

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BİRİNCİ DERECE AKRABALARINDA TİP 2 DİABETES
MELLİTUS OLAN NORMOGLİSEMİK / PREDİYABETİK OLAN
KİŞİLER VE BİRİNCİ DERECE AKRABALARINDA TİP 2
DİABETES MELLİTUS OLMAYAN NORMOGLİSEMİK
KİŞİLERİN İNSÜLİN DİRENCİ DURUMU VE FGF 21
DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. DAMLA ÖRS ŞENDOĞAN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. FÜSUN BALOŞ TÖRÜNER**

**ANKARA
TEMMUZ 2014**

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAV TUTANAĞI

Adı ve Soyadı	Damla ÖRS ŞENDOĞAN
Baba Adı	Hüseyin
Doğum Yeri / Tarihi	Ankara / 01.01.1983
Diploma Tarihi / Diploma No	30.06.2007 / 017504
Mezun Olduğu Fakülte	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı	İç Hastalıkları AD
İhtisas Süresi	4 Yıl
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Birinci derece akrabalarında tip 2 DM olan normoglisemik ve bozulmuş açlık glukozu / bozulmuş glukoz toleransı olan kişiler ve birinci derece akrabalarında tip 2 DM olmayan normoglisemik kişilerin FGF 21 düzeyleri

TEZ SAVUNMA TARİHİ: 01.07.2014

JÜRİ KARARI: İç Hastalıkları Ana Bilim Uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ:

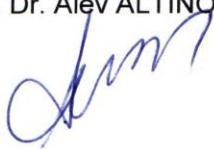
TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Füsün BALOŞ TÖRÜNER



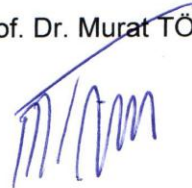
ÜYE

Doç. Dr. Alev ALTINOVA



ÜYE

Prof. Dr. Murat TÖRÜNER



TEŞEKKÜR

Asistanlık dönemim süresince eğitimime olan katkılarından dolayı başta İç Hastalıkları AD başkanımız, **Prof. Dr. Musa BALİ** olmak üzere tüm öğretim üyelerine,

Uzmanlık tezimin oluşturulmasında, yürütülmesinde ve değerlendirilmesinde desteklerinden dolayı tez danışmanı hocam **Prof. Dr. Fusun BALOŞ TÖRÜNER**'e,

Biyokimyasal parametrelerinin analizinde katkılarından dolayı Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD öğretim üyesi **Doç. Dr. Özlem GÜLBAHAR**'a,

Çalışma sonuçlarının istatistiksel değerlendirilmesinde gösterdiği özen ve yardımlardan dolayı **Dr. Sevilay KARAHAN**'a,

İçten ve gönüllü katılımları sayesinde çalışmamızı beraber gerçekleştirdiğimiz değerli hastalarımıza,

Asistanlık dönemi ve tezimin hazırlanması sırasında bana her konuda destek olan değerli meslektaşım **Dr. Hüseyin BALABAN**'a,

Hayatım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan sevgi ve hoşgörülerini esirgemeyen değerli aileme, eşim **Dr. Ahmet Celalettin ŞENDOĞAN**'a ve 5 ay önce dünyaya getirdiğim, moral kaynağım, canım kızım **Dila ŞENDOĞAN**'a çok teşekkür ederim.

Dr. Damla ÖRS ŞENDOĞAN

Ankara, Ağustos 2014

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı	6
2.2. Tip 2 DM'nin Patofizyolojisi	6
2.2.1. Tip 2 DM'de İnsülin Rezistansı	7
2.2.2. Tip 2 DM'de Beta Hücre Disfonksiyonu	10
2.3. Tip 2 DM'de Obezite.....	11
2.4. Tip 2 DM'nin Genetiği	12
2.5. Tip 2 DM'de Çevresel Faktörler	13
2.6. Tip 2 DM Taraması ve Tanısı.....	14
2.6.1. Tip 2 DM'nin Taraması.....	14
2.6.2. Tip 2 DM'nin Tanısı.....	16
2.7. Metabolik Sendrom	19
2.8. Tip 2 DM'da İnsülin Direnci ve İnsülin Duyarlılığını Klinikte Saptama Yöntemleri	20
2.4. Fibroblast büyüme faktörü (Fibroblast Growth Faktor) (FGF- 21).....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	26
3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Dizaynı	26
3.2. Antropometrik Ölçümler, Kan Basıncı Ölçümü, Ayak Bileği – Kol İndeksi (Ankle Brakial Index-ABİ) Ölçümü	27

3.3. Biyokimyasal Değerlendirmeler	28
3.4. insülin Duyarlılık/ Direnç İndeksleri	30
3.5. İstatistiksel Yöntem	31
4. BULGULAR	32
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri	32
4.2. Hastaların Antropometrik ve Kan Basıncı Ölçümleri	33
4.3. Biyokimyasal Veriler.....	36
4.4. İnsülin Duyarlılık / Direnç Ölçütleri	39
4.5. Ayak Bileği- Kol İndeks Ölçümleri.....	42
4.6. FGF 21 Düzeyleri	42
4.7. Korelasyon ve Regresyon Analizi	44
5. TARTIŞMA	32
6. KAYNAKLAR	55
ÖZET	65
SUMMARY	67
ÖZGEÇMİŞ	69

KISALTMALAR VE SİMGELER

ABİ	: Ayak bileği –kol indeksi
ADA	: American Diabetes Association
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ALT	: Alanin aminotransferaz
APG	: Açlık plazma glukozu
AST	: Aspartat aminotransferaz
AUCG	: Glukoz eğrisi altında kalan alan
AUCİ	: İnsülin eğrisi altında kalan alan
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DM	: Diabetes mellitus
ELISA	: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
FGF 21	: Fibroblast büyüme faktörü 21
GDM	: Gestasyonel diabetes mellitus
GWAS	: Tüm genom ilişkilendirme çalışmaları
HbA1C	: Glikolize hemoglobin
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HHEX	: Homeodomain protein
HOMA-İR	: Homeostasis model assessment insulin resistance index
İFG	: Bozulmuş açlık glukozu
İGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
İL 6	: İnterlökin 6
İR	: İnsülin direnci
İS	: İnsülin duyarlılığı
İSSİ	: İnsülin salınım duyarlılık indeksi
Kre	: Kreatinin
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MS	: Metabolik sendrom
NASH	: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi

ORTGLU	: Ortalama glukoz
ORTİNS	: Ortalama insülin
PBEF1	: Pre-B-cell enhancing factor 1
PKOS	: Polikistik over sendromu
PPAR α	: Peroksizom proliferator aktive reseptör alfa
QUICK I	: The quantitative insülin sensitivity check index
RBP4	: Retinol bağlayıcı protein 4
SKB	: Sistolik kan basıncı
SLC30A8	: The zinc transporter 8
TCF7L2	: The transcription factor 7 like 2
TG	: Trigliserid
T kol	: Total kolesterol
TNF- α	: Tümör nekroze edici faktör alfa
TURDEP-I	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması I
TURDEP-II	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması II
ÜA	: Ürik asit
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa no:

Tablo 1.	Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı tanımı.....	17
Tablo 2.	DM Tanı Kriterleri	18
Tablo 3.	Katılımcıların yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksleri	32
Tablo 4.	Katılımcıların antropometrik ve kan basıncı ölçümleri.....	33
Tablo 5.	Katılımcıların laboratuvar değerleri	36
Tablo 6.	Katılımcıların insülin duyarlılık /direnci ölçütleri.....	39
Tablo 7.	Katılımcıların ayak bileği- kol indeks ölçümleri.....	42
Tablo 8.	Katılımcıların FGF 21 düzeyleri	42
Tablo 9.	Metabolik sendromu olan ve olmayan katılımcıların FGF 21 düzeyleri	43
Tablo 10.	FGF 21 korelasyon	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Katılımcıların FGF 21 düzeyleri	43
Şekil 2.	Katılımcıların FGF 21 düzeyleri ile VKİ arasındaki ilişki.....	45

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No:

Resim 1.	Tip 2 DM patofizyolojisi.....	7
Resim 2.	Beta hücre fonksiyonunun progresif azalması	11
Resim 3.	Tip 2 diabetes mellitusta kalıtım-çevre ilişkisi	14

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM); mutlak veya göreceli insülin yetersizliğinin neden olduğu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında anormalliklerle ve bunlara eşlik eden klinik, biyokimyasal bulgularla karakterize kronik, metabolik bir hastalıktır (1).

Tip 1 DM, otoimmün bir hastalıktır ve pankreas beta hücrelerinin yıkımı ile ortaya çıkar. Tip 2 DM ise, insülin direnci ve pankreas beta hücrelerinin insülin salgılamasında görülen bozukluğun bir arada olmasıdır (2). Tip 2 DM, tüm diyabet vakalarının %80-90'ını oluşturur.

DM prevalansı, batılı yaşam tarzı ve obezite oranlarında artış ile birlikte hızla artmaktadır. Dünyada 2000 yılında %2.8 olan DM prevalansının 2030'da %4.4 olacağı tahmin edilmektedir. 2000 yılında 171 milyon olan diyabetli sayısının 2030 yılında 366 milyona çıkması beklenmektedir (3).

2002 yılında ülkemizde yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP-I) verilerine göre Türkiye'de DM prevalansı %7.2, bozulmuş glukoz toleransı (İGT) prevalansı %6.7 iken, 2011 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasında Türkiye'de DM prevalansı %13.7, bozulmuş açlık glukozu (İFG) %14.7, İGT %7.9, İFG+İGT %8.2 olarak raporlanmış, diyabette TURDEP-I verilerine göre %90 oranında artış olduğu saptanmıştır (4,5).

Diyabet hastalarının, kan şekeri regülasyonunun sağlanamaması ve eşlik eden komorbiditelerin iyi tedavi edilememesi durumunda ciddi komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Bunlar ciddi mortalite ve morbiditeye neden olan

makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlardır. Makrovasküler komplikasyonlar; kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, periferik damar hastalıklarından oluşurken, mikrovasküler komplikasyonlar; retinopati, nöropati ve nefropatidir. DM, son dönem böbrek yetmezliğinin, travmaya bağlı olmayan alt ekstremitte amputasyonlarının, erişkinlikte görülen körlüklerin en önemli nedenidir (6). Bu nedenlerle tüm yetişkinler – demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak tip 2 DM risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir (7).

- Obez veya kilolu (Vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 25 kg/m²) ve özellikle santral obezitesi (bel çevresi kadında ≥ 88 cm, erkekte ≥ 102 cm) olan kişilerde 40 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen APG (açlık plazma glukozu) ile DM taraması yapılmalıdır.

- Ayrıca VKİ ≥ 25 kg/m² olan kişilerin aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık araştırılmaları gerekir.

1. Birinci derece yakınında tip 2 DM bulunan kişiler
2. Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
3. İri bebek doğurmuş olan veya daha önce gestasyonel DM (GDM) tanısı almış olan kadınlar
4. Hipertansif bireyler (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg)
5. Dislipidemik bireyler (yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ≤ 35 mg/dl veya trigliserid (TG) ≥ 250 mg/dl)
6. Daha önce İFG veya İGT saptanan bireyler

7. Polikistik over sendromu (PKOS)
8. İnsülin direnci ile ilgili hastalığı veya bulguları (ör. Akantozis nigrikans) bulunan kişiler
9. Koroner, periferik veya serebrovasküler hastalığı bulunan kişiler
10. Düşük doğum tartılı doğan kişiler
11. Sedanter yaşam süren ve fizik aktivitesi düşük olan kişiler
12. Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
13. Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler
14. Solid organ (özellikle renal) transplantasyon yapılmış olan kişiler

Gelecekteki artmış DM riskini belirlemede veya DM tanısı konulması amacıyla APG veya Glikolize hemoglobin (HbA1c) kullanılması uygundur (8).

Ailesinde DM olan kişilerde tip 2 diyabet gelişme riski artmıştır. Tip 2 diyabetli hastaların birinci derece yakınlarında glukoz toleransı normal olsa bile insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu varlığı olasıdır (9).

Diyabet açısından riskli bu kişilerde, metabolik sendrom (MS) ve eşlik edebilecek kardiyovasküler ve periferik arter hastalığı sıklığı artmıştır.

DM gelişimi açısından riskli bu kişilerin prediyabet aşamasında tanınması önemlidir. İGT olan 522 katılımcı ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada; bir gruba diyet değişikliği ve fiziksel aktivitede artışı içeren yaşam tarzı değişikliği uygulanmış, diğer grup ise kontrol grubu olarak takip edilmiştir. Yaşam tarzı değişikliği yapılan grupta 13 yıllık takip sonrasında %39.7 oranında DM gelişirken, kontrol grubunda DM gelişimi %54.9 olarak bulunmuştur. Kilo

alımını ve kan şekeri düzeylerinde ilk bir yılda yaşam tarzı değişikliği yapılan grupta belirgin azalma olurken, 13 yıl sonunda iki grupta da kilo alımı ve kan şekeri düzeylerinde artış olmasına rağmen kontrol grubundaki artış belirgin olarak daha fazla saptanmıştır (10).

İFG veya İGT olan 3224 kişi ile yapılan 2.8 yıl süren bir çalışmada; plasebo, metformin ve yaşam tarzı değişikliği yapılan gruplar karşılaştırılmıştır. Tip 2 DM insidansı sırasıyla 100 kişide yılda 11, 7.8, 4.8 olarak bulunmuştur. DM insidansının plaseboya göre metformin grubunda %31, yaşam tarzı değişikliği yapılan grupta %58 azaldığı saptanmıştır. Sonuç olarak, yaşam tarzı değişikliğinin metformine göre diyabet gelişiminin önlenmesinde daha etkili olduğu gösterilmiştir (11).

Ailesinde DM olan kişilerde erken dönemde saptanan İFG / İGT geri dönüşümlü olabilir. Bu kişilere yaşam tarzı değişikliklerinin uygulanması ile DM gelişimi önlenabilir veya geciktirilebilir.

Fibroblast growth faktör 21 (FGF 21); karbonhidrat ve lipid metabolizmasında etkili karaciğer, pankreas ve beyaz yağ dokusu tarafından üretilen FGF ailesine dahil olan bir hormondur (12). Yapılan çalışmalarda; FGF 21'in obezite (13), tip 2 DM (14), İGT (15), GDM (16), non-alkolik steatohepatit (NASH) (17) ve MS (18) gibi insülin direncinin olduğu durumlarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Tip 2 diyabetli hastaların birinci derece yakınlarında daha DM gelişmeden insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu varlığı söz konusudur (9). FGF 21'in

birinci derece akrabalarında tip 2 DM olan kişilerdeki kan düzeyleri bilinmemektedir.

Çalışmamızın amacı, birinci derece akrabalarında tip 2 DM olan ancak kendisinde DM olmayan kişilerde insülin duyarlılığı (İS), insülin direnci (İR) ve MS varlığı durumunu araştırmaktır. Ailesinde DM olan kendisinde DM olmayan bu kişilere periferik arter hastalığının erken göstergesi olan ayak bileği- kol indeksi (ankle- brakial indeks- ABI) ölçümü yaparak periferik arter hastalığı varlığını incelemektir. Bu kişilerdeki plazma FGF 21 düzeylerini birinci derece akrabasında DM olmayan normoglisemik kontrol grubu ile karşılaştırmaktır. Plazma FGF 21 düzeyinin, gelecekteki tip 2 DM gelişimi açısından erken gösterge olarak kullanımını sorgulamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı

DM mutlak / göreceli insülin yetersizliği, etkisizliği veya insülin molekülündeki yapısal bozuklukların neden olduğu, hiperglisemi ile karakterize; karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması bozukluğu ile seyreden, kronik ve progresif metabolik bir hastalıktır.

Poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bazen polifaji, bulanık görme aşık ar hiperglisemi semptomlarıdır. Hipergliseminin akut, ölümcül sonuçlara yol açabilen komplikasyonları ise diyabetik ketoasidoz ve non-ketotik hiperozmolar sendromdur. Uzun dönem komplikasyonlar ise; görme kaybı ile sonuçlanabilen retinopati, böbrek yetmezliğine ilerleyebilen nefropati, ayak ülserleri, amputasyonlar ve Charcot eklemi için bir risk oluşturan perifer al nöropati, gastrointestinal, genitoüriner, kardiyovasküler, seksüel disfonksiyona neden olabilen otonom nöropati, aterosklerotik kalp hastalıkları, perifer al arteryel ve serebrovasküler hastalık insidanslarının artışıdır (19).

2.2. Tip 2 DM'nin Patofizyolojisi

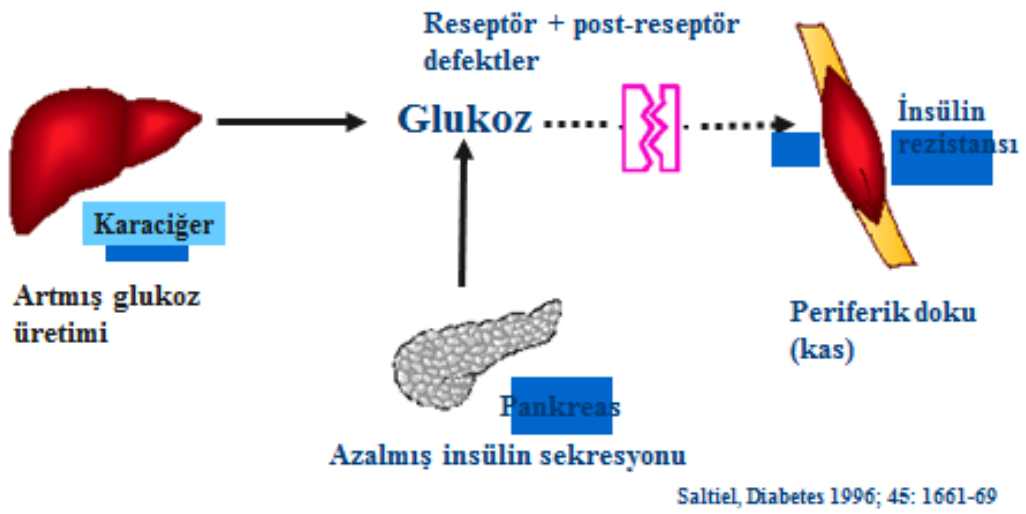
Tip 2 DM, muhtemelen çok sayıda genetik ve çevresel etkenin neden olduğu heterojen bir grup bozukluktur.

Tip 2 diyabetin patogenezi karmaşık olup başlıca iki patofizyolojik fenomen ile karakterizedir (20):

- 1- İnsülin duyarlılığında azalma veya insülin direnci

- 2- Göreceli insülin yetersizliği ile birlikte pankreas beta hücrelerinin fonksiyon bozukluğu (insülin salgılanma defekti)

Tip 2 Diyabet Patofizyolojisi Hiperglisemi nedenleri



Resim 1. Tip 2 DM patofizyolojisi

2.2.1. Tip 2 DM’de İnsülin Rezistansı

İR; insülinin normal konsantrasyonuna, doku yanıtında azalma olarak tanımlanır. İR; çocukluk çağında başlar, genetik ve çevresel faktörlerden (MS, obezite, gebelik, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, stres ve steroid kullanımı) etkilenir. İR, yıllar içinde tip 2 diyabete ilerleyebilir.

İR, klinik olarak sabit doz insülinin, total vücut glukozunu azaltma yetisi ölçülerek doğrudan veya açlık insülin düzeyi ölçülerek dolaylı yoldan saptanabilir. Plazma glukozu normalken, insülin düzeylerindeki artış non diyabetiklerde insülin direncini gösterir.

İnsülin reseptöründeki anormallikler (konsantrasyon, affinite veya her ikisi birden), insülin etkisini değiştirir. Dolaşımda kronik olarak yükselen insülin düzeyine yanıt olarak, hedef dokular hücre yüzeyindeki insülin reseptör sayılarını muhtemelen hücre içi yıkım yolu ile downregüle ederler. Öte yandan insülin düzeyleri düşükken, reseptör bağlanması upregüle olur. Yüksek insülin düzeylerinin ve insülinin reseptöre bağlanmasının azalmış olduğu durumlar arasında obezite, yüksek karbonhidrat alımı ve kronik ekzojen aşırı insülin verilmesi sayılabilir. Düşük insülin düzeyleri ve artmış insülin bağlanmasının olduğu durumlar ise egzersiz ve açlıktır. Klinikle ilişkili insülin direnci en çok postreseptör hücre içi sinyal yollarındaki defektler sonucu meydana gelir (21).

Adipozite, özellikle de abdominal visseral yağ miktarı arttıkça tüm vücut insülin duyarlılığı azalır. Adipoz doku, plazma glukozunun sadece küçük bir kısmını uzaklaştırdığı için; artmış adipoz yağ depoları diğer dokulara özellikle kas ve karaciğere etkileriyle insülin ile uyarılmış glukoz alımını azaltarak tüm vücut insülin duyarlılığını etkiler. Adipoz doku, salgıladığı adipokinler denilen sinyal molekülleri yolu ile diğer dokuların insülin duyarlılığını etkileyebilir. Adipozitlerdeki yağ birikim düzeyi ile birlikte insülin uyarısı, pek çok adipokinin üretim ve salgılanmasını düzenler.

Özellikle yağ asitlerinin daha kolay mobilize olduğu visseral adipositlerden yağ asitlerinin serbestleştirilmesi de, insülin direnci gelişmesinde rol oynayabilir. Yağ asitlerinin kas ve diğer dokular tarafından oksidasyonu glikolizi inhibe edebilir ve insülin ile uyarılmış glukoz alımını azaltabilir (Randle hipotezi). Adipozitlerdeki artmış yağ depoları ve yağ asitlerinin salınımı sonuçta

lipid depolarında aynı zamanda bir şifte yol açabilir. Bu da beta hücresi, kas ve karaciğer gibi adipoz dışı dokularda lipid alımı ve depolanmasında artışa yol açar. Bu dokulardaki ektopik lipid depoları, bu dokuların insüline duyarlılığında azalmaya yol açabilir. Ayrıca serbest yağ asitleri, hem adipoz dokuda lokal olarak hem de sistemik olarak sinyal görevinde rol alabilir.

Adipoz doku, adipositler dışında makrofaj ve lenfositler gibi inflamatuvar / immün hücreler gibi başka hücre tiplerini de barındırır. Son kanıtlar, bu hücrelerin obeziteye bağlı insülin direncinde rolü olduğunu göstermektedir. Adipozit lipid içeriği artınca ortaya çıkan serbest yağ asitlerinde ve proinflamatuvar adipokinlerin salınımındaki artış, makrofajları adipoz dokuya toplar ve onları aktive eder. Aktive olan makrofajlar ise birtakım moleküllerin (tümör nekroze edici faktör alfa (TNF α), interlökin 6 (İL-6), nitrik oksit ve diğerleri) salınmasına yol açar. Bunlar adipozitlerin insüline duyarlılığını azaltarak ve proinflamatuvar yağ asitlerinin ve peptidlerin daha fazla artışına yol açarak; lokal inflamasyonun ve insülin direncinin kronik durumda kalmasını sağlayan pozitif bir feedback döngü yaratırlar. Bu adipokinlerin ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile birlikte artmış serbest yağ asidi salınımı ve ektopik lipid birikimi, kas, karaciğer gibi önemli insülin hedef dokularında inflamasyonun ve insülin direncinin gelişmesini uyarır. Benzer mekanizmalar adacıklarda da inflamasyona yol açarak beta hücre yetmezliğine katkıda bulunur (21).

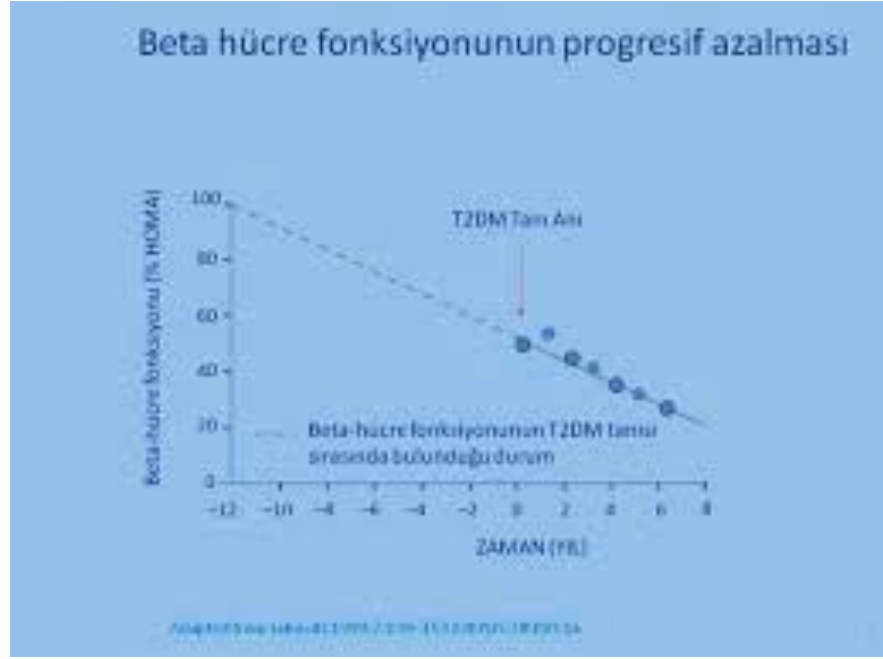
2.2.2. Tip 2 DM’de Beta Hücre Disfonksiyonu

Tip 2 diyabeti olan hastaların çoğunluğunda insülin direnci varken, insülin direnci olan bireylerin çoğunda diyabet yoktur. Bunun sebebi, bu bireylerin beta hücrelerinin daha fazla insülin üreterek ve salgılayarak insülin direncini kompanse etmeleridir. İnsülin direnci olup tip 2 DM geliştiren hastalarda beta hücrelerinde insülin direncini kompanse etmek için gerekli yanıtta defekt vardır. Bu defekt fonksiyonel olarak insülin salgısının birinci fazında ve glukozla uyarılan maksimal insülin salınım fazında azalma ile ortaya çıkar.

Beta hücresinde artmış insülin sekresyonu, insülin direncine kompanzatuvar yanıtta katkıda bulunabileceği gibi, beta hücre sayısındaki artış da benzer bir rol oynar. Obezitede pankreatik beta hücrelerinde sıklıkla hiperplazi görülür ve muhtemelen glukoz ve tip 2 diyabeti olmayan obez bireylerdeki diğer uyarılara normal veya abartılı insülin yanıtından sorumludur.

Birkaç muhtemel defekt, tip 2 diyabeti olan bireylerde beta hücre kitlesinde artışın yetersiz olmasına katkıda bulunuyor olabilir. DM gelişimi açısından, genetik riski yüksek olan bireylerde, beta hücre büyümesini sağlayan yolaklardaki altta yatan genetik farklılıklar, kompanzasyonu sınırlıyor görünmektedir. Obezitesi olan duyarlı bireylerde, adacıklardaki ektopik yağ birikimi, obezitenin uyardığı lokal inflamasyon, lokal ve dolaşımdaki adipokinler ve inflamatuvar sitokinler beta hücre kaybını hızlandırabilir. Beta hücre yetmezliği ilerledikçe, glukoz ve serbest yağ asidi düzeyleri yükselmeye başlar; bu da daha fazla beta hücre toksisitesine yol açabilir. Diyabet geliştiğinde, tüm bu

mekanizmalar tip 2 diyabete özgü olan progresif beta hücre fonksiyonunda daha da azalmaya yol açarlar (21).



Resim 2. Beta hücre fonksiyonunun progresif azalması

2.3. Tip 2 DM’de Obezite

Tip 2 DM olgularının ortalama %85’i obezdir. Obezite, diyabetin açığa çıkmasına, var olan diyabetin daha da kötüleşmesine neden olur (22).

Tip 2 DM hastalarının çoğunda genellikle adipozitede artış görülmekle birlikte, tip 2 diyabetle ilişkili olan obezitenin prevalansı ırklara göre değişkenlik gösterir. Obezite için VKİ kriterlerine uymayan tip 2 diyabetik hastaların pek çoğunda, abdominal bölgede artmış yağ dağılımı görülür; bu da bel / kalça oranının artmasına yol açar. Visseral adipositede artış insülin direncinde artış ile ilişkilidir.

2.4. Tip 2 DM'nin Genetiği

Tip 2 diyabet güçlü bir genetik bağlantıya sahiptir. Popülasyon çalışmalarına göre tek yumurta ikizlerinden birinde tip 2 diyabet varsa, yaşam boyu diğer kardeşte de bulunma oranı %90 'ın üzerindedir. Tip 2 diyabeti olanların çoğunun aile bireylerinde de hastalık bulunur. Ancak kalıtımın nadiren Mendelyan tipine uyması, değişik derecede etkisi olan pek çok genin katkısı olduğu tartışmalarını desteklemektedir. Poligenik tip 2 diyabetin oluşumunda etkili genleri tanımlamaya yönelik çalışmalar iki yaklaşıma odaklanmıştır: aday gen testi ve tüm genom ilişkilendirme çalışmaları (GWAS). Bu güne kadar aday gen ve GWAS yaklaşımları ile ortak varyantı olan 19 loküs, tip 2 diyabet ile ilişkili olarak tanımlanmıştır. Her ne kadar istatistiksel anlamlı olduğu ve başka toplumlarda geçerli olduğu gösterilse de, bu loküslerin bağımsız olarak tip 2 diyabete katkısı oldukça sınırlıdır. Bu ortak varyantlardan en riskli olanı, Wnt uyarı yolağında ve beta hücre döngüsünde bulunan bir transkripsiyon faktörü olan TCF7L2 (the transcription factor 7 like 2) genini kodlayan gene komşu olan loküste bulunmuştur. Yüksek riskli TCF7L2 alelinin kalıtımı, diyabet gelişim olasılığını 1,5 kat artırmaktadır (21).

Son 5 yılda yapılan genom çalışmalarında, tip 2 DM için diğer risk lokusları the homeodomain protein (HHEX), the zinc transporter 8 (SLC30A8) olarak tanımlanmıştır. Bunların IR 'ını değil, beta hücre disfonksiyonunu etkilediği düşünülmektedir (23).

Şimdiye kadar tanımlanan genlerin çoğu beta hücre fonksiyonunda ve döngüsünde görev alır. Yüksek genom hacimli tüm genom dizilim tekniklerinin

ortaya çıkmasıyla nadir görülen fakat yüksek riskli varyantların tanımlanması, yakın zamanda tip 2 diyabetin genetiği ile ilgili bildiklerimizi artıracaktır.

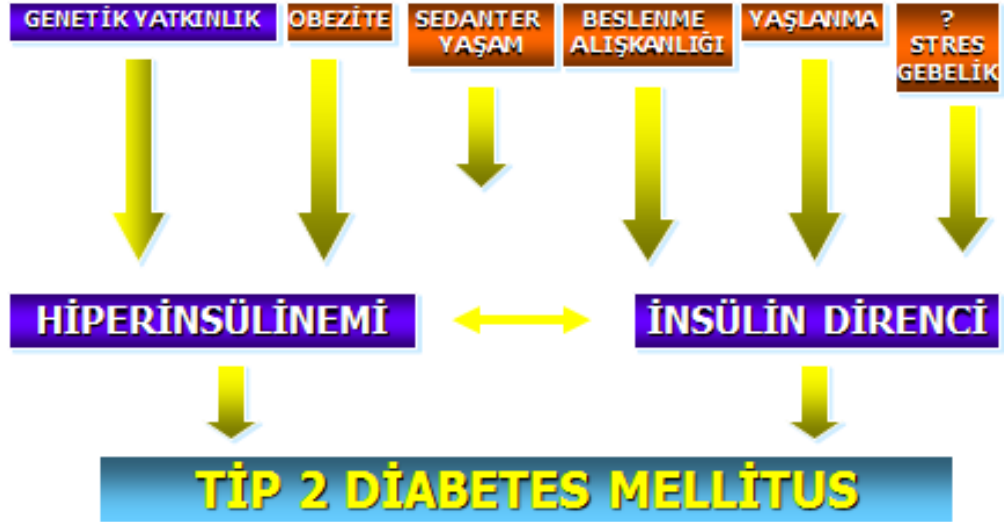
Tip 2 DM hastalarının birinci derece yakınları DM gelişimi açısından yüksek riskli popülasyon olarak kabul edilmiştir. İnsülin salınımı ve etkisindeki anormallikler tip 2 DM hastalarının normal glukoz toleransı olan birinci derece yakınlarında da mevcuttur (9, 24).

2.5. Tip 2 DM’de Çevresel Faktörler

Genetiğin yanında çevresel faktörler de tip 2 DM gelişimi için önemlidir. Gelişmekte olan ülkelerde özellikle de kırsal bölgelerde, tip 2 diyabetin insidansı genellikle düşüktür. Batı ülkeleri ve batılılaşan ülkelerde ise insidans yüksektir. Bu artış, aynı popülasyonda artan obezite oranları ile ilişkilidir ve yüksek kalorili gıda alımındaki artışı ve fiziksel aktivitede azalmayı yansıtır. Bunlar, özellikle de yağ depolamak için daha hazır olan abdomendeki iç organların çevresinde artmış adipoziteye yol açar. Bu artış da visseral obezitedeki artış ile direk olarak ilişkilidir.

Tip 2 diyabet; GDM öyküsü, hipertansiyon ve hiperlipidemi olan kişilerde daha sık görülür.

TİP 2 DİABETES MELLİTUS KALITIM-ÇEVRE İLİŞKİSİ



Resim 3. Tip 2 diabetes mellitusta kalıtım-çevre ilişkisi

2.6. Tip 2 DM Taraması ve Tanısı

2.6.1. Tip 2 DM'nin Taraması

Prediabetik hastalar diyabet riskleri artmış olduğundan risk faktörleri tedavi edilerek diyabetten korunma programına alınır.

Güncel DM tanı ölçütlerine uyan çok sayıda kişi hastalığın farkında değildir, epidemiyolojik çalışmalar tip 2 diyabetin klinik olarak tanınmasından yaklaşık 10 yıl önce başladığını göstermektedir, tip 2 DM'li hastaların %50 sinin tanı anında diyabet komplikasyonlarından bir veya daha fazlası gelişmiştir. Tüm yetişkinler (demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak) Tip 2 diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir.

A- Obez veya kilolu ($VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$) ve özellikle santral obezitesi (bel çevresi erkekte $\geq 102 \text{ cm}$, kadında $\geq 88 \text{ cm}$) olan kişilerde, 40 yaşından itibaren, 3 yılda bir, tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır.

B- Ayrıca $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık araştırılmaları gerekir.

1. Birinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler
2. Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
3. İri bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar
4. Hipertansif bireyler (kan basıncı $\geq 140/90 \text{ mmHg}$)
5. Dislipidemikler ($HDL \leq 35 \text{ mg/dl}$ veya $TG \geq 250 \text{ mg/dl}$)
6. Daha önce İFG veya İGT saptanan bireyler
7. PKOS olan kadınlar
8. İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler
9. Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
10. Düşük doğum tartılı doğan kişiler
11. Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
12. Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
13. Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler
14. Solid organ (özellikle renal) transplantasyon yapılan hastalar (7).

Oral glukoz tolerans testi (OGTT): OGTT, glukoz verildiğinde vücudun glukoz tüketim yeteneğini yansıtır.

İnsülin salgı ve etkinliğinin optimal olması için, özellikle hasta düşük karbonhidratlı diyet yapıyor ise test öncesi en az 3 gün 300 gram karbonhidrat / gün enerji içeren besin almalıdır. 8-12 saat arası gece açlığını takiben yapılır. Yetişkinlere 300 ml su içerisinde 75 gram glukoz, çocuklara ise ideal vücut ağırlığının kilogramı başına 1,75 gram glukoz verilir. Glukoz 5 dakika içinde içilir. Test sabah saatinde yapılmalıdır, çünkü oral glukoz testinde diürenal varyasyon vardır. Hastalar sigara, çay, kahve veya alkol içmemelidir ve test sırasında aktivite olmamalıdır.

Testin 0 ve 120. dakikasında plazma glukozu ölçülür.

Test zamanında beslenme bozukluğu olan, insomniası olan, bir enfeksiyonu veya psikolojik stresi mevcut olan kişilerde yalancı pozitif sonuçlar alınabilir. Diüretikler, oral kontraseptifler, glukokortikoidler, fazla tiroksin, fenitoin, nikotinik asit ve bazı antipsikotik ilaçların kullanımı da yalancı pozitif sonuçlara yol açabilir (25).

2.6.2. Tip 2 DM Tanısı

Amerikan Diyabet Birliği (ADA)'nın 2004 kılavuzunda, DM tanısı için yeterli olmayan, fakat normalden yüksek kan glukoz düzeyi olan bireylerin bulunduğu bir ara grup tanımlanmıştır. Daha önce, “Sınırdaki Diyabet” ya da “Latent Diyabet” diye tanımlanan bu ara grup günümüzde İFG ve İGT tanımlamasıyla prediyabet olarak adlandırılmaktadır. Bunun nedeni

epidemiyolojik kanıtların bu kişilerin prediyabetik evrede bile makrovasküler komplikasyonlarla birlikteliğini göstermesidir (26).

Tablo 1. Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı tanımı (25)

Açlık plazma glukoz seviyesi;

< 100 mg/dl (HbA1C<%5,7) = Normal

100-125 mg/dl (HbA1C=%5,7-6,4) = İFG

≥126 mg/dl (HbA1C ≥%6,5) = DM

75 gr. OGTT’de 2. saat plazma glukoz seviyesi;

<140 mg/dl = Normal

140-199 mg/ dl = İGT

≥200 mg/dl = DM

İFG ve İGT olan kişilerde gelecekte tip 2 DM gelişme riski yüksektir (27).

Prospektif epidemiyolojik çalışmalara göre İGT olan kişilerin %30-40’ında tip 2 DM gelişmekle birlikte, tip 2 DM olanların %40’ında daha öncesinde normal glukoz toleransı (NGT) olduğu gösterilmiştir (28). Bu nedenle DM gelişiminin NGT olan kişilerde de olduğu akılda tutulmalı; İGT saptanmaması durumunda da kişiler DM yine de DM gelişim riski olabileceği için takipte tutulmalıdır. OGTT’den geliştirilen formüller ile kişinin İS/İR durumu belirlenip tip 2 DM gelişimi riski tahmin edilebilir. Ek olarak bazı çalışmalarda DM gelişimi için risk skorlaması yapılması önerilmiştir. Skorlamada yaş, ırk, obezite, lipid profili, kan basıncı, bel çevresi, aile öyküsü, fiziksel inaktivite ve

sedanter yaşam tarzı, stres, kentleşme, açlık kan şekeri ve 2. saat plazma glukozu, insülin direncinin baz alınması önerilmiştir (29).

ADA 2010 yılında DM tanısı için belirlediği kriterlere, HbA1c'nin eklenmesini önermiştir. 2010 yılında yeniden düzenlenen kriterler Tablo 2' de belirtilmiştir:

Tablo 2. DM Tanı Kriterleri

1. Diyabet semptomlarıyla beraber, günün herhangi bir saatinde plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) olması. (Diyabet semptomları poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybıdır) veya 2. APG'nin ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) olması. (Açlık; kalori almaksızın geçen en az 8 saat olarak tanımlanır) veya 3. OGTT' de 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) olması. veya 4. HbA1C değerinin $\geq 6,5$ olması
--

Yukarıdaki kriterlerden biriyle tanı konulabilir, ancak ardışık 2 ölçümle tanı doğrulanmalıdır (30). Herhangi bir enfeksiyon, travma, miyokard enfarktüsü ve stres gibi akut gelişen durumlarda ortaya çıkan ağır hiperglisemi, DM tanısı için yeterli kabul edilmez. Bu yüzden, akut geçici durum düzeldikten sonra, doğrulayıcı testler yapılarak kesin tanıya gidilmelidir.

ADA'nın DM tanısında HbA1C kullanımı önerisine ülkemizde dikkat edilmeli, HbA1C ölçüm standardizasyonu sağlanmadan tanıda kullanımı önerilmemelidir. HbA1C standardizasyon çalışmalarına hız verilmelidir. Standart yöntemlerle yapılan ve uluslararası kalite-kontrol kurumlarından düzenli olarak yeterlilik belgesi alan laboratuarlarda ölçülmek koşulu ile HbA1C testi DM tanısı için kullanılabilir (25).

2.7. Metabolik Sendrom

İnsülin direncinin eşlik ettiği visseral obezitesi olan hastaların bir takım anormallikler ile birliktelik gösterdiği tabloya MS adı verilir.

MS Kriterleri (NECP-ATP-III)

- 1- Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg
- 2- Bel çevresinin erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm olması
- 3- Açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dl
- 4- Serum TG ≥ 150 mg/dl
- 5- HDL kolesterolün kadınlarda ≤ 50 mg/dl, erkeklerde ≤ 40 mg/dl olması

*Kişinin MS olması için beş kriterden en az üçü mevcut olmalıdır.

2.8. Tip 2 DM’da İnsülin Direnci ve İnsülin Sensitivitesini Klinikte Saptama Yöntemleri

İnsülinin maksimum etkisi, **insülin cevabı (insulin responsiveness)** olarak adlandırılır. Maksimum cevabın yarısını gösterebilmesi için gereken insülin konsantrasyonuna **insülin duyarlılığı (insülin sensitivitesi)** denir.

İnsülin direnci (insulin rezistansı), insülinin metabolik etkisine karşı azalmış insülin duyarlılığı veya cevabıdır. İnsülin direnci, ilk olarak 1936 da diyabetik hastalarda yüksek doz insülin gereksinimi olarak tanımlanmıştır (31).

İnsülin direncinin varlığının belirlenmesi için farklı metodlar geliştirilmiştir. Altın standart metod hiperinsülinemik öglisemik glukoz klemp testi denilen ve 1966’da Andres tarafından tanımlanan metoddur (32). Bu yöntem teknik olarak zor, invaziv, pahalıdır; az sayıda hasta içeren araştırmalar için kullanılır.

Araştırmacılar, insülin duyarlılığını belirlemek amacıyla daha pratik metodlar araştırmışlardır. OGTT; klinik pratikte glukoz toleransı ve tip 2 DM tanısı için sıklıkla kullanılan uygulaması basit, güvenilir ve daha ucuz bir yöntemdir. Bu nedenle OGTT’den insülin salınımı ve direncini belirlemede kullanılan ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir (33).

İnsülin duyarlılığını / direncini belirlemek için, açlık insülin ve glukoz düzeyleri veya OGTT’den geliştirilen basit indeksler mevcuttur. Bunlar QUICK I (the quantitative insülin sensitivity check index), HOMA (Homeostasis model assessment), 1/ açlık insülin, Matsuda indeksidir.

1- Açlık insülin: Bir gece açlık sonrasında kan glukozu ve plazma insülin düzeyi ölçülür. Sağlıklı kişilerde açlık durumu glukoz düzeyinin normal aralıkta kaldığı, insülin düzeyinin belirgin olarak değişmediği bazal statik durumu temsil eder. Pankreatik beta hücrelerinin salgıladığı bazal insülin düzeyinin daha düşük veya yüksek olması insülin duyarlılığı / direnci ile ilişkilidir. Açlık insülin konsantrasyonunun yüksek olması, insülin direncini destekleyen bir ölçümdür (34). Normal kan glukoz düzeyi varlığında yüksek insülin düzeyi varlığı bize insülin direncinin olduğunu gösterir.

2- HOMA (Homeostasis model assessment): Açlık insülin ve glukoz konsantrasyonları kullanılarak insülin duyarlılığını ölçmeye yarayan 1985 yılında geliştirilmiş günümüzde yaygın olarak kullanılan bir metoddur. Model (HOMA-beta ve HOMA-İR) açlık glukoz ve insülin düzeyleri ile pankreas beta hücre fonksiyonu ve insülin duyarlılığını öngörür (35). Pratik olarak çoğu çalışmada insülin direnci indeksi olarak, açlık glukoz ve açlık insülin düzeyinin çarpımının sabit bir değere bölünmesi ile elde edilen HOMA-İR kullanılır.

HOMA-İR: Açlık insülin ($\mu\text{U}/\text{ml}$)x açlık glukoz (mmol/L)/22,5

Veya

HOMA-İR: Açlık insülin (IU/L) x açlık glukoz (mg/dl)/405

HOMA –İR $\geq 2,5$ insülin direnci varlığı olarak kabul edilmektedir. HOMA İR ne kadar yüksekse bireyde insülin direnci o kadar fazla demektir (35).

3- QUICK I (the quantitative insülin sensitivity check index): Açlık insülin ve glukoz düzeylerinin logaritmik dönüşümü ile elde edilir; güvenilir ve insülin sensitivitesinin mükemmel bir pozitif prediktif faktörüdür (36).

Diyabetin başlangıç döneminde, terapötik müdahaleler sonrası insülin sensitivitesindeki değişiklikleri öngörür.

$$\text{QUICK I} = 1 / (\log \text{açlık insülin} - \mu\text{U} / \text{ml}) + (\log \text{açlık glukozu} - \text{mg} / \text{dl})$$

4- Matsuda indeksi:

$$\text{Matsuda} = \frac{10.000}{\sqrt{(AK\text{Ş} - \text{açlık insülin}) \times (\text{ortglu} \times \text{ortins})}}$$

Değerler 0-12 arasındadır.

Matsuda indeksi ne kadar yüksekse bireyde insülin duyarlılığı o kadar fazla demektir (37).

5- İnsülin salınım- duyarlılık indeksi: (The insülin secretion - sensitivity index) (İSSİ): İnsülin salınım- duyarlılık indeksi, OGTT’de insülin eğrisi altındaki alanın glukoz eğrisi altındaki alana bölümünün, Matsuda indeksi ile çarpımı ile elde edilir.

$$\text{İSSİ} = (\text{AUC İnsülin} / \text{AUC Glukoz}) \times \text{Matsuda indeksi}$$

Tip 2 DM riski yüksek olan hastalarda beta hücre disfonksiyonu hiperglisemi gelişiminin öncesinde de mevcuttur. Yapılan çalışmalarda, insülin salınım- duyarlılık indeksinin glukoz düzeyi yükselmeden düştüğü gösterilmiştir

(38). Bu nedenle insülin salınım- duyarlılık indeksinin düşük bulunması, beta hücre kompanzasyonunun yetersiz olduğunun erken bir göstergesidir.

6- OGTT’de Glukoz ve İnsülin Eğrisi Altındaki Alan: (AUCG, AUCİ): OGTT sırasında elde edilen plazma glukoz ve insülin değerlerinden eğri altındaki glukoz ve insülin alanlarını tespit edip insülin direncini belirlemek eskiden beri kullanılan ve günümüzde de pek çok çalışmada yararlanılan bir yöntemdir.

Eğri altındaki alan ne kadar büyükse direnç o kadar fazladır (39).

Ancak hafif insülin direnci olan kişilerde yanıltıcı sonuçlar verebildiği bilinmektedir.

$$AUCG = \frac{AUCG1 + AUCG2 + AUCG3 + AUCG4}{4} \text{ (mg/dl/dk)}$$

$$AUCİ = \frac{AUCİ1 + AUCİ2 + AUCİ3 + AUCİ4}{4} \text{ (}\mu\text{U/ml/dk)}$$

7- OGTT’de 1.saat glukoz düzeyi: Meksika kökenli Amerikalılarda yapılan bir çalışmada 1. saat glukoz konsantrasyonu, insülin salınımı ve direnci ile korele olduğu kanıtlanmıştır. Tip 2 DM gelişimi açısından APG ve 2. saat plazma glukoz konsantrasyonu ölçümünden daha iyi bir prediktör olarak bulunmuştur (40). Klinik parametreler öngörülerek yapılan tahminlere, 1. saat glukoz konsantrasyon düzeyinin de eklenmesi ile gelecekteki tip 2 DM gelişim riskinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (41). OGTT’de 60. dakikada kan

şekeri 155 mg/dl ve üzerinde ise ve ATP III kriterlerine göre MS varsa bu kişilerdeki gelecekteki tip 2 DM gelişimi riskinin kan şekeri 155 mg/dl altında olan ve MS olmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (42).

2.4. Fibroblast büyüme faktörü (Fibroblast Growth Faktor) (FGF-21)

Fibroblast büyüme faktörü (FGF-21); başta karaciğer olmak üzere, pankreas ve beyaz yağ dokusunda üretilen, karbonhidrat ve lipid metabolizmasında etkili, endokrin hormon benzeri fonksiyon gösteren bir FGF grubu üyesidir (43). FGF-21 üretimi, çoğunlukla açlıkla karaciğerde ortaya çıkan ve peroksizom proliferator aktive reseptör alfa (PPAR α)'yı içeren bir mekanizma ile gerçekleşir. Karaciğerde FGF-21 glukoneogenezi, yağ asidi oksidasyonu ve ketogenezi indükler ancak glikojenolizi stimüle etmez (43).

FGF-21'in açlığın ilk 72 saatinde rolü yoktur. Uzamış açlıkta, glukojen depoları tükendikten sonra, glukoneogenezi ve ketogenezi uyarır. FGF-21, insanlarda ve farelerde 24 saat içinde sirkadyen ritim sergiler. FGF-21 düzeyleri gece yarısında yükselmeye başlar, sabah saatlerinde pik yapar ve öğleden sonra azalır (44).

Fare karaciğerinde artmış FGF-21 ekspresyonu, insülin duyarlılığını artırır, plazma glukoz klirensini artırır ve trigliserid konsantrasyonunu azaltır, yağ oranı yüksek beslenme sonrası, kilo alımına direnç gelişir. Fare adacık hücrelerinde glukagon salınımını baskılar ve glukagon düzeyini azaltır (45). FGF-21'in, hayvanlarda yararlı çok sayıda metabolik etkinliği olmasına karşın, obezlerde (13), tip 2 DM (14), dislipidemisi (46), İGT (47), NASH (48), kronik böbrek

hastalığı (49), koroner arter hastalığı (50) ve MS (18) olan hastalarda dolaşımda yüksek FGF-21 düzeyleri saptanmıştır. Bu yüksek düzeyler, hastalarda yüksek insülin düzeyi ve insülin direnci (HOMA-İR) ile ilişkili bulunmuş, bu nedenle bu hastalarda FGF 21 direnci olabileceği düşünülmüştür (13).

Yapılan bir çalışmada serum FGF-21 düzeyinin; VKİ, APG, yağ yüzdesi, insülin, TG, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), ürik asit düzeyi ve fiziksel aktiviteden etkilendiği gösterilmiştir (51).

FGF 21, tip 2 DM ve MS tedavisinde ümit vaad etmektedir. Rekombinant FGF 21, hayvan deneylerinde obez ve insülin direnci olan farelere, obez ve diyabetik sıçanlara uygulandığında plazma glukoz ve insülin düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (45). Bir FGF 21 analogu olan LY2405319; obez ve tip 2 DM'li hastalara uygulanmış ve bu tedavi ile dislipidemi, LDL kolesterol ve TG'de azalma, HDL kolesterolde artış sağlanmıştır. Vücut ağırlığı ve açlık glukozuna yararlı etkileri görülmüştür (52). Gelecekte DM tedavisinde alternatif bir ajan olarak kullanımı için çalışmalar devam etmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

“Birinci derece akrabalarında tip 2 DM olan normoglisemik ve bozulmuş glukoz toleransı olan kişiler ve birinci derece akrabalarında tip 2 DM olmayan normoglisemik kişilerin FGF 21 düzeyleri ” çalışmasına Gazi Üniversitesi etik kurulunun 13.06.2012 tarih ve 257 nolu etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı.

3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Dizaynı

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniklerine Haziran 2012 ve Ocak 2013 tarihleri arasında başvuran, toplam 113 katılımcı (birinci derece yakınında tip 2 DM olan, ancak kendisinde tip 2 DM öyküsü olmayan 83 katılımcı ve yaş, cinsiyet, VKİ açısından benzer, ailesinde ve kendisinde tip 2 DM öyküsü olmayan 30 gönüllüden oluşan kontrol grubu) alındı. Çalışmaya katılan tüm katılımcılara çalışma ile ilgili bilgiler verilerek, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alındı.

İlk başvurularında katılımcıların kronik hastalıkları, kullanmakta oldukları ilaçları içeren ayrıntılı anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uymayanlar çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmaya alınan katılımcıların dahil edilme ve dışlanma kriterleri:

a) **Dahil edilme kriterleri:**

- 1- Birinci derece yakınında (anne, baba, kardeş) tip 2 DM öyküsü olması, kendisinde tip 2 DM öyküsü olmaması
- 2- 18-65 yaş aralığında olması

- 3- Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, psikiyatrik hastalık ve sistemik herhangi bir hastalığının olmaması
- 4- Antidiyabetik, antihipertansif, antilipidemik, antiobezite, glukokortikoid, antiinflamatuvar ajanlar, östrojen veya androjen tedavi almaması

b) Dışlanma kriterleri

- 1- Yaş <18 ve yaş >65
- 2- Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, psikiyatrik hastalık veya sistemik herhangi bir hastalığının olması
- 3- Antidiyabetik, antihipertansif, antiobezite, glukokortikoid, antiinflamatuvar ajanlar, östrojen veya androjen tedavi alması
- 4- Gebelik veya laktasyon
- 5- Gönüllü olur formunu doldurmayanlar

3.2. Antropometrik Ölçümler, Kan Basıncı Ölçümü, Ayak Bileği – Kol İndeksi (Ankle Brakial Index-ABI) Ölçümü

Boy ve vücut ağırlığı ölçümleri aynı araştırmacı tarafından sabah saatlerinde ve açlıkta boy ölçüm çubuğu ve TANİTA type BC-418 MA cihazı ile yapıldı. Bel ve kalça çevresi ölçümleri sabah hasta açken aynı araştırmacı tarafından yapıldı. Bel çevresi, normal ekspirasyonun sonunda kollar her iki yanda serbestken iliak kanat ile son kostanın alt sınırı arasındaki mesafenin orta noktasından geçen yatay düzlemden mezura ile ölçüldü. Kalça çevresi ise, kollar

her iki yanda serbestken, kalça üzerindeki en geniş noktadan geçen yatay düzlemden aynı standart mezura ile ölçüldü. Vücut yağ yüzdesi, TANİTA cihazı kullanılarak ölçüldü. Katılımcıların kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile VKİ hesaplandı.

*Vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m^2): Kilo (kg)/ Boy² (m^2)

Hastalar en az 5 dakika dinlendirildikten sonra, aynı araştırmacı tarafından sol koldan manşon kalp hizasında tutularak, ERKA marka manşonlu tansiyon aleti kullanılarak kan basıncı ölçümleri yapıldı.

Hastaların Sonotrax marka vasküler doppler cihazı ve 7 MHz vasküler probu kullanılarak ayak bileği-kol indeksi (ankle-brachial index) ölçüldü. Ayak bileği-kol indeksi, periferik arter hastalığı olan hastaların belirlenmesinde kullanılan bir ölçümdür. Ayak bileği sistolik kan basıncının brakial sistolik kan basıncına olan oranıdır. Oranın <0,9 olarak saptanması kişide periferik arter hastalığı varlığını gösterir (53).

3.3. Biyokimyasal Değerlendirmeler

Katılımcıların, 8 saatlik gece açlığı sonrasında sabah biyokimyasal değerlendirmeler için kan örnekleri alındı. Total kolesterol (mg/dl), trigliserid (mg/dl), HDL kolesterol (mg/dl), açlık kan glukoz düzeyleri (mg/dl), AST (U/lt), ALT (U/lt), ürik asit (mg/dl) ve kreatinin (mg/dl) testleri Beckman marka olympus AU2700 plus model otoanalizörde enzimatik-spektrofotometrik olarak standart laboratuvar metodlarıyla çalışıldı. LDL kolesterol (mg/dl) ise Friedewald

formülü ile hesaplanarak bulundu. Kan insülin düzeyleri ($\mu\text{U/ml}$) Abbott marka Architect İ2000 model otoanalizörde kemilüminesans metodu ile ölçüldü.

Friedewald formülü:

$$\text{LDL Kolesterol (mg/dl)} = \text{Total Kolesterol} - (\text{HDL Kolesterol} + \text{Trigliserid})/5$$

Rutin kan tetkikleri yanında tip 2 DM taraması amacıyla tüm katılımcılara 75 gram OGTT yapıldı. Olgulara test öncesi en az 3 gün 300 gram/gün karbonhidrat enerji içeren besin almaları önerildi. 8-12 saatlik gece açlığını takiben sabah 300 ml su içerisine 75 gram glukoz eklenerek, 5 dakika içinde içirildi. Testin 0., 30.,60.,90.,120. dakikalarında, glukoz için kan alınırken eş zamanlı insülin düzeyleri için de kan örnekleri alındı.

Çalışmaya alınan 113 olgu, 75 gram OGTT sonucuna göre 3 gruba ayrıldı:

Grup 1 (n=45): Birinci derece akrabasında tip 2 DM olan, 75 gram OGTT’de kendisi normoglisemik olanlar

Grup 2 (n=38): Birinci derece akrabasında tip 2 DM olan, 75 gram OGTT’de kendisi İFG veya İGT olanlar

Grup 3 (n=30): Birinci derece akrabasında tip 2 DM olmayan, 75 gram OGTT’de kendisi normoglisemik olanlar

Rutin için alınan kan örneklerinden artan plazma ayrılarak -80 dereceye ayarlı olan derin dondurucuda muhafaza edildi ve saklanmış örneklerden 86 olgunun (ailesinde DM olan kendisi normoglisemik olan 35 kişi, ailesinde DM olan kendisi prediyabet saptanan 28 kişi ve ailesinde DM olmayan kendisi normoglisemik olan 23 kişi) plazma FGF 21 düzeyi çalışıldı.

FGF 21'in çalışma yöntemi: Plazma FGF 21 düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemi ile hazır kit (BioVendor Research and Diagnostic Products HUMAN FGF21 ELISA kit, Czech Republic) kullanılarak analiz edildi. Kitin sensitivitesi 7 pg/ml, intra-assay varyasyonu <%5, inter-assay varyasyonu <%5 idi. Numuneler dilüsyon tamponuyla ½ dilüe edilerek çalışıldı. Sonuçlar standart eğrisine göre hesaplanıp, dilüsyon faktörü olan 2 ile çarpıldı.

3.4. insülin Duyarlılık/ Direnç İndeksleri

OGTT'den geliştirilen ölçüm yöntemleri, katılımcıların İS/İR'lerini hesaplamada kullanıldı.

$$1- \text{ Ortalama glukoz (ORTGLU) (mg/dl)} = \frac{\text{Glukoz } 0+30+60+90+120}{5}$$

$$2- \text{ Ortalama insülin (ORTİNS) (μU/ml)} = \frac{\text{İnsülin } 0+30+60+90+120}{5}$$

$$3- \text{ HOMA-İR} = \frac{\text{Açlık insülin (μU/ ml)} \times \text{açlık glukozu (mmol /L)}}{22,5 (\mu\text{U/ml}) (\text{mmol/L})}$$

Veya

$$\text{HOMA -İR} = \frac{\text{Açlık insülin (IU/L)} \times \text{açlık glukoz (mg/dl)}}{405 (35)}$$

$$4- \text{ Matsuda indeksi} = 10.000 / \sqrt{(\text{AKŞ} - \text{açlık insülin}) \times (\text{ortglu} \times \text{ortins})} \quad (37)$$

$$5- \text{ İSSİ} = (\text{AUC İnsülin} / \text{AUC Glukoz}) \times \text{Matsuda indeksi} \quad (38)$$

$$6- \text{ AUCG} = \frac{\text{AUCG1} + \text{AUCG2} + \text{AUCG3} + \text{AUCG4}}{4} \text{ (mg/dl/dk)} \quad (39)$$

$$7- \text{ AUCİ} = \frac{\text{AUCİ1} + \text{AUCİ2} + \text{AUCİ3} + \text{AUCİ4}}{4} \text{ (μU/ml/dk)} \quad (39)$$

Bu alanlar (AUCG1, AUCG2...) trapezoid kural kullanılarak hesaplandı.

3.5. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 21.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, median [minimum – maksimum] değerler ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ki kare testi ile araştırıldı. Sayısal değişkenlerin normalliği Shapiro Wilks testi ile, varyansların homojenliği ise Levene testi ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından bağımsız gruplar arası farklılıklar; parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda tek yönlü varyans analizi veya Welch ANOVA testi ile incelendi. Farklılık bulunması durumunda ikili karşılaştırmalar Tukey HSD testi veya Games Howell testi ile yapıldı. Parametrik test varsayımlarının sağlanmaması durumunda ise grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Farklılığı yaratan grup Siegel-Castellan testi ile belirlendi. İki grup arasında sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ise parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda bağımsız gruplarda t testi ile, sağlanmaması durumunda Mann Whitney U testi ile incelendi. Sayısal değişkenler arası ilişki Pearson korelasyon katsayısı ile verildi. FGF 21 düzeyini etkileyen faktörler çoklu adımsal doğrusal regresyon analizi (Multiple stepwise lineer regresyon analizi) ile belirlendi. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmaya, birinci derece yakınında tip 2 DM olan, ancak kendisinde tip 2 DM öyküsü olmayan 83 katılımcı ve yaş, cinsiyet, VKİ açısından benzer, ailesinde ve kendisinde tip 2 DM öyküsü olmayan 30 katılımcıdan oluşan kontrol grubu alınmıştır.

Tablo 3. Katılımcıların yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksleri

Demografik Özellikler	Grup 1 (n=45)	Grup 2 (n=38)	Grup 3 (n=30)	P değeri
Yaş (yıl)	38,7±11,4	41,8±10,3	37,8±9,2	>0,05
Cins (K/E)	35/10 (%77,8/22,2)	22/16 (%57,9/42,1)	22/8 (%73,3/26,7)	>0,05
VKİ (kg/m ²)	29,4±6,0	30,5±5,4	27,1±5,9	>0,05

K: kadın; E: erkek; VKİ: vücut kitle indeksi

Normal dağılım gösteren değerler ortalama ±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler ise ortanca (minimum –maksimum) şeklinde verilmiştir.

Çalışmaya alınan 113 olgunun 79'u (%69,9) kadın, 34 'ü (%30,1) erkek olgudan oluşmaktaydı.

Çalışmaya alınan birinci derece akrabasında tip 2 diyabet olup, kendisi normal olan (grup 1) 45 olgunun 35'i kadın (%77,8), 10'u erkek (%22,2); yaş ortalamaları 38,7±11,4 yıl; VKİ ortalaması 29,4±6,0 kg/m² olarak bulundu.

Birinci derece akrabasında tip 2 diyabet olup, kendisinde İFG ve /veya İGT olan (grup 2) 38 olgunun 22'si kadın (%57,9), 16'sı erkek (%42,1); yaş ortalamaları $41,8 \pm 10,3$ yıl; VKİ ortalaması $30,5 \pm 5,4$ kg/m² olarak bulundu.

Birinci derece akrabasında tip 2 diyabet olmayan, kendisi normal olan (grup 3) 30 olgunun 22'si kadın (73,3), 8'i erkek (%26,7); yaş ortalamaları $37,8 \pm 9,2$ yıl; VKİ ortalaması $27,1 \pm 5,9$ kg/m² olarak bulundu.

Üç grup arasında yaş, cinsiyet, VKİ bakımından farklılık saptanmadı ($P > 0,05$).

4.2. Hastaların Antropometrik ve Kan Basıncı Ölçümleri

Tablo 4. Katılımcıların antropometrik ve kan basıncı ölçümleri

Antropometrik ve kan basıncı ölçümleri	Grup 1 (n=45)	Grup 2 (n=38)	Grup 3 (n=30)	P değeri
Bel (cm)	$89,0 \pm 13,9$	$93,6 \pm 12,2$	$83,8 \pm 11,1$	0,012 ^a
Bel/kalça oranı	$0,80 \pm 0,07$	$0,83 \pm 0,08$	$0,80 \pm 0,05$	>0,05
Yağ yüzdesi (%)	$33,4 \pm 8,2$	$33,3 \pm 7,7$	$28,9 \pm 9,1$	>0,05
SKB (mmHg)	$113,1 \pm 12,9$	$120,3 \pm 16,4$	$112,4 \pm 15,8$	>0,05
DKB (mmHg)	75 (50-95)	80 (60-100)	70 (50-90)	>0,05

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı

Normal dağılım gösteren değerler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler ise ortanca (minimum –maksimum) şeklinde verilmiştir.

a: grup 2 ile 3 arasında bel çevresi bakımından $p = 0,009$ düzeyinde anlamlı farklılık mevcuttur.

Birinci derece akrabasında tip 2 diyabet olup, kendisi normoglisemik olan olguların **bel çevresi** ortalamaları $89,0 \pm 13,9$ cm, birinci derece akrabasında tip 2 diyabet olup, kendisinde İFG ve /veya İGT olan olguların $93,6 \pm 12,2$ cm, birinci derece akrabasında tip 2 diyabet olmayan, kendisi normal olan olguların $83,8 \pm 11,1$ cm olarak bulundu.

Üç grup arasında bel çevreleri bakımından anlamlı farklılık saptandı ($p=0,012$). Grup 2 ile 3 arasında bel çevresi açısından anlamlı farklılık saptanırken ($p=0,009$) grup 1 ile 2 ve grup 1 ile 3 arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Birinci derece akrabasında tip 2 diyabet olup, kendisi normoglisemik olan olguların **bel/kalça oranı** ortalamaları $0,80 \pm 0,07$, birinci derece akrabasında tip 2 diyabet olup, kendisinde İFG ve /veya İGT olan olguların $0,83 \pm 0,08$, birinci derece akrabasında tip 2 diyabet olmayan, kendisi normal olan olguların $0,80 \pm 0,05$ olarak bulundu.

Üç grup arasında bel/kalça oranı bakımından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Birinci derece akrabasında tip 2 diyabet olup, kendisi normoglisemik olan olguların **yağ yüzdesi** ortalamaları $\%33,4 \pm 8,2$, birinci derece akrabasında tip 2 diyabet olup, kendisinde İFG ve /veya İGT olan olguların $\%33,3 \pm 7,7$, birinci derece akrabasında tip 2 diyabet olmayan, kendisi normal olan olguların $\%28,9 \pm 9,1$ olarak bulundu.

Üç grup arasında yağ yüzdesi bakımından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Birinci derece akrabasında tip 2 diyabet olup, kendisi normoglisemik olan olguların **SKB** ortalamaları $113,1 \pm 12,9$ mmHg, birinci derece akrabasında tip 2 diyabet olup, kendisinde İFG ve /veya İGT olan olguların $120,3 \pm 16,4$ mmHg, birinci derece akrabasında tip 2 diyabet olmayan, kendisi normal olan olguların $112,4 \pm 15,8$ mmHg olarak bulundu.

Üç grup arasında SKB bakımından anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Birinci derece akrabasında tip 2 diyabet olup, kendisi normoglisemik olan olguların **DKB** ortalamaları 75 (50-95) mmHg, birinci derece akrabasında tip 2 diyabet olup, kendisinde İFG ve /veya İGT olan olguların 80 (60-100) mmHg, birinci derece akrabasında tip 2 diyabet olmayan, kendisi normoglisemik olan olguların 70 (50-90) mmHg olarak bulundu.

Üç grup arasında DKB bakımından anlamlı farklılık saptanmadı. ($p > 0,05$).

4.3. Biyokimyasal Veriler

Tablo 5. Katılımcıların laboratuvar değerleri

Biyokimyasal veriler	Grup 1 (n=45)	Grup 2 (n=38)	Grup 3 (n=30)	P değeri
AKŞ (mg/dl)	88,9±8,5	101,5±10,8	88,2±7,0	<0,001 ^b
Kre (mg/dl)	0,65±0,1	0,75±0,1	0,69±0,1	0,027
ÜA (mg/dl)	4,63±1,3	5,34±1,3	4,23±0,9	0,002 ^c
ALT (U/lt)	18 (3-66)	22,5 (8-101)	15 (7-75)	0,024 ^d
AST (U/lt)	21 (14-39)	21 (13-45)	18,5 (12-35)	>0,05
T.kol (mg/dl)	185 (117-298)	209 (134-359)	189 (151-291)	>0,05
LDL (mg/dl)	107,5 (57-226)	126 (28-231)	118 (85-228)	>0,05
HDL (mg/dl)	50,6±12,2	48,8±23,0	50,9±9,4	>0,05
TG (mg/dl)	90 (35-321)	136,5 (48-287)	93,5 (37-364)	0,007 ^e
Açlık insülin (µU/ml)	9,45±5,11	12,2±5,84	8,63±4,54	0,002 ^f

AKŞ: açlık kan şekeri, kre: kreatinin, ÜA: ürik asit, ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, T.kol: total kolesterol, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, TG: trigliserid

Normal dağılım gösteren değerler ortalama ±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler ise ortanca (minimum –maksimum) şeklinde verilmiştir.

b: grup 1 ile 2 ve grup 2 ile 3 arasında AKŞ bakımından sırasıyla $p < 0,001$ ve $p < 0,001$ düzeyinde anlamlı farklılık mevcuttur.

c: grup 1 ile 2 ve grup 2 ile 3 arasında ÜA bakımından sırasıyla $p = 0,034$ ve $p = 0,002$ düzeyinde anlamlı farklılık mevcuttur.

d: grup 2 ile 3 arasında ALT bakımından $p = 0,027$ düzeyinde anlamlı farklılık mevcuttur.

e: grup 1 ile 2 ve grup 2 ile 3 arasında TG bakımından sırasıyla $p = 0,037$ ve $p = 0,012$ düzeyinde anlamlı farklılık mevcuttur.

f:grup 1 ile 2 ve grup 2 ile 3 arasında açlık insülin bakımından sırasıyla $p=0,013$ ve $p=0,003$ düzeyinde anlamlı farklılık mevcuttur.

Birinci derece akrabasında tip 2 DM olan kendisi normoglisemik olan (grup 1) olguların **açlık kan şekeri** ortalamaları $88,9 \pm 8,5$ mg/dl, birinci derece akrabasında tip 2 DM olup, kendisinde İFG ve /veya İGT olan (grup 2) olguların $101,5 \pm 10,8$ mg/dl, birinci derece akrabasında tip 2 DM olmayan, kendisinde normal glukoz toleransı olan (grup 3) olguların $88,2 \pm 7,0$ mg/dl olarak bulundu.

Üç grup arasında açlık kan şekeri bakımından anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Grup 1 ile 2 ve grup 2 ile 3 arasında açlık kan şekeri açısından anlamlı farklılık saptanırken (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$) grup 1 ile 3 arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Grup 1 olguların **ürik asit** ortalamaları $4,63 \pm 1,3$ mg/dl, grup 2 olguların $5,34 \pm 1,3$ mg/dl, grup 3 olguların $4,23 \pm 0,9$ mg/dl olarak bulundu.

Üç grup arasında ürik asit bakımından anlamlı farklılık saptandı. ($p=0,002$) Grup 1 ile 2 ve grup 2 ile 3 arasında ürik asit açısından anlamlı farklılık saptanırken (sırasıyla $p=0,034$ ve $p=0,002$) grup 1 ile 3 arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Grup 1 olguların **ALT** ortalamaları 18 (3-66) U/lt, grup 2 olguların 22,5 (8-101) U/lt, grup 3 olguların 15 (7-75)U/lt olarak bulundu.

Üç grup arasında ALT bakımından anlamlı farklılık saptandı. ($p=0,024$) Grup 2 ile 3 arasında ALT açısından anlamlı farklılık saptanırken ($p=0,027$) grup 1 ile 2 ve grup 1 ile 3 arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Grup 1 olguların **AST** ortalamaları 21 (14-39) U/lt, grup 2 olguların 21 (13-45) U/lt, grup 3 olguların 18,5 (12-35) U/lt olarak bulundu.

Üç grup arasında AST bakımından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Grup 1 olguların **total kolesterol** ortalamaları 185 (117-298) mg/dl, grup 2 olguların 209 (134-359) mg/dl, grup 3 olguların 189 (151-291) mg/dl olarak bulundu.

Üç grup arasında total kolesterol bakımından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Grup 1 olguların **LDL kolesterol** ortalamaları 107,5 (57-226) mg/dl, grup 2 olguların 126 (28-231) mg/dl, grup 3 olguların 118 (85-228) mg/dl olarak bulundu.

Üç grup arasında LDL kolesterol bakımından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Grup 1 olguların **HDL kolesterol** ortalamaları $50,6\pm 12,2$ mg/dl, grup 2 olguların $48,8\pm 23,0$ mg/dl, grup 3 olguların $50,9\pm 9,4$ mg/dl olarak bulundu.

Üç grup arasında HDL kolesterol bakımından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Grup 1 olguların **trigliserid** ortalamaları 90 (35-321) mg/dl, grup 2 olguların 136,5 (48-287) mg/dl, grup 3 olguların 93,5 (37-364) mg/dl olarak bulundu.

Üç grup arasında trigliserid bakımından anlamlı farklılık saptandı. ($p=0,007$) Grup 1 ile 2 ve grup 2 ile 3 arasında trigliserid açısından anlamlı

farklılık saptanırken (sırasıyla $p=0,037$ ve $p=0,012$) grup 1 ile 3 arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Grup 1 olguların **açlık insülin** ortalamaları $9,45\pm5,11$ ($\mu\text{U/ml}$), grup 2 olguların $12,2\pm5,84$ ($\mu\text{U/ml}$), grup 3 olguların $8,63\pm4,54$ ($\mu\text{U/ml}$) olarak bulundu.

Üç grup arasında açlık insülin bakımından anlamlı farklılık saptandı. ($p=0,002$) Grup 1 ile 2 ve grup 2 ile 3 arasında açlık insülin açısından anlamlı farklılık saptanırken (sırasıyla $p=0,034$ ve $p=0,002$) grup 1 ile 3 arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

4.4. İnsülin Duyarlılık / Direnç Ölçütleri

Tablo 6. Katılımcıların insülin duyarlılık /direnç ölçütleri

İnsülin direnci/ sens. Ölçütleri	Grup 1 (n=45)	Grup 2 (n=38)	Grup 3 (n=30)	P değeri
HOMA-İR (IU/L) (mg/dl)	1,75 (0,59 -6,17)	2,81 (0,46-10,07)	1,79 (0,47-4,35)	$<0,001^g$
Matsuda İndeksi	$6,2\pm3,25$	$3,5\pm1,59$	$7,1\pm3,51$	$<0,001^h$
İSSİ	2,08 (0,90-9,83)	1,26 (0,63-1,82)	2,06 (1,32-5,27)	$<0,001^i$
AUCG (mg/dl/dk)	3513,7 (2171-5572)	4633,1 (3585-6780)	3270,0 (2141-4998)	$<0,001^j$
AUCİ ($\mu\text{U/ml/dk}$)	1208,2 (446-4015)	1748,2 (760-6364)	1029,9 (495-4688)	$0,002^k$

HOMA: Homeostasis model assessment, İSİ (Matsuda): insülin sensitivite indeksi, İSSİ: The insülin secretion – sensitivity index, AUCG: OGTT ‘ de glukoz eğrisi altındaki alan, AUCİ: OGTT ‘ de insülin eğrisi altındaki alan

Normal dağılım gösteren değerler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler ise ortanca (minimum –maksimum) şeklinde verilmiştir.

g: grup 1 ile 2 ve grup 2 ile 3 arasında HOMA-İR bakımından sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$ düzeyinde anlamlı farklılık mevcuttur.

h: grup 1 ile 2 ve grup 2 ile 3 arasında Matsuda indeksi bakımından sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$ düzeyinde anlamlı farklılık mevcuttur.

i: grup 1 ile 2 ve grup 2 ile 3 arasında İSSİ bakımından sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$ düzeyinde anlamlı farklılık mevcuttur.

j: grup 1 ile 2 ve grup 2 ile 3 arasında AUCG bakımından sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$ düzeyinde anlamlı farklılık mevcuttur.

k: grup 2 ile 3 arasında AUCİ bakımından sırasıyla $p=0,002$ düzeyinde anlamlı farklılık mevcuttur.

Grup 1 olguların **HOMA-İR** ortalamaları 1,75 (0,59 -6,17), grup olguların 2,81 (0,46-10,07), grup 3 olguların 1,79 (0,47-4,35) olarak bulundu.

Üç grup arasında HOMA-İR bakımından anlamlı farklılık saptandı. ($p<0,001$) Grup 1 ile 2 ve grup 2 ile 3 arasında HOMA-İR açısından anlamlı farklılık saptanırken (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$) ve grup 1 ile 3 arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Grup 1 olguların **Matsuda indeksi** ortalamaları $6,2\pm3,25$, grup 2 olguların $3,5\pm1,59$, grup 3 olguların $7,1\pm3,51$ olarak bulundu.

Üç grup arasında Matsuda indeksi bakımından anlamlı farklılık saptandı. ($p<0,001$) Grup 1 ile 2 ve grup 2 ile 3 arasında Matsuda indeksi açısından anlamlı farklılık saptanırken (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$) ve grup 1 ile 3 arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Grup 1 olguların **İSSİ** ortalamaları 2,08 (0,90-9,83), grup 2 olguların 1,26 (0,63-1,82), grup 3 olguların 2,06 (1,32-5,27) olarak bulundu.

Üç grup arasında **İSSİ** bakımından anlamlı farklılık saptandı. ($p<0,001$) Grup 1 ile 2 ve grup 2 ile 3 arasında **İSSİ** açısından anlamlı farklılık saptanırken (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$) ve grup 1 ile 3 arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Grup 1 olguların **AUCG** ortalamaları 3513,7 (mg/dl/dk) (2171-5572), grup 2 olguların 4633,1 (mg/dl/dk) (3585-6780), grup 3 olguların 3270,0 (mg/dl/dk) (2141-4998) olarak bulundu.

Üç grup arasında **AUCG** bakımından anlamlı farklılık saptandı. ($p<0,001$) Grup 1 ile 2 ve grup 2 ile 3 arasında **AUCG** açısından anlamlı farklılık saptanırken (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$) ve grup 1 ile 3 arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Grup 1 olguların **AUCİ** ortalamaları 1208,2 (μ U/ml/dk) (446-4015), grup 2 olguların 1748,2 (μ U/ml/dk) (760-6364), grup 3 olguların 1029,9 (μ U/ml/dk) (495-4688) olarak bulundu.

Üç grup arasında **AUCİ** bakımından anlamlı farklılık saptandı. ($p=0,002$) Grup 2 ile 3 arasında **AUCİ** açısından anlamlı farklılık saptanırken ($p=0,002$), grup 1 ile 2 ve grup 1 ile 3 arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Çalışmaya alınan 113 katılımcının, gelecekteki tip 2 DM gelişme riskini belirleyen OGTT'nin 60. dakikasında bakılan kan şekeri düzeyi <155 mg/dl olanların sayısı 69 (%61,1), kan şekeri düzeyi ≥ 155 mg/dl olanların sayısı 44 (%38,9) olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı farklılık vardı. ($p<0,001$) 60.

dakika plazma glukozu ≥ 155 mg/dl olan 44 kişinin 11'i grup 1'de, 29'u grup 2'de, 4'ü grup 3'de olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Kan şekeri < 155 mg/dl olan 69 kişinin %6'sında MS varken, 60. dakika plazma glukozu ≥ 155 mg/dl olan 44 kişinin 15'inde (%34) MS vardı.

4.5. Ayak Bileği- Kol İndeks Ölçümleri

Tablo 7. Katılımcıların ayak bileği- kol indeks ölçümleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P değeri
ABİ	1,08 (0,1-1,3)	1,03 (0,8-1,3)	1,09 (0,9-1,4)	>0,05

ABİ: Ayak bileği- kol indeks ölçümleri

Tüm katılımcılara ABİ ölçümü yapıldı. Sadece 5 kişinin ABİ $< 0,9$ olarak saptandı (Grup 1'de 1 kişi, grup 2'de 4 kişi). Grup 3'deki tüm hastalarda ABİ normal olarak saptandı.

4.6. Plazma FGF 21 Düzeyleri

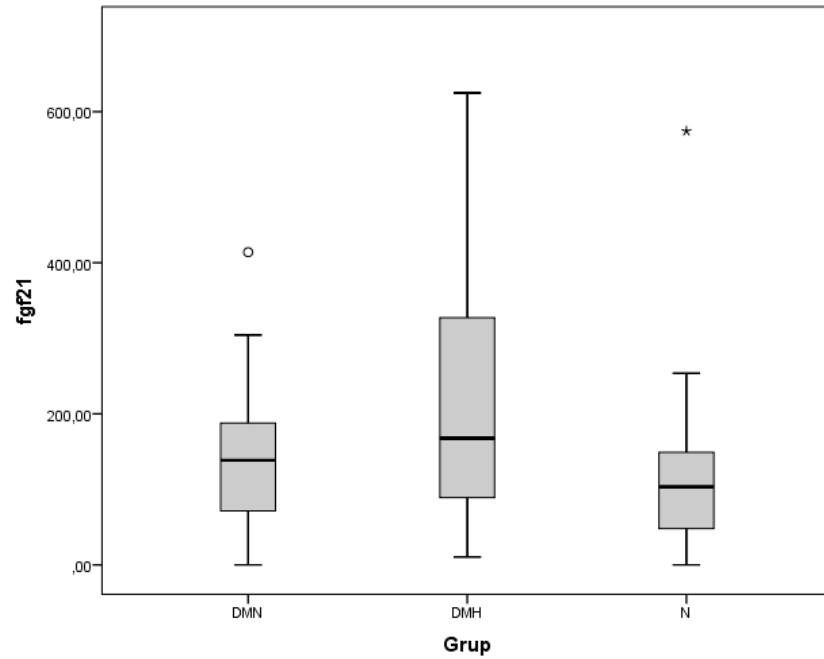
Tablo 8. Katılımcıların plazma FGF 21 düzeyleri

	Grup 1 N=35	Grup 2 N=28	Grup 3 N=23	P değeri
FGF 21 (pg/ml)	143,3 $\pm$ 93,8	221,9 $\pm$ 171,7	121,2 $\pm$ 119,8	0,015

FGF 21: Fibroblast Growth Factor 21

Grup 1 olguların ortalama plazma **FGF 21 düzeyi** $143,3 \pm 93,8$ (pg/ml), grup 2 olguların $221,9 \pm 171,7$ (pg/ml), grup 3 olguların $121,2 \pm 119,8$ (pg/ml) olarak bulundu.

Üç grup arasında FGF 21 düzeyi bakımından anlamlı farklılık saptandı ($p=0,015$). Grup 2 ile 3 arasında FGF 21 düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanırken ($p=0,02$), grup 1 ile 2 arasındaki fark sınırda kaldı ($p=0,05$). Grup 1 ile 3 arasında ise anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).



Şekil 1. Katılımcıların plazma FGF 21 düzeyleri

Tablo 9. Metabolik sendromu olan ve olmayan katılımcıların FGF 21 düzeyleri

	MS(+) n=12	MS(-) n=73	p değeri
FGF 21 düzeyi (pg/ml)	275,0±157,4	142,5±124,0	0,001

MS (-): Metabolik sendromu olmayan olgular

MS (+) Metabolik sendromu olan olgular

ATP III kriterlerine göre MS olmayan olguların FGF 21 düzeyi ortalamaları $275,0 \pm 157,4$ pg/ml, MS olanların FGF 21 düzeyi ortalamaları $142,5 \pm 124,0$ pg/ml olarak saptandı. İki grubun FGF 21 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$).

4.7. Korelasyon ve Regresyon Analizi

Tablo 10. FGF 21 korelasyon

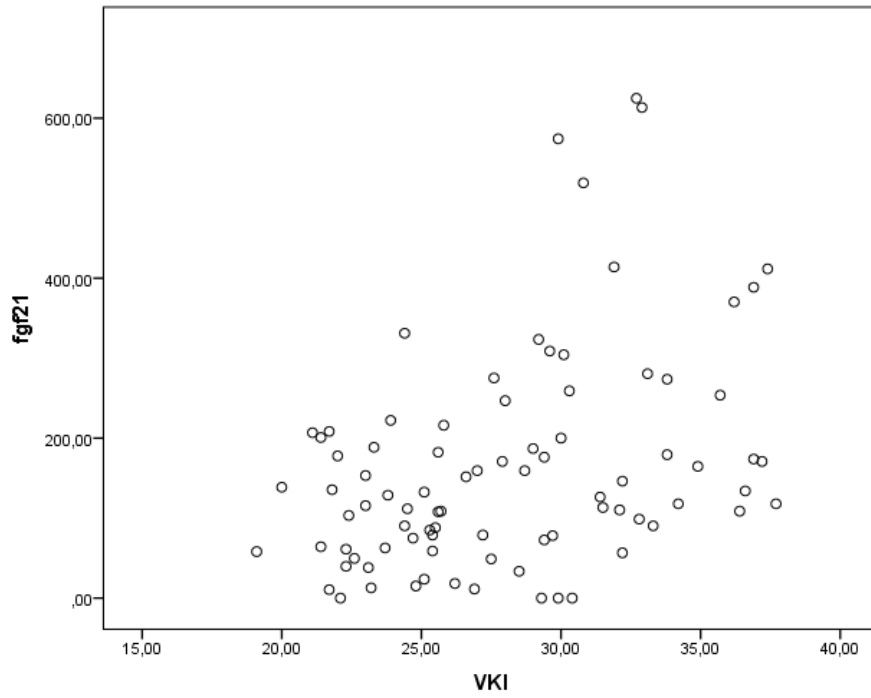
FGF 21 ile korelasyon	r katsayısı	p değeri
Yaş (yıl)	0,316	0,003
VKİ (kg/m ²)	0,386	<0,001
SKB (mmHg)	0,387	0,001
DKB (mmHg)	0,261	0,024
AKŞ (mg/dl)	0,247	0,022
HDL (mg/dl)	-0,244	0,023
HOMA-İR (IU/L) (mg/dl)	0,238	0,034
AUCG (mg/dl/dk)	0,358	0,001
AUCİ (µU/ml/dk)	0,322	0,003
Matsuda indeksi	-0,338	0,002
İSSİ	-0,224	0,039

Analiz pearson korelasyon katsayısı (r) verilerek yapılmıştır.

Plazma FGF 21 düzeyi ile yaş ($r= 0,316$, $p= 0,003$); VKİ ($r= 0,386$, $p< 0,001$); SKB ($r= 0,387$, $p= 0,001$); DKB ($r= 0,261$, $p=0,024$); AKŞ ($r= 0,247$, $p= 0,022$); HOMA-İR ($r= 0,238$, $p= 0,034$); AUCG ($r= 0,358$, $p=0,001$); AUCİ ($r= 0,322$, $p=0,003$) ile anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Plazma FGF 21 düzeyi ile HDL ($r= -0,244$, $p= 0,023$); Matsuda ($r= -0,338$, $p= 0,002$); İSSİ ($r=-0,224$, $p=0,039$) ile anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.

FGF 21 düzeyini etkileyen faktörler üzerinde (yaş, VKİ, SKB, DKB, AKŞ, HDL, AUCG, AUCİ, HOMA-İR, Matsuda) çoklu adımsal doğrusal regresyon analizi modeli uygulandı. Tüm değişkenler birlikte alındığında VKİ dışındaki değişkenlerin FGF 21 üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı bulundu ($p<0,001$).



Şekil 2. Katılımcıların plazma FGF 21 düzeyleri ile VKİ arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Prediyabet ve tip 2 DM sıklığı, son yıllarda dünyada ve ülkemizde giderek artmaktadır. DM hastalarının kan şekeri regülasyonunun sağlanamaması ve eşlik eden komorbiditelerin iyi tedavi edilememesi durumunda ciddi komplikasyonlar ortaya çıkmakta ve ilişkili giderlere bağlı olarak sağlık sistemi üzerindeki ekonomik yük hızla artmaktadır(54).

Bu nedenle mümkünse diyabetin önlenilmesi, erken DM tanısı veya tedaviye erken dönemde başlanması açısından diyabet için risk faktörlerine sahip kişilerin taranması önerilmektedir(7).

Tip 2 DM gelişmesi açısından yüksek riskli, birinci derece yakınında DM olan kişilerde, açlık ve 2. saat kan şekeri normal sınırlarda olsa bile insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu varlığı olasıdır(9, 55). Bu nedenle, OGTT 'den geliştirilmiş İS /İR indeksleri riskli kişilerde gelecekteki tip 2 DM gelişme riskini belirleyerek öncesinde önlem alınmasını sağlamakta kullanılabilir (56).

Kuzhandai ve arkadaşlarının (55) yaptığı bir çalışmada tip 2 DM hastalarının birinci derece yakını olan normoglisemik kişilerde açlık plazma insülini ve HOMA-İR, birinci derece yakınında tip 2 DM olmayan kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ancak ilk grupta VKİ'nin diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek olması dikkat çekicidir.

Samad Akbarzadeh ve arkadaşlarının (57) yaptığı bir başka çalışmada, birinci derece yakınında tip 2 DM olan grupta kontrol grubuna göre APG ve OGTT'de 2.saat kan şekeri arasında fark saptanmazken serum insülin düzeyleri

ve HOMA-İR daha yüksek saptanmıştır. Yukarıdaki çalışmadan farklı olarak bu çalışmada iki grup arasında VKİ benzerdir.

Çalışmamızda, insülin duyarlılığını gösteren insülin sensitivitesi için iyi bir gösterge olan Matsuda indeksi ve insülin salınım-duyarlılık indeksini İFG/İGT olan grupta diğer iki normoglisemik gruptan daha düşük bulduk. Ek olarak, insülin direncini gösteren HOMA-İR, AUCG ve AUCİ'yi İFG ve/veya İGT olan grupta diğer iki normoglisemik gruptan daha yüksek olarak saptadık. Sonuçlarımız, bu konudaki diğer çalışmaları destekler niteliktedir (58,59).

Çalışmamızda, her iki normoglisemik grup karşılaştırıldığında Matsuda indeksi, ailesinde DM olan kendisi normoglisemik olan grupta, ailesinde DM olmayan ve kendisi de normoglisemik olan gruba göre daha düşüktü, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgu bize istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ailesinde DM olup normoglisemisi olan kişilerde insülin sensitivitesinin azalmaya başladığını gösterdi. HOMA-İR, İSSİ parametrelerinde ise her iki normoglisemik grup arasında fark bulamadık. Bizim çalışmamızda gruplar arasında VKİ açısından fark yoktu. Ailesinde DM olmayan normoglisemik grubumuzun da fazla kilolu / obez olması İS/İR indekslerini diğer gruplardan farklı bulmamamızı açıklayabilir. Sonuçlarımız insülin direncinde aile öyküsünden çok İFG/İGT varlığının etkili bir faktör olduğunu düşündürmektir.

Çalışmalarda 1. saat kan şekeri düzeyinin ≥ 155 mg/dl olmasının ileride DM gelişme riskini gösterdiği önerilmiştir. Muhammad A ve arkadaşlarının (60) 1551 diyabeti olmayan kişiyle yaptığı bir çalışmada; OGTT sırasında bakılan 1.

saat plazma glukoz konsantrasyonunun, gelecekteki tip 2 diyabet riskini belirlemede İS/İR indeksleri ile güçlü korelasyonu olduğu gösterilmiştir.

60. dakika plazma glukozu ≥ 155 mg/dl olan kişilerin, ATPIII kriterlerine göre MS var ise, ileride DM gelişme riski daha yüksek olduğu düşünülürse; çalışmamızda, 60. dakika plazma glukozu < 155 mg/dl olan 69 kişinin 6'sında (%8,6) MS varken, 60. dakika plazma glukozu ≥ 155 mg/dl olan 44 kişinin 15'inde (%34) MS vardı.

60. dakika plazma glukozu ≥ 155 mg/dl olan 44 kişinin 11' i grup'1 de, 29'u grup 2'de, 4'ü grup 3'de olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulduk. Bu sonuçlara göre literatür bilgilerini de destekler şekilde 60. dakika plazma glukozu ≥ 155 mg/dl olan kişilerin ileride DM gelişmesi açısından daha dikkatli takip edilmesini önermekteyiz.

Mojiminiyi ve arkadaşlarının (61) birinci derece yakınında tip 2 DM olan normoglisemik kişiler arasında yaptığı çalışmada, ALT düzeyleri ile insülin, VKİ, bel çevresi, HOMA-İR, total kolesterol, TG arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmış ve MS komponentleri arttıkça ALT düzeyinin belirgin olarak arttığı gösterilmiş ve obez kişilerin tanımlanmasında ALT'nin kullanılabileceğini belirtilmiştir.

Çalışmamızda, ailesinde DM olup kendisinde İFG/ İGT olanlar ile ailesinde DM olmayıp kendisi normoglisemik olan grup arasında ALT bakımından anlamlı farklılık saptadık. Ailesinde DM olup kendisi normoglisemik olan grupla diğer iki grup arasında fark olmaması bize ALT için aile öyküsünden çok İFG/İGT'nin önemli olduğunu gösterdi.

Kumar ve arkadaşlarının (62) yaptığı çalışmada; birinci derece yakınında tip 2 DM olanlarda serum TG düzeyi anlamlı olarak birinci derece yakınında DM olmayan kontrol grubuna göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada her 1 mg/ dl ÜA artışının tip 2 DM gelişim riskini %60 oranında arttırdığı gösterilmiştir (63).

Çalışmamızda, ailesinde DM olup kendisi normoglisemik olan grupla, ailesinde DM olup kendisi İFG/İGT olanlar arasında ve ailesinde DM olup kendisinde İFG/İGT olan grupla ailesinde DM olmayıp kendisi normoglisemik olan grup arasında TG ve ÜA açısından anlamlı farklılık saptadık. Ailesinde DM olmayıp kendisi normoglisemik olan grupla ailesinde DM olup kendisi normoglisemik olan grup arasında fark olmaması bize TG ve ÜA düzeyleri için aile öyküsünden çok İFG/İGT varlığının önemli olduğunu gösterdi.

Periferik arter hastalığının öngörülmesinde ayak bileği- kol indeksi kullanılabilir. Normal glukoz toleransı olan kişilerde yapılan bir çalışmada; HOMA –İR ve Matsuda indeksi, ayak bileği- kol indeksi ile korele bulunmuştur. (64) Webb ve arkadaşlarının yaptığı (65) bir çalışmada; İGT ve DM olan kişilerin ayak bileği- kol indeksi normal glukoz toleransı olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda; ailesinde DM olan grup 1 ve 2 'de $ABİ < 0,9$ olan kişi sayısı daha fazlaydı, ailesinde DM olmayan grup 3'de ise hepsinin $ABİ > 0,9$ olarak saptandı; ancak belki de katılımcı sayısının az olması nedeniyle gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Bunun için daha fazla katılımcı ile çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır. Her üç grubun $ABİ$ ortalamalarının benzer olması

($p>0,05$), periferik arter hastalığının bir göstergesi olan ABİ' nin prediyabetik dönemde normal olduğunu, bu dönemde periferik arteriyel sistem tutulumunun olmadığını düşündürmektedir.

Bazı İS/ İR gösteren moleküllerin, tip 2 DM hastalarının birinci derece yakınlarında çalışılarak DM riskinin belirlenebileceği gösterilmiştir.

Adipokinler; adipoz dokudan kaynaklanan sitokinler olup insülin duyarlaştırıcı/insülino-mimetik etki gösterip bazıları ise insülin direncine neden olabilirler. Bu adipokinlerin prediabet dönemdeki rollerini belirlemek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Daha çok visseral adipoz dokudan salınan omentin-1 olarak bilinen adipokin ve insülin duyarlaştırıcı, anti-inflamatuvar, anti-aterojenik olarak bilinen bir adipositokin olan adiponektin düzeyleri tip 2 diyabetli hastaların birinci derece normoglisemik yakınlarında çalışılmıştır. Birinci derece yakınında tip 2 DM olup, normal glukoz toleransı olan katılımcılar ile ailesinde DM olmayan normoglisemik kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Omentin -1 ve adiponektin düzeyleri birinci derece yakınlarında tip 2 DM olan kişilerde belirgin olarak düşük saptanmıştır (57).

İnsanlarda visseral yağ dokusundan salınan, pre-B-cell enhancing factor 1 (PBEF1) olarak adlandırılan ve insülin benzeri etki gösteren visfatin ve serpinlerin grubunda yer alan, yeni bir adipokin olan ve insülin duyarlaştırıcı etkileri olan vaspin düzeyleri çalışılmıştır. Birinci derece yakınında tip 2 DM olan normoglisemik kişiler ile birinci derece yakınında DM olmayan normoglisemik kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada; birinci derece yakınlarında tip 2 DM

olanların serum visfatin düzeyleri anlamlı olarak kontrol grubuna göre düşük olup, serum vafin düzeyleri arasında gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır (66).

Ghrelın, büyüme hormonu salgılatıcı etkisi olan, enerji dengesi ve besin alınımının düzenlenmesinde rol oynayan, pankreastan insülin salınımını azaltan esas olarak gastrık mukozadan salınan 28 aminoasitli bir hormondur. Leptin ise mide – hipotalamus yolağında bir mediatör olarak görev yapan, yağ dokusundan salındıktan sonra, kana karışarak beyne ulaşan ve iştahı azaltan bir hormondur. Tip 2 DM, prediyabet, birinci derece yakını tip 2 DM olan normoglisemik kişiler ile yapılan bir çalışmada 3 gruptaki katılımcıların da normalin altında ghrelın düzeyi saptanmıştır ancak gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Leptin düzeyleri arasında 3 grupta da anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ghrelın düzeyi ile karın çevresi ve VKİ arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Tüm katılımcılarda ghrelın düzeyi ile HOMA-İR arasındaki anlamlı zıt ilişki görülmüştür. Leptin ile karın çevresi ve VKİ arasında anlamlı korelasyon saptanmasına rağmen ghrelın ile anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Obezitenin düşük ghrelın konsantrasyonu ile güçlü bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Ghrelın düşüşünün DM gelişiminden öncesindeki insülin direnci döneminde başlamakta olduğu gösterilmiştir (67).

Özetle, birinci derece yakınında Tip 2 DM olan normoglisemik kişilerde omentin -1, adiponektin, visfatin düzeyleri kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük saptanmış, ghrelın, vaspın, leptin, RBP4 düzeylerinde ise gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Adipokinler dışında, çeşitli dokulardan salgılanan

bazı hormonlar da, İS/İR durumuna katkıda bulunabilir. FGF 21, primer olarak karaciğerden salgılanan glukoz ve lipid metabolizmasında olumlu etkileri gösterilmiş bir hormondur (43). Bildiğimiz kadarı ile daha önce literatürde birinci derece yakınlarında tip 2 DM olan kişilerde FGF 21 düzeyi ile ilgili bir çalışma yoktur.

FGF 21, KC ‘de glukoneogenezi, yağ asidi oksidasyonunu ve ketogenezi uyarır; ancak glikojenolizi stimüle etmez (43).

Bazı yakın dönemde yapılan çalışmalarda dolaşımdaki FGF 21 konsantrasyonu NASH, İGT, tip 2 DM, obezite ve MS’de yüksek bulunmuştur. FGF 21 düzeylerinin, insülin direnci (HOMA-İR) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13,14,15,17,18, 68).

Bir çalışmada, FGF 21 NASH’li hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş, böylece FGF 21’in hepatik lipid metabolizmasında anahtar düzenleyici olduğu düşüncesi desteklenmiş ve FGF 21’in NASH ‘de biyomarker olarak kullanılabileceği önerilmiştir (48).

İGT olan kişilerde FGF 21 düzeyleri normal glukoz toleransı olan kişilere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. FGF 21 düzeyleri ile serum TG, total kolesterol ve GGT düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (69). Chen ve arkadaşlarının Çin’ de yaptığı prospektif bir çalışmada, 5,4 yıllık izlem sonrasında FGF 21 düzeyinin, disglisemi kötüleştikçe normal glukoz toleransından prediyabete sonrasında da tip 2 DM gelişimine doğru progresif olarak arttığı görülmüştür. FGF 21 ‘in bazaldeki yüksek seviyesinin diyabet gelişiminde bağımsız güçlü bir prediktör olduğu gösterilmiştir. Ek olarak normal

glukoz toleransından diyabete doğru ilerleyen dönemde FGF 21 düzeylerinin diyabet gelişimi açısından anlamlı olabileceği belirtilmiştir (15).

Biz çalışmamızda, birinci derece yakınında DM olup kendisinde İFG/İGT olanlarda, birinci derece yakınında DM olmayıp kendisi normoglisemik olan gruba göre FGF 21 düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösterdik.

Beklentimiz, birinci derece yakınında DM olup kendisi normoglisemik olan grupla, birinci derece yakınında DM olmayan kendisi normoglisemik olan grubun FGF 21 düzeyleri arasında fark olması yönündeydi. Birinci derece yakınında DM olup kendisi normoglisemik olanların FGF 21 düzeyleri, birinci derece yakınında DM olmayan kendisi normoglisemik olanlardan yüksek olarak saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Sonuçlarımıza göre, FGF 21 düzeylerinin aile faktöründen daha çok insülin direnci durumundan etkilendiğini düşünmekteyiz.

Çalışmalarda, FGF 21 düzeyi ile VKİ, adipozite, insülin düzeyleri arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (13,70,71). Çalışmamızda, FGF 21 düzeyi ile VKİ, AKŞ, HOMA-İR, AUCG, AUCİ arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanırken; Matsuda indeksi ile anlamlı negatif korelasyon saptandı. Multipl regresyon analizi sonucunda FGF 21 ‘i en fazla etkileyen faktörün VKİ olduğunu gördük. Sonuçlarımız obezitede FGF 21 düzeylerinin önemini vurgulamaktadır.

Birkaç çalışmada MS’da FGF 21 düzeyinin arttığı gösterilmiştir (18,72). Biz de çalışmamızda; MS’u olan katılımcıların FGF 21 düzeyi anlamlı olarak MS olmayanlardan daha yüksek olarak saptadık. Bu sonuçlar ile FGF 21’in İFG/İGT,

MS, obezite gibi insülin direncinin eşlik ettiği durumlarda bir biyomarker olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; ailesinde DM olan kişilerde DM ortaya çıkmadan erken dönemde insülin sensitivitesi azalmaktadır. Bu evrede bile obezite ve insülin direnci ile ilişkili olduğu düşünülen FGF 21 düzeyleri artmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Erdoğan G, Başkal N, Diabetes Mellitus Tanım Klasifikasyon, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 2003: 207-231.
2. Özata M, Yumuk V, Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet, 2. Baskı, İstanbul Tıp Kitabevi, S. 539, 2011.
3. Wild S, Roglic G, Global Prevalence of Diabetes, Diabetes Care 27:1047–1053, 2004.
4. Satman I, Yılmaz T, Şengül A and the TURDEP Group, diabetes epidemiyoloji study in Turkey first step data results. Diabetes Care, 26: 1151-1536, 2002.
5. Satman I, Omer B, Tutuncu Y; TURDEP-II Study Group. Eur J Epidemiol. 2013;28 (2):169-80. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults.
6. Hogan P, Dall T, Nikolov P; American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in The U.S. in 2002. Diabetes Care. 2003; 26 (3): 917-932.
7. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem Klavuzu-2013-25.
8. American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes 2012, Diabetes Care January 2012 vol. 35 no. Supplement 1 S11-S63.

9. Han XY, Ji LN, Zhou XH, Cross-sectional study of the pathophysiologic and clinical features in the first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2005;37:159–62. (Abstract)
10. Lindström J, Peltonen M, Eriksson JG, Improved lifestyle and decreased diabetes risk over 13 years: long-term follow-up of the randomised Finnish Diabetes Prevention Study (DPS), *Diabetologia* (2013) 56:284–293.
11. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;11:393–403.
12. Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M. Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. *Biochim Biophys Acta* 2000;1492:203–6.
13. Zhang X, Yeung DC, Karpisek M, 2008 Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. *Diabetes* 57:1246–1253.
14. Mraz M, Bartlova M, Lacinova Z, 2009 Serum concentrations and tissue expression of a novel endocrine regulator fibroblast growth factor-21 in patients with type 2 diabetes and obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 71:369–375.
15. Chen C, Cheung BM, Tso AW, 2011 High plasma level of fibroblast growth factor 21 is an independent predictor of type 2 diabetes: a 5.4 -year

- population-based prospective study in Chinese subjects. *Diabetes Care* 34:2113–2115.
16. Stein S, Stepan H, Kratzsch J, 2010 Serum fibroblast growth factor 21 levels in gestational diabetes mellitus in relation to insulin resistance and dyslipidemia. *Metabolism* 59:33–37).
 17. Li H, Fang Q, Gao F, 2010 Fibroblast growth factor 21 levels are increased in nonalcoholic fatty liver disease patients and are correlated with hepatic triglyceride. *J Hepatol* 53:934–940.
 18. Mai K, Andres J, Biedasek K, Free fatty acids link metabolism and regulation of the insulin- sensitizing fibroblast growth factor-21. *Diabetes* 2009 58 1532–1538.
 19. American Diabetes Association, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Definition and Description of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care* Volume 37, Supplement 1, January 2014 S81.
 20. Aslan M, İliçin G, Biberoglu K, İç Hastalıkları, Diabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma. 2. baskı. Güneş Kitabevi. 2003; 2: 2279-2295, 2295-2299, 2321-2332.
 21. Gardner DG, Shoback D, Greenspan's (Lange) Temel ve Klinik Endokrinoloji, 2013, S.590-596.
 22. Goldstein JB, Müller-Wieland D. Tip 2 Diyabet. (Çev. ed: Akman C), A. Martin Dunitz London and New York, 1. baskı, 2004; 3-11.

23. Haupt A, Staiger H, Schafer S.A, The risk allele load accelerates the agedependent decline in beta cell function, *Diabetologia* (January) (2009) 52:457–462.
24. Weyer C, Bogardus C, Mott DM. The natural history of insulin secretory dysfunction and insülin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999;104:787–94.
25. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2013 S.19.
26. American Diabetes Associations. Diagnosis and Classication of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2004; 27: 5-10.
27. Unwin N, Shaw J, Zimmet P. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002; 19: 708–723.
28. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP: Predictorsof progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes* 46:701–710, 1997.
29. Lindstrom J, Tuomilehto J: The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 26:725–731, 2003.
30. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2010, Volüme 33, Supplement 1, January 2010.
31. Himmsworth HP. Diabetes mellitus: its differentiation into insülin-sensitive and insülin insensitivite types. *Lancet* 227:127-130,1936.

32. DeFronzo R.A, Tobin J.D, Andres R, Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance, *Am. J. Physiol.* 237 (1979) E 214-E223.
33. Matsuda M, DeFronzo RA: Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic glucose clamp. *Diabetes Care* 22: 1462–1470, 1999.
34. Laakso M, How good a marker is insulin for insulin resistance ?, *Am.J. Epidemiol.* 137 (1993) 959-965.
35. Matthews D.R, Hosker J.P, Rudenski A.S. HOMA: insulin resistance and B cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in men, *Diabetologia* 28 (1985) 412-419.
36. Chen H, Sullivan G, Quon M.J. Assessing the predictive accuracy of QUICK I as a surrogate index for insulin sensitivity using a calibration model. *Diabetes* 54: 1914-1925, 2005.
37. Bergman R, Finegood D, Ader M: Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocrinol Rev* 6:45–86, 1985.
38. Bergman R, Finegood D, Ader M and pancreatic β -cell function in Latino women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 55:1074–1079, 2006.
39. Retnakaran R, Qi Y, Evaluation of proposed oral disposition index measures in relation to the actual disposition index, 2009 *Diabetes UK. Diabetic Medicine*, 26, 1198–1203.

40. Seltzer H.S, Allen E.W, Herron A.L, Insulin secretion in response to glisemic stimulus: Relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus, *J. Clin.Invest.* 46 (1967)323-334.
41. Abdul-Ghani MA, Abdul-Ghani T, DeFronzo RA: One hour plasma glucose concentration and the metabolic syndrome identify subjects at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 31:1650– 1655, 2008.
42. Abdul-Ghani MA, Lyssenko V, Tuomi T, Fasting Versus Postload Plasma Glucose Concentration and the Risk for Future Type 2 Diabetes Results from the Botnia Study, *Diabetes Care* 32:281–286, 2009.
43. Ji A Seo and Nan Hee Kim` Fibroblast Growth Factor 21: A Novel Metabolic Regulator.*Diabetes Metab J.* 2012 February; 36 (1): 26–28.
44. Andersen B, Beck-Nielsen H, Hojlund K. Plasma FGF21 displays a circadian rhythm during a 72-h fast in healthy female volunteers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75:514-9.
45. Kharitononkov A, Shiyanova TL, Koester A, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest* 2005;115:1627–35.
46. Stein S, Stepan H, Kratzsch J, 2010 Serum fibroblast growth factor 21 levels in gestational diabetes mellitus inrelation to insulin resistance and dyslipidemia. *Metabolism* 59:33–37.
47. Chen C, Cheung BM, Tso AW, 2011 High plasma level of fibroblast growth factor 21 is an independent predictor of type 2 diabetes: a 5.4-year

population-based prospective study in Chinese subjects. *Diabetes Care* 34:2113–2115).

48. Li H, Fang Q, Gao F 2010 Fibroblast growth factor 21 levels are increased in nonalcoholic fatty liver disease patients and are correlated with hepatic triglyceride. *J Hepatol* 53:934–940.
49. Lin Z, Zhou Z, Liu Y, 2011 Circulating FGF21 levels are progressively increased from the early to end stages of chronic kidney diseases and are associated with renal function in Chinese. *PLoS One* 6:e18398.
50. Lin Z, Wu Z, Yin X, 2010 Serum levels of FGF-21 are increased in coronary heart disease patients and are independently associated with adverse lipid profile. *PLoS One* 5:e15534.
51. Ramos D.C, Valdes P.A, Daily physical activity, fasting glucose, uric acid, and body mass index are independent factors associated with serum fibroblast growth factor 21 levels, *European Journal of Endocrinology* (2010) 163 469–477.
52. Gaich G, Chien JY, The effects of LY2405319, an FGF 21 analog, in obese human subjects wit type 2 diabetes, *Cell Metab.* 2013; 18 (3):333-40
53. Anand V, Doobayand Sonia S. Sensitivity and Specificity of the Ankle-Brachial Index to Predict Future Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:1463-1469.
54. Inzucchi S.E, Bergenstal R.M, Buse J.B, Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient centered approach. Position statement of the

American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) *Diabetologia* (2012) 55:1577–1596.

55. Kuzhandai V, Jyothirmayi B, Kumar J.S, Insulin resistance and alanine amino transaminase (ALT) levels in first degree relatives of type 2 diabetes mellitus, *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews* 5 (2011)143-147.
56. Hanley AJ, Williams K, Gonzalez C, the San Antonio Heart Study, the Mexico City Diabetes Study, the Insulin Resistance Atherosclerosis Study: Prediction of type 2 diabetes using simple measures of insulin resistance: combined results from the San Antonio Heart Study, the Mexico City Diabetes Study, and the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 52:463– 469, 2003.
57. Akbarzadeh S, Nabipour I, The normoglisemic first-degree relatives of patients with type 2 diabetes mellitus have low circulating omentin-1 and adiponectin levels, *Cytokine* 58 (2012)-295-299.
58. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate useage *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294:E15-E26, 2008.
59. Utzschneider K.M, Prigeon R.L, Oral Disposition Index Predicts the Development of Future Diabetes Above and Beyond Fasting and 2-h Glucose Levels, *Diabetes Care* 32:335–341, 2009.

60. Abdul-Ghani M, De Fronzo RA, What Is the Best Predictor of Future Type 2 Diabetes? *Diabetes Care* 30:1544–1548, 2007.
61. Mojiminiyi OA, Abdella NA, Higher levels of alanine aminotransferase within the reference range predict unhealthy metabolic phenotypes of obesity in normoglycemic first-degree relatives of patients with type 2 diabetes mellitus, *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2010 Apr;12 (4):301-8.
62. Kumar A, Tewari P, Prevalance of insulin resistance in first degree relatives of type 2 diabetes mellitus patients: a prospective study in North Indian population, *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 2005, 20 (2) 10-17.
63. Kramer CK, von Mühlen D, Serum uric acid levels improve prediction of incident type 2 diabetes in individuals with impaired fasting glucose: the Rancho Bernardo study: response to Kramer et al, *Diabetes Care*. 2009 Jul;32 (7):1272-3.
64. Fang F.S, Liu M.Y, Insulin resistance correlates with the arterial stiffness before glucose intolerance, *Intern Med* 53: 189-194, 2014.
65. Webb D.R, Khunti K, Impact of metabolic indices on central artery stiffness: independent association of insulin resistance and glucose with aortic pulse wave velocity, *Diabetologia* (2010) 53:1190–1198.
66. Akbarzadeh S, Nabipour I, Serum visfatin ve vaspin levels in normoglycemic first- degree relatives of Iranian patients with type 2 diabetes mellitus, *Diabetes Research and Clinical Practice* 95 (2012) 132-138.

67. Sharifi F, Yamini M, Esmaeilzadeh A, Acylated ghrelin and leptin concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus, people with prediabetes and first degree relatives of patients with diabetes, a comparative study, Sharifi et al. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders 2013, 12:51.
68. Lin Z, Gong Q, Dynamic Change of Serum FGF21 Levels in Response to Glucose Challenge in Human, Clin Endocrinol Metab 97: E1224–E1228, 2012.
69. Li H, Bao Y, Xu A, et al. Serum fibroblast growth factor 21 is associated with adverse lipid profiles and c-glutamyl transferase but not insulin sensitivity in Chinese subjects. J Clin Endocrinol Metab 2009;94: 2151–6.
70. Dushay J, Chui PC, Gopalakrishnan GS, Increased fibroblast growth factor 21 in obesity and non alcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2010; 139:456-63.
71. Berglund ED, Li CY, Bina HA 2009 Fibroblast growth factor 21 controls glycemia via regulation of hepatic glucose flux and insulin sensitivity. Endocrinology 150:4084–4093.
72. Mai K, Andres J, Biedasek K. Free fatty acids link metabolism and regulation of the insulin-sensitizing fibroblast growth factor-21. Diabetes 2009 58 1532–1538.

ÖZET

Prediyabet döneminde DM riskinin değerlendirilmesi ve hastalığın erken tanısı önemlidir. Birinci derece yakınında DM olanlarda, tip 2 DM gelişme riski artmıştır. Bu kişilerde glukoz toleransı normal olsa bile insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu varlığı olasıdır.

FGF 21; karbonhidrat ve lipid metabolizmasında etkili bir hormondur. Yapılan çalışmalarda; FGF 21'in obez, tip 2 DM, İGT, GDM, NASH ve MS olan kişilerde sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Birinci derece akrabalarında tip 2 DM olan kişilerdeki serum FGF 21 düzeyleri bilinmemektedir.

Çalışmamızın amacı; birinci derece akrabalarında tip 2 DM olan kişilerdeki İS/İR durumunu saptamak, bu kişilerdeki FGF 21 düzeylerini birinci derece akrabasında DM olmayan kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

Çalışmamıza, GÜTF Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniklerine başvuran toplam 113 katılımcı (birinci derece yakınında tip 2 DM olan ancak kendisinde tip 2 DM öyküsü olmayan 83 katılımcı ve yaş, cinsiyet, VKİ açısından benzer, ailesinde ve kendisinde tip 2 DM öyküsü olmayan 30 gönüllüden oluşan kontrol grubu) alındı. Tüm katılımcılara OGTT yapıldı. Birinci derece yakınında DM olan ancak kendisinde DM öyküsü olmayan 83 hastanın; 38'inde İFG/İGT, 45'inde ise normal glukoz toleransı saptandı. İnsülin duyarlılığı ve insülin direncini belirlemek için OGTT'den geliştirilen (HOMA-İR, Matsuda indeksi, İSSI) indeksler hesaplandı.

Matsuda indeksi ve İSSİ'yi literatürde olduğu gibi İFG / İGT olan grupta diğer iki normoglisemik gruptan daha düşük bulduk. Ayrıca, HOMA-İR'yi İFG/İGT olan grupta diğer iki normoglisemik gruptan daha yüksek olarak saptadık.

Çalışmamızda, Matsuda indeksi, ailesinde DM olan, kendisi normoglisemik olan grupta, ailesinde DM olmayan ve kendisi de normoglisemik olan gruba göre daha düşüktü, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgu bize istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ailesinde DM olup normoglisemisi olan kişilerde insülin duyarlılığının azalmaya başladığını gösterdi.

86 katılımcının (ailesinde DM olan kendisi normoglisemik olan 35 kişi, ailesinde DM olan kendisi prediyabet saptanan 28 kişi ve ailesinde DM olmayan kendisi normoglisemik olan 23 kişi) açlık plazma FGF 21 düzeyleri çalışıldı. Çalışmamızda; birinci derece yakınında DM olan kendisinde İFG/ İGT olan olgularda FGF 21 düzeyinin, ailesinde DM olmayan normoglisemik gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösterdik. Birinci derece yakınında DM olup kendisi normoglisemik olanların FGF 21 düzeyleri, ailesinde DM olmayan kendisi normoglisemik olanlardan yüksek olarak saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. FGF 21 düzeyleri ile en çok VKİ, insülin duyarlılığı /insülin direnci parametrelerinin korele olduğunu gördük.

Bulgularımız FGF 21'in İFG/İGT, MS, obezite gibi insülin direncinin eşlik ettiği durumlarda bir biyomarker olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak; ailesinde DM olan kişilerde DM ortaya çıkmadan erken dönemde insülin sensitivitesi azalmaktadır. Bu evrede bile obezite ve insülin direnci ile ilişkili olduğu düşünülen FGF 21 düzeyleri artmaktadır.

SUMMARY

Prediction of the risk of DM in the prediabetic stage and early diagnosis of the disease is important. The risk of DM is increased in the first degree relatives of diabetic patients. Although the glucose tolerance is normal in the early stage, insulin resistance and beta cell dysfunction may be present before the development of DM.

FGF 21; is a hormone that has an important role in carbohydrate and lipid metabolism. It has been shown that serum FGF 21 levels are higher in patients with obesity, type 2 DM, IGT, NASH and MS than healthy controls. The serum FGF 21 levels in the first degree relatives of patients with DM have not been studied yet.

The aim of this study was; to determine the insulin sensitivity and insulin resistance in the first degree relatives of type 2 DM and compare the serum FGF 21 levels with the control group who has no first degree relatives with DM.

113 participants without history of DM (83 participants with first degree relatives of type 2 DM and 30 age, sex, BMI matched participants without family history of DM) attended to Gazi University Medical Faculty, Department of Endocrinology and Metabolism were included in the study. All participants underwent an OGTT. 38 of the 83 participants with a family history of DM had IFG / IGT and 45 participants were normoglycemic. To determine the insulin sensitivity and resistance indexes (HOMA –IR, Matsuda index, ISSI) developed from OGTT were calculated.

Matsuda index, ISSI were found to be lower in IFG/IGT group than the other two normoglycemic groups. Also, HOMA-IR was higher in the group with IFG/IGT than the two normoglycemic groups.

In our study, Matsuda index was lower in normoglycemic participants with the first degree relatives of DM than normoglycemic participants without family history of diabetes although the results were statistically insignificant. This result showed that insulin sensitivity decreases in normoglycemic people with diabetic family history.

Fasting plasma FGF 21 levels of 86 participants (35 normoglycemic and 28 prediabetic with family history of DM, and 23 normoglycemic without family history of DM) were also measured.

Plasma FGF 21 levels were significantly higher in participants with IFG/IGT, with a first degree relatives of DM than normoglycemic participants without a family history of diabetes. Plasma FGF 21 levels in normoglycemic participants with diabetic first degree relatives were higher than normoglycemic participants without diabetic first degree relatives, but the difference was statistically insignificant. FGF 21 was positively correlated with BMI and insulin resistance.

We suggest that FGF 21 may be used as a biomarker in insulin resistance states including IFG/IGT, MS and obesity.

In conclusion, insulin sensitivity decreases in subjects with a family history of diabetes in early stages before the development of DM. FGF 21 levels, which is thought to be related with obesity and insulin resistance, increase even in this stage.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Damla Örs Şendoğan
Ünvanı : Tıp doktoru
Doğum Tarihi ve Yeri : 1983/Ankara
E-mail : damla.ors@hotmail.com
Yabancı Dil : İngilizce

ÖĞRENİM DURUMU

1994-2001 : TED Ankara Koleji Ortaokulu/Lisesi
2001-2007 : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
2009-2014 : Gazi üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD'da
Arş. Gör. Dr.