduğunu düşündürmektedir (108). Yüksek ADMA düzeyi ile sol ventrikül hipertrofisi ve karotid arter intima media kalınlığının artması arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Çalışmalarda plazma ADMA konsantrasyonları klinik aşikar ateroskleroza olanlarda olmayanlara göre yüksek bulunmuştu (108, 109)

Renal Hastalıklar: Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalarda ADMA düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda kanda biriken ADMA miktarı ile endotel disfonksiyon arasında ilişki vardır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda gelişen endotel disfonksiyonu, kardiyovasküler olaylar ve mortaliteden ADMA yüksekliği sorumlu olabilir. Hemodializ alan hastalarda dializ sonrası ADMA değerlerinin düştüğü fakat kısa sürede dializ öncesi değerlere ulaştığı gösterilmiştir (110).

Alzheimer: Bu hastalarda homosistein ve ADMA düzeyinin arttığı, NO düzeyinin azaldığı saptanmıştır. ADMA etkisiyle NO düzeyi azaldığı için serebral kan akımı bozulur. NO sitoprotektif genlerin salınımını artırdığı için nöroprotektiftir. Dolayısıyla ADMA artışı kognitif fonksiyonları azaltır (111).

Preeklampsi: Normal gebelerde kandaki ADMA düzeyi düşük saptanır fakat preeklampsi gebelerde kandaki düzeyi artmıştır. Gebelikte erken dönemde ADMA düzeyi yüksek saptanan kadınlarda ADMA seviyesi ile endotel disfonksiyon arasında ilişki vardır fakat bu, kadınlarda sadece preeklampsi olarak görülür. Gebelerdeki ADMA düzey yüksekliğinin riskli gebelerde preeklampsiye yatkınlığı gösterebileceğini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (112).

Karaciğer Yetmezliği ve Siroz: ADMA'nın yıkımında görevli olan DDAH; böbrek, karaciğer, pankreas ve kan damarlarından eksprese olmaktadır. Bu nedenle

karaciğer parankim hasarı durumunda ADMA ortamdan uzaklaştırılamayacağı için kandaki düzeyi artar (113).

Hemorajik Şok: ADMA düzeyinin hipoksi gibi hücresel stres durumlarında arttığı tespit edilmiştir. ADMA birikimi nedeni ile Arjinin-NO yolağının bozulmasından dolayı akut hipovolemide sistemik kan basıncının sürdürülmesinde ADMA'nın etkili olabileceği ileri sürülmüştür (104).

2.3. Endokan

Daha önce endotel hücre spesifik molekül-1 olarak adlandırılan Endokan, 165 aminoasitten oluşan yapısı olan ve dermatan sülfat zinciri içeren, yeni tanımlanmış bir polipeptittir. Vasküler endotelden salınan bir proteoglikandır (6).

İlk olarak 1996 yılında Lassalle ve ark tarafından yeni bir endotelyal hücre spesifik molekül (ESM) varlığı bildirilmiştir. Hayvan deneylerinde vasküler hücre biyolojisi, inflamasyonda rolü olduğu gösterilmiştir. Vasküler endotelde sınırlı dağılımından dolayı başlangıçta ESM-1 olarak adlandırılmış. Daha fazla araştırma, ESM-1 'in proteoglikan ailesine ait olduğu ve dolayısı ile endokan olarak tanımlandığını doğrulamıştır. Diğer proteoglikanlardan farklı olarak daha küçük moleküler kütleye sahiptir (20 kDa) ve tek bir dermatan sülfat zinciri içerir (114).

Endokan başta akciğer dokusu olmak üzere böbreklerin, adipoz dokunun, koroner arterlerin, pulmoner arterlerin ve tümör dokunun endotel hücrelerinden salınır. Beyin, kalp, pankreas ve karaciğerden salgılanmaz. Hücre içi sinyal, adezyon ve dolayısı ile çoğalma, farklılaşma, migrasyon ve farklı hücre tiplerinin adezyonu gibi birçok durum ile ilişkilidir. Dokudaki salınımının veya kandaki düzeyinin artması inflamasyon ve tümör progresyonuna işaret eden endotelyal aktivasyon ve neovaskülarizasyonu yansıtır (115, 116).

Akut enfeksiyonda bir dizi adezyon molekülü lökosit migrasyon ve damar dışına çıkmasında önemli rol oynar. İnflame alandaki endoteldeki makrofajlardan salınan tümör nekroz faktör (TNF) ve interlökin-1 (IL-1), E ve P-selektinlerin salınımı ve hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1) gibi integrin ligandlarını uyarır. Enfeksiyona yanıt olarak aktivasyon sürecindeki lökositler E ve P-selektinler için ve yüksek afiniteli integrin özelliği olan lenfosit ilişkili antijen (LFA-1) için ligand

kazanırlar. Sonuç olarak selektrinlerin ligandlarına bağlanması, endotel yüzeyiboyunca yuvarlanmakta olan lökositlerin dolaşıma katılması ve LFA-1'in ICAM-1'e bağlanmasına neden olarak lökosit transmigrasyonunun başlamasına yol açar. Endokan protein çekirdeğinin LFA-1 ile bağlanması, LFA-1'in endotelial ICAM-1 ile etkileşimi üzerinde negatif etkiye sahiptir. Sonuç olarak endokan, lökosit göçünü inhibe eder (117).

Endokan'ın sağlıklı ve hastalıklı dokuda vasküler gelişim üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir. Son çalışmalar, endokan salınımının tümörün neovaskülarizasyonu ve kök hücrelerde damar oluşumu süreci ile ilişkili olduğunu göstermiştir (118).

2.3.1. Yüksek Endokan Düzeyleri ile İlişkili Hastalıklar

Kanser ve Endokan: Endokan'ın mitojenik özelliğinin olduğu ve hücre çoğalması, yara onarımı ve tümör progresyonunda rolü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Normalde beyin dokusunda üretimi olmayan endokan'ın yüksek dereceli gliomlardaki neoangiogenezdaki anormal damarlanma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Glioblastom hastalarında yüksek endokan düzeyi ile düşük yaşam beklentisi arasında korelasyon bulunmuştur (117).

Huang ve arkundan normal karaciğer doku salgılanmayan endokanın, hepatosellüler karsinomda sentezlendiğini göstermiştir. Over, kolorektal, tiroid, meme kanseri gibi farklı kanser tiplerinde de endokan düzeyi yüksek bulunmuştur (119).

Enfeksiyonda ve Diğer İnflamatuvar Durumlarda Endokan: Proinflamatuvar sitokinler endotel hücre morfolojisi ve fonksiyonlarını değiştirir. Endotel hücrelerinden birçok molekül salınımına neden olur. Endokan da bu moleküllerden biridir ve salınımı TNF- α ve lipopolisakkaritler tarafından uyarılır. Sitokinlerin oluşturduğu inflamatuvar cevap klinikte sepsis, septik şok, yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC), çoklu organ yetmezliği (MODS) olarak karşımıza çıkabilir. Bu klinik durumların temel patofizyolojisini mikrovasküler endotelial hücrelerdeki değişiklikler oluşturmaktadır (120).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Temmuz 2015 ve Ağustos 2015 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi (BEÜ) İç Hastalıkları Anabilim Dalında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya DM tanısı ile BEÜ Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniğinde takip edilen 85 hasta (diyabet olgu grubu) ve bilinen sistemik hastalığı olmayan 85 gönüllü (kontrol grubu) alınmıştır. Hasta grubu için akut enfeksiyonu, malignite tanısı olan, diyaliz alma öyküsü olan olgular ve kontrol grubu için herhangi bir kronik hastalık öyküsü ve akut enfeksiyonu olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Araştırma için Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınmıştır (Protokol no: 2015-27-26/05). Çalışmaya alınan tüm olgulara çalışma hakkında bilgi verildi ve olguların rızasının alındığını belgeleyen bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

Çalışmaya dahil edilen diyabetik grup ve kontrol grubunda; cinsiyet, yaş, boy, ağırlık, bel-kalça çevresi, vücut kitle indeksi (VKİ), sistolik kan basıncı (SKB) ve diastolik kan basıncı (DKB) değerleri kaydedildi. Vücut Kitle İndeksi = Ağırlık(kg) / Boy (m)² formülü ile hesaplandı. Hastaların albüminüri ve proteinüri düzeyleri 24 saatlik idrar tetkiki ile değerlendirildi. Retinopati için son 1 yıl içinde yapılmış olan göz dibi muayenesi esas alındı. Nöropati değerlendirilmesinde ise klinik bulgulara göre yapıldı.

Diyabetik ve kontrol grubundan venöz kan örnekleri sabah 8-10 arasında alındı. Venöz kan örnekleri bekletilmeden 4000/dk devirde 5 dk santrifüj edildi. Yapılan santrifüj işlemi sonrası elde olunan serum örnekleri daha sonra biyokimyasal analizler yapılmak üzere ependorf tüplere aktarılarak -80 °C'de dondurularak saklandı.

3.1. Serum ADMA Ölçümü

Serum ADMA düzeyleri solid faz sandviç ELISA prensibi ile ticari olarak temin edilen Human ADMA ELISA kiti kullanılarak çalışıldı (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China). Test sonuçları 2.5, 5, 10, 20 ve 40 ng/ml konsantrasyonundaki standartlar kullanılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisi ile hesaplandı. Çalışmada Bio-Tek markalı (Vermont, USA) ELx 50 yıkama cihazı ile

yapılırken, ELISA plaklarının okuması 450 nm'de ELx800 ELISA plak okuyucu cihazında gerçekleştirilmiştir. Testin ölçüm aralığı 0.2 ile 60 ng/ml'dir. Yöntemin analitik sensitivitesi 0.1 ng/ml 'dir.

3.2. Serum Endokan Ölçümü

Serum Endokan düzeyleri solid faz sandviç ELISA prensibi ile ticari olarak temin edilen Human Endokan (Endotelial hücre spesifik molekül, ESM-1) ELISA kiti kullanılarak çalışıldı (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China). Test sonuçları 0.075, 0.15, 0.3, 0.6 ve 1.2 ng/ml konsantrasyonundaki standartlar kullanılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisi ile hesaplandı. Çalışmada Bio-Tek markalı (Vermont, USA) ELx 50 yıkama cihazı ile yapılırken, ELISA plaklarının okuması 450 nm'de ELx800 ELISA plak okuyucu cihazında gerçekleştirilmiştir. Testin ölçüm aralığı 0.005 ile 2 ng/ml'dir. Yöntemin analitik sensitivitesi 0.0025 ng/ml'dir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 yapılmıştır. Niteliksel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde ile sürekli değişkenler ise medyan, minimum ve maksimum değerleriyle verilecektir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu *Shapiro Wilk testi* ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında *Mann Whitney U testi* kullanılmıştır. kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında *Pearson ki-kare testi* kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel karşılaştırmalarda p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 18- 65 yaş arası, DM tanılı 85 diyabetik ile sağlıklı 85 gönüllü kontrol grubu dahil edildi. Toplamda 170 kişinin 84' ü (%49,4) erkek, 86' sı (%50,6) kadındı. Medyan yaş değeri 55 (28-68) yıl idi. DM tanılı olgu grubunun 37'si (%43,5) erkek, 48'i (%56,5) kadındı. Kontrol grubunun ise 47' si (%55,3) erkek, 38'i (%44,7) kadındı. Cinsiyet bakımından gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı (p=0,125).

Çalışmaya alınan kişilerin medyan vücut kitle indeksi (VKİ) 30,4 (20,3-68,7) kg/m² olarak saptandı. Ayrıca medyan bel çevresi değeri 98,9 (60-146), medyan kalça çevresi değeri 103,5 (73-150) olarak bulundu.

Diyabetik ve kontrol grubuna ait antropometrik ölçümler ve demografik özellikleri Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8: Diyabet ve Kontrol Gruplarında Antropometrik Ölçümler Ve Demografik Özellikler

Antropometrik Ölçümler Ve Demografik Özellikler	Diyabetik Hastalar (n=85)	Kontrol Grubu (n=85)	p
Yaş [yıl, medyan(min-mak)*]	56(28-68)	52(36-67)	0,093
Cinsiyet(E/K)	37/48	47/38	0,125
VKİ [kg/m ² , medyan(min-mak)*]	32,03(20,9-68,7)	25,6 (20,3-35,8)	<0,001
Bel Çevresi)[cm, medyan(min-mak)*]	103(72-146)	94(60-114)	<0,001
Kalça Çevresi [cm, medyan(min-mak)*]	106(74-150)	102(73-138)	0,004

**min-mak: minimum-maksimum*

Diyabetik grupta bakılan parametrelerden açlık kan şekeri için medyan değer 174 (39-445) mg/dl; kreatinin değeri için 0,8 (0,4-1,4) mg/dl; AST için 22 (8-68)IU/L; ALT için 22 (9-106)IU/L; GGT için 30 (11-148)IU/L; total kolesterol için 201 (88-461) mg/dl; LDL kolesterol için 122 (55-223) mg/dl; HDL kolesterol için 43 (19-71)mg/dl; trigliserid için 188 (62-1762) mg/dl, CRP 4.13±2.44 mg/dl olarak saptandı (Tablo 9).

Kontrol grubunda bakılan parametrelerden açlık kan şekeri için medyan değer 92 (74-125)(mg/dl); kreatinin değeri için 0,8 (0,5-1,3)(mg/dl); AST için 21 (12-56)

IU/L; ALT için 19 (8-66)IU/L; GGT için 21 (9-127)IU/L; total kolesterol için 186 (107-265) mg/dl; LDL kolesterol için 112 (50-182)mg/dl; HDL kolesterol için 49 (29-82)mg/dl; trigliserit için 108 (39-394)mg/dl, CRP 2.43±1.35 olarak saptandı (Tablo 9).

Diyabetik ve kontrol gruplarında bakılan biyokimyasal parametrelerden açlık kan şekeri (AKŞ), kreatinin, AST (Aspartat Aminotransferaz) değerleri arasında anlamlı fark saptanmamış iken; ALT (Alanin Aminotransferaz), GGT (Gamma glutamyl transferase), Total Kolesterol, LDL (low density lipoprotein), HDL(High Density Lipoprotein), Trigliserit ve CRP düzeyleri arasından anlamlı fark saptandı (Tablo 9).

Tablo 9: Olguların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

Biyokimyasal Parametre	Diyabetik Hastalar (n=85) Median (min-mak)*	Kontrol (n=85) Median(min-mak)*	p
Açlık kan şekeri (mg/dl)	174,(39-455)	92,(74-125)	<0,001
Kreatinin (mg/dl)	0,8(0,4-1,4)	0,8(0,5-1,3)	0,135
AST (IU/L)	22(8-68)	21(12-56)	0,347
ALT(IU/L)	22,0(9-106)	19(8-66)	0,049
GGT (IU/L)	30(11-148)	21(9-127)	<0,001
Total Kolesterol (mg/dl)	201(88-461)	186(107-265)	0,006
LDL-K (mg/dl)	122(55-223)	112(50-82)	0,025
HDL-K (mg/dl)	43(19-71)	49(29-82)	0,001
Trigliserid (mg/dl)	188(62-1762)	108(39-394)	<0,001
CRP (mg/dl)	4.13±2.44	2.43±1.35	<0,001

AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, GGT: Gamma glutamyl transferase),

*LDL-K: low density lipoprotein CRP: C-reaktif protein *min-mak: minimum-maksimum*

Kontrol grubunda medyan sistolik kan basıncı değeri 122 (96-130) mmHg olarak saptanırken; diyabetiklerde ise 132 (100-170) mmHg olarak saptandı. Diyabetikler ile kontrol grubu kıyaslandığında sistolik kan basıncı düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edildi (p<0,001) (Tablo 10).

Kontrol grubunda medyan diastolik kan basıncı değeri 75 (60-100) mmHg olarak saptanırken; diyabetiklerde ise 76 (42-98) mmHg olarak saptandı.

Diyabetikler ile kontrol grubu kıyaslandığında diastolik kan basıncı düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,241$) (Tablo 10).

Tablo 10: Diyabet ve Kontrol Gruplarının Sistolik ve Diastolik Kan Basıncı Düzeyleri

Kan Basıncı	Diyabetik Hastalar (n=85) Median (min-max)	Kontrol (n=85) Median(min-max)	p
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	132(100-170)	122(96-130)	<0,001
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	76(42-98)	75(60-100)	0,241

Kontrol grubunda medyan ADMA (Asimetrik dimetilarginin) değeri 5,95 (1,68-48,3) ng/ml olarak saptanırken; hasta grubunda ise 9,42 (0,84-52,0)ng/ml olarak saptandı. Diyabetikler ile kontrol grubu kıyaslandığında ADMA (Asimetrik dimetilarginin) düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0,001$) (Tablo 11).

Kontrol grubunda medyan Endokan değeri 0,45 (0,23-1,25) ng/ml olarak saptanırken; diyabetiklerde ise 0,42 (0,25-1,99) ng/mlolarak saptandı. Diyabetikler ile kontrol grubu kıyaslandığında endokan düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,73$) (Tablo 11).

Tablo 11: Diyabet ve Kontrol Gruplarının ADMA ve Endokan Düzeyleri

Parametre	Diyabetik Hastalar (n=85) Median (min-max)	Kontrol (n=85) Median(min-max)	p
ADMA (ng/ml)	9,42 (0,84-52,0)	5,95(1,68-48,3)	<0,001
Endokan (ng/ml)	0,42(0,25-1,99)	0,45(0,23-1,25)	0,73

Çalışmaya alınan hasta grubundaki DM tanılı hastaların mikrovasküler komplikasyon oranlarına bakıldığında hastaların 23'ünde (%27,1) diyabetik retinopati; 18'inde (%21,2) diyabetik nöropati; 33'ünde (%38,8) diyabetik nefropati saptandı (Tablo 12).

Tablo 12: Diyabetik Olgularda Mikrovasküler Komplikasyon Oranları

Mikrovasküler Komplikasyon	Saptanan Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Diyabetik Retinopati	23	27,1
Diyabetik Nöropati	18	21,2
Diyabetik Nefropati	33	38,8

Herhangi bir mikrovasküler komplikasyonu olan DM tanılı hastalar ile mikrovasküler komplikasyonu olmayan DM tanılı hastalar kıyaslandığında her iki grup arasında VKİ, açlık kan şekeri, kreatinin, HDL, trigliserit arasında anlamlı fark saptanırken; bel çevresi, kalça çevresi, HbA1c, AST, ALT, GGT, Total Kolesterol, LDL kolesterol, ADMA ve Endokan düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Herhangi bir komplikasyonu olan DM tanılı hastalarda VKİ, açlık kan şekeri, kreatinin, trigliserit düzeyleri komplikasyonu olmayan DM tanılı hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek ve HDL değeri anlamlı olarak daha düşüktü (Tablo 13).

Tablo 13: Mikrovasküler Komplikasyonu Olan Diyabetik Olgular ile Mikrovasküler Komplikasyonu Olmayanlarda Parametrelerin Karşılaştırılması

Parametre	Mikrovasküler Komplikasyonu Olan Diyabetikler (n= 47) Median(Min-Mak)*	Mikrovasküler Komplikasyonu Olmayan Diyabetikler (n= 38) Median(Min-mak)*	p
Açlıkkan şekeri (mg/dl)	186(39-455)	157(75-362)	0,042
Kreatinin (mg/dl)	1,0(0,4-2,2)	0,75(0,5-1,4)	0,002
A1C (%)	10,1(6,4-14,5)	8,7(6,2-16)	0,197
AST (IU/L)	22(11-68)	218-67	0,694
ALT (IU/L)	22(9-77)	20(10-106)	0,388
GGT (IU/L)	33(11-100)	26(13-148)	0,105
Total Kolesterol (mg/dl)	200(124-461)	206(88-287)	0,734
LDL kolesterol (mg/dl)	116(59-223)	125,5(55-186)	0,754
HDL kolesterol (mg/dl)	41(19-71)	45(32-55)	0,025
Trigliserid (mg/dl)	221(75-1762)	152(62-740)	0,004
ADMA (ng/ml)	9,3(0,84-52,0)	9,4(3,1-51,3)	0,884
Endokan (ng/ml)	0,43(0,27-1,87)	0,41(0,25-1,99)	0,355

*A1C: Glikozile Hemoglobin, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, GGT: Gamma glutamyl transferase), LDL-K: low density lipoprotein, CRP: C-reaktif protein, ADMA: Asimetrik Dimetilarginin, *min-mak: minimum-maksimum*

A1C düzeyi ve DM süresi ile ADMA ve endokan düzeyleri arasında korelasyon bulunamadı ($p>0,05$).

Hastaların %55,3 (47 hasta)'ünde mikrovasküler bir komplikasyon saptanmış iken; %44,7 (38 hasta) sinde herhangi bir mikrovasküler komplikasyon saptanmadı. Retinopati saptanan hastaların ($n=23$) medyan ADMA değeri 9,02 (0,84-52,04)ng/ml iken, retinopati saptanmayan hastalarda ($n=62$) median ADMA değeri 9,4 (3,12-52,04)ng/ml idi. Retinopati saptanan hastalar ile retinopati saptanmayan hastalar arasında ADMA düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,34$) (Tablo 14).

Retinopati saptanan hastaların ($n=23$) medyan Endokan değeri 0,44 (0,27-1,87) ng/ml iken, retinopati saptanmayan hastalarda ($n=62$) median Endokan değeri 0,41 (0,25-1,99)ng/ml idi. Retinopati saptanan hastalar ile retinopati saptanmayan hastalar arasında Endokan düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,51$) (Tablo 14).

Tablo 14: Retinopati Saptanan ve Saptanmayan Olgularda ADMA ve Endokan Düzeyleri

Parametre	Retinopati Saptanan Diyabetik Olgular ($n=23$) Median (min-mak)*	Retinopati Saptanmayan Olgular ($n=62$) Median(min-mak)*	P
ADMA (ng/ml)	9,02 (0,84-52,04)	9,4 (3,12-52,04)	0,34
Endokan (ng/ml)	0,44 (0,27-1,87)	0,41 (0,25-1,99)	0,51

ADMA: Asimetrik Dimetilarginin, min-mak: minimum-maksimum*

Nöropati saptanan hastaların ($n=18$) medyan ADMA değeri 8,89 (4,62-52,04)ng/ml iken, nöropati saptanmayan hastalarda ($n=67$) median ADMA değeri 9,44 (0,84-52,04)ng/ml idi. Nöropati saptanan hastalar ile nöropati saptanmayan hastalar arasında ADMA düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,25$) (Tablo 15).

Nöropati saptanan hastaların ($n=18$) medyan Endokan değeri 0,40 (0,27-1,70)ng/ml iken, nöropati saptanmayan hastalarda ($n=67$) median Endokan değeri 0,42 (0,25-1,99)ng/ml idi. Nöropati saptanan hastalar ile nöropati saptanmayan hastalar arasında Endokan düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,41$) (Tablo 15).

Tablo 15: Nöropati Saptanan ve Saptanmayan Olgularda ADMA ve Endokan Düzeyleri

Parametre	Nöropati Saptanan Hastalar (n=18) Median (min-mak)*	Nöropati Saptanmayan Hastalar (n=67) Median(min-mak)*	p
ADMA (ng/ml)	8,89(4,62-52,04)	9,44(0,84-52,04)	0,25
Endokan (ng/ml)	0,40 (0,27-1,70)	0,42 (0,25-1,99)	0,41

ADMA: Asimetrik Dimetilarginin, min-mak: minimum-maksimum*

Mikroalbüminüri saptanan hastaların (n=33) medyan ADMA değeri 9,80 (4,62-52,04)ng/ml iken, mikroalbüminüri saptanmayan hastalarda (n=52) median ADMA değeri 9,26 (0,84-51,39)ng/ml idi. Mikroalbüminüri saptanan hastalar ile mikroalbüminüri saptanmayan hastalar arasında ADMA düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,28) (Tablo 16).

Mikroalbüminüri saptanan hastaların (n=33) medyan Endokan değeri 0,44 (0,27-1,87) ng/ml iken, mikroalbüminüri saptanmayan hastalarda (n=52) median Endokan değeri 0,39 (0,25-1,99)ng/ml idi. Mikroalbüminüri saptanan hastalar ile mikroalbüminüri saptanmayan hastalar arasında Endokan düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,09) (Tablo 16).

Tablo 16: Mikroalbüminüri Saptanan ve Saptanmayan Olgularda ADMA ve Endokan Düzeyleri

Parametre	Mikroalbüminüri Saptanan Olgular (n=33) Median (min-mak)*	Mikroalbüminüri Saptanmayan Olgular (n=52) Median(min-mak)*	p
ADMA (ng/ml)	9,80 (4,62-52,04)	9,26 (0,84-51,39)	0,28
Endokan (ng/ml)	0,44 (0,27-1,87)	0,39 (0,25-1,99)	0,09

ADMA: Asimetrik Dimetilarginin, min-mak: minimum-maksimum*

Proteinüri saptanan hastaların (n=26) medyan ADMA değeri 10,75 (4,85-52,04)ng/ml iken, proteinüri saptanmayan hastalarda (n=59) median ADMA değeri 9,23

(0,84-51,39)ng/ml idi. Proteinüri saptanan hastalar ile proteinüri saptanmayan hastalar arasında ADMA düzeyleri açısından anlamlı fark saptandı (p=0,04) (Tablo 17).

Proteinüri saptanan hastaların (n=26) medyan Endokan değeri 0,49 (0,27-1,87)ng/ml iken, proteinüri saptanmayan hastalarda (n=59) median Endokan değeri 0,41 (0,25-1,99)ng/ml idi. Proteinüri saptanan hastalar ile proteinüri saptanmayan hastalar arasında Endokan düzeyleri açısından anlamlı fark saptandı (p=0,03) (Tablo 17).

Tablo 17: Proteinüri Saptanan ve Saptanmayan Olgularda ADMA ve Endokan Düzeyleri

Parametre	Proteinüri Saptanan Olgular (n=26)	Proteinüri Saptanmayan Olgular (n=59)	p
	Median (min-mak)*	Median(min-mak)*	
ADMA (ng/ml)	10,75(4,85-52,04)	9,23 (0,84-51,39)	0,04
Endokan (ng/ml)	0,49 (0,27-1,87)	0,41 (0,25-1,99)	0,03

ADMA: Asimetrik Dimetilarginin, min-mak: minimum-maksimum*

Retinopati, nöropati ve proteinüri saptanan hastalar ADMA ve endokan düzeyleri açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; ADMA düzeyleri retinopati, nöropati ve proteinüri saptanan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, endokan düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 18: Retinopati, Nöropati ve Proteinüri Saptanan Olgular ile Kontrol Grubunun ADMA ve Endokan Düzeyleri

Komplikasyon	ADMA	Endokan
	Median(min-mak)*	Median(min-mak)*
Diyabetik Retinopati	9,02(0,84-52,04)	0,44(0,27-1,87)
Kontrol	5,95(1,68-48,32)	0,45(0,23-1,25)
p değeri	0,001	0,66
Diyabetik Nöropati	8,89(4,62-52,04)	0,42(0,27-1,70)
Kontrol	5,95(1,68-48,32)	0,45(0,23-1,25)
p değeri	0,001	0,31
Diyabetik Proteinüri	10,75(4,85-52,04)	0,41(0,27-1,87)
Kontrol	5,95(1,68-48,32)	0,45(0,23-1,25)
p değeri	<0,001	0,93

ADMA: Asimetrik Dimetilarginin, min-mak: minimum-maksimum*

Mikroalbüminürisi olan hastalarda median ADMA düzeyi 9,80 (4,62-52,04) ng/ml saptanırken, proteinürisi olan hastalarda 10,75 (4,85-52,04)ng/ml olarak saptandı. Mikroalbüminürisi olan hastalarda median endokan düzeyi 0,39 (0,25-1,99)ng/ml saptanırken, proteinürisi olan hastalarda 0,49 (0,27-1,87)ng/mlolarak saptandı. ADMA ve endokan düzeyleri proteinüri saptanan hastalarda mikroalbüminüri saptanan hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p değeri sırası ile 0,04 ve 0,03).



5. TARTIŞMA

Tip 2 DM, tüm dünyada prevalansı sürekli artış gösteren kronik metabolik bir hastalıktır (121). Artmış insülin yapımı ile insülin duyarlılığında bozulmaya bağlı kronik hipergliseminin neden olduğu ileri glukozilasyon son ürünleri (AGEs) dokularda birikerek hücre içi sinyalizasyonu ve gen ekspresyonu değişikliğine neden olur. Bunlara ek olarak da AGEs, diyabetik mikrovasküler komplikasyonların patolojisine katkıda bulunan pro-inflamatuvar moleküllerin ve serbest radikallerin salınımına yol açar (2). DM’de ortaya çıkan bu kronik düşük dereceli inflamasyon DM’nin mikro ve makrovasküler komplikasyonları için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (3, 4). Bir meta-analiz çalışmasında, DM hastalarında ve mikrovasküler komplikasyonların ortaya çıktığı olgularda vasküler endotelial disfonksiyona neden olan inflamatuvar sürecin bir belirteci olarak adiponektin düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (122). Diyabetik komplikasyonların patogenezinde kronik düşük dereceli inflamasyon ve vasküler endotelial disfonksiyon temel rol oynamaktadır (3, 123-125). Kan ve damar duvarı arasında yer alan vasküler endotel; hücrel adezyon ve vasküler tonusun düzenlenmesi, düz kas hücre proliferasyonu, tromboz ve inflamasyonun kontrolü için kritik öneme sahiptir (126). Vasküler endotelin rol aldığı bu kompleks etkileşimlerde gözlenen işlevler bazı mediatörler (nitrik oksit, endotelinler, prostaglandinler gibi) aracılığıyla yapılmaktadır (123, 127). Vasküler endotelial disfonksiyonda başlıca Nitrik Oksit (NO) salınımında azalma, yıkımında artma veya vazokonstriktör mediyatörlerin yapımındaki artışa bağlı vasküler dilatasyonda bozulma ile birlikte adezyon moleküllerinin ekspresyonunda artış gözlenmektedir. Gelişen vasküler endotelial disfonksiyon ateroskleroz, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, böbrek yetmezliği, DM gibi birçok hastalık patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır (76, 125, 127). ADMA ve endokan düzeyleri ölçümünün endotelial disfonksiyonun patogenezinde rol oynadığı diyabetik komplikasyonlarla ilişkisini değerlendirmeye yönelik çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmada DM hastalarında gözlenen kronik düşük dereceli inflamasyonla ilişkili vasküler endotelial disfonksiyonun patofizyolojisinde nitrik oksit sentetaz (NOS) enzim aktivite bozukluklarının bir göstergesi olarak ADMA ve endokan’ın yeri değerlendirildi. DM hastalarında kontrol grubuna göre serum ADMA düzeyleri

yüksek bulunurken, serum endokan düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Ateroskleroz, böbrek yetmezliği, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi birçok hastalıkta serum ADMA düzeylerinde artış saptanmıştır (5, 128-132). Abbasi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada diyabetik komplikasyonlarına eşlik etmediği tip 2 diyabet hastaları ile sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu arasında plazma ADMA düzeyleri karşılaştırılmış ve diyabetik grupta anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (133).

Konya ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, diyabetik hastalarda kardiyovasküler risk faktörü olarak plazma ADMA düzeyleri araştırılmış; çalışmaya dahil edilen 87 tip 2 DM hastası 5 yıl süre ile kardiyovasküler komplikasyonlar gelişimi açısından takip edilmiş. Kardiyovasküler komplikasyon gelişen hastalarda plazma ADMA düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuş (134).

Yapılan çalışmalarda karşı sonuçlar bulunmuş olması ile birlikte, diyabetik hastalarda artmış plazma ADMA düzeylerinin endotel disfonksiyonunun varlığı ile ilişkili olduğu ve ileride gelişebilecek kardiyovasküler komplikasyonların önemli bir belirteci olduğunu bildiren yayınlar literatürde mevcuttur (131, 132, 135).

ADMA'nın, NOS enzimini kompetitif olarak inhibe etmesi sonucu NO sentezini azalttığı bilinmektedir. Protein arginin metil transferaz (PRMT) enzimleri ile proteinlerdeki arginin kalıntılarının metillenmesi ve sonra proteolizi sonucu hücre içinde serbest ADMA sentezi gerçekleşir. Sentezlenen ADMA oranda, dimetilarginin dimetil aminohidrolaz (DDAH) 1-2 enzimlerince hücre içerisinde yıkılır. Dolaşıma geçen ADMA'nın yine büyük bir kısmı başta karaciğer ve böbrek olmak üzere birçok dokuda hücre içine alınarak DDAH enzimleri tarafından metabolize edilir. Dolaşımda bulunan ADMA'nın büyük bir oranda böbreklerden atılımı sağlanır (5).

Bizim çalışmamızda diyabetik hastalar non diyabetiklere göre yüksek plazma ADMA düzeylerine sahipti. Bu durum hipergliseminin ADMA metabolizmasını azaltmasıyla açıklanabilir. Lin ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada invitro endotel hücre kültüründe artmış glukoz düzeylerinin DDAH enzim aktivitesini inhibe ettiğini göstermişlerdir (106). Yapılan klinik çalışmalarda artmış kan glukoz düzeyleri plazma ADMA konsantrasyonlarıyla direkt ilişkili bulunmuştur (131, 132).

Plazma ADMA düzeylerinin uzun dönem diyabetik komplikasyonların ortaya çıkmasında önemli bir role sahip olduğu öngörülmektedir. Assal ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada serum ADMA düzeyleri ile diyabetik nefropati progresyonu ve böbrek fonksiyonları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmaya toplamda 75 diyabetik hasta ve 15 sağlıklı kontrol dahil edilerek hastalar normoalbuminürik, mikroalbuminürik, makroalbuminürik, böbrek transplantasyonu sonrası 1. ay ve son dönem böbrek yetmezliği nedeni ile hemodialize giren hastalar olmak üzere gruplara ayrılmış. Tüm gruplardaki hastaların kontrol grubuna göre daha yüksek ADMA düzeylerine sahip olduğu görülmüş. Ayrıca serum ADMA düzeyleri ile albuminüri progresyonu ve böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesi ile anlamlı pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (136). Sonuç olarak bu çalışmada böbrek fonksiyonu ve proteinürinin kötüleşmesi ile ADMA düzeylerinin artış gösterdiği ortaya konmuştur. Malecki ve arkadaşları tarafından yapılan 182 tip 2 DM hastası ve yaş- cinsiyet eşleştirilmiş 52 sağlıklı gönüllünün dahil edildiği çalışmada, hastalar diyabetik nefropati açısından değerlendirilmiştir (137). Diyabet hastalarının %38,9'unda retinopati tespit edilmiş. DM hastalarında kontrol grubuna göre ADMA düzeylerinin yüksek olduğu ve retinopatisi olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında da retinopatisi olanlarda ADMA düzeylerinin daha yüksek bulunduğu saptanmıştır. Bununla birlikte retinopatisi olan ve olmayan gruplar arasında L-arginin düzeyleri benzer olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak diyabetik retinopati, nefropatisi ve nöropatisi olan hastaların serum ADMA düzeyleri ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark bulduk. Ayrıca proteinüri miktarı ile serum ADMA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptadık. Serum ADMA miktarının vücuttan ıtrahındaki azalmanın böbrek fonksiyonlarındaki kötüleşmeye bağlı olduğu düşündürmektedir (132).

Diyabetik hastalarda subklinik inflamasyonun eşlik ettiği bilinmektedir. Kronik subklinik inflamasyonun diyabet progresyonu ve diyabetik mikro ve makrovasküler komplikasyon gelişmesi açısından risk faktörü olduğu bildirilmektedir (4, 76, 138). Vasküler endotelden salınan endokan, bir dermatan sülfat proteoglikan olup; angiogenesis ve inflamatuvar sürecin regülasyonunda önemli bir role sahip olduğu öne sürülen vasküler disfonksiyon belirteçidir (6, 7). Endokan ekspresyonunun proinflamatuvar moleküller (TNF-alfa, IL-1) ve büyüme faktörlerinin (VEGF, FGF-2)

varlığında arttığı gösterilmiştir (7). Köse ve arkadaşları akut koroner sendromlu hastalarda endokan düzeylerini değerlendirmişler. Hastaların kontrol grubuna göre endokan düzeyleri yüksek bulunmuş. Ayrıca diyabetik hastaların non diyabetiklere göre daha yüksek endokan düzeylerine sahip olduklarını bildirmişler (139). Buna göre akut koroner sendromlu hastalarda endotelial patolojinin bir göstergesi olarak endokan'ın kullanılabilmesi sonucuna varmışlardır. Asrar ve arkadaşları proliferatif diyabetik retinopati hastaların vitröz sıvı örneklerinde endokan düzeyi ile hastalık aktivitesi ve anjiogenetik belirteçler arasındaki ilişkiyi araştırmış. Diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre endokan düzeylerinin anlamlı yüksek olduğunu saptamış, ayrıca endokan düzeyi ile hastalık aktivitesi ve VEGF düzeyleri ile endokan düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon gösterdiğini ortaya koymuşlar. Endokan'ın diyabetik retinopati hastalarda anjiogenez ilişkili endotelial hücre aktivasyonunu yansıtabileceği öngörülmüştür(140). Çalışmamızda diyabetik retinopati saptanan olgular ile saptanmayanlar arasında serum endokan düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Arman ve arkadaşları kronik böbrek hastalığı ve kronik inflamatuvar hastalık öyküsü olmayan 77 diyabetik hastada 3 aylık hayat tarzı değişikliği ve medikal tedavi uygulaması sonrası hastalarda endokan düzeyini değerlendirmişler (141). Hastalarda kontrol grubuna göre endokan düzeyleri yüksek saptanmış. Ayrıca tedavi sonrasında idrar albümin/kreatinin oranındaki düşüşle plazma endokan düzeyleri arasında korelasyon olduğu bildirilmiş. Diyabetik nefropatinin erken safhasında hiperglisemiye bağlı gelişen değişikliklerin, artmış VEGF'nin ilişkili olduğu anormal anjiogenezis ve glomerüler hipertrofi ile birlikte olması ve VEGF'nin endokan artışına aracılık etmiş olabileceği düşünülmüştür. Tedavi sonrası hiperglisemideki düzelme ve bunun sonucu VEGF'deki azalma, idrar albümin/kreatinin oranındaki düşüşle endokan düzeylerindeki azalma arasındaki paralelliği izah edebilir. Karşıt olarak Çıkrıkçıoğlu ve arkadaşları diyabetik hastalarda albüminüri düzeyleri ile endokan düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (142). Bizim çalışmamızda makroalbüminürik hastalarda mikroalbüminürik olanlara göre plazma endokan düzeyleri anlamlı derecede yüksek idi. Ancak kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunamadı. Plazma endokan düzeylerinin çevresel faktörlerle, tedaviyle değişiklik göstermesi bu sonuçlarda etkili olmuş olabilir.

Çalışmamız diyabetik olguların dahil edildiği bir vaka kontrol çalışmasıdır. Olgu sayısının az olması, tek merkezli bir çalışma olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir. Bu kısıtlılıklara rağmen diyabetik komplikasyonların oluşumunda vasküler disfonksiyon gelişiminin yer tutması nedeni ile vasküler endotel, mediyatörler arası etkileşim ve inflamasyon örgüsü için belirteç olarak kabul edilen serum ADMA ve endokan düzeylerinin irdelenmesi açısından ışık tutucu nitelikte olduğunu düşünmekteyiz. Bu çalışmanın sonuçlarına göre diyabetik komplikasyonların öngörülmesinde tek başına plazma ADMA düzeyi ölçümüne ilaveten endokan düzeylerinin tespiti ek bir katkı sağlamamaktadır.



6. SONUÇ

Çalışmamız kronik düşük düzey inflamasyonun eşlik ettiği DM hastalarında vasküler disfonksiyon belirteci olarak serum ADMA düzeylerinin kullanılabileceği hipotezini desteklemektedir. Ancak hastalık patofizyolojisinde yer alan inflamasyon göstergesi olarak plazma endokan düzeyleri arasında ilişki bulunamamakla birlikte serum ADMA ile endokan düzeylerinin birlikte ölçümünün hastalık progresyonu öngörüsünde ek katkısının kısıtlı olduğu şeklinde yorumlanabilir. Diyabet hastalarında özellikle mikrovasküler komplikasyonların gelişmesinde serum ADMA düzeyleri önem arz etmektedir. Nefropati gelişmiş olan diyabetik hastalarda serum ADMA ve endokan düzeylerinin endotelial disfonksiyonu göstermekte anlamlı olduğu saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinççağ N. Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Ankara Erişim: http://www.turkendokrin.org/files/pdf/diabetes_klvz2011_web.pdf Erişim tarihi. 2013;15:2014.
2. Bilici M, Arpacı DK, İlikhan SU, Corakci BD, Bayraktaroglu T, Arasli M, et al. Type 2 Diabetes Mellitus Associated with Premature Aging. Iranian Red Crescent Medical Journal. 2017;19(6).
3. Herder C, Bongaerts BW, Rathmann W, Heier M, Kowall B, Koenig W, et al. Association of subclinical inflammation with polyneuropathy in the older population: KORA F4 study. Diabetes Care. 2013;36(11):3663-70.
4. Hu H, Jiang H, Ren H, Hu X, Wang X, Han C. AGEs and chronic subclinical inflammation in diabetes: disorders of immune system. Diabetes/metabolism research and reviews. 2015;31(2):127-37.
5. Erbil MK, Kurt YG, Yaman H, Çakır E, Akgül EÖ, Çaycı T. Asimetrik dimetilargininin metabolizması ve klinik önemi. Turkish Journal of Biochemistry/Turk Biyokimya Dergisi. 2012;37(1).
6. Sarrazin S, Adam E, Lyon M, Depontieu F, Motte V, Landolfi C, et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer. 2006;1765(1):25-37.
7. Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, Ozturk C, Celik T, Iyisoy A. Endocan: a novel inflammatory indicator in cardiovascular disease? Atherosclerosis. 2015;243(1):339-43.
8. Association AD. Standards of medical care in diabetes—2013. Diabetes care. 2013;36(Supplement 1):S11-S66.
9. Cheng A. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Introduction. Canadian journal of diabetes. 2013;37:S1-3.

10. Güven T. Diabetes mellituslu hastalarda yaşam kalitesi ve depresyon etkisinin araştırılması. Uzmanlık tezi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul. 2007.
11. Shrivastava SR, Shrivastava PS, Ramasamy J. Role of self-care in management of diabetes mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2013;12(1):14.
12. Bakanlığı S, Hastanesi Oeva. Tip 2 diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyon gelişimi ile plazma scd146 düzeyi ilişkisi.
13. Tahmisciođlu D G, Saatçi D D E. Birinci basamak sağlık kuruluşunda takip edilen tip 2 diabetes mellituslu hastaların glisemik kontrollerinin, lipid profillerinin ve yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi.
14. Yılmaz M, Kaya A, Balcı K. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 3. baskı. İstanbul: Portakal Basım Matbaacılık. 2013:156-21.
15. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European Journal of Epidemiology*. 2013;28(2):169-80.
16. Sarah W, Gojka R, Anders G, Richard S, Hilary K. Global prevalence of diabetes. *Diabetes care*. 2004;27(5):1047-53.
17. Federation ID. IDF diabetes atlas. Brussels: International Diabetes Federation. 2013.
18. de Courten M, Bennet PH, Tuomilehto J, Zimmet P. Epidemiology of NIDDM in non-Europids. 1997.
19. Holt RI, Hanley NA. Essential endocrinology and diabetes: John Wiley & Sons; 2011.
20. Özdemir İ, Hocaođlu Ç, Koçak M, Ersöz HÖ. Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda yaşam kalitesi ve ruhsal belirtiler. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*. 2011;24:128-38.
21. DePablos-Velasco P, Salguero-Chaves E, Mata-Poyo J, DeRivas-Otero B, García-Sánchez R, Viguera-Ester P. Quality of life and satisfaction with treatment in subjects with type 2 diabetes: results in Spain of the Panorama study. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*. 2014;61(1):18-26.

22. Satman I, Yılmaz M, Baştan ı, Şengül A, Sergen M, Salman F, Karşıdağ K, Dinçağ N, Yıllar G, Tütüncü Y and TURDEP Group population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: result of the Turkish Diabetes epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25(9):1551-6.
23. Öztürk Y, Aykut M, Keleştimur F, Günay O, Çetinkaya F, Ceyhan O, et al. Prevalence of diabetes mellitus and affected factors in the district of Kayseri Health Group Area. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2000;30(2):181-6.
24. Özdemir L, Topçu S, Nadir I, Nur N, Arslan S, Sümer H. The Prevalence of Diabetes and Impaired Glucose Tolerance in Sivas, Central Anatolia, Turkey. *Diabetes Care*. 2005;28(4):795-8.
25. Onat A, Hergenç G, Uyarel H, Can G, Özhan H. Prevalence, incidence, predictors and outcome of type 2 diabetes in Turkey. *Anatol J Cardiol*. 2006;6(4):314-21.
26. Onat A, Hergenç G, Can G, Yüksel H, Sansoy V, Erginel N, et al. TEKHARF çalışması 2009. *Figür grafik ve matbaacılık Tic Ltd Şti İstanbul*. 2009;24.
27. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37(Supplement 1):S81-S90.
28. Maassen JA, 't Hart LM, van Essen E, Heine RJ, Nijpels G, Jahangir Tafrechi RS, et al. Mitochondrial Diabetes. *Molecular Mechanisms and Clinical Presentation*. 2004;53(suppl 1):S103-S9.
29. Kriterleri DT. Diabetes Mellitus' un Tanı ve Sınıflaması.
30. Standards of Medical Care in Diabetes—2014. *Diabetes Care*. 2014;37(Supplement 1):S14-S80.
31. Daneman D. Type 1 diabetes. *The Lancet*. 2006;367(9513):847-58.
32. Barker JM, Barriga KJ, Yu L, Miao D, Erlich HA, Norris JM, et al. Prediction of Autoantibody Positivity and Progression to Type 1 Diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(8):3896-902.
33. Nejentsev S. Localization of type 1 diabetes susceptibility to the MHC class I genes HLA-B and HLA-A. 2007;450(7171):887-92.
34. Balasubramanyam A, Nalini R, Hampe CS, Maldonado M. Syndromes of ketosis-prone diabetes mellitus. *Endocrine reviews*. 2008;29(3):292-302.

35. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 1:S62-9.
36. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20(7):1183-97.
37. Association AD. 4. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Supplement 1):S38-S50.
38. Obezite T, Metabolizması L, Grubu HÇ. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2017:11-9.
39. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S81-90.
40. Yılmaz C, Fadiloğlu Ç, Çetinkalp Ş. Diyabet Hemşiresinin El Kitabı, 2. Baskı İzmir. 2003.
41. Koenig RJ, Peterson CM, Kilo C, Cerami A, Williamson JR. Hemoglobin A_{1c} as an indicator of the degree of glucose intolerance in diabetes. *Diabetes*. 1976;25(3):230-2.
42. Kilpatrick ES, Bloomgarden ZT, Zimmet PZ. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes: response to the International Expert Committee. *Diabetes Care*. 2009;32(12):e159; author reply e60.
43. McKeon A, Robinson MT, McEvoy KM, Matsumoto JY, Lennon VA, Ahlskog JE, et al. Stiff-man syndrome and variants: clinical course, treatments, and outcomes. *Archives of neurology*. 2012;69(2):230-8.
44. Lambert K, Holt RI. The use of insulin analogues in pregnancy. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2013;15(10):888-900.
45. Barnett A, Eff C, Leslie RD, Pyke D. Diabetes in identical twins. *Diabetologia*. 1981;20(2):87-93.
46. Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, Voight BF, Marchini JL, Hu T, et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nature genetics*. 2008;40(5):638.

47. Vauhkonen I, Niskanen L, Vanninen E, Kainulainen S, Uusitupa M, Laakso M. Defects in insulin secretion and insulin action in non-insulin-dependent diabetes mellitus are inherited. Metabolic studies on offspring of diabetic probands. *Journal of Clinical Investigation*. 1998;101(1):86.
48. Bock G, Dalla Man C, Campioni M, Chittilapilly E, Basu R, Toffolo G, et al. Pathogenesis of pre-diabetes: mechanisms of fasting and postprandial hyperglycemia in people with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes*. 2006;55(12):3536-49.
49. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocrine reviews*. 2002;23(2):201-29.
50. Shinohara M, Thornalley P, Giardino I, Beisswenger P, Thorpe SR, Onorato J, et al. Overexpression of glyoxalase-I in bovine endothelial cells inhibits intracellular advanced glycation endproduct formation and prevents hyperglycemia-induced increases in macromolecular endocytosis. *The Journal of clinical investigation*. 1998;101(5):1142-7.
51. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR, Group UPDS. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *Jama*. 1999;281(21):2005-12.
52. Marathe PH, Gao HX, Close KL. American Diabetes Association standards of medical care in diabetes 2017. *Journal of diabetes*. 2017;9(4):320-4.
53. Bakris G, Kaplan NM, Nathan DM, Sheridan AM. Treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus. *UpToDate* (last updated: June 2010). 2014.
54. Association AD. Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes care*. 2014;37(Supplement 1):S14-S80.
55. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227-39.
56. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *New England journal of medicine*. 2004;350(15):1495-504.

57. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk. *Diabetes care.* 2008;31(4):811-22.
58. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Jama.* 2007;297(18):2018-24.
59. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes care.* 2006;29(12):2739-48.
60. Association AD. American Diabetes Association clinical practice recommendations 2001. *Diabetes care.* 2001;24(1):1-133.
61. Katsilambros N, Kanaka-Gantenbein C, Liatis S, Makrilakis K, Tentolouris N. *Diabetic emergencies: diagnosis and clinical management: John Wiley & Sons; 2011.*
62. Voigt M, Schmidt S, Lehmann T, Köhler B, Kloos C, Voigt U, et al. Prevalence and Progression Rate of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Patients in Correlation with the Duration of Diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes.* 2017.
63. Butt S, Hall P, Nurko S. Definition and Causes.
64. Komers R, Lindsley JN, Oyama TT, Schutzer WE, Reed JF, Mader SL, et al. Immunohistochemical and functional correlations of renal cyclooxygenase-2 in experimental diabetes. *Journal of Clinical Investigation.* 2001;107(7):889.
65. Hiller R, Sperduto RD, Podgor MJ, Ferris FL, 3rd, Wilson PW. Diabetic retinopathy and cardiovascular disease in type II diabetics. The Framingham Heart Study and the Framingham Eye Study. *American journal of epidemiology.* 1988;128(2):402-9.
66. Woerdeman J, van Duinkerken E, Wattjes MP, Barkhof F, Snoek FJ, Moll AC, et al. Proliferative retinopathy in type 1 diabetes is associated with cerebral microbleeds, which is part of generalized microangiopathy. *Diabetes Care.* 2014;37(4):1165-8.
67. Vinik AI, Nevoret M-L, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. *Endocrinology and Metabolism Clinics.* 2013;42(4):747-87.

68. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(2):89-94.
69. Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpää M, Jørum E, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol* 2004;11(3):153-62.
70. Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(5 Suppl):S35-42.
71. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2008;358(24):2545-59.
72. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006;113 (6):898-918.
73. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006; 444 (7121): 860-7.
74. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116 (7):1793-801.
75. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(5):1111-9.
76. Aburawi EH, AlKaabi J, Zoubeidi T, Shehab A, Lessan N, Al Essa A, et al. Subclinical Inflammation and Endothelial Dysfunction in Young Patients with Diabetes: A Study from United Arab Emirates. *PLOS ONE*. 2016;11 (7):e0159808.
77. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama*. 2001;286 (3):327-34.
78. Tousoulis D, Papageorgiou N, Androulakis E, Siasos G, Latsios G, Tentolouris K, et al. Diabetes mellitus-associated vascular impairment: novel circulating biomarkers and therapeutic approaches. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(8):667-76.

79. Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA. International textbook of diabetes mellitus: J. Wiley; 1997.
80. Sander D, Sander K, Poppert H. Stroke in type 2 diabetes. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2008;8(5):222-9.
81. Association AD. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes care*. 2003;26(12):3333-41.
82. Huysman F, Mathieu C. Diabetes and peripheral vascular disease. *Acta chirurgica Belgica*. 2009;109(5):587-94.
83. Mohler ER. Therapy insight: peripheral arterial disease and diabetes—from pathogenesis to treatment guidelines. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2007;4(3):151-62.
84. Criqui MH. Peripheral arterial disease-epidemiological aspects. *Vascular medicine*. 2001;6(1):3.
85. Rahman S, Rahman T, Ismail AAS, Rashid ARA. Diabetes-associated macrovasculopathy: pathophysiology and pathogenesis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2007;9(6):767-80.
86. Schaper N, Nabuurs-Franssen M, Huijberts M. Peripheral vascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2000;16(S1).
87. Jude EB. Intermittent claudication in the patient with diabetes. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2004;4(4):238-42.
88. Moulik P, Gill G. Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology. *Diabetes care*. 2003;26(11):3200-.
89. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment. *Diabetes care*. 2008;31(8):1679-85.
90. Ramsey SD, Newton K, Blough D, McCulloch DK, Sandhu N, Reiber GE, et al. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes care*. 1999;22(3):382-7.
91. Clayton W, Elasy TA. A review of the pathophysiology, classification, and treatment of foot ulcers in diabetic patients. *Clinical diabetes*. 2009;27(2):52-8.

92. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* (London, England). 1992;339(8793):572-5.
93. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004;15(8):1983-92.
94. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, et al. [Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis]. *Journal of cardiology*. 1999;33(2):105-6.
95. Gornik HL, Creager MA. Arginine and endothelial and vascular health. *The Journal of nutrition*. 2004;134(10 Suppl):2880S-7S; discussion 95S.
96. Chauhan A, More RS, Mullins PA, Taylor G, Petch C, Schofield PM. Aging-associated endothelial dysfunction in humans is reversed by L-arginine. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;28(7):1796-804.
97. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(2):325-33.
98. Achan V, Ho HK, Heeschen C, Stuehlinger M, Jang JJ, Kimoto M, et al. ADMA regulates angiogenesis: genetic and metabolic evidence. *Vascular medicine* (London, England). 2005;10(1):7-14.
99. Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *Jama*. 2002;287(11):1420-6.
100. Lentz SR, Rodionov RN, Dayal S. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular risk: the potential role of ADMA. *Atherosclerosis Supplements*. 2003;4(4):61-5.
101. Boger RH. Association of asymmetric dimethylarginine and endothelial dysfunction. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2003;41(11):1467-72.
102. Holven KB, Haugstad TS, Holm T, Aukrust P, Ose L, Nenseter MS. Folic acid treatment reduces elevated plasma levels of asymmetric dimethylarginine in hyperhomocysteinemic subjects. *The British journal of nutrition*. 2003;89(3):359-63.

103. Xiong Y, Fu YF, Fu SH, Zhou HH. Elevated levels of the serum endogenous inhibitor of nitric oxide synthase and metabolic control in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2003;42(2):191-6.
104. Paiva H, Lehtimaki T, Laakso J, Ruukonen I, Rantalaiho V, Wirta O, et al. Plasma concentrations of asymmetric-dimethyl-arginine in type 2 diabetes associate with glycemic control and glomerular filtration rate but not with risk factors of vasculopathy. *Metabolism: clinical and experimental*. 2003;52(3):303-7.
105. Xiong Y, Lei M, Fu S, Fu Y. Effect of diabetic duration on serum concentrations of endogenous inhibitor of nitric oxide synthase in patients and rats with diabetes. *Life sciences*. 2005;77(2):149-59.
106. Lin KY, Ito A, Asagami T, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, et al. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation*. 2002;106(8):987-92.
107. Bae SW, Stuhlinger MC, Yoo HS, Yu KH, Park HK, Choi BY, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations in newly diagnosed patients with acute myocardial infarction or unstable angina pectoris during two weeks of medical treatment. *The American journal of cardiology*. 2005;95(6):729-33.
108. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004;15 Suppl 1:S77-80.
109. Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SM, Schaffer J, Barbey M, Koch KM, et al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1999;10(3):594-600.
110. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2004;24(6):1023-30.
111. Kielstein JT, Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine: a cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age? *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2005;46(2):186-202.

112. Kim YJ, Park HS, Lee HY, Ha EH, Suh SH, Oh SK, et al. Reduced L-arginine level and decreased placental eNOS activity in preeclampsia. *Placenta*. 2006;27(4-5):438-44.
113. Nijveldt RJ, Teerlink T, Siroen MP, van der Hoven B, Prins HA, Wiezer MJ, et al. Elevation of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in patients developing hepatic failure after major hepatectomy. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2004;28(6):382-7.
114. Lassalle P, Molet S, Janin A, Van der Heyden J, Tavernier J, Fiers W, et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *Journal of Biological Chemistry*. 1996;271(34):20458-64.
115. Kasai A, Shintani N, Oda M, Kakuda M, Hashimoto H, Matsuda T, et al. Apelin is a novel angiogenic factor in retinal endothelial cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 2004;325(2):395-400.
116. Kasai A, Shintani N, Kato H, Matsuda S, Gomi F, Haba R, et al. Retardation of retinal vascular development in apelin-deficient mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008;28(10):1717-22.
117. Sarrazin S, Maurage C, Delmas D, Lassalle P, Delehedde M. Endocan as a biomarker of endothelial dysfunction in cancer. *J Cancer Sci Ther*. 2010;2(2):047-52.
118. Kali A, Shetty KR. Endocan: a novel circulating proteoglycan. *Indian journal of pharmacology*. 2014;46(6):579.
119. Huang X, Chen C, Wang X, Zhang J-y, Ren B-h, Ma D-w, et al. Prognostic value of endocan expression in cancers: evidence from meta-analysis. *OncoTargets and therapy*. 2016;9:6297.
120. Scherpereel A, Depontieu F, Grigoriu B, Cavestri B, Tsicopoulos A, Gentina T, et al. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. *Critical care medicine*. 2006;34(2):532-7.
121. Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman medical journal*. 2012;27(4):269.

122. Rodríguez AJ, dos Santos Nunes V, Mastronardi CA, Neeman T, Paz-Filho GJ. Association between circulating adipocytokine concentrations and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of controlled cross-sectional studies. *Journal of diabetes and its complications*. 2016;30(2):357-67.
123. Hwang M-H, Kim S. Type 2 diabetes: endothelial dysfunction and exercise. *Journal of exercise nutrition & biochemistry*. 2014;18(3):239.
124. Temelkova-Kurktschiev T, Siegert G, Bergmann S, Henkel E, Koehler C, Jaro W, et al. Subclinical inflammation is strongly related to insulin resistance but not to impaired insulin secretion in a high risk population for diabetes. *Metabolism-Clinical and Experimental*. 2002;51(6):743-9.
125. Dhananjayan R, Koundinya KS, Malati T, Kutala VK. Endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2016;31(4):372-9.
126. Özdoğu H. İnflamasyonda Bir Baş Aktör: Endotel.
127. Sena CM, Pereira AM, Seiça R. Endothelial dysfunction — A major mediator of diabetic vascular disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2013;1832(12):2216-31.
128. Buğdayci G, Serin E. Asimetrik Dimetilarginin (ADMA).
129. Yılmaz M, Eyileten T, Yenicesu M. Kronik böbrek hastalığında yeni bir oyuncu: Asimetrik dimetilarginin (ADMA). *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 2007;16(3):93-101.
130. Işıklar ÖÖ, Mutaf I. Asimetrik dimetilarginin ve klinik önemi. *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2010;8(2):75-89.
131. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Wolzt M, Schernthaner G. ADMA, cardiovascular disease and diabetes. *diabetes research and clinical practice*. 2008;82:S122-S6.
132. Taşkiran B, Altun BU, Vardar SA, Demir AM, Karadağ ÇH, Altun A. Effect of Exercise on ADMA Level in Type 2 Diabetes Mellitus. *Balkan Medical Journal*. 2014;2012(1):62-7.

133. Abbasi F, Asagmi T, Cooke JP, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*. 2001;88(10):1201-3.
134. Konya H, Miuchi M, Satani K, Matsutani S, Yano Y, Tsunoda T, et al. Asymmetric dimethylarginine, a biomarker of cardiovascular complications in diabetes mellitus. *World journal of experimental medicine*. 2015;5(2):110.
135. Altınova AE, Arslan M. Endokrin Hastalıklarda Asimetrik Dimetilarjinin (ADMA). *Marmara Medical Journal*. 2009;22(1):80-4.
136. Assal HS, Younes K, Alsayed A, Hasan N, Ali AR. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and progression of nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Kidney*. 2009;18(5):247.
137. Malecki MT, Undas A, Cyganek K, Mirkiewicz-Sieradzka B, Wolkow P, Osmenda G, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) is associated with retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(11):2899-901.
138. Pitsavos C, Tampourlou M, Panagiotakos DB, Skoumas Y, Chrysohoou C, Nomikos T, et al. Association between low-grade systemic inflammation and type 2 diabetes mellitus among men and women from the ATTICA study. *The review of diabetic studies: RDS*. 2007;4(2):98.
139. Kose M, Emet S, Akpınar TS, Kocaaga M, Cakmak R, Akarsu M, et al. Serum endocan level and the severity of coronary artery disease: a pilot study. *Angiology*. 2015;66(8):727-31.
140. Abu El-Asrar AM, Nawaz MI, De Hertogh G, Al-Kharashi AS, Van den Eynde K, Mohammad G, et al. The angiogenic biomarker endocan is upregulated in proliferative diabetic retinopathy and correlates with vascular endothelial growth factor. *Current eye research*. 2015;40(3):321-31.
141. Arman Y, Akpınar TS, Kose M, Emet S, Yuruyen G, Akarsu M, et al. Effect of glycemic regulation on endocan levels in patients with diabetes: a preliminary study. *Angiology*. 2016;67(3):239-44.
142. Cikrikcioglu MA, Erturk Z, Kilic E, Celik K, Ekinçi I, Yasin Cetin AI, et al. Endocan and albuminuria in type 2 diabetes mellitus. *Renal failure*. 2016;38(10):1647-53.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 23/06/2015
TOPLANTI NO : 2015/05

KARARLAR :

- 2- B.E.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2015-27-26/05 Protokol no'lu "Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Serum Endocan ve Adma Düzeylerinin Saptanması ve Diyabetin Komplikasyonları ile İlişkisinin Belirlenmesi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Günür ÖZBAKIŞ DENGİZ
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı