



T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MİKS MEAL VE ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ İLE OLUŞAN OKSİDATİF STRESİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. RAMAZAN ÖNALAN

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Tekin YILDIRIM

YOZGAT – 2021

T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MİKS MEAL VE ORAL GLUKOZ
TOLERANS TESTİ İLE OLUŞAN
OKSİDATİF STRESİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. RAMAZAN ÖNALAN

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Tekin YILDIRIM

YOZGAT – 2021

Bu araştırma Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
6601b-TF/20-419 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Asistanlık dönemim boyunca desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan büyük şeref duyduğum, kıymetli bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim, yeterli ve yetkin bir hekim olmam için desteğini esirgemeyen, çok değerli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Yalçın ARAL'a ve Nefroloji Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mediha BORAN'a

Tezimi hazırlamamda, her aşamadan büyük desteğini aldığım, bilimsel vizyon kazanmamda büyük yardımı olan tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Tekin YILDIRIM'a

İhtisas sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hemen her konuda manevi desteklerini aldığım Doç. Dr. Zeynep Tuğba OZAN'a, Doç. Dr. Elif TURAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Hafize KIZILKAYA'ya, Dr. Öğr. Üyesi Vedat GENÇER'e

Rotasyonlarım süresince deneyimlerinden yararlandığım ve yetişmemde emeği olan kardiyoloji bölüm Başkanı Sayın Doç. Dr. Yaşar TURAN'a, Enfeksiyon Hastalıkları öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Şebnem Eren GÖK'e, Göğüs Hastalıkları Bölüm Başkanı Doç. Dr. Yavuz Selim İNTEPE'ye,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım Dr. Mesut BEK, Dr. Zehra Betül ERDEN, Dr. Alisultan BAŞARAN, Dr. Büşra ÇETİNTULUM AYDIN, Dr. Sezai KARAVAR, Dr. Muhammed Alperen DURSUN, Dr. Yahya ÜRKMEZ, Dr. Mehmet Barış AKAY başta olmak üzere tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Tezimin laboratuvar çalışması kısmında yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Ayşen CANİKLİOĞLU'na, teknisyen Tayfur YÜKSEL'e, istatistik konusunda yardımlarını esirgemeyen Muhammed Raşit BAKIR'a,

Sevgi ve sonsuz desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, hayatımın her döneminde yanımda olan anne ve babama,

Ve asisteliğim boyunca sevgi ve sabırla yanımda olan, yardımlarını eksik etmeyen, en büyük destekçim sevgili refikam Aylin Hanım'a, biricik kerimem Zehra Betül'e ve canım mahdumum Ahmet Selim'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygı ve sevgilerimle
Dr. Ramazan ÖNALAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLO DİZİNİ.....	vii
ŞEKİL DİZİNİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. HİPERGLİSEMİ	4
2.1.1. Etyoloji	4
2.1.1.1. Diabetes Mellitus	4
2.1.1.2. İnsülin Direnci.....	5
2.1.1.3. İlaçlar.....	5
2.1.1.4. Fiziksel Stres	5
2.1.2. Hiperglisemi ve Oksidatif Stres.....	5
2.1.3. Tanı	8
2.1.4. Belirti ve Bulgular	8
2.1.5. Komplikasyonlar.....	9
2.2. PREDİYABET	9
2.2.1. Belirti ve Buglular	9
2.2.2. Etyoloji	10
2.2.3. Teşhis	10
2.2.3.1. Bozulmuş Açlık Glukozu	10
2.2.3.2. Bozulmuş Glukoz Toleransı	11
2.2.3.3. Hemoglobin A1c	11
2.2.3.4. Açlık İnsülin.....	12
2.3. DİYABET	14
2.3.1. Diyabet Tanısı ve Yaklaşım	15
2.3.2. Diyabet ve Oksidatif Stres	16
2.4. HİPOGLİSEMİ	17
2.4.1. Epidemioloji	18

2.4.2. Etiyoloji	18
2.4.3. Patofizyoloji.....	19
2.4.4. Klinik Bulgular	19
2.4.5. Yaklaşım	20
2.4.6. Tedavi ve Yönetim.....	21
2.4.7. Hipoglisemi ve Oksidatif Stres	22
2.5. MİKS MEAL TOLERANS TESTİ	22
2.5.1. Kullanım Alanları	22
2.5.2. MMTT Yapılışı	23
2.5.3. MMTT'nin OGTT' den Farkı	23
2.6. ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ	24
2.6.1. Testin Yapılışı.....	26
2.6.2. Değerlendirme	26
2.6.3. OGTT sınırlamaları.....	28
2.6.4. OGTT ve Oksidatif Stres	28
2.7. OKSİDATİF STRES	29
2.7.1. Endojen Serbest Radikal Oluşum Kaynakları	30
2.7.2. Ekzojen Serbest Radikal Oluşum Kaynaklar.....	30
2.7.3. Serbest Oksijen Radikalleri ve Reaktif Oksijen Türleri (ROS).....	31
2.7.3.1. Süperoksit Radikalleri (O_2^-)	32
2.7.3.2. Hidroksil Radikalleri (HO^-).....	32
2.7.3.3. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)	33
2.7.4. Serbest Radikallerin Etkileri.....	33
2.7.5. Membran Lipitleri Üzerine Etkileri	33
2.7.6. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri	34
2.7.7. Nükleik Asitler ve DNA Üzerine Etkileri	35
2.7.8. Karbonhidratlar Üzerine Etkileri	35
2.7.9. Antioksidan Savunma	36
2.7.9.1. Enzimatik Antioksidanlar.....	37
2.7.9.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)	37
2.7.9.1.2. Glutasyon Peroksidaz (GSH-PX).....	38
2.7.9.1.3. Katalaz	38

2.7.9.1.4. Glutation-S-Transferaz (GST)	38
2.7.9.1.5. Myeloperoksidaz (MPO)	38
2.7.9.1.6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz	39
2.7.9.1.7. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar.....	39
2.7.9.1.7.1. C Vitamini (Askorbik Asit).....	39
2.7.9.1.7.2. β -Karoten	39
2.7.9.1.7.3. E Vitamini (Alfa Tokoferol).....	39
2.7.9.1.7.4. Transferin ve Laktoferrin	39
2.7.9.1.7.5. Seruloplazmin	40
2.7.9.1.7.6. Albümin	40
2.7.9.1.7.7. Diğerleri	40
2.7.10. Total Oksidan Status (TOS).....	40
2.7.11. Total Antioksidan Status (TAS)	40
2.7.12. Oksidatif Stres İndeksi (OSI).....	41
2.7.13. Prediyabet/Diyabet İle Oksidatif Stress.....	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	42
3.1.1. Hasta Alım ve Dışlama Kriterleri	42
3.2. YÖNTEM.....	43
3.2.1. Antropometrik Ölçümler	43
3.2.2. Biyokimyasal Ölçümler	43
3.2.3. OGTT Endikasyonu Olan Hasta Seçimi	44
3.2.4. MMTT Uygulama Metodu	44
3.2.5. OGTT Uygulama Metodu.....	45
3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMELER.....	45
3.4. ETİK ONAY.....	45
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇ.....	66
ÖZET	68
SUMMARY.....	70
7. KAYNAKLAR	72

TABLO DİZİNİ

Tablo I.	Prediyabet tanı kriterleri	10
Tablo II.	Diyabet tanı kriterleri.....	16
Tablo III.	Hipoglisemiye fizyolojik cevap	19
Tablo IV.	Reaktif oksijen türleri	31
Tablo V.	Antioksidanların sınıflandırılması	37
Tablo VI.	Hastaların biyokimyasal parametreleri	47
Tablo VII.	0.Saat MMTT-OGTT Glukoz, TOS, TAS, OSİ değerlerinin karşılaştırılması ...	48
Tablo VIII.	1.Saat MMTT-OGTT Glukoz, TOS, TAS, OSİ değerlerinin karşılaştırılması ...	49
Tablo IX.	2.Saat MMTT-OGTT Glukoz, TOS, TAS, OSİ değerlerinin karşılaştırılması ...	49
Tablo X.	OGTT’de Sıfırıncı, Birinci, İkinci saat Glukoz, TOS, TAS, OSİ düzeyleri	52
Tablo XI.	OGTT’de Glukoz, TOS, TAS, OSİ değerlerinin karşılaştırılması	52
Tablo XII.	MMTT’de Sıfırıncı, Birinci, İkinci saat Glukoz, TOS, TAS, OSİ düzeyleri	52
Tablo XIII.	MMTT’de Glukoz, TOS, TAS, OSİ değerlerinin karşılaştırılması.....	55

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil I.	Hipergliseminin patofizyolojik yolları.....	7
Şekil II.	Yüksek riskli grupta prediyabet tanı kriterlerinin kullanımı	13
Şekil III.	Düşük riskli grupta prediyabet taramaya yaklaşım.....	14
Şekil IV.	OGTT değerlendirilmesi.....	27
Şekil V.	Serbest oksijen radikallerin oluşumu ve enzimatik detoksifikasyonu	31
Şekil VI.	OGTT’de Glukoz grafiği	50
Şekil VII.	OGTT’de TOS grafiği.....	50
Şekil VIII.	OGTT’de TAS grafiği.....	51
Şekil IX.	OGTT’de OSİ grafiği.....	51
Şekil X.	MMTT’de Glukoz grafiği.....	53
Şekil XI.	MMTT’de TOS grafiği	53
Şekil XII.	MMTT’de TAS grafiği.....	54
Şekil XIII.	MMTT’de OSİ grafiği	54
Şekil XIV.	OGTT’de Glukoz-TOS kolerasyon grafiği.....	56
Şekil XV.	OGTT’de Glukoz-TAS kolerasyon grafiği	56
Şekil XVI.	OGTT’de Glukoz-OSİ kolerasyon grafiği.....	57
Şekil XVII.	MMTT’de Glukoz-TOS kolerasyon grafiği.....	57
Şekil XVIII.	MMTT’de Glukoz-TAS kolerasyon grafiği.....	58
Şekil XIX.	MMTT’de Glukoz-OSİ kolerasyon grafiği.....	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKŞ	:Açlık Kan Şekeri
ALP	:Alkalen Fosfataz
ALT	:Alanin Aminotransferaz
AST	:Aspartat Aminotransferaz
BAG	:Bozulmuş açlık glukozu
BGT	:Bozulmuş glukoz toleransı
CRP	:C Reaktif Protein
Cu	:Bakır
DNA	:Deoksiribo Nükleik Asit
DM	:Diyabetes Mellitus
Fe	:Demir
FFA	:Serbest Yağ Asitleri
GGT	:Gama Glutamil Transferaz
GLP-1	:Glukagon benzeri peptid
GIP	:Glukoza bağımlı insülinotropik peptid
GSH	:Glutasyon
GSH Px	:Glutasyon Peroksidaz
GST	:Glutation-S-Transferaz
GR	:Glutasyon Redüktaz
HDL-K	:Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
HO₂⁻	:Perhidroksil Radikali
H₂O₂	:Hidrojen peroksit
HOMA	:Homeostatik model değerlendirmesi
IgG	:İmmün Globülin G
IL-6	:İnterlökin 6
IL-8	:İnterlökin 8
IR	:İnsülin Direnci
IGF-2	:İnsülin benzeri büyüme faktörü 2
LDL	:Düşük Dansiteli Lipoprotein
LPO	:Lipid Hidro Peroksit

MMTT	:Miks meal tolerans testi
MDA	:Malondialdehit
mtDNA	:Mitokondriyal DNA
Mn	:Mangan
Mo	:Molibden
MPO	:Myeloperoksidaz
NO	:Nitrik oksit
NO₂	:Azot Dioksit
NO⁺²	:Nitronyum İyonu
O₂⁻	:Süperoksit anyonu
OH	:Hidroksil radikali
ONOO⁻	:Peroksinitrit
OSI	:Oksidatif Stres İndeksi
OGTT	:Oral glukoz tolerans testi
PUFA	:Poliansature Yağ Asitleri
RNS	:Reaktif Nitrojen Ürünleri
PKC	:Protein kinaz C
ROS	:Reaktif Oksijen Türleri
SH	:Sülfidril Grubu
SOD	:Süperoksid Düsmutaz
TAK	:Total Antioksidan Kapasite
TAS	:Total Antioksidan Status
TGF-β	:Transforming Growth Faktör Beta
TNF- α	:Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TKŞ	:Tokluk kan şekeri
TOK	:Total oksidan Kapasite
TOS	:Total Oksidan Status
TSH	:Tiroid Stimulan Hormon
TURDEP	:Türkiye diyabet epidemiyolojisi
VKİ	:Vücut Kitle İndeksi
VLDL	:Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler
VLDL-K	:Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol

VDKH :Vasküler düz kas hücresi



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hiperglisemi, kan glukoz seviyesinin yükselmesi olarak tanımlanmaktadır. Genellikle postprandiyal 200 mg/dL (11,1 mmol/L)'den daha yüksek seviyelerde, kan şekeri seviyesinin yüksek olduğu kabul edilmektedir, ancak semptomlar 13,9 - 16,7 mmol/l (250-300 mg/dl) gibi daha yüksek değerlere kadar fark edilemeyebilir. Açlıkta ise 100 - 126 mg/dL (5,6 ila 7 mmol/L) arası hafif hiperglisemik, 126 mg/dL (7 mmol/L)'nin üzeri ise diyabet olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, 180 - 216 mg/dL (10 - 12 mmol/L)'nin üzerindeki kronik glukoz seviyeleri organ hasarına neden olabilmektedir (1,2).

Hipoglisemi, kan şekeri seviyelerinin normalin altına düşmesidir. Acıkma hissi, terleme, titreme, bilinç kaybı ve nöbet gibi çeşitli semptomlara neden olabilir. Hipogliseminin en yaygın nedeni, insülin ve sülfonilüreler gibi diyabet ilaçlarıdır (3). Oral alımı iyi olmayan, fazla egzersiz yapan veya alkol kullanan diyabet hastalarında hipoglisemi riski daha yüksektir (4). Hipogliseminin diğer nedenleri arasında, bazı tümörler (insülinoma, hepatoma gibi), karaciğer hastalığı, böbrek yetmezliği, hipotiroidizm, kalıtsal metabolik bozukluklar, ciddi enfeksiyonlar, reaktif hipoglisemi ve simetikon gibi bir dizi ilaç kullanımı bulunmaktadır (3).

Prediyabet, diabetes mellitus (DM) tanısı için kan glukoz seviyelerinin kriter eşiğinin altında seyretmesiyle karakterize olan, metabolik sendromun bir bileşenidir. Genellikle semptomlara neden olmaz, ancak prediyabet hastalarında abdominal obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon ve reaktif hipoglisemi sık görülür (5). Ayrıca kardiyovasküler hastalık için artmış risk ile ilişkilidir. Prediyabet, diabetes mellitusun erken evresi olarak kabul edilir, çünkü tip 2 diyabetle ilişkili komplikasyonlar genellikle diyabet tanısından önce ortaya çıkmaktadır (6).

Prediyabetin, tip 2 diyabete yüksek bir ilerleme oranı vardır ancak prediyabet olan herkeste tip 2 diyabet gelişmez. Yaşam tarzı değişiklikleriyle, prediyabet geri dönüşümlü olabilmektedir. Prediyabetin erken tanı konularak tedavi edilmesi, diyabet gelişiminin ve komplikasyonların önlenmesi için son derece önemlidir (7).

Oral glukoz tolerans testi (OGTT), glukozun oral yolla verildiği ve kandan ne kadar hızlı elimine edildiğini tespit etmek için, seri kan örneklerinin alındığı bir testtir (8). Testte, standart bir glukoz dozu, ağız yoluyla alınır, bir ve iki saat sonra kan glukoz düzeyleri kontrol edilir (9). OGTT; birçok varyasyonu, farklı standart glukoz dozları, uygulama yolları, örnekleme aralıkları ve kan glukozuna ek olarak ölçülen çeşitli parametreler ile çeşitli

amaçlar için kullanılmaktadır. OGTT genellikle diyabet, bozulmuş glukoz toleransı, insülin direnci, reaktif hipoglisemi, akromegali tanısında, pankreas beta hücre fonksiyonu değerlendirilmesinde ve bazı karbonhidrat metabolizması bozukluklarını test etmek için kullanılmaktadır (10).

Miks meal tolerans testi (MMTT), bireyin protein, karbonhidrat ve yağ içeren bir "karışık besin" yemesini veya içmesini içermektedir. Testin amacı, pankreasın oral yolla alınan gıdaya yanıt olarak, ne kadar insülin üretebileceğini ölçmektir. Normal fizyolojik yanıt olarak karışık öğün, kan şekerinin yükselmesine neden olur ve sonuç olarak pankreas kan şekerini normalleştirmek için insülin salgılar (11). MMTT, en sık tip 1 diyabetli kişilerde beta hücre rezerv fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılırken, reaktif hipoglisemi tanısında da kullanılmaktadır. MMTT, bazı kliniklerde prediyabet tanısında da kullanılmaktadır. Fakat içeriğinin standardize edilememesi ve bireysel tolerans farklılıkları (gastrik boşalma zamanı gibi) nedeniyle rutin pratik kullanıma girmemiştir (12).

OGTT ve MMTT diyabet ilaçlarının araştırılması, geliştirilmesi ve prediyabet tanısında kullanılmaktadır. Bu testler bağırsak tarafından salgılanan inkretin ekseninin aktivasyonu ile insülin salgısını uyararak, beta hücresine entegre bir değerlendirme sağlar. Bağırsağın L ve K hücreleri tarafından ana inkretin hormonları; glukagon benzeri peptid (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP) salgılanır. Inkretin etkisiyle, glukoz tarafından uyarılan beta hücrelerinden insülin sekresyonu, alfa hücrelerinden azaltılmış glukagon salınımı gerçekleşir. Her iki test de, birincil etki şekli, inkretin eksenini üzerinden olan terapötik ajanlar (dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, GLP-1, GIP) için, kantitatif belirteçler olarak kullanılmaktadır (13).

OGTT, glukoz intoleransı ve tip 2 diyabet teşhisi için referans yöntemdir. MMTT ise, beta hücreleri glukoz ek olarak bazı aminoasitlere ve yağ asitlerine duyarlı olması nedeniyle, insülin sekresyonuna daha kapsamlı bir fizyolojik uyarı sağlamaktadır. Bu yönüyle reaktif hipoglisemi tanısında OGTT'den daha hassastır (14).

Serbest radikaller; atom veya moleküllerin bir veya birden fazla ortaklanmamış elektron içeren formlarıdır. Ortaklanmamış elektronlara sahip olmaları nedeniyle aşırı reaktif yapılardır. Başlıca; süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikallerinden ($OH^\cdot$) oluşmaktadır (15). Vücutta birçok savunma sistemi, serbest radikallerin artışının neden olduğu oksidatif hasara ve gelişen hasarı önlemeye yönelik olarak devreye girmektedir. Süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz enzimleri ön planda

olmak üzere kısa isim olarak antioksidanlar olarak da bilenen bu enzimler antioksidan savunma sisteminin önemli bir parçasıdır (16). Oksidatif stres, vücutta serbest radikaller ile bunlara karşı detoksifikasyon vazifesi gören antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması olarak tanımlanmaktadır (17). Serbest radikallerin aşırı miktarlarda üretilmesi, toksik etkileri ortadan kaldırılamayan radikallerin hücrede farklı yapıları oksidasyona uğratmasına ve bunun neticesinde birçok hastalığın oluşumuna sebep olmaktadır (18).

Diyabetes mellitusun patofizyolojisinde ve komplikasyonların gelişiminde oksidatif stresin de rolü vardır (15-16). Diyabette gözlenen oksidatif stres oluşumunun çoğunlukla hiperglisemiye bağlı olabileceği öne sürülmüştür. İyatrojenik oluşturulan akut oksidatif stresinde, kronik oksidatif stresi tetikleyeceği ve riskli bireylerde diyabete ilerleyişi hızlandıracağına ilişkin veriler mevcuttur (17-18).

Bu çalışmada OGTT endikasyonu olan bireyler arasında, birer hafta arayla eşit kalorili (300 kcal) MMTT ve 75 gr OGTT uygulanmıştır. Bireylerde bu iki testte, hiperglisemiye karşı oluşan vücudun oksidan ve antioksidan düzeyleri değerlendirilmiştir. Miks meal tolerans testindeki öğün, standart dengeli bir kahvaltı öğünü olarak kabul edilmiştir. Böylelikle miks meal tolerans testi (dengeli bir kahvaltı öğünü benzeri) ile OGTT arasında, akut oksidatif durum açısından anlamlı fark olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışmamızda özellikle gebeler için gündemde olan OGTT'nin vücuda, fetüse zararları ve bireylerde diyabet oluşumunu tetikleyeceği hakkındaki görüşlere bilimsel ışık tutmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPERGLİSEMİ

Hiperglisemi, antik grek dilinde “hyper” (yüksek), “glykys” (tatlı) kelimelerinin birleşiminden gelmektedir. Hiperglisemi, vücutta insülin eksikliğinde veya insülin direncin durumunda kan glukoz düzeyinin yükselmesi olarak tarif edilmektedir. Genellikle diyabet hastalarında görülmekle birlikte cushing sendromu, enfeksiyon ve stres gibi durumlarda da görülebilir. Hipergliseminin temel semptomları polidipsi, poliüri ve ağız kuruluğundan oluşmaktadır (19).

2.1.1. *Etyoloji*

Hiperglisemiye diyabet, insülin direnci, tiroid, adrenal, pankreatit, hipofiz hastalıkları, sepsis, ensefalit, beyin tümörleri, menenjit, terminal dönem kanser hastaları, majör cerrahiler ve stres neden olmaktadır (20).

Kronik persistent hiperglisemi, genellikle diyabetle sonuçlanır. Kortizol, katekolamin, growth hormon ve glukagon kan şekerini yükseltmektedir. Hiperglisemi, cushing sendromu, feokromasitoma, akromegali, hiperglukagonemi, hipertiroidizm gibi endokrin hastalıkların seyrinde de görülebilir (21).

2.1.1.1. *Diyabetes Mellitus*

Kronik hiperglisemi diyabetin belirleyici özelliğidir ve açlık halinde dahi devam edebilir. Prediyabetik durumlarda aralıklı hiperglisemi görülebilir. Belirgin bir neden olmadan hipergliseminin akut atakları, gelişmekte olan diyabeti göstermektedir (22).

Diyabetes mellitusta hiperglisemiye, genellikle hastalığın türüne ve durumuna bağlı olarak düşük insülin seviyeleri (diyabetes mellitus tip 1) ve/veya hücresel düzeyde insüline direnci (diyabetes mellitus tip 2) neden olmaktadır (23). Düşük insülin seviyeleri veya insülin direnci, vücudun glukozu glikojene dönüştürmesini önler ve fazla glukozun kandan uzaklaştırılmasını zorlaştırır. Ketoasidoz, özellikle çocuklarda ve ergenlerde tip 1 diyabetin ilk belirtisi olabilir. Tip 1 diyabetli hastalarda tablo, stres veya enfeksiyon sonucu hafif açlık hiperglisemisinden şiddetli hiperglisemiye ve hatta ketoasidoza kadar değişebilmektedir (24).

2.1.1.2. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, insülin reseptörlerini duyarsızlaştırmaktadır ve insülinin kan şekeri seviyelerini düşürmesini önleyerek hiperglisemiye artırmaktadır. Tip 2 diyabette hipergliseminin başlıca nedeni insülinin, insülin direncine bağlı olarak glikoliz ve glukoneogenez yoluyla glukoz üretimini baskılayamamasıdır (25). İnsülin normalde glikojenolizi inhibe eder, ancak insülin direnci durumunda bunu yapamaz. Sonuçta artan glukoz üretimine ortaya çıkmaktadır. Karaciğerde, FOXO6 normalde açlık durumunda glukoneojeni teşvik eder, insülinle beslenme sonrası FOXO6'yı bloke eder. İnsülin direnci durumunda insülin FOXO6'yı bloke edemez, bu da beslenmeden sonra bile glukoneogenezin devam etmesine neden olmaktadır (26).

2.1.1.3. İlaçlar

Bazı ilaçlar; kortikosteroidler, oktreotid, beta blokerler, epinefrin, tiyazid diüretikler, statinler, niasin, pentamidin, proteaz inhibitörleri, olanzapin, L-aspraginaz, antipsikotikler ve benzerleri hiperglisemiye tetiklemektedir. Amfetaminler gibi uyarıcıların akut etkisi hiperglisemiye neden olurken, kronik kullanımı hipoglisemiye neden olmaktadır (27).

2.1.1.4. Fiziksel Stres

İnme veya miyokard enfarktüsü gibi akut oksidatif stres yaşayan hastaların büyük bir kısmında, diyabet tanısı olmasa bile hiperglisemi gelişebilir. İnsan ve hayvan çalışmaları, strese bağlı hipergliseminin, hem inme hem de miyokard enfarktüsü sonrası yüksek mortalite riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir (28-29).

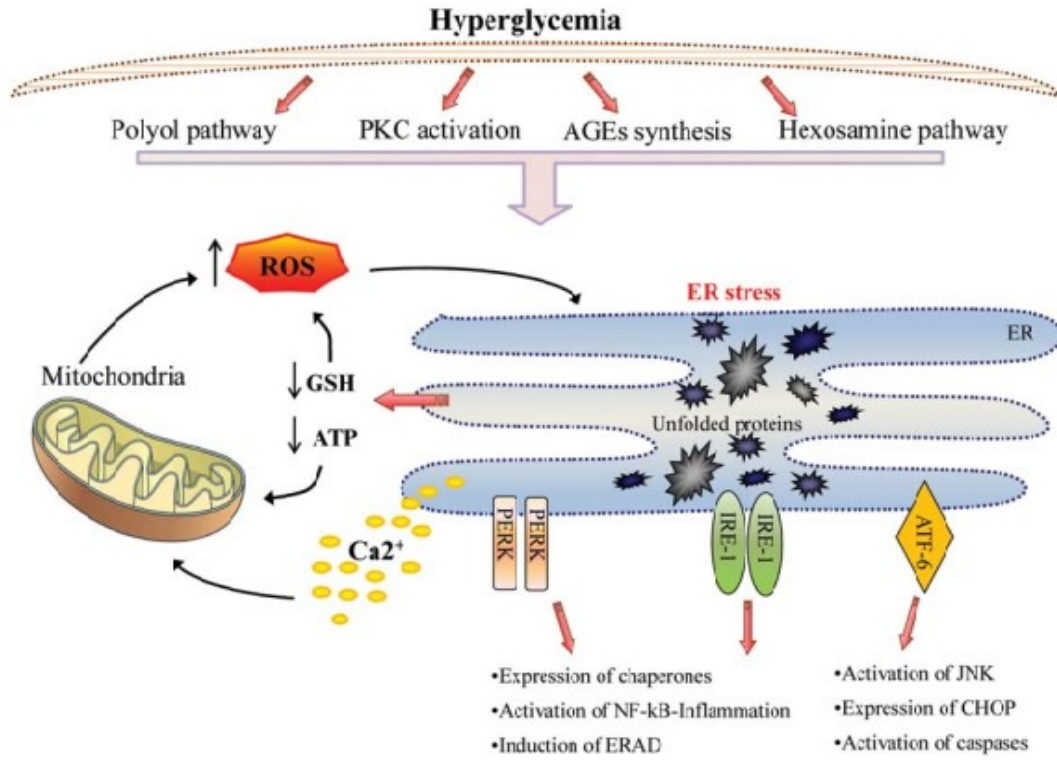
2.1.2. Hiperglisemi ve Oksidatif Stres

Proteinlerin ve lipidlerin enzimatik olmayan glukozilasyonu, moleküler konformasyonu bozarak, enzimatik aktiviteyi değiştirerek, parçalanma kapasitesini azaltarak ve reseptör tanınmasını engelleyerek normal işlevlerini bozabilir. Glukozile proteinler; monosit kaynaklı makrofajlar, endotel ve düz kas hücreleri de dahil olmak üzere aterosklerotik süreçle ilgili tüm hücrelerde bulunan CD36 isimli bir reseptör ile etkileşime girmektedir. Glukozile proteinlerin bu reseptör ile etkileşimi, oksidatif stres ve proinflamatuvar

reaksiyonların indüksiyonuna yol açmaktadır (30). Protein kinaz C (PKC) aktivasyonu ve ardından büyüme faktörü ekspresyonunda değişiklik, aşırı hücre içi glukozun hekzosamin yoluna atılması, normal enzim fonksiyonunda o-bağlantılı glukozilasyonuna yol açmaktadır (31). Hiperglisemi çeşitli yollarla oksidatif stresi artırmaktadır. Ana mekanizma, mitokondriyal elektron taşıma zinciri tarafından süperoksit anyonunun (O_2^-) aşırı üretimi olduğu düşünülmektedir. Hiperglisemi, monositler ve adipositler de dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri tarafından sitokin sekresyonunun indüksiyonu yoluyla da inflamasyonu teşvik eder (30-31).

Doku hasarına bağlı olarak protein kinaz C aktivasyonu, lipid ikinci haberci diaçilgliserolün de novo sentezi yoluyla izoformları, hekzosamine yolu aksı ile de ileri glikasyon son ürün artığını oluşturur. Süperoksitin hiperglisemiye bağlı aşırı üretimi, yüksek glukoz ve hiperglisemik hasardan sorumlu yollar arasındaki temel bağlantıdır. Şekil 1'de hipergliseminin patofizyolojik yolları şematize edilmiştir.

Diyabetin başlangıcı ve ilerlemesine; serbest radikaller ve bozulmuş antioksidan savunma sisteminin merkezi bir katkısı vardır. Oksidatif stresin yanı sıra, mitokondriyal fonksiyon bozukluklarıyla tip 2 diyabet arasında da bir bağlantı olduğu ortaya çıkmıştır. Mitokondriyal DNA'daki (mtDNA) mutasyonlar ve mtDNA kopya sayısındaki azalmalar tip 2 diyabetin patogenezi ile ilişkilendirilmiştir (32).



Şekil I. Hipergliseminin patofizyolojik yolları (33)

Hiperglisemi sırasında, protein kinaz C, poliol ve hekzosamin yollarının aktivasyonu, gelişmiş glikasyon son ürünleri üretimi gibi farklı mekanizmalar, kardiyovasküler hasar için önemli bir faktördür. Tüm bu yollar, hiperglisemiye bağlı mitokondriyal disfonksiyon ve endoplazmik retikulum stresi ile birlikte, ROS birikimini teşvik eder, bu da hücre hasarı teşvik etmekte ve diyabetik komplikasyonların gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (33). ROS, lipidlere, proteinlere veya DNA'ya doğrudan zarar verebilir ve mitojenle aktive edilmiş protein kinazları ve redoks duyarlı transkripsiyon faktörleri gibi hücre içi sinyal yollarını modüle edebilir. Bu da protein ekspresyonunda değişikliklere ve dolayısıyla geri dönüşümsüz oksidatif modifikasyonlara neden olmaktadır (34).

Hiperglisemiye bağlı oksidatif stres, mikro ve makrovasküler hastalıkların patogeneğinde merkezi bir rol oynayan endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Ayrıca proinflamatuvar ve prokoagülan faktörlerin ekspresyonunu artırabilir, apoptozu indükleyebilir ve nitrik oksit salınımını bozabilir (35). Oksidatif stres, vasküler düz kas hücresinde (VDKH) birkaç fenotipik değişikliğe neden olur. ROS, VDKH proliferasyonunu ve migrasyonu ile aterosklerotik plak instabilitesinde ve rüptüründe potansiyel olarak rol oynayan faktörlerden

biridir. Tüm bu verilere rağmen, diyabetik kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesinde ve tedavisinde antioksidan tedavilerin yararları hakkında zıt klinik kanıtlar mevcuttur (36).

2.1.3. Tanı

Glukoz seviyeleri iki türlü ölçü birimiyle ölçülür:

1. Litre başına milimol (mmol/l), dünyanın birçok ülkesinde kullanılan SI standart ünitesidir.

2. Desilitre başına miligram (mg/dL), Türkiye, Amerika Birleşik Devletleri, Japonya ve Fransa gibi bazı ülkelerde kullanılmaktadır.

Bilimsel dergiler mmol/L kullanmaya doğru ilerlemektedir (37).

Glukoz seviyeleri yemeklerden önce, sonra ve günün çeşitli saatlerinde değişmektedir; Genel olarak, çoğu insan için normal aralık, aç iken yaklaşık 80 mg/dL (4 mmol/L) ile 110 mg/dL (6 mmol/L)'dir. Açlık glukoz düzeyi 126 mg/dL (7 mmol/L)'nin üzerinde bireyler diyabetik hiperglisemik, 70 mg/dL (4 mmol/L)'nin altında bir aralığa sahip bireyler ise hipoglisemik düzeyde kabul edilmektedir. Sürekli yüksek kan şekeri seviyeleri, vasküloendotelopati yoluyla diyabetin komplikasyonlarına yol açmaktadır (38).

Kronik hiperglisemi HbA1c testi ile ölçülebilir. Literatürde non-diyabetik akut hiperglisemi değerleri, 144 mg/dL ile 270 mg/dL seviyeleri üzeri kabul edilmekle birlikte bilimsel çalışmalarda farklı veriler mevcuttur (39).

2.1.4. Belirti ve Bulgular

Geçici hiperglisemi, genellikle asemptomatiktir. Kronik hiperglisemiye, nefropati, nöropati, vasküloendotelopati, retinopati ve dermopati başta olmak üzere yıllar boyunca çok çeşitli ve ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Polifaji, polidipsi, poliüri, klasik hiperglisemi semptom üçlüsünü oluşturmakla beraber; bulanık görme, yorgunluk, huzursuzluk, kilo kaybı, yara iyileşmesinde gecikme, ağız kuruluğu, kuru veya kaşıntılı cilt, ayaklarda karıncalanma, erektil disfonksiyon, tekrarlayan enfeksiyonlar, kardiyak aritmi, stupor ve koma da görülebilir. Diğer semptomlar olmadan sık açlık hissi, hastanın sık hipoglisemi yaşadığını göstermektedir (40). Kan şekeri seviyeleri böbrekler yoluyla fazla glukozun atılmasına neden olacak kadar yüksek olduğunda polidipsi ve poliüri ortaya çıkmakta ve idrarda ozmotik diürezle glukozüriye yol açmaktadır. Diyabetik ketoasidoz durumunda ise kussmaul hiperventilasyon, bilinç bozukluğu, glukozüri ve ozmotik

diürez nedeniyle dehidrasyon, susama hissi, mide bulantısı, kusma ve bilişsel işlev bozukluğu görülebilmektedir (41).

2.1.5. Komplikasyonlar

Hiperglisemide, insülin seviyesinin azalması, hormona duyarlı lipaz aktivitesini artırmaktadır. Triaçilgliseritlerin, hormon duyarlı lipaz ile bozulmasıyla serbest yağ asitleri üretilmektedir. Serbest yağ asitleri beta-oksidasyon ile asetil-coa'ya dönüştürülürler. Sonuç olarak hastalar etkin tedavi edilmediği zaman ketoasidoz gelişebilir (42).

Kronik hiperglisemi, akut miyokard infarktüsü ve kalp yetmezliği ile ilişkili bulunmuştur (43). Perioperatif hiperglisemi de, immünsupresyon, artmış enfeksiyon riski, ozmotik diürez, gecikmiş mide boşalması, sempato-adrenerjik stimülasyon ve artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, cilt grefti başarısını azaltmakta, yara iyileşmesini geciktirmekte ve travmatik kafa yaralanmalarında nörolojik sonuçları kötüleştirmektedir (44).

2.2. PREDİYABET

Prediyabet, metabolik sendromun bir bileşenidir ve diyabetes mellitus tanısı için eşik değerin altında kalan, fakat normalin üzerinde seyreden kan şekeri seviyeleri ile karakterizedir. Genellikle semptomlara neden olmamaktadır, ancak prediyabet hastaları adominal obezite, hiperlipidemi ve hipertansiyona sahiptir. Ayrıca kardiyovasküler hastalık için artmış risk ile ilişkilidir. Prediyabet, diyabetes mellitusun erken evresi olarak kabul edilir (45).

Prediyabet, hemoglobin HbA1c, açlık glukozu veya OGTT ile teşhis edilebilir. Birincil tedavi yaklaşımı, egzersiz ve diyet gibi yaşam tarzı değişikliklerini içermektedir. Bazı ilaçlarda prediyabet ile ilişkili riskleri azaltmak için kullanılabilir. Tip 2 diyabete doğru yüksek bir ilerleme oranı vardır, ancak prediyabet olan tüm bireylerde tip 2 diyabet geliştirmez. Prediyabet, yaşam tarzı değişiklikleri ile geri dönüşümlü bir durum olarak kabul edilmektedir (46).

2.2.1. Belirti ve Bulgular

Prediyabet genellikle yüksek kan şekeri dışında, belirgin belirti veya semptomlara sahip değildir. Hastalarda, polidipsi, poliüri, yorgunluk hissi, sık acıkma gibi tip 2 diyabetes mellitus belirti ve semptomları görülebilir (47).

2.2.2. *Etyoloji*

Prediyabet multifaktöryeldir, yaşam tarzı ve genetik faktörlerin katkıda bulunduğu bilinmektedir. Prediyabet için risk faktörleri diyabetik aile öyküsü, metabolik sendromlu kişiler, ileri yaş, gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınlar ve yüksek doğum ağırlıklı bebeklerdir. Prediyabet ve diyabet insidansındaki artış, prediyabet gelişimine katkıda bulunan yaşam tarzı ve çevresel faktörlerin etkisini göstermektedir. Fiziksel aktivite eksikliği tip 2 diyabet için bir risk faktörüdür (48).

2.2.3. *Teşhis*

Prediyabet üç farklı yöntem ile teşhis edilebilir (49):

1- Açlık glukoz düzeyleri:

* 110 ile 125 mg/dL (6,1 mmol/L ile 6,9 mmol/L) – WHO kriterleri

* 100 ile 125 mg/dL (5,6 mmol/L ile 6,9 mmol/L) – ADA kriterleri

2- Glukoz tolerans testi: Standart bir 75 gramlık glukoz çözeltisinin içilmesinden, 1 saat sonra 155 - 199 mg/dL kan şekeri seviyesi veya 2 saat sonra 140 ile 199 mg/dL (7,8 ile 11,0 mmol/L) kan şekeri seviyesi

3- Glikozile hemoglobin (HbA1c) yüzde 5,7 ile 6,4 arasında, yani 38,9 ve 46,4 mmol/mol olması

Bu sınırların üzerindeki seviyeler diyabet tanısını koyulması için geçerli değerlerdir (50). Prediyabet tanı kriterleri Tablo I' de özetlenmiştir

Tablo I. Prediyabet tanı kriterleri (51)

Prediyabet Tanı Kriterleri	
Açlık Plazma Glukozu	100 - 125 mg/dL
OGTT 1. Saat Kan Şekeri	155 - 199 mg/dL
OGTT 2. Saat Kan Şekeri	140 - 199 mg/dL
HbA1c	% 5,7 - 6,4

2.2.3.1. *Bozulmuş Açlık Glukozu*

Bozulmuş açlık glukozu (BAG), açlık kan glukozunun normal seviyelerin üzerine yükseldiği, ancak diyabetes mellitus olarak kabul edilecek kadar yüksek olmadığı bir durumu

ifade etmektedir. Bozulmuş glukoz toleransından (BGT) daha az riskli kabul edilmesine rağmen, insülin direnci ve artmış kardiyovasküler mortalite riski ile ilişkili prediyabetik bir durum olarak nitelendirilir. BAG bazen tip 2 diyabete ilerleyebilmektedir. Açlık kan şekeri seviyeleri, belirli bir popülasyonda sebat eder ve bu nedenle komplikasyonlar için daha riskli kabul edilmektedir (52).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) BAG kriterleri, Amerikan Diyabet Derneği (ADA) kriterlerinden farklıdır. Bozulmuş açlık glukozu tanısı için ADA açlık plazma glukozunu 110 mg/dL'den 100 mg/dL altına düşürmüştür. Kan glukoz düzeylerinin 100 mg/dL üzerinde seyretmesi, artmış komplikasyonlarla ilişkili bulunmuştur (53).

* WHO kriterleri: Açlık plazma glukoz seviyesi 6,1 mmol/l (110 mg / dL) ile 6,9 mmol/L (125 mg/dL)

* ADA kriterleri: Açlık plazma glukoz seviyesi 5,6 mmol/L (100 mg / dL) ile 6,9 mmol /L (125 mg/dL)

Açlık plazma glukoz taraması, 35-45 yaşlarında başlamalı ve üç yılda bir tekrarlanmalıdır. Risk altındaki bireylerde (obezite, dislipidemi, hipertansiyon, gestasyonel diyabet) daha erken ve daha sık tarama yapılmalıdır (52).

2.2.3.2. Bozulmuş Glukoz Toleransı

Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) hastanın, OGTT'de ikinci saatte yükselmiş glukoz seviyesine sahip olduğu, ancak tip 2 diyabetes mellitus için tanısal olacak seviyeden daha az olduğu durum olarak ifade edilir. BGT ile birlikte açlık glukozu normal veya hafif yüksek olabilir. Sadece oral glukoz tolerans testi ile teşhis edilir. Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Diyabet Derneği kriterlerine göre, 75 gr oral glukoz tolerans testinde ikinci saat glukoz düzeyinin 140 ila 199 mg/dL (7,8 ila 11,0 mmol/L) olması BGT şeklinde tanımlanır (54).

2.2.3.3. Hemoglobin A1c

Hemoglobin A1c, glukozlanmış veya bir glukoz molekülüne bağlı olan eritrositlerin yüzdesinin bir ölçüsüdür. Üç aylık bir süre boyunca kan şekeri seviyesinin bir göstergesi olarak prediyabet ve diyabeti teşhis etmek için kullanılmaktadır. HbA1c kan şekeri seviyelerini doğru bir şekilde temsil etmeyebilir. Demir eksikliği anemisi, polisitemi, B12, folat eksikliği, gebelik, hemolitik anemi, splenomegali ve böbrek yetmezliği gibi bazı

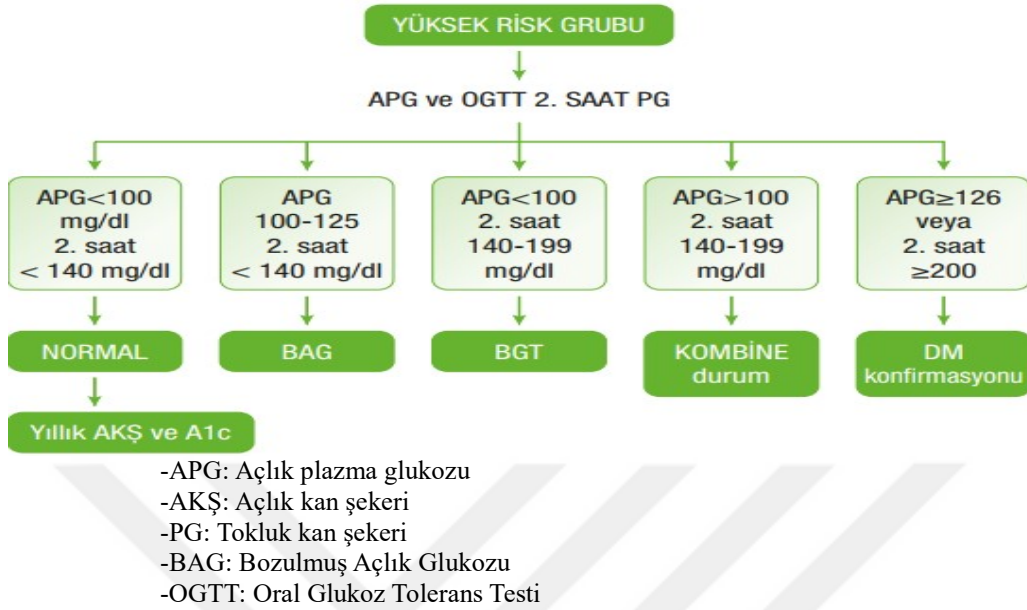
hastalıklarda yanlış sonuçlar verebilmektedir (55).

2.2.3.4. Açlık İnsülin

İnsülin direncine bağlı hiperinsülinemi, normal glukoz seviyesine sahip bireylerde ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle normal testlerle teşhis edilememektedir. Hiperinsülinemi, hiperglisemi ile karakterize prediyabet ve diyabetes mellitustan önce gelişmektedir. İnsülin direnci, hem açlık hem de glukoz tolerans testi sırasında plazma insülin ölçümleri ile teşhis edilebilir. Risk altındaki hastaları tanımlamak için açlık insülini kullanımı önerilmiştir. Ancak şu anda klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmamaktadır. Hiperinsülinemi, kan glukozundaki değişikliklerden önce gelebilecek diyabet ile ilişkili kardiyovasküler hastalıklar dahil komorbiditelerin sebebi olarak gösterilmektedir (56-57).

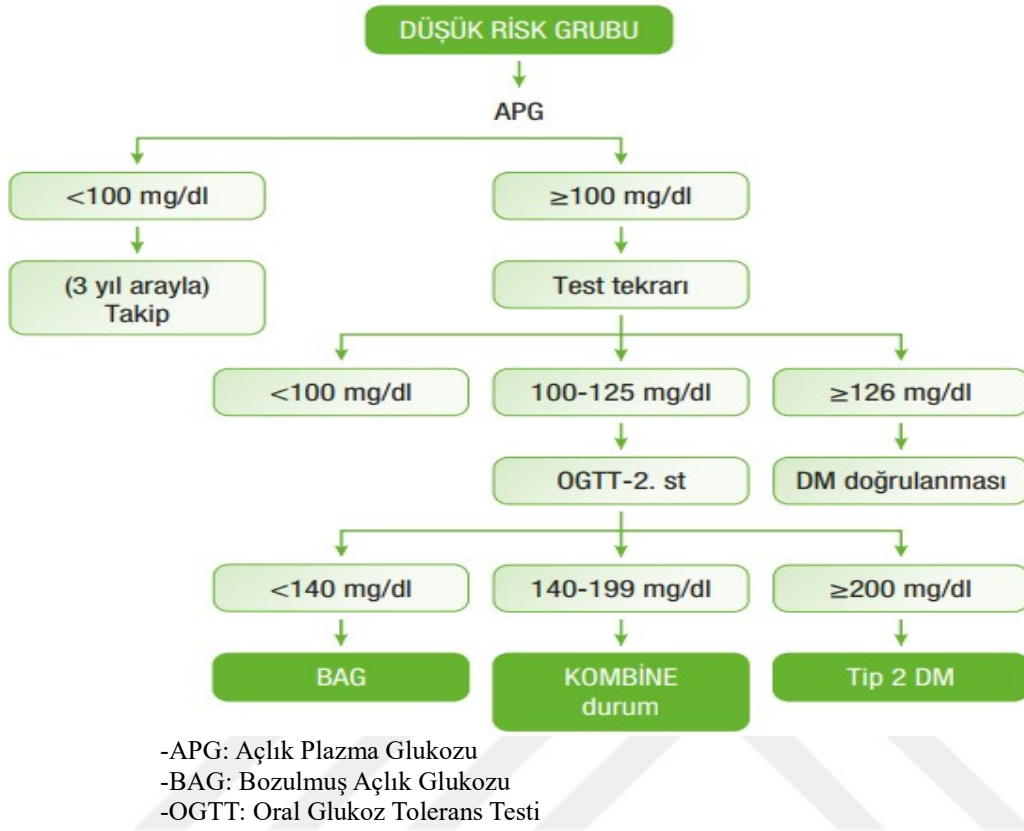
Prediyabet açısından yüksek riskli hastalarda, açlık kan şekeri (AKŞ) ve OGTT sonrası 2. saat tokluk kan şekeri (TKŞ) göre hastalar değerlendirilmektedir. AKŞ 126 mg/dL üzerinde veya 2. saat kan şekeri 200 mg/dL üzerinde ise hastalarda diyabet geliştiği düşünülür. AKŞ, 100 mg/dL altında ve 2. saat TKŞ, 140 mg/dL altında ise normal olarak kabul edilmektedir. AKŞ, 100 - 125 mg/dL ve 2. saat TKŞ ise 140 mg/dL altında BAG olarak değerlendirilirken; AKŞ, 100 mg/dL altında 2. saat TKŞ ise 140 - 199 mg/dL arasında ise BGT olarak değerlendirilmektedir. AKŞ, 100 mg/dL üzerinde ve 2. saat TKŞ, 140 - 199 mg/dL ise kombine durum (BAG ve BGT) söz konusu demektir (Şekil II).

Şekil II. Yüksek riskli grupta prediyabet tanı kriterlerinin kullanımı (51)



Düşük riskli hastalar ise sadece açlık kan şekerine bakılarak değerlendirilmektedir. AKŞ, 100 mg/dL üzerinde ise test tekrar edilir ve sonuç 126 mg/dL üzerinde çıkarsa diyabet olarak kabul edilmektedir. AKŞ, 100 - 125 mg/dL ise OGTT yapılarak 2. saat kan şekerine bakılır. OGTT’de 2. saat TKŞ, 200 mg/dL üzerinde ise diyabet, 140 mg/dL altında ise BAG, 140 - 199 mg/dL arasında ise kombine durum (BAG ve BGT) olarak değerlendirilmektedir. AKŞ, 100 mg/dL altında olan hastalarsa riskli olmaları nedeniyle 3 yıllık periyodlarla takip edilmelidir (Şekil III).

Şekil III. Düşük riskli grupta prediyabet taramaya yaklaşım (51)



2.3. DİYABET

Diyabetes mellitus (DM), kronik yüksek kan şekeri seviyesi ile karakterize metabolik bir bozukluktur. Semptomlar genellikle sık idrara çıkma, çok su içme ve iştah artışı içerir. Diyabet, tedavi edilmezse birçok komplikasyona neden olabilir. Akut komplikasyonlar; non-ketotik hiperglisemik hiperosmolar koma, diyabetik ketoasidoz ve ölümü içermektedir. Kronik komplikasyonlar ise kardiyovasküler hastalık, inme, ayak ülseri, nefropati, dermopati, nöropati ve retinopati bulunmaktadır (58).

Ülkemizde, 1997 - 1998 yılında Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi (TURDEP-1) tarafından 24.788 kişi ile yapılan çalışmada erişkin toplumda diyabet sıklığı %7,2 ve prediyabet sıklığı %6,7 olarak belirlenmiştir (59). 2013 yılında yayınlanmış olan TURDEP-2 çalışmasında, 20 yaş üzerinde 24.499 kişi incelenmiş ve ülkemizde diyabet prevalansı %13,7 ve izole bozulmuş açlık glukozu (BAG) %14,5, izole bozulmuş glukoz toleransı (BGT) %7,9 ve kombine şekilde (BAG ve BGT) prevalansı %8,2 olarak rapor edilmiştir. Bu iki çalışma karşılaştırıldığında diyabet sıklığında %90, obezite sıklığında %44 artış olduğu görülmektedir

(60). Diyabet hastalığı, TURDEP çalışmasında da ortaya konulduğu üzere ülkemiz için en önemli halk sağlığı sorunlarının başında gelmektedir.

Diyabetin birçok farklı tipi bulunmakla birlikte, üç ana fenotipi vardır (58):

- Tip 1 diyabet; pankreasın beta hücrelerinin otoimmün bir yanıttan kaybı nedeniyle yeterli insülin üretememesinden kaynaklanmaktadır. Daha önce "insüline bağımlı diyabetes mellitus" veya "Juvenil diyabet" olarak adlandırılmıştır.

- Tip 2 diyabet; hepatosit, miyosit ve adiposit hücrelerinin insüline yeterli cevap veremediği bir durum olan insülin direnci ile başlamaktadır. Hastalık arttıkça, insülin eksikliği de gelişebilir. Daha önce bu form "insüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus" veya "yetişkin başlangıçlı diyabet" olarak adlandırılmıştır. En sık sebebi, obezite ve sedanter yaşamdır.

- Gestasyonel diyabet; daha önce diyabet öyküsü olmayan hamile kadınlarda, insülin direncine bağlı yüksek glukoz seviyeleri geliştiğinde ortaya çıkmaktadır.

Tip 1 diyabet insülin ile tedavi edilmelidir. Tip 2 diyabetin önlenmesi ve tedavisi, antidiyabetik ilaçların yanısıra sağlıklı beslenme ile düzenli fiziksel egzersiz yapmak ve sigara kullanımından kaçınmak gerekmektedir. Tip 2 diyabet; insülinle, insülin salgılatıcı veya insülin direncini azaltıcı ajanlarla tedavi edilebilmektedir. Komplikasyonların önlenmesinde kan basıncının kontrolü, uygun ayak ve göz bakımının sürdürülmesi önemlidir. Obezite hastalarında, bariatrik cerrahi tip 2 diyabetli seçilmiş hasta grubunda etkili bir yöntemdir. Gestasyonel diyabet ise insülinle tedavi edilir ve genellikle bebeğin doğumundan sonra düzelmektedir (61).

Dünyada 2019 yılı itibarıyla, yetişkin nüfusun %8,8'ini oluşturan yaklaşık 463 milyon insan diyabet hastasıdır. Tip 2 diyabetse, bu vakaların yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır. Oranlar kadınlarda ve erkeklerde benzerdir. Yaşam tarzı eğilimleri, diyabet prevelansının artacağını göstermektedir. Diyabetli bireylerde, erken ölüm riski iki kat artmıştır. Dünya çapında yedinci ölüm nedenidir. Diyabetli hastaların ortalama tıbbi harcamaları, diğer hastalara göre yaklaşık iki veya üç kat daha yüksektir (62).

2.3.1. Diyabet Tanısı ve Yaklaşım

Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi (63)'ne göre diyabet tanısı için şu kriterlerden birinin olması yeterlidir. Bu kriterler; "açlık plazma glukozunun 126 mg/dL veya OGTT'de 2. saat plazma glukozunun 200 mg/dL veya HbA1c'nin %6,5 üzerinde olması ve diyabet

semptomları olan hastada rastlantısal plazma glukozunun 200 mg/dL üzerinde” bulunmasıdır (Tablo II) (63).

Tablo II. Diyabet Tanı Kriterleri (63)

Açlık Plazma Glukozu (APG) ^{1,2}	≥ 126 mg/dl
Rastlantısal Plazma Glukozu ³ + diyabet semptomları	≥ 200 mg/dl
Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)’nde 2.st plazma glukozu ^{4,5}	≥ 200 mg/dl
HbA1c ^{6,7}	≥ %6.5

- (1) Venöz plazmada glukoz oksidaz ölçüm yöntemi, kan glukozu ölçümünde referans yöntem olarak kullanılmalıdır.
- (2) Açlık plazma glukozu doğru ölçümü için en az 8 saat açlık gereklidir.
- (3) Rastlantısal plazma glukozu, açlık tokluk farketmeksizin herhangi bir saatte ölçülebilir.
- (4) OGTT’de 75 gr oral glukoz ile yapılmalıdır.
- (5) Venöz plazma glukoz ölçümüne göre glukoz ölçümü; serumda %5, tam kanda %11, kapillerde %7 civarında daha düşük bulunur.
- (6) HbA1c, tanı testi olarak, uluslararası standardize edilmiş yöntemlerle ölçüm yapıldığında kullanılabilir. Ülkemizde ise henüz HbA1c ölçüm testleri tam olarak standardize edilemediği için tek başına tanı testi olarak kullanımı önerilmemektedir.
- (7) HbA1c testi hemoglobinopati, anemi, C ve E vitamini gibi antioksidan madde kullanımında ve gebelik varlığında tanı testi olarak kullanılamaz.
- (8) Diyabet tanısında kullanılan OGTT ve HbA1c’nin birbirine göre üstünlüğü yoktur.
- (9) Günlük pratikte OGTT yapılan bazı kişilerin açlık ve 2 saatlik glukoz değerleri normal ya da BAG/BGT sınırlarında bulunmasına karşın, birinci saat glukoz değerleri 200 mg/dL üzerinde bulunmaktadır. Bu olguların diyabet riski açısından izlenmesi gereklidir.

Yukarıdaki kriterlerden sadece biri tanı için yeterlidir (63).

2.3.2. Diyabet ve Oksidatif Stres

Diyabette hiperglisemiye bağlı gelişen komplikasyonlarda; reaktif oksijen türleri (ROS), ileri glikasyon son ürünleri, anjiyotensin düzeyleri, inflamatuvar sitokinler, lökosit adezyonu ve protein kinaz C aktivitesinin artması gibi bazı mekanizmalar sorumludur (64). Oksidatif stresin, aşırı ROS üretimine, insülin direncine ve DM’un geç komplikasyonlarına neden olabileceğine yönelik veriler mevcuttur. Klinik çalışmalarda, DM hastalarında antioksidan olarak E vitamini, C vitamini ve glutatyon takviyesinin insülin direncini azalttığı

gösterilmiştir (65).

Reaktif oksijen radikalleri hidrojen peroksit ve süperoksit, enzimatik ve mitokondriyal kaynaklar tarafından hemen hemen tüm hücrelerde üretilmektedir. Bu reaktif oksijen radikalleri membran lipidlerinde, proteinlerde ve DNA'da oksidatif hasara neden olabilmektedir. GSH-Px ise oluşan bu maddelerin zararlı etkilerini sınırlamak için hidrojen peroksidi enzimatik olarak suya indirgeyen hücre içi bir antioksidan enzimdir (64). Diyabette serbest radikallerle, antioksidanların arasındaki dengenin serbest radikaller lehine değişmesiyle DM'nin komplikasyonlarına sebep olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur (66). Diyabetik komplikasyonların gelişmesi ve ilerlemesinde, serbest radikallerin lipidlere, proteinlere ve DNA'ya zarar vermesi sonucu olduğu düşünülmektedir (67). Nefropatisi olmayan kontrolsüz diyabetik hastalarda yapılan bir çalışmada, alyuvar Glutasyon Redüktaz (GR), Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px), Redükte Glutasyon (GSH) düzeylerinin, yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azaldığını göstermektedir (68). Lubos ve ark. (64), diyabette görülen komplikasyonların oksidatif stres düzeyinde artma ve antioksidan savunma mekanizmasında azalmadan kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir.

2.4. HİPOGLİSEMİ

Hipoglisemi genellikle 70 mg/dL'nin altındaki bir plazma glukoz konsantrasyonu ile tanımlanır; bununla birlikte, plazma glukoz konsantrasyonları 55 mg/dL'nin altına düşene kadar belirti ve semptomlar ortaya çıkmayabilir. Whipple triadı 1938'den itibaren hipoglisemiyi tanımlamak için kullanılmaktadır. Whipple triadında, hipoglisemi semptomları olan hastada, düşük kan şekeri tespit edilmeli ve glukoz alımıyla semptomların gerilemesi gerekmektedir (69).

Glukoz, fizyolojik koşullar altında beyin için birincil metabolik yakıttır. Beyine yeterli metabolik fonksiyon için sürekli bir arteriyel glukoz kaynağı gerekir. Bu nedenle, vücutta hipoglisemiye karşı koruyucu mekanizmalar gelişmiştir. Açlık durumlarında, karaciğerde glukoneogenez ve glikojenoliz yoluyla, serum glukoz seviyeleri korunmaktadır. Glukoneogenez, glukozun karbonhidrat olmayan kaynaklardan üretildiği yoldur. Karbonhidrat olmayan kaynaklar; protein, lipitler, piruvat veya laktattan oluşmaktadır. Buna karşılık, glikojenoliz, glikojenin glukoz ürününe parçalanmasıdır. Glikojenolizin çoğu hepatositler ve miyositlerde oluşmaktadır (70).

Hipoglisemi en sık farmakolojik ilaç kullanan diyabetes mellituslu hastalarda

görülmektedir. Bu grupta, tip 1 diyabetli hastalar, tedavi sırasında tip 2 diyabetlilere göre hipoglisemi geçirme olasılığı üç kat fazladır (71).

2.4.1. Epidemiyoloji

Hipoglisemi, özellikle intensif insülin tedavisi alan tip 1 diyabetli hastalarda yaygındır. Şiddetli hipoglisemik olayların, tip 1 diyabette 100 hasta yılı başına 62 ila 320 kez arasında olduğu bildirilmiştir (69). Tip 2 diyabetli hastalar, tip 1 diyabetli hastalara kıyasla nispeten daha az hipoglisemi yaşamaktadırlar. Bu durum kısmen, metformin ve sodyum-glukoz ko-transport-2 inhibitörleri (SGLT-2) gibi hipoglisemiye neden olmayan farmakoterapilere bağlanmaktadır. Tip 2 diyabetli hastalarda hipoglisemi insidansının 100 hasta için yaklaşık 35 olduğu bildirilmektedir (72).

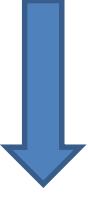
2.4.2. Etiyoloji

Hipoglisemi vakalarının çoğu, meglitinidler, sülfonilüreler veya insülinle tedavi gören diyabetes mellituslu hastalarda görülmektedir. İlaçlar hipogliseminin en yaygın nedenidir. Metformin, glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) reseptör agonistleri, SGLT-2 ve dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitör kullanımı, genellikle hipoglisemiye yol açmaz. Karaciğer fonksiyonları normal olan non-diyabetik hastalar, önleyici karşı düzenleyici mekanizmalar nedeniyle nadiren açlık hipoglisemisi yaşarlar. Diyabetik olmayan bir hastada gerçek hipoglisemi atağı, muhtemelen insülinin gizli kullanımı gibi iyatrojenik nedenlerden kaynaklanmaktadır. Hipogliseminin diğer potansiyel nedenleri kritik hastalık, alkol, kortizol eksikliği veya yetersiz beslenmedir. Alkol vücuttaki glukoneogenezi inhibe etmekte, ancak glikojenolizi etkilememektedir. Bu nedenle hipoglisemi genellikle birkaç gün alkol tüketiminden sonra ve glikojen depoları tükendikten sonra ortaya çıkmaktadır (69). Kritik hastalıklarda, örneğin son dönem karaciğer hastalığı, sepsis, açlık veya böbrek yetmezliği gibi durumlarda, glukoz kullanımı glukoz alımını, glikojenolizi ve/veya glukoneogenezi aşmaktadır. Bu dengesizliğin sonucu hipoglisemi ortaya çıkmaktadır. Hipoglisemi adrenal yetmezlik durumlarında olduğu gibi, karşı düzenleyici hormon eksikliklerinde de ortaya çıkabilir. Pankreas dışı hücre tümörleri, insülin benzeri büyüme faktörü 2'nin (IGF-2) salgılanması yoluyla hipoglisemiye neden olabilir. İnsülinomalar, artan insülin sekresyonu ile ilişkili adacık hücrelerinin hiperfonksiyonel tümörleridir. Hastalarda yemek sonrası yaşamı tehdit eden hipoglisemi olabilir (73).

2.4.3. Patofizyoloji

Vücut, hipoglisemik atakları önlemek için karşı düzenleyici mekanizmalara sahiptir. Bu karşı düzenleyici mekanizmaların tümü, endojen insülin salınımını düzenlemek, hepatik glukoz çıkışını artırmak ve periferik glukoz kullanımını değiştirme işlevi görür. Karşı düzenleyici mekanizmalar arasında, insülin üretiminin düzenlenmesi önemli bir rol oynamaktadır. Düşük serum glukozuna yanıt olarak insülin üretimindeki düşüş, vücudun hipoglisemiye karşı ilk savunma hattıdır. Endojen glukoz üretiminin gerçekleşmesi için, özellikle hepatik glikojenoliz, düşük insülin seviyeleri gereklidir. Plazma glukoz seviyeleri düştükçe, beta hücresi insülin sekresyonu da azalır. Böylece hepatik/renal glukoneogenez ve hepatik glikojenoliz artmaktadır. Glikojenoliz, glikojen depoları tükenene kadar serum glukoz seviyelerini 8 ila 12 saat boyunca korumaktadır. Zamanla, hepatik glukoneogenez, ögliseminin sağlanmasına daha fazla katkıda bulunmaktadır. Düzenleyici mekanizmalar arasında, pankreatik alfa hücresinin glukagon sekresyonu, hipoglisemiye karşı bir sonraki savunma hattıdır. Artan glukagon ile öglisemiye ulaşılamazsa, adrenomedüller epinefrin salgılanmaktadır. Her üç karşı düzenleyici önlem de hipogliseminin akut aşamasında ortaya çıkmaktadır. Bu mekanizmalar hipoglisemiyi düzeltmede başarısız olursa büyüme hormonu ve kortizol gibi diğer karşı düzenleyici önlemler devreye girmektedir (70) (Tablo III).

Tablo III. Hipoglisemiye fizyolojik cevap

Plazma Glukozu	
	< 80 mg/dL İnsülin Sekresyonu ↓
	65 - 70 mg/dL Glukagon ve Epinefrin ↑
	60 - 65 mg/dL Growth hormon salgısı ↑
	<55 - 60 mg/dL Kortizol salgısı ↑

2.4.4. Klinik Bulgular

Hipogliseminin klinik bulguları, nöroglukopenik ve nörojenik olarak sınıflandırılır. Nöroglukopenik belirti ve semptomlar, doğrudan merkezi sinir sisteminin glukoz yoksunluğundan kaynaklanan belirti ve semptomlardır. Bunlar davranış değişiklikleri, bilinç bulanıklığı, yorgunluk, nöbet, koma ve hipoglisemi düzeltilmezse ölümü içermektedir.

Nörojenik belirti ve semptomlar ise adrenerjik (titreme, çarpıntı, anksiyete) veya kolinerjik (açlık, diyaforez, parestezi) olabilir. Nörojenik semptomlar ve bulgular, algılanan hipoglisemiye yanıt olarak sempatoadrenal tutulundan (norepinefrin veya asetilkolin salınımı) kaynaklanmaktadır. Tipik olarak nörojenik ve nöroglukopenik hipoglisemi semptomları, 50 ila 55 mg/dL'nin altında bir glukoz seviyesinde ortaya çıkmakta, ancak bu eşik kişiden kişiye değişmektedir. Kronik hiperglisemi, nöroglukopenik/nörojenik semptomların ortaya çıktığı "eşik noktasını" değiştirir. Bu fenomene "psödohipoglisemi" denir, çünkü serum glukozu hipoglisemik semptomlara rağmen normal aralıkta olabilir (74).

Yemek yeme zamanına göre semptomların başlama zamanlaması, hipoglisemi olan bir hastanın değerlendirilmesinde çok önemlidir. Gıda alımından yaklaşık 4-6 saat sonra, plazma glukoz konsantrasyonları 80-90 mg/dL'dir ve glukoz kullanım ve üretim oranları yaklaşık 2 mg/kg/dk'dır. Glukoz üretimi öncelikle hepatik glikojenolizden (%70-80) yapılır (74).

Açlık hipoglisemisi, genellikle yemekten önce veya gün boyunca, özellikle öğünler kaçırılırsa veya gecikirse öğleden sonra ortaya çıkmaktadır. Postprandiyal hipoglisemi tipik olarak yemek yedikten 2-4 saat sonra, özellikle yemekler yüksek düzeyde basit karbonhidrat içerdiğinde ortaya çıkmaktadır. Postprandiyal semptomlar tipik olarak reaktif nedenlerden kaynaklanır, ancak insülinomalı bazı hastalar da postprandiyal semptomlarla ortaya çıkabilir. Reaktif hipoglisemi, nadiren glukoz seviyelerinin ciddi nöroglukopenik semptomlara neden olacak kadar düşük düzeylere düşmesine neden olmakta; bu nedenle hastada, bilinç kaybı öyküsü varsa, reaktif hipoglisemiden başka bir etyolojiyi düşünmek gereklidir. Reaktif hipogliseminin, insülin direnci olan aşırı kilolu ve obez kişilerde daha yaygın olduğu ve tip 2 diyabetin sık görülen bir öncüsü olabileceği öne sürülmüştür. Reaktif hipoglisemi tanısı için MMTT veya OGTT kullanılır (73).

2.4.5. Yaklaşım

Şüpheli hipogliseminin herhangi bir atağı sırasında, insülin, proinsülin ve C-peptid seviyeleri değerlendirilmelidir. Yüksek insülin seviyeleri varlığında C-peptid seviyeleri düşükse, hastanın eksojen insülin aldığı düşünülür. Vücutta oluşturulan insülinin pro-formu C-peptidine bağlanır. Vücut daha sonra aktif insülin oluşturmak için C-peptidini molekülün pro-formundan ayırır. Yüksek C-peptid seviyeleri ve insülin seviyeleri, sülfonilüreler veya insülin sekretagolarıyla görülebilmektedir, çünkü her iki ajan sınıfı da endojen insülin sekresyonunu

uyarır. Eksojen insülin uygulamasının kullanımı ekarte edildikten sonra, endojen hiperinsülinemi kaynakları dikkate alınmalıdır. İnsülinomadan şüphe duyulursa, uzamış açlık testi ile değerlendirilir. Lokalizasyon genellikle MRI (Manyetik Rezonans Görüntüleme) veya bilgisayarlı tomografi ile yapılır (75).

2.4.6. Tedavi ve Yönetim

Hipoglisemik bir hastanın tanımlanması, koma veya ölüm gibi potansiyel yan etkiler nedeniyle önemlidir. Oral ilaçları alabilen bilinçli hastalar için, kolayca emilebilir karbonhidrat kaynakları (meyve suyu gibi) verilmelidir. Oral ajan alamayan hastalar için, 1 mg intramüsküler (IM) glukagon enjeksiyonu uygulanabilir. Hastanın bilinci açıldığında, sürekli öglisemi elde etmek için hastaya karışık bir karbonhidrat besin kaynağı verilmelidir. Şiddetli semptomatik hipoglisemi halinde, intravenöz dekstroz puşelenir ve ardından sürekli glukoz infüzyonuna hasta öglisemik ve asemptomatik hale gelinceye kadar devam edilmelidir.

Reaktif hipoglisemisi olan hastalarda diyet tedavisi (rafine karbonhidratların kısıtlanması, basit şekerlerden kaçınma, protein ve lifden zengin sık beslenme) ve alfa-glukozidaz inhibitörleri kullanılabilir (74).

Endojen insülin kaynakları ile ilgili olarak, insülinomalarda genellikle cerrahi rezeksiyon yapılmaktadır. Başarı oranı benign adacık hücreli adenomlar için yüksektir fakat malign adacık hücreli tümörler için başarı oranı %50'ye kadar düşebilmektedir.

Tekrarlayan hipoglisemilerde öncelikle hasta eğitimi ve yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir. Yaşam tarzı değişiklikleri etkisiz kalırsa, farmakolojik müdahale değerlendirilmelidir. Hastaların medikal uyarı bileziği takmaları ve semptomların ortaya çıkması durumunda jel, şeker veya tablet gibi bir glukoz kaynağı taşımaları tavsiye edilmektedir. Ayaktan tedavi takiplerinde, kan şekeri günlüklerinin yanı sıra gıda günlüklerinin gözden geçirilmesi, hasta için sorunlu alanların belirlenmesinde yardımcı olabilir.

Glisemik kontrol, tip 2 diyabetli hastalarda HbA1c ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki nedeniyle, tıbbi tedavinin önemli bir yönü olmuştur. 2008 ACCORD çalışmasında, sıkı glisemik kontrolün (hedef hemogloblin A1c olarak tanımlanan %6,0'dan daha az) majör kardiyovasküler olayları önemli ölçüde azaltmadığı, artmış hipoglisemi riski ve mortalite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (75). 2009 VADT çalışması ayrıca, zayıf kontrol edilen diabetes mellitus tip 2 olan 1791 hastada yoğun kan şekeri kontrolünün etkisini

incelemiş, standart tedaviye kıyasla mikroalbuminüriyi iyileştirmesine rağmen, daha sıkı glisemik kontrolün kardiyovasküler sonuçlar üzerinde olumlu bir etkiye yol açmadığı sonucuna ulaşmışlardır (76).

2.4.7. Hipoglisemi ve Oksidatif Stres

İntensif diyabet kontrolü, artan hipoglisemi riskine bağlı olarak, tip 2 diyabette artan mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Hipogliseminin aynı zamanda oksidatif stresi tetiklediği ve diyabet komplikasyonlarının artmasına yol açtığına ilişkin görüşler öne sürülmüştür. Hassan Kahal ve ark. (77) Tip 2 DM'li hastalarda ve kontrol grubunda endotel parametrelerinde, oksidatif stres belirteçlerinde hipoglisemiye bağlı değişiklikleri ölçmüş ve hipogliseminin Tip 2 diyabetli deneklerde inflamatuvar ve oksidatif stres belirteçlerinin anlamlı olarak artmasına neden olduğu, fakat olaydan 24 saat sonra normal düzeylere dönerek kronik oksidatif stres artışına yol açmadığını tespit edilmiştir.

2.5. MİKS MEAL TOLERANS TESTİ

Miks meal tolerans testi (MMTT), bir kişinin protein, karbonhidrat ve yağ içeren "karışık öğün" yemesini veya içmesini içermektedir. Testin amacı, pankreasın (beta hücrelerinin) alınan gıdaya yanıt olarak ne kadar insülin üretebileceğini tespit etmektir (1). MMTT en sık tip 1 diyabetli kişilerde beta hücre rezervinin değerlendirilmesinde kullanılırken, reaktif hipoglisemi tanısında ve ilaç araştırmaları için de kullanılmaktadır. MMTT, beta hücre rezerv fonksiyonunun altın standardı olarak kabul edilmektedir. Fakat zaman alıcı ve invaziv işlem olması nedeniyle nadir kullanılmaktadır. MMTT en sık klinik araştırma denemeleri gibi araştırma ortamlarında bir ölçüm aracı olarak kullanılır (78).

2.5.1. Kullanım Alanları

- *Tip 1 diyabet teşhisi konan hastalarda beta hücre rezervini ölçme
- *Reaktif hipoglisemi tanısında
- *Gastrik bypass ameliyatı geçirmiş ve yemek sonrası sık hipoglisemi atakları geçiren hastalarda
- *Tekrarlayan hipoglisemi atakları olan şüpheli insülinoma şüphesinde.
- *İnsülin pompalarında
- *Glukagon benzeri peptid (GLP-1) agonistleri ve sürekli glukoz monitörleri gibi

belirli tedavi türlerinin etkinliğini değerlendirerek ilaç geliştirmede, MMTT testleri kullanılabilir (77).

2.5.2. MMTT Yapılışı

Testten önce en az sekiz saatlik açlık gerekmektedir. Hastalar testten bir gün önce ağır egzersiz, alkol, kafein ve tütün kullanımını sınırlamalıdır. Çünkü bu faktörler insülin duyarlılığını etkileyebilmektedir. Standart test en az iki saat sürmektedir. Ancak bazı durumlarda (reaktif hipoglisemi şüphesinde) 5 saate kadar uzayabilmektedir.

* Damaryolu açıldıktan sonra hastaya sıvı bir yemek içeceği (karışık öğün katı gıdalarla da hazırlanabilmektedir) içirilmektedir

* İki saat boyunca her 30 dakikada bir kan alınmaktadır (79).

2.5.3. MMTT'nin OGTT'den Farkı

Oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve miks meal tolerans testi (MMMT), klinik metabolik araştırma ve antidiyabetik ilaç geliştirmede yaygın olarak kullanılmaktadır. OGTT ve MMTT, inkretin ekseninin aktivasyonunu içeren bağırsak tarafından verilen insülin salgı uyaranına ve bu uyarıya beta hücrenin tepkisine entegre bir değerlendirme sağlar. Majör inkretin hormonları, bağırsağın L ve K hücreleri tarafından sırasıyla salgılanan glukagon benzeri peptid (GLP-1) ve glukozla bağımlı insülinotropik peptid (GIP)'dir. İncretin etkisi, alfa hücrelerinden azaltılmış glukagon salınımı ile birlikte adacık beta hücrelerinden glukoz ile uyarılmış insülin sekresyonunun arttırılmasını içermektedir. Böylelikle, inkretin eksenini aracılığıyla terapötik ajanlara (DPP-4 inhibitörleri, GLP-1 Agonistleri) verilen yanıt değerlendirilir. Oral glukoz tolerans testi, bozulmuş glukoz intoleransı ve Tip 2 diyabet teşhis etmek için referans yöntemdir. Miks meal tolerans testi ise, insülin sekresyonuna daha kapsamlı bir fizyolojik uyaran sağlamaktadır. Çünkü beta hücreleri glukozla ek olarak bazı aminoasitlere ve yağ asitlerine tepki vermektedir. Bu nedenle reaktif hipoglisemi tanısında ve beta hücre rezervi değerlendirilmesinde OGTT'den daha spesifiktir (79).

OGTT, glukoz toleransının iyi bir göstergesidir ve prediyabet, diyabet teşhisi ve gestasyonel diyabet taraması için açlık kan şekeri ve HbA1c gibi diğer testlerle birlikte kullanılmaktadır. OGTT bozulmuş açlık glukozunu (BAG) ve bozulmuş glukoz intoleransını (BGT) belirlenmesine yardımcı olur. BAG ve BGT, MMTT ile teşhis edilemez, çünkü MMTT standart olmayan bir oral glukoz testidir (5). Oral yemek alımından sonra ortaya çıkan insülin

tepkisi, birçok enterik hormon, aminoasit ve gastrik boşalma süresinden etkilenebilir (80). Bu sebeple MMTT herhangi bir diyabet tipini teşhis etmek için standart kalorili öğün, elementer içerik zorluğu ve bireylerdeki gastrik boşalma süresi değişkenliğinden henüz pratikte kullanılmamaktadır (81).

Rachel E. J. Besser ve ark. (82) adacık hücre transplantasyonundan sonra greft fonksiyonunu değerlendirmek için MMTT ve OGTT yi karşılaştırmıştır. İki testte glukoz ve C-peptid düzeyleri arasında kolerasyon tespit edilmiş ve testler birbirine benzer bulunmuştur.

Shareen Forbes ve ark. (83) Tip 1 diyabet hastalarından adacık hücre transplantasyonu sonrası MMTT ve OGTT karşılaştıran bir kohort çalışması yapmışlardır. Çalışmada, 75 gr OGTT’de 120. dakikada diyabetes mellitus için eşiğe karşılık, MMTT’de 90. dakikaya denk geldiğine ulaşılmıştır.

R. W. Buss ve ark. (84) reaktif hipoglisemi tarifleyen 26 hastada MMTT ve OGTT’yi karşılaştırmış. OGTT sırasında bulunan en düşük glukoz MMTT’den anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (sırasıyla $44,1 \pm 1,5$ ve $77,3 \pm 4,8$ mg/dL; $p < 0.001$). MMTT sırasında insülin düzeyinin, OGTT’den önemli ölçüde daha erken zirveye ulaştığı tespit edilmiştir (sırasıyla $46,7 \pm 7,3$ ve $86,7 \pm 11,7$ dakika; $p < 0.013$). Hastalarda reaktif hipogliseminin, OGTT’ye göre, MMTT ile test edildiğinde daha nadir olduğu sonucuna varmışlardır.

2.6. ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ

Plazma glukozu, gastrointestinal sistemden karbonhidrat alımının, hepatik glukoz çıkışının ve periferik glukoz alımının bir kombinasyonunu yansıtmaktadır. Glukoz tolerans testi, glukozun verildiği ve kandan ne kadar hızlı elimine edildiğini belirlemek için kullanılan bir yöntemdir. OGTT genellikle diyabet, prediyabet, insülin direnci, reaktif hipoglisemi, akromegali tanısında, beta hücre fonksiyonu değerlendirilmesinde ve nadir bazı karbonhidrat metabolizması bozukluklarını tespit etmek için kullanılmaktadır. Testin en sık yapılan formunda, standart bir glukoz dozu ağız yoluyla alınır, kan seviyeleri bir ve iki saat sonra kontrol edilir. OGTT’nin birçok farklı varyasyonu; uygulama yolları, örnekleme aralıkları, glukoz dozları ve kan glukozuna ek olarak ölçülen çeşitli maddelerle farklı amaçlarla yıllar boyunca geliştirilmiştir (85-86).

Testin tarihçesi, karbonhidrat alımının kan şekeri dalgalanmalarına yol açtığını belirleyen ATB Jacobson tarafından 1913 yılında yapılan çalışmasına dayanmaktaydı.

1921'deki ilk gözlemcileri H. Staub'dan sonra Staub-Traugott Fenomeni olarak adlandırılmıştır. Glukozla beslenen normal bir hastanın, ani bir hiperglisemi pikinden sonra hızla normal kan şekeri düzeylerine döneceğini ve sonraki glukoz beslemelerine karşı gelişmiş reaksiyon göreceğini ifade etmiştir. Dünya Sağlık Örgütü ve diyabet dernekleri, 1970' ten itibaren, testte standart bir doz ve süre üzerinde uzlaşma sağlamıştır (87).

Açlık plazma glukozu, oral glukoz tolerans testi ve HbA1c farklı fizyolojik olayları temsil etmekte ve testlerin her biri diyabetli popülasyonun farklı oranlarını belirlemektedir. HbA1c ve AKŞ kesme noktaları ile karşılaştırıldığında, OGTT prediyabet ve diyabetli daha fazla insanı teşhis etmektedir. OGTT, duyarlılığının fazla olması nedeniyle diyabetin önlenmesi için tarama çalışmalarında altın standart olarak kullanılmaktadır (88-89).

Açlık ve iki saatlik plazma glukozu (tokluk kan şekeri), OGTT sırasında iki saatlik plazma glukozu ve HbA1c arasındaki korelasyonlar iyi değildir. Bozulmuş açlık glukozunun (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransının (BGT), yaklaşık yüzde 25'i üç ila beş yıl içinde tip 2 diyabete ilerlediği gösterilmiştir. Bu bireyler OGTT ile taranıp, tespit edilerek diyabet gelişmesi önlenmektedir (90).

OGTT için endikasyonlar şunları içermektedir (90-91);

- * Sınırdaki açlık plazma / rastgele plazma glukoz
- * Gebeliğin 24-28. haftasında gestasyonel diyabetes mellitus taraması, diyabet tanısı bilinmeyen tüm hamile kadınlarda
 - * Gestasyonel diyabetes mellitus öyküsü olan kadınlarda doğum sonrası 6-12 hafta diabetes mellitus taraması
 - * Diyabet açısından riskli toplumlarda bozulmuş glukoz toleransını taramak
 - * 40 yaş ve üstü anne yaşı
 - * Aile öyküsünde diyabet olması (diyabetli birinci derece akraba veya gestasyonel diyabetli bir kız kardeş)
 - * BMI 25-35 kg/m²'den yüksek olması
 - * Makrozomik doğum öyküsü (doğum ağırlığı > 4500 g veya > 90 persentil olan bebek)
 - * İnsülin direnciyle seyreden hastalıklar (Polikistik over sendromu)
 - * Açıklanamayan nöropatisi olan hastalar

2.6.1. Testin Yapılışı

Testten yapılmadan önceki günlerde karbonhidrat alımının kısıtlamaması gereklidir. Test bir hastalık sırasında yapılmamalıdır. Kilosu 42,6 kg'dan daha düşük olan kişilere, yetişkin dozu uygulanmamalıdır. Aksi takdirde aşırı glukoz verilmesi, yanlışlıkla pozitif sonuçlar verebilir. Çocuklar için önerilen glukoz dozu 1.75 g/kg'dır ve maksimum 75 gr'ı geçmemesi gerekir. Günlük ritmi gereği glukoz toleransı öğleden sonra önemli bir azalma gösterir bu nedenle OGTT'nin sabahları yapılması önerilmektedir. Hastanın testlerden 8-12 saat önce aç olması gereklidir. Yüksek dozda antikonvülsanlar, diüretikler, salisilatlar ve oral kontraseptif kullanımı glukoz tolerans testini etkilemektedir (92).

Testin yapılışı;

1. Başlangıç açlık kanı alınır.
2. Hastaya daha sonra 5 dakikada içilmesi için standart bir glukoz çözeltisi verilir.
3. Glukoz ve bazende insülin seviyelerini ölçmek için aralıklarla kan alınır. Testin

amacına göre numunelerin sayısı ve aralıkları değişmektedir. Diyabet taraması için 2 saatlik örneklem tercih edilir. Bazı klinikler, belli protokollere göre 6 saate kadar kan örneklemeye devam edebilmektedir. Renal glukozüri şüphesi varsa, idrar örnekleri kan örnekleriyle eş zamanlı test içinde toplanabilir.

* 75 gr oral doz, WHO tarafından tüm yetişkinlerde kullanılması tavsiye edilir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılan ana dozdur. Doz, çocuklarda ve 42,6 kg altındaki bireylerde kiloya özel ayarlanır. Doz 5 dakika içinde içilmelidir (92-93).

* Gebelikte 50 gr'lık tarama testi, gestasyonel diyabeti taramak için sıklıkla kullanılmaktadır. Günün herhangi bir saatinde açlık ve tokluk gerektirmeden yapılan bir saatlik testte, glukoz düzeyinde yükseklik tespit edilirse, üç saat boyunca 100 gr'lık bir test yapılması gereklidir (93).

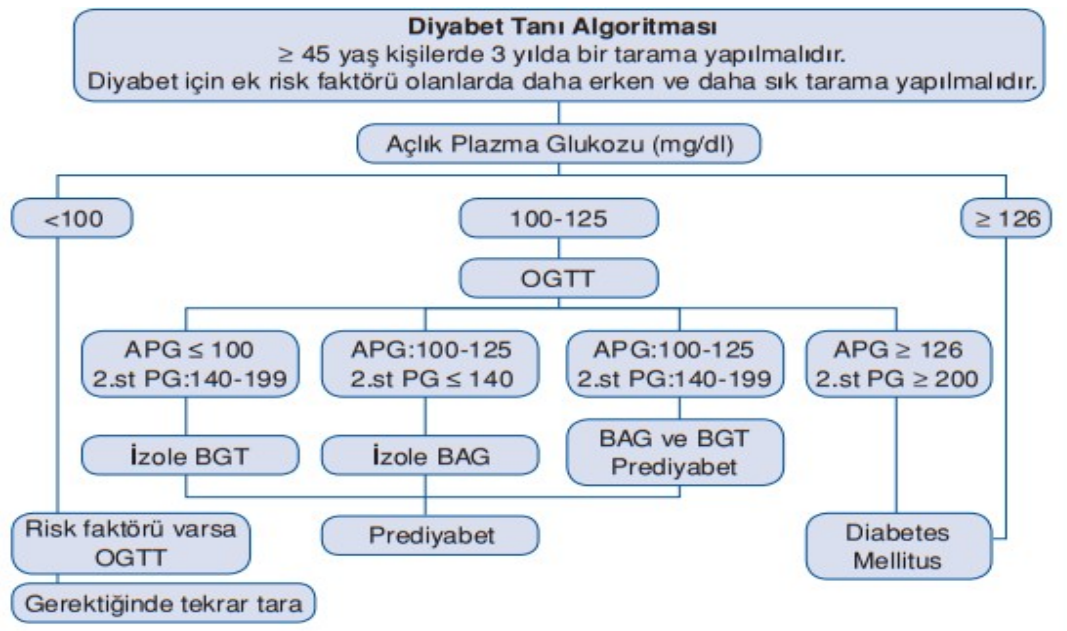
*Türkiyede 50-75-100 gr'lık dekstroz monohidrat (Artımed, gali-dex, ress) içeren preperatlar kullanılmaktadır.

* Birleşik Krallık'taki genel uygulamada, standart glukoz yükü, orijinal karbonatlı tada sahip 394 ml enerji içeceği Lucozade tarafından sağlanmaktadır (88).

2.6.2. Değerlendirme

Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi (63)'ne göre, diyabet taraması amacıyla, 45 yaş ve üzeri bireylere üç yılda bir OGTT ile tarama gereklidir. Diyabet için ek risk faktörü

olanlarda ise daha erken ve sık tarama önerilmektedir. AKŞ, 126 üzeri olan hastalar diyabet olarak kabul edilirken, 100 - 126 mg/dL olan hastaları ise OGTT'ye göre değerlendirmek gerekmektedir. AKŞ, 100 mg/dL olan hastalarda ise risk yüksekse OGTT yapılmalıdır. OGTT sonucunda AKŞ, 100 - 125 mg/dL ve 2. saat KŞ 140 mg/dL altında BAG, AKŞ, 100 mg/dL altında 2. saat KŞ ise 140 - 199 mg/dL arasında ise BGT olarak değerlendirilmektedir. AKŞ, 100 mg/dL üzerinde ve 2. saat KŞ, 140 - 199 mg/dL ise kombine durum (BAG ve BGT) söz konusu demektir. AKŞ, 126 mg/dL üzerinde ve/veya OGTT de 2. saat kan şekeri 200 mg/dL üzerinde ise hastalarda diyabet geliştiği düşünülmektedir (Şekil IV) (63).



Şekil IV. OGTT değerlendirilmesi (62)

* Açlık plazma glukozu (OGTT başlamadan hemen önce ölçülür) 100 mg/dL (5,6 mmol/L)'nin altında olmalıdır. 100 ve 125 mg/dL (5,6 ve 6,9 mmol/L) arasındaki açlık seviyeleri prediyabet (bozulmuş açlık glukozu) ve 126 mg/dL (7,0 mmol/L) üzerinde açlık seviyeleri diyabet tanısını doğrulamaktadır (93).

* 75 gr glukoz alımı olan 2 saatlik bir OGTT için, 140 mg/dL (7,8 mmol/L)'nin altında bir glukoz seviyesi normaldir. (140 mg/dL) 7,8 mmol/L ile 200 mg/dL (11,1 mmol/L) arasındaki kan plazma glukozu "bozulmuş glukoz toleransı"nı gösterir ve 2. saatte 200 mg/dL (11,1 mmol/L) veya üzerindeki seviyeler diyabet tanısını doğrulamaktadır (93).

Gestasyonel diyabet için, Amerikan kadın doğum derneği (ACOG), ilk aşaması 50 gr glukoz dozu olan iki adımlı bir protokol önermektedir. 50 gr'lık OGTT'yi takiben bir saat sonra kan şekeri seviyesi 140 mg/dL (7,8 mmol/L)'den fazla ise, 100 gr glukoz dozu ile test

yapılması önerilmektedir. Gestasyonel diyabet tanısı, 100 gr'lık testte kan şekeri seviyesinin aşağıda belirlenen en az iki aralıkta yüksek olması ile konulmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yukarıda belirtilen tanı kriterleri sadece venöz numuneler için geçerlidir (93).

* Açlık (Glukoz alımından önce) : 95 mg / dL (5,3 mmol / L)

* 1. saat: 180 mg / dL (10,0 mmol / L)

* 2. saat: 155 mg / dL (8,6 mmol / L)

* 3. saat: 140 mg / dL (7,8 mmol / L)

Standart iki saatlik bir OGTT, diyabet gelişimin en erken aşamaları dışında, tüm diyabetes mellitus formlarının tanısında yeterlidir. Reaktif hipoglisemi tanısı ve hipotalamik obezitenin alt tiplerini tanımlamak için daha uzun süreli testler kullanılmaktadır. Testte insülin direncini veya eksikliğini tespit etmek için insülin seviyeleri de ölçülebilmektedir.

OGTT, reaktif hipoglisemi teşhisinde yeterli olmamaktadır, çünkü glukoz düzeylerinin normal olması tanıyı ekarte etmemektedir. Bazı hastalarda hipoglisemi görülmesi geç saatlere kadar uzayabilir ve bu süre boyunca hastalarda herhangi bir semptom görülmeyebilir. Bu yüzden MMTT 5 saate kadar uzatılma özelliği ile reaktif hipoglisemi tanısında OGTT'den daha duyarlıdır (94).

2.6.3. OGTT sınırlamaları

OGTT, periferik dokulardaki insülin direnci ile pankreas beta hücrelerinin insülin üretme kapasitesinin azalması arasında ayırım yapmamaktadır. OGTT, insülin direncini ölçmek için insülin tolerans testinden ve hiperinsülinemik-öglisemik kelepçe tekniğinden daha az duyarlıdır, fakat bu testlerin uygulanması teknik açıdan zordur. Bu nedenle iki test de klinik pratikte uygulanmamakta, sadece epidemiyolojik araştırmalarda kullanılmaktadır. HOMA-IR (insülin direncinde homeostatik model değerlendirmesi), normal bireylerde insülin direncini ölçülmesinde kullanılır. Ancak diyabetik hastalarda hatalı sonuçlar vermesi nedeniyle önerilmemektedir (95).

2.6.4. OGTT ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres, diyabet patofizyolojisinde ve geç komplikasyonlarının gelişimde ciddi bir rol oynamaktadır. Serbest radikaller, bir veya daha fazla paylaşılmamış elektronları olmaları nedeniyle çok reaktiftir ve dış enerji seviyelerini doldurmak için diğer atomlardan

veya moleküllerden elektronları yakalama eğilimindedirler (96). Diyabetes mellitusta oksidatif stres, başlıca hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksit radikali ($HO^\cdot$) ve süperoksit ($O_2^\cdot$) radikali olmak üzere reaktif oksijen türlerinin (ROS) yüksek seviyelere ulaşması, antioksidan savunma sistemlerininse yetersizliğinden dolayı ortaya çıkabilmektedir (97). ROS üretimindeki artış, hiperglisemik koşullar altında glukozun protein glukozilasyonu ve/veya otooksidasyonu ile ilgilidir. Serbest radikallerin nötralizasyonunun yetersizliğinin nedeni, enzimatik ve enzimatik olmayan radikal temizleyicilerin (antioksidanlar) yetersizliği ile ilgilidir (98). Glukozun oksidasyonu, enzimatik olmayan protein glikasyonu ve diyabetes mellitusta glukozile proteinlerin oksidatif bozulması, aşırı miktarlarda serbest radikallerin oluşumuna yol açmaktadır. Genel olarak yüksek miktarlarda oluşan serbest radikaller, antioksidan savunma mekanizmalarının etkinliğinde azalma ile eşzamanlı olarak, mitokondriye ve enzimlere zarar verir ve insülin direncinde artışa, lipid peroksidasyonuna neden olmaktadır. Bu nedenle, oksidatif stres diyabetik komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (99). Ek olarak, diyabetes mellitusta yüksek glukoz seviyeleri, poliol yolağıyla sorbitol üretmektedirler. Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH), oksitlenmiş glutasyonu indirgenmiş bir forma dönüştürmek ve nitrik oksit (NO) üretimi için gereklidir. Poliol yolağıyla NADPH, bu yoldaki glukoz redüktaz enzim aktivitesi için kullanıldığında, diyabette hücre içindeki NADPH tüketilecektir. Bu sebeple, sorbitol yolu aktifleşmesi ve sonuç olarak NADPH'nin azalması, antioksidan kapasitenin sınırlandırılmasına sebep olacaktır (99-100).

2.7. OKSİDATİF STRES

Serbest radikal, eşleşmemiş elektron içeren atom veya moleküller olarak tanımlanmaktadır. Mn^{+2} , Fe^{+3} , Cu^{+2} , ve Mo^{+5} gibi metaller de ortaklanmamış elektronlara sahip olmalarına rağmen serbest radikal olarak kabul edilmezler, fakat bu metaller serbest radikal oluşumunda ciddi rol oynamaktadırlar. Serbest radikaller, elektriksel olarak pozitif yüklü (katyon), negatif yüklü (anyon) ve nötr olabilirler (101). Serbest radikalde bulunan eşleşmemiş elektron, herhangi bir kimyasal bağ içinde başka bir elektronla paylaşılmadığından, diğer atomlara entegre olana kadar veya diğer atomlardan elektron alıncaya kadar aşırı reaktiftirler. Reaktif maddeler, başka atom veya moleküllerle elektron transportuna girerek onları da kararsız hale getirmektedirler (102).

Serbest radikaller, yüksek biyolojik aktiviteleri nedeniyle yaşam süreleri çok kısa

olmasına karşın, vücuda ciddi hasar verirler. Serbest radikallerin oluşumu ile eliminasyonu arasında denge olduğu sürece, vücut etkilenmemektedir. Bu denge oksidasyon lehine bozulduğunda, vücut oksidatif stresle karşılaşmaktadır. Böylelikle, hücresel düzeyde metabolizma sistemi bozulmakta, akciğer, beyin, kalp, böbrek, karaciğer, mide gibi hayati önemi olan organlarda yıkıcı bir doku hasarı meydana gelmektedir (103). Serbest radikaller oluştuğu kaynağa göre endojen ve ekzojen olmak üzere iki gruba ayrılabilir.

2.7.1. Endojen Serbest Radikal Oluşum Kaynakları

Vücutta, birçok fizyolojik hadisede az miktarda reaktif oksijen türleri ve serbest radikaller oluşmaktadır. Bu radikaller sinyal iletimi ve antimikrobiyal savunma gibi görevlerde rol oynadıktan sonra, vücudun antioksidan savunma sistemleriyle elimine edilirler. Endojen kaynaklı serbest radikallerin oluştuğu en önemli yerlerden birisi mitokondriyal elektron transport zinciridir (104). Diğer serbest radikaller, çekirdek membranında ve endoplazmik retikulum membrana bağlı sitokromların oksidasyonundan kaynaklanmaktadır. Elektron transport sistemlerinde sadece oksijen türevi radikaller meydana gelirken, ksenobiyotiklerin metabolizması sırasında aşırı toksik özelliğe sahip karbon türevi radikaller de oluşmaktadır. Çekirdek membranı kaynaklı serbest radikaller, direk Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) hasarına sebep olabilirler. Peroksizomlar, hücre içi önemli hidrojen peroksit kaynağıdır. Fakat bu organelde katalaz aktivitesi çok yüksek olduğundan sitozole geçen Hidrojen Peroksit (H_2O_2) miktarı bilinmemektedir (105).

2.7.2. Ekzojen Serbest Radikal Oluşum Kaynaklar

Petrokimya ürünleri, stres, sigara, pestisitler, çözücüler, alkol, ilaçlar, güneş ışınları, X-ışınları serbest radikal oluşumunun ekzojen kaynakları arasında en önemlileridir. Ağır egzersiz de oksijen kullanımındaki artışa sekonder serbest radikal oluşumunu artırmaktadır (106).

Organik ve kimyasal maddelerin yanması ile açığa çıkan bazı maddeler, serbest radikallerin olası kaynakları olduğu değerlendirilmektedir. Sigara dumanı, akciğerlere temas eden başlıca yanmış organik maddedir. Sigara dumanı gaz fazının, invitro olarak poliansatüre yağ asitlerinin (PUFA) otooksidasyonunu tetiklediği gösterilmiştir (101).

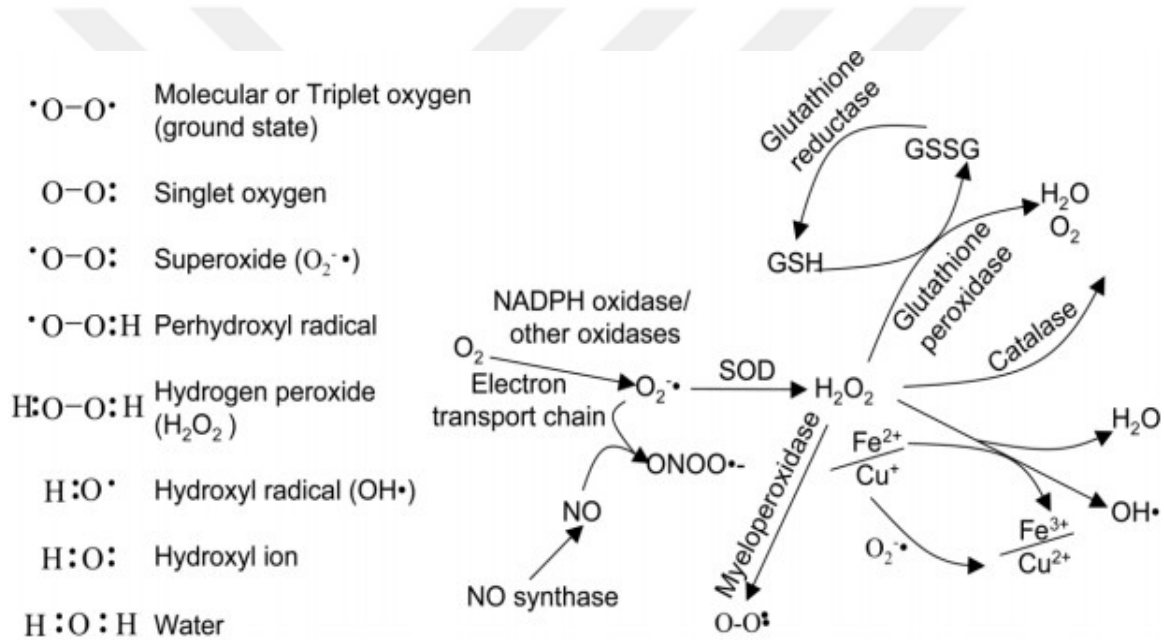
Sigara dumanındaki azot dioksitin (NO_2) ilk formu nitrik oksit, hemoglobinin demiri ile hızlı bir reaksiyon gösterir. Bunun sonucunda eritrositlerde artan methemoglobin

düzeyi, eritrositlerde oksidasyona ciddi bir eğilim oluşturur (107).

2.7.3. Serbest Oksijen Radikalleri ve Reaktif Oksijen Türleri (ROS)

Başlıca serbest oksijen radikalleri; süperoksit radikali, singlet oksijen radikali, hidrojen peroksit, peroksil radikali, alkoksil radikali, semikinon, hidroksil radikali ve hipoklorik asittir. Bu radikaller oksijenli solunum metabolizması esnasında oluşmaktadır, yarılanma ömürleri ise birkaç mili saniye ile saatler arasında değişmektedir (109).

Moleküler oksijenin vücutta toksik bir etkisi yoktur. Moleküler oksijen, aerobik hücre metabolizmasında, serbest oksijen radikallerine dönüşmektedir. Enzim reaksiyonlarıyla da ROS meydana gelmektedir (110) (Şekil V).



Şekil V. Serbest oksijen radikallerin oluşumu ve enzimatik detoksifikasyonu (106)

Reaktif oksijen türleri radikal ve radikal olmayan şeklinde iki gruba ayrılmaktadır (Tablo IV).

Tablo III. Reaktif oksijen türleri (111)

Radikal oksijen türleri	Radikal olmayan oksijen türleri
Süperoksit radikali	Hidrojen peroksit
Hidroksil radikali	Peroksinitrit
Peroksil radikali	Lipit hidroperoksit
Alkoksil radikali	Hipohalöz asit
Semikinon	Ozon

Hemoproteinine bağılı radikal	Azot dioksit
Organik hidroperoksit	Hipokloröz asit
Hidroklorit	Singlet oksijen
Nitrik oksit	N-halojenli aminle

2.7.3.1. Süperoksit Radikalleri (O_2^-)

Tüm aerobik hücrelerde, oksijenin bir elektron alarak indirgenmesiyle süperoksit radikal anyonu (O_2^-) oluşmaktadır. Süperoksit, nitrik oksitle reaksiyona girerek peroksinitriti ($ONOO^-$) oluşturur. Bu radikale hidroksil radikali (HO^-), nitronyum iyonu (NO^{+2}), azot dioksit (NO_2) gibi toksik ürünlere dönüşebilmektedir (112).

Süperoksit radikali mitokondriyal metabolizda esnasında oluşmaktadır. Mitokondrilerde, oksijenin %2'si süperoksite dönüşmektedir. Oksijen mitokondride indirgenmesiyle primer ürün olarak su oluşur. Süperoksit anyonu ve hidroksil radikali, diğer moleküllerin elektronlarını çekerek enerji ihtiyaçlarını karşılarlar. Bunlar oksitleyici ve redükleyici anyonlar olarak tanımlanmaktadır (113). Süperoksit düşük pH'da protonlanarak perhidroksili (HO_2^-) meydana getirir. Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi aracılığı ile perhidroksil radikali ve süperoksit etkileştiğinde, birisi okside olurken diğeryse indirgenir. Bu dismutasyon reaksiyonu sonucunda O_2 ve H_2O_2 oluşmaktadır (114).

Fagositik hücreler (makrofajlar, nötrofiller, monositler, eozinofiller) enfeksiyonlara karşı hücrel cevabı stimüle eden ve bazı biyolojik hedeflerin tahrip edilmesini sağlayan hücrelerdir. Nötrofillerde süperoksit radikali, nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz enzimiyle oluşturulur. Fagositin uyarılmasıyla NADPH oksidaz enzimi aktifleşir, redükte piridin nükleotidlerinden iki elektron iki molekül oksijene transfer edilerek iki molekül O_2 meydana gelir (115).

2.7.3.2. Hidroksil Radikalleri (HO^-)

Biyolojik sistemlerde bulunan en güçlü serbest radikal hidroksildir. Hidroksil radikali, hücre çekirdeğindeki membran bariyerleri kolayca geçerek mutajenik olarak DNA'yı etkilemektedir. Bu nedenle in vivo oluşan bir HO^- radikali olduğu yerde büyük tahribat oluşturarak hemen her moleküle saldırmakta ve radikal olmayan biyolojik moleküllerle zincirleme reaksiyonları tetiklemektedir (116).

Suyun, yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalmasıyla hidroksil

radikali meydana gelmektedir. Bir hidroksil radikali, yüzlerce yağ asidini ve yan zincirini lipid hidroperoksida çevirebilir. Oluşan hidroperoksitler birikerek membran bütünlüğünü tahrip ederek hücrenin kollabe olmasına sebep olur. Ayrıca oluşan hidroperoksitlerden son ürün olarak oldukça toksik ve reaktif olan aldehytler de oluşabilmektedir (117).

Bunların en önemlilerden biri de Malondialdehit (MDA)'dır. Organik ve inorganik bileşiklerde, hidroksil radikali elektron transfer tepkimeleri oluşturmaktadır. Hidroksil meydana gelebilmesi için O_2^- ve H_2O_2 gereklidir. Bu maddeler ise SOD veya Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) enzim sistemiyle uzaklaştırılır. Bu sebeple fizyolojik şartlarda fazla miktarda hidroksil oluşamaz. SOD ve GSH-Px, intrasellüler major antioksidanlardır (118).

2.7.3.3. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Bir oksijen molekülü, diğer bir oksijen molekülünden iki tane elektron alırsa peroksit oluşur. Bu peroksit molekülü ise iki adet hidrojen molekülü ile etkileşirse H_2O_2 oluşur. Hidrojen peroksit, hücre ve organellerin membranlarından sitozole geçebilen uzun yarı ömürlü bir oksidan moleküldür. Süperoksitle ve Fe^{+2} ile reaksiyona girerek hidroksil radikali meydana getirir (119).

2.7.4. Serbest Radikallerin Etkileri

Vücutta serbest radikaller ile antioksidan savunma mekanizmaları arasında bir denge mevcuttur. Bu homeostasis oksidanlar lehine bozulduğunda, serbest radikaller protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi biyomoleküller ile etkileşerek hücrelerde yapısal ve metabolik değişikliklere neden olur (120).

2.7.5. Membran Lipitleri Üzerine Etkileri

Lipitler, biyomoleküller içerisinde serbest radikal atağından en kolay etkilenenler olmaktadır. Serbest radikal ataklarında ve peroksidasyonda için hücre membranı, organelleri potansiyel bir hedeftir. Biyolojik membranlar, çoklu doymamış yağ asitleri ile amfipatik lipitlerinin ve zar proteinlerinin birleşmesinden oluşmaktadır. Lipit peroksidasyonu, oksijen radikalleri tarafından başlatılan ve hücre membranındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) oksidasyonunuyla devam eden bir otokatalitik zincir reaksiyonu olup, sonucunda hidrokarbon radikalleri, lipit peroksitleri, aldehit türevleri oluşmaktadır. Lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan hücre zarı hasarı geri dönüşümsüzdür (121).

Lipit peroksil radikalleri, hem membran yapısındaki diğer çoklu doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girerek yeni karbon merkezli radikaller oluştururken, hem de açığa çıkan hidrojen parçacıklarıyla birleşerek lipit hidroperoksitlerine dönüşmektedirler. Böylelikle reaksiyon otomatik şekilde katalizlenerek devam etmektedir (119).

Lipid peroksidasyonu, toplayıcı antioksidan reaksiyonlarla sonlandırılır veya otokatalitik tepkimelerle yayılmaya devam eder. Lipid hidroperoksitlerinin hücre zarında birikimi sonucu, membran fonksiyonları bozulurak hücre kolloba olur. Lipid peroksidasyonla ortaya çıkan çeşitli aldehitlerden en iyi bilinenleri MDA ve 4-hidroksinonenaldır. MDA ölçümü ile lipid peroksidasyonu değerlendirilebilmektedir. Bu bileşiklerin bir kısmı hücrenel olarak metabolize olur bir kısmı ise etkili oldukları bölgeden diffüze olup hasarı hücrenin diğer bölgelerine yayarlar. Lipid radikallerinin hidrofobik yapıda olması nedeniyle reaksiyonların çoğu membrana bağlı lipofilik moleküllerde meydana gelmektedir. Aldehitler ve peroksil radikalleri, membran komponentlerinin polimerizasyonuna ve çapraz bağlanmasına neden olmaktadır. Membran reseptörlerini ve membrana bağlı enzimlerin yapısını bozarak, membran proteinlerinde de ciddi zararlar meydana getirebilmektedirler. Plazma lipoproteinleri ve özellikle düşük dansiteli lipoproteinler de oksidasyona uğrayabilir ve okside olan lipoproteinler hücre fonksiyonlarının bozulmasına öncülük edebilirler (123).

Araşidonik asit metabolizmasıyla lipitlerden, serbest radikal üretimine “enzimatik lipid peroksidasyonu”, diğer radikallerle oluşan lipid peroksidasyonuna ise “enzimatik olmayan lipid peroksidasyonu” denir (120).

2.7.6. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri

Serbest radikallerin proteinler üzerindeki etkisi proteinlerin yapısındaki aminoasit içeriğine göre değişmektedir. Proteinlerin yapısındaki sülfhidril veya amino grupları ile serbest radikallerin reaksiyonuyla proteinlerde oluşan yapısal değişiklikler üçe ayrılmaktadır. 1) Protein agregasyonu veya çapraz bağlanması, 2) Protein fragmentasyonu, 3) Amino grup asitlerin modifikasyonudur (124).

Aromatik aminoasitler (triptofan, fenilalanin, tirozin) doymamış yapılardan dolayı oksidatif ataklara karşı çok hassastırlar. Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesinde değişikliğe ve proteolize hassasiyete neden olabilmektedir (124).

Serbest radikaller; membran, enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilmektedir (125). Benzer şekilde serbest radikaller

albümin ve immün globülin G (IgG) gibi disülfid bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapılarını bozmaktadır. Oksihemoglobinin, O_2^- veya H_2O_2 ile reaksiyonu, methemoglobin oluşumuna sebep olmakta sonuçta serbest radikaller “ hem ” proteinlerinin yapısı bozmaktadır (126).

2.7.7. Nükleik Asitler ve DNA Üzerine Etkileri

İyonize radyasyon sebebiyle hücre apoptozunun temel patogenezi, nükleik asitlerin reaktif oksijen türleri ile reaksiyonudur. Reaktif oksijen türleri nükleik asit baz modifikasyonuna ve DNA çift sarmalının ayrılmasına sebep olabilmektedir. Sonuçta kromozal mutasyonlar ve sitotoksisite oluşmaktadır (127).

DNA'ya bağlı metal iyonları ile H_2O_2 'in DNA üzerinde reaksiyonuyla oluşan HO^- radikalleri, HO^- radikal temizleyicileri tarafından uzaklaştırılamamaktadır. Ayrıca, HO^- radikal temizleyicilerinin oluşturduğu radikaller de DNA'ya hasar verebilmektedir (128).

DNA'da oksidatif hasarla ilk olarak dal kırıkları oluşur. DNA onarımı sırasında nükleaz aktivitesi ile de dal kırıkları oluşabileceğinden her zaman oksidatif DNA hasarını göstermemektedir. Tek dal kırıklarında, diğer daldaki bilgi doğru okunarak onarılabildiğinden çift dal kırıkları daha önemlidir (129).

2.7.8. Karbonhidratlar Üzerine Etkileri

Glukoz otooksidasyonu, taşıyıcı metallerin katalizlediği reaksiyonlar sonucunda glukozun kısmen radikal olan anyonları oluşturması ile meydana gelir. Bu radikaller, daha sonra oksijeni indirgeyerek O_2^- anyonunu oluştururlar. Böylelikle diğer ROS'ların oluşumu tetiklenir. Proteinlerin glikolizasyonu, glukozun proteinlerin amino grubuna bağlanmasıyla başlar. Ardından bir dizi kimyasal değişim geçirerek, daha kararlı bir yapı olan protein-glukoz bileşimine dönüşmektedir. Biyokimyasal reaksiyonlar sonucunda oluşan glikolize proteinler ise, Cu ve Fe varlığında, oksijene elektron vererek ROS'ların oluşmasına neden olmaktadır (128).

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucunda H_2O_2 , peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelir. Okzoaldehitler DNA, RNA, proteinlere bağlanabilme ve aralarında çapraz bağlar oluşturabilmesinden dolayı çeşitli hastalıkların patogenezinde önemli rol oynamaktadırlar (121).

2.7.9. Antioksidan Savunma

Vücutta bulunan protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu engelleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar, gerçekleşen bu olaya ise antioksidan savunma denir (130).

Oksidanlara karşı mücadelede ilk olarak yapılması gereken oksidanların vücuttaki düzeylerini arttıran faktörler belirlenmeli ve bunlardan uzak durulmalıdır. İkinci olarak, ROS'larla tetiklenen biyokimyasal reaksiyonları bir ya da birkaç basamağında durdurmaaktır. Üçüncü olaraksa, oluşan mediyatörlerle aktive olan inflamatuvar hücrelerin lezyona adezyonunu ve orada aşırı birikimini önlemektir (130).

Antioksidanlar, endojen ve eksojen olmak üzere iki grup altında toplanabilir (Tablo V). Endojen ve eksojen antioksidanlar, oksidan/antioksidan dengesini sağlamak için serbest radikallerden vücudu korumakta ve serbest radikalleri etkisizleştirmek için kullanılmaktadırlar (131).

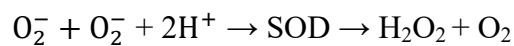
Tablo V. Antioksidanların sınıflandırılması (131-132)

ENDOJEN ANTİOKSİDANLAR		
ENZİMATİK ANTİOKSİDANLAR	NONENZİMATİK ANTİOKSİDANLAR	
Süperoksit dismutaz (SOD)	Glutasyon	Koenzim Q 10
Katalaz (CAT)	Melatonin	Selenyum
Glutasyon peroksidaz (GPx)	Ürik asit	α -lipoik asit
Glutasyon redüktaz (GR)	Bilirubin	Transferrin
	Albümin	Seruloplazmin
EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR		
VİTAMİN EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR	İLAÇ OLARAK KULLANILAN EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR	
α -Tokoferol (Vitamin E)	Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten)	
β -karoten (Vitamin A)	NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar)	
Askorbik asit (Vitamin C)	Rekombinant süperoksit dismutaz	
Folik asit (Vitamin B9)	Trolox-C (vitamin E analogu)	
	Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GPx aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein)	
	Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin)	
	Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferoksamin)	
	Nötrofil adezyon inhibitörleri	
	Sitokinler (TNF ve IL-1)	
	Barbitüratlar	
	Demir şelatörleri	

2.7.9.1. Enzimatik Antioksidanlar

2.7.9.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

SOD, süperoksit anyonunun hidrojen perokside dismutasyonunu katalizler. SOD, glutasyon peroksidaz ve katalaz oksijen radikalleriyle oluşan hasara karşı başlıca enzimatik savunma mekanizmalarıdır (133).



2.7.9.1.2. Glutasyon Peroksidaz (GSH-PX)

Glutasyon peroksidaz enzimi H_2O_2 'lerin indirgenmesinden sorumlu bir enzimdir. Glutasyon peroksidaz enzimi bu reaksiyon esnasında redükte glutasyonu (GSH) elektron alıcısı olarak kullanır ve sonuçta okside glutasyon (GSSG) oluşur. GSSG ise NADPH bağımlı glutasyon redüktaz enzimi tarafından tekrar deokside edilmektedir. Hemoglobinin ve membran lipidlerinin peroksitlerle oluşan oksidasyonuna, GSH-PX'in katalizlediği reaksiyonla karşı koyulmaktadır (134).

2.7.9.1.3. Katalaz

Hidrojen peroksiti suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırmaktadır (135).



2.7.9.1.4. Glutation-S-Transferaz (GST)

GST'lar; üçü sitozolik biri mikrozomal olmak üzere dört ana gruba ayrılmaktadırlar. Başta araşidonik asid ve lineolat hidroperoksidleri olmak üzere lipid peroksidlerine karşı GST'lar selenyumdan bağımsız GSH peroksidaz aktivitesi göstererek bir savunma mekanizması oluşturmaktadırlar. Bu enzimler katalitik ve katalitik olmayan çok sayıda fonksiyona sahiptirler. Katalitik olarak yabancı maddeleri glutatyondaki (GSH) sisteine ait sülfidril (SH) grubu ile bağlayarak onların elektrofilik bölgelerini nötralize ederler ve ürünün daha fazla suda çözünür hale gelmesini sağlamaktadırlar. Böylece vücuttan uzaklaştırılabilir veya daha ileri yapılara metabolize olurlar. Bu yol, GST'ların kanserojen, mutajen ve diğer zararlı kimyasalların hücre içi detoksifikasyonunda rolleri olduğunu göstermektedir (136).

2.7.9.1.5. Myeloperoksidaz (MPO)

Myeloperoksidaz (MPO), nötrofillerin granüllerinde bulunan bir enzim olup, fagosit edilmiş bakterilerin öldürülmesinde rol oynamaktadır. MPO, H_2O_2 ile birlikte; iyodit, bromit, klorit ve tiyosiyonat iyonlarıyla beraber bulunduğu antibakteriyel etki göstermektedir (137).

2.7.9.1.6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Aerobik solunum zincirinde son basamakta görevli sitokrom oksidaz enzimi, süperoksiti detoksifiye etmektedir (138).

2.7.9.1.7. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

2.7.9.1.7.1. C Vitamini (Askorbik Asit)

C vitamini, lipid peroksidasyonunu başlatan radikalleri antagonize ederek lipidleri oksidasyona karşı korumaktadır. C vitamini, antiproteazların oksidan maddelerle inaktive olmasını önler. E vitamininin rejenerasyonunda görev alarak tokoferoksil radikalının alfa tokoferole indirgenmesini sağlar. Böylelikle E vitamini ile birlikte düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunu etkin bir şekilde engeller. C vitamininin, fagositozda kemotaktik cevabı artırdığı tespit edilmiş, oksidatif patlama sırasında çevreye yayılan reaktif bakterisidal moleküllerin zarar verici etkilerini önlediği izlenmiştir (134). Antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını önlemektedir (138).

2.7.9.1.7.2. β -Karoten

β -karoten yağda çözünen ve zincir kırıcı bir antioksidandır. Serbest radikalleri biyolojik hedeflerle etkileşime girmeden önce antagonize edebilir ve zincir kırma özelliğiyle de peroksit radikalleri oluşumunu engellemektedir (139).

2.7.9.1.7.3. E Vitamini (Alfa Tokoferol)

Alfa tokoferol yağda çözünen, zincir kırıcı bir antioksidandır. En önemli görevi membran lipidlerindeki yağ asitlerini, serbest oksijen radikallerinin ataklarına karşı korumaktır (140).

2.7.9.1.7.4. Transferin ve Laktoferrin

Transferin ve laktoferrin, demiri bağlayarak lipid peroksidasyonunu durdurmakta veya yavaşlatmaktadır (141).

2.7.9.1.7.5. Seruloplazmin

Seruloplazmin, demir ve bakır bağımlı lipid peroksidasyonunu engeller (140).

2.7.9.1.7.6. Albümin

Albümin bakır ve demiri bağlamaktadır. Albumin yüzeyinde oluşacak olan HO⁻ radikali de albumin tarafından temizlenir (141).

2.7.9.1.7.7. Diğerleri

Polifenoller, Ürik asit, Melatonin, Bilirubin, Glutation, Yüksek Dansiteli Lipoprotein, Ferritin, Mannitol, Ubikinon (Koenzim Q), Allopurinol/Oksipurinol, Sistein/Asetilsistein, Haptoglobin, Adenozin, Hemopeksin, Lipoik asit, Histidin ve Selenyumdur.

2.7.10. Total Oksidan Status (TOS)

Oksidatif stres; vücudumuzda mevcut oksidatif-antioksidatif dengenin oksidanlar lehine bozulmasıyla meydana gelen patolojik bir durumdur. Bu durum, aşırı reaktif oksijen ve/veya nitrojen türlerinin üretimi sonucu veya antioksidan seviyelerinde azalma sonucu meydana gelmektedir (105). Total oksidan kapasite (TOK) ölçüm tekniğinde, serumdaki oksidanlar; ferröz iyon o-dianisidin'i, ferrik iyonlara okside eder. Bu iyonların asidik ortamda kromojen ile oluşturduğu renk dansitesi spektrofotometrik olarak 530 nm'de belirlenir ve total oksidan miktar bulunur. TOS değerleri hidrojen peroksitle kalibre edilerek $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/L}$ cinsinden ifade edilir. TOS/TOK ölçümü, oksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgi vermektedir. Oksidanların tek tek ölçülmesi; pahalı, zaman alıcı ve karmaşık teknikler gerektirmektedir. Bu nedenle total oksidan kapasitenin ölçümü giderek daha çok kabul görmektedir (142).

2.7.11. Total Antioksidan Status (TAS)

Total antioksidan kapasiteyi (TAK) gösterir. Vücutta, endojen ve eksojen serbest radikallerinin oluşturduğu oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine mevcuttur (143).

Vücutta oluşan oksidan durumların tamponize edilmesinde plazma çok önemli bir

rol oynamaktadır. Plazma, antioksidanların tüm vücuda dağıtılmasını sağlamaktadır (131). Plazmada antioksidanlar etkileşim içindedir. Bu etkileşim nedeniyle bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir antioksidan etki meydana gelmektedir. Bu sinerjik etkiye; glutatyonun askorbat ile askorbatın da tokoferolü yeniden aktifleştirmesi örnek olarak verilebilir. Total antioksidan seviyesinin ölçümü, antioksidanların ayrı ayrı seviyelerinin ölçümünden daha doğru bilgiler vermektedir (105).

2.7.12. Oksidatif Stres İndeksi (OSI)

TOS düzeylerinin TAS düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilir. OSI hesaplanırken; TAS testinin birimindeki mmol değeri, TOS testindeki gibi µmol birimine çevrilir. Sonuçlar “arbitrary unit” (AU) olarak ifade edilerek ve aşağıdaki formüle göre hesaplanır (144).

$$OSI = (TOS, \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equiv./L}) / (TAS, \mu\text{mol Trolox equiv./L})$$

2.7.13. Prediyabet/Diyabet İle Oksidatif Stress

Diyabetes mellitus, genel popülasyonda yaygın bir hastalık grubudur ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) tanı amaçlı kullanılmaktadır. Prediyabet/diyabette hiperglisemi ile indüklenen komplikasyonlar oksidatif stresle ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda beslenme öğünleriyle veya iyatrojenik olarak oluşturulan (MMTT veya OGTT) hipergliseminin de akut oksidatif stresi artırarak kronik gidişatı hızlandırabileceğine ilişkin tartışmalı veriler mevcuttur (145).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

3.1.1. Hasta Alım ve Dışlama Kriterleri

Çalışma tek merkezli, prospektif olarak tasarlanmıştır. 20 Ocak 2020 ile 30 Ocak 2021 tarihleri arasında Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran OGTT endikasyonu bulunan 72 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 72 hastaya, ilk poliklinik başvurusunda standart miks meal tolerans testi yapılarak açlık kan şekeri, birinci saat kan şekeri ve ikinci saat kan şekeri ölçülmüştür. Aynı hastalara bir hafta sonra 75 gr oral glukoz tolerans testi yapılarak açlık kan şekeri, birinci saat kan şekeri ve ikinci saat kan şekeri ölçülmüştür. Hastalardan elde edilen numunelerden sıfıncı, birinci ve ikinci saatte TAS ve TOS çalışılarak MMTT ve OGTT’de oluşan oksidatif stres indeksi hesaplanıp karşılaştırılmıştır.

Araştırmaya dahil olma ölçütleri:

- 18 ile 65 yaş arası
- Diyabet tanısı olmaması
- Herhangi bir antidiyabetik kullanmamak
- Bilinen başka hastalık tanısı olmaması
- OGTT endikasyonu olması

Araştırmadan Dışlama Ölçütleri:

- 18 ile 65 yaş aralığında olmamak
- Diyabet tanısı olması
- Yapılacak MMTT veya OGTT yeni tanı diyabet olmak
- HbA1c > 6,5 olması
- Herhangi bir antidiyabetik veya başka ilaç kullanmak
- Bilinen başka hastalık tanısı olması
- Gebelik
- Aktif enfeksiyon tablosu olması
- Yüksek oksidatif strese sahip bireyler

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Antropometrik Ölçümler

Tüm olguların boy, vücut ağırlığı ölçümü yapılmıştır.

Vücut ağırlığı giysilerle, aç karınla ölçülmüştür. Boy ölçümleri ayakta dik dururken, çıplak ayakla ve derin inspirasyonda yapılmıştır. Beden Kitle İndeksi (BKİ), vücut ağırlığının boyun karesine oranlanması formülünden elde edilmiştir (ağırlık/boy², kg/m²).

Birelerin kan basıncı ölçümü, Uluslararası Hipertansiyon Derneği'nin Rehberine göre yapılmıştır. Bir dakika aralıklarla üç kez kan basıncı ölçülmüş, ölçümlerin sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamaları alınmıştır.

3.2.2. Biyokimyasal Ölçümler

Tüm hastaların serum hemogram, glukoz, HbA1c, AST, ALT, trigliserid, LDL, HDL, total kolesterol, kreatinin, kan üre azotu, elektrolitler, ürik asit, CRP değerleri Bozok Üniversitesi Merkez Laboratuvarında standart yöntemlerle yirmidört kanallı otomatize kimyasal analizör ile ölçülmüştür. LDL kolesterol direk yöntemle, HDL kolesterol direk immünolojik olmayan yöntemle, trigliserid triüder reaksiyonu ile Roche Modular otoanalizöründe spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Açlık ve tokluk insülin düzeyi ise Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında insülin IRMA KIT (Immunotech, Prague, Czech Republic) ile belirlenmiştir. Total Oksidan Status (TOS) ve Total Antioksidan Status (TAS) Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında Rel Assay Diagnostic kiti kullanılarak ve Abbott Architect 4100 otoanalizöründe spektrofotometrik olarak ölçülmüştür.

Total oksidan status düzeyi test prensibi; numunedeki oksidanlar ferrik iyonla birleşik ferröz iyon kıskacını oksitler. Oksidasyon reaksiyonu reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan moleküller ile uzatılır. Ferrik iyon asidik ortamda kromojen ile renkli bileşik oluşturur. Spektrofotometrede rengin koyuluğu, numunedeki oksidan moleküllerin toplam miktarını vermektedir.

Total antioksidan status düzeyi test prensibi; numunedeki antioksidanlar koyu mavi-yeşil renkli 2,2-azinobis 3-etilbenzotiazolin-sulfonik asit (ABTS) standartını renksiz hale indirirler. Spektrofotometrik olarak ölçülen 660 nanometredeki absorbans değişikliği total antioksidan kapasite düzeyini vermektedir.

İnsülin rezistansı; Homeostasis Model Değerlendirmesi (HOMA) yöntemi ile belirlenmiştir. Hesaplamada, (açlık plazma glukozu mg / dL x açlık insülin seviyesi μ U/mL) / 405 formülü kullanılmıştır.

3.2.3. OGTT Endikasyonu Olan Hasta Seçimi

Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Dahiliye polikliniğine başvuran hastalar için OGTT endikasyonları aşağıdaki kriterlere göre değerlendirilmiştir (108,144).

1. Tarama testlerinde normal sınır değerlerinin üstünde kan glukoz düzeylerinin bulunması,
2. En az 2 kez ölçülen açlık kan şekeri düzeyleri 100 - 126 mg/dL arasında olan kişiler,
3. Diyabet açısından yüksek riskli kişiler (aile öyküsü, hipertrigliseridemi, santral obezitesi olan kişiler),
4. Nedeni açıklanamayan periferik nöropati, retinopati ve nefropatisi olan kişiler,
5. Makrozomik bebek, gestasyonel diyabet, spontan abortus, infertilite öyküsü olan kişiler,
6. BKİ > 25 kg/m² olan hipertansif kişiler,
7. Dislipidemisi olan (HDL-kolesterol 250 mg/dL) olan obez kişiler (BKİ > 25 kg/m² olan),
8. İnsülin direnci ile ilgili hastalıklar (PKOS) veya klinik bulguları (akantozis nigrikans, skin tag) olan kişiler,
9. Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalar bulunan kişiler
10. Ailesinde MODY tip diyabet bulunan bireyler,
11. Makrozomik bebek (doğum tartısı > 4 kg) doğuran kadınlarda,
12. Operasyon, stres, travma, infarktüs, diyabetojenik ilaç kullanımı veya gebelik esnasında hiperglisemi saptanan vakalarda
13. Sendrom X düşünülen vakalarda,
14. Reaktif hipoglisemiyle uyumlu şikayetleri olan kişilerdir.

3.2.4. MMTT Uygulama Metodu

OGTT endikasyonu olan bireylere, diyetisyen rehberliğinde hazırlanmış 75 gr

OGTT (75 Gr glukoz, $75 \times 4 = 300$ kcal) ile eşit kalorili, %60 karbonhidrat, %20 yağ, %20 protein içeren bir kahvaltı menüsü hazırlanmıştır (80). En az sekiz saatlik açlık sonrası bireylerden açlık, birinci ve ikinci saat kan şekerleri ölçülmüştür.

3.2.5. OGTT Uygulama Metodu

OGTT endikasyonu olan bireylere, testten önce, en az 3 gün yeterli miktarda karbonhidrat (≥ 150 gr/gün) alınması ve mevcut fizik aktivite sürdürülmesi ve test uygulanmadan bir gece önce, saat 21.00'dan sonra su dışında herhangi bir yiyecek-içecek tüketilmemesi konusunda uyarılmıştır.

Bireylerden 10-12 saatlik açlığı takiben, glukoz ölçümü için açlık kan örneği alınmıştır. 300 ml su içinde 75 gr anhidroz glukoz içeren preperat içirilip, 60. dakikada ve 120. dakikada kan glukoz düzeyi ölçümü için iki kez kan örneği alınmıştır (113,147). Hastalar testin uygulandığı süre boyunca kahve, çay, sigara içilmemesi, herhangi bir yiyecek tüketilmemesi konusunda uyarılmıştır.

MMTT veya OGTT sonucunda diyabet tanısı konulan ve test öncesinde bazal oksidatif stres indeksi yüksek bireyler çalışmadan çıkarılmıştır.

3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMELER

Verilerin analizi için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) programının 22. Versiyonu kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma (minimum - maksimum) olarak verilmiştir. Dağılımların normalliğine bakılmış, grup sayısı iki olan verilerde dağılım normal ise t testi, normal değilse Wilcoxon testi kullanılmıştır. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda ise, dağılım normal ise ANOVA, normal değilse Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Yapılan test sonucunda bulunan p değeri anlamlı bulunduğunda, farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için çoklu karşılaştırma testleri kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.4. ETİK ONAY

Bu çalışma Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2017-KAEK-189_2019.12.25_17 toplantı karar sayısı ile 25.12.2019 tarihinde onay alınarak

yapılmıştır. Ayrıca proje Yozgat Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından 6601b-TF/20-419 no ile desteklenmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya, yaşları 18 ile 64 arasında değişmekte olan; 16'sı erkek (%22,8) ve 56'sı kadın (%77,8) olmak üzere toplam 72 kişi dâhil edilmiştir. Bireylerin ortalama yaşı $41,5 \pm 12,22$ olarak belirlenmiştir. Çalışma esnasında, MMTT ve OGTT ile 3 kişiye yeni tanı diyabet tanısı konulması ve 14 kişinin bazal oksidatif stres indeks düzeyleri yüksek olması nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır.

Beden kitle indeksine göre bireylerin %8,3 normal kilolu, %66,7 obez, %25 morbid obez; tansiyon ölçümlerine göre %83,3 normal, %16,7 yüksek normal olarak saptanmıştır.

Bireylerin HOMA skoru ise belirgin şekilde yüksek tespit edildi. Ortalama HbA1c değerleri prediyabetik sınırların altındaydı. Biyokimyasal parametrelerinde, lipit profili açısından bireylerin belirgin hiperlipidemisi yoktu. Hepatosteatoz açısından yüksek riskli olan bireylerde, ortalama karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda tespit edildi. Antioksidan olarak kabul edilen ürik asit düzeyleri ise normoürisemik seviyelerdeydi. Bireylerde akut enfeksiyon göstergesi olabilecek lökositoz ve crp yüksekliği mevcut değildi (Tablo VI).

Tablo VI. Hastaların biyokimyasal parametreleri

	Referans Değerler	
HBA1C (%)	4,8 - 5,9	$5,52 \pm 0,40$ (4,67 - 6,32)
LÖKOSİT ($10^3/\text{mm}^3$)	4,6 - 10,2	$7,21 \pm 1,84$ (3,76 - 12,3)
NÖTROFİL ($10^3/\text{mm}^3$)	2 - 6,9	$4,18 \pm 1,50$ (1,96 - 10,96)
LENFOSİT ($10^3/\text{mm}^3$)	0,6 - 3,4	$2,33 \pm 0,66$ (0,93 - 3,96)
EOZİNOFİL ($10^3/\text{mm}^3$)	0 - 0,7	$0,14 \pm 0,11$ (0,0 - 0,55)
BAZOFİL ($10^3/\text{mm}^3$)	0 - 0,4	$0,05 \pm 0,05$ (0,01 - 0,5)
MONOSİT ($10^3/\text{mm}^3$)	0 - 12	$0,49 \pm 0,18$ (0,21 - 1,35)
HEMOGLOBİN (g/dL)	12 - 18,1	$13,8 \pm 1,85$ (8,6 - 17,6)
MCV (fL)	86,6 - 102	$85,1 \pm 6,8$ (57,9 - 100)
PLATELET ($10^3/\text{mm}^3$)	142 - 424	$284 \pm 69,3$ (159 - 507)
MPV (fL)	9,2 - 12,1	$10 \pm 1,11$ (8,2 - 14,8)
KREATİNİN	0,5 - 0,9	$0,72 \pm 0,13$ (0,47 - 1,10)

(mg/dL)		
BUN (mg/dL)	8 – 23	12,2 ± 3,53 (6,2 - 22,5)
AST (IU/L)	0 – 32	19,7 ± 15,5 (10 - 143)
ALT (IU/L)	0 – 33	23,3 ± 17,7 (5 - 135)
ÜRİK ASİT (mg/dL)	2,7 - 5,7	5,0 ± 1,2 (2,5 - 8,0)
KOLESTEROL (mg/dL)	3 – 200	179,9 ± 36,4 (114 - 287)
TRİGLİSERİD (mg/dL)	0 – 200	166,3 ± 86,3 (39,6 - 466)
LDL (mg/dL)	0 – 130	100,3 ± 30,6 (42,6 - 199)
HDL (mg/dL)	45 – 65	46,9 ± 9,79 (27,6 - 74,9)
CRP (mg/L)	0,15 - 5,0	2,90 ± 2,38 (0,6 - 13)
İNSÜLİN AÇ- MMTT (µU/mL)	2,6 – 24,9	19,95 ± 11,02 (3,19 - 57,00)
İNSÜLİN AÇ- OGTT (µU/mL)	2,6 – 24,9	16,73 ± 9,76 (1,69 - 46,87)
HOMA-MMTT (mg/dL)	1 - 2,5	5,0 ± 3,12 (0,6 - 16,05)
HOMA-OGTT (mg/dL)	1 - 2,5	4,14 ± 2,69 (0,25 - 14,91)

*Veriler ortalama ± standart sapma (minimum – maksimum) şeklinde verilmiştir.

MMTT ve OGTT'nin BGT tespit etme oranı (OGTT prediyabet kesme aralıklarına göre) 72 hasta arasından 10 hasta haricinde aynı sonuçlar göstermiştir. Tokluk kan şekeri düzey farklılığı olan 10 hastanın, OGTT'de 7'sinde BGT saptanırken MMTT'de 3'ünde BGT saptanmıştır. Fakat MMTT için prediyabet eşik sınırları tanımlanmadığı için istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır.

Bireyler sıfırıncı saat; glukoz, TOS, TAS ve OSİ değerleri açısından karşılaştırıldığında, MMTT ve OGTT değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0,05$) (Tablo VII).

Tablo VII. 0. Saat MMTT-OGTT Glukoz, TOS, TAS, OSİ değerlerinin karşılaştırılması

	0.SAAT		
	OGTT	MMTT	P Değeri
Glukoz (mg/dL)	98,5 ± 10,7 (77 - 125,7)	100 ± 11,4 (79,7 - 125)	0,35
TOS	9,62 ± 4,75 (4,63 - 28,33)	8,81 ± 4,39 (4,63 - 28,33)	0,06
TAS	1,47 ± 0,16 (1,13 - 1,86)	1,43 ± 0,16 (1,15 - 1,86)	0,11
OSİ	0,66 ± 0,34 (0,28 - 2,42)	0,62 ± 0,34 (0,29 - 2,42)	0,08

*TOS (µmol H₂O₂/L); Total oksidatif kapasite: TAS (mmol Trolox equiv./L): Total antioksidan kapasite: OSİ: Oksidatif stres indeksi

Bireyler birinci saat; glukoz, TOS, TAS ve OSİ değerleri açısından karşılaştırıldığında; Glukoz, TOS, OSİ değerleri OGTT’de belirgin yüksek tespit edilmiş olup, aralarında istatistiksel açıdan yüksek düzeyde anlamlı fark görülmüştür ($p < 0,01$). TAS değerleri ise her iki testte de benzer olup istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0,05$) (Tablo VIII).

Tablo VIII. 1. Saat MMTT-OGTT Glukoz, TOS, TAS, OSİ değerlerinin karşılaştırılması

	1. SAAT		
	OGTT	MMTT	P Değeri
Glukoz (mg/dL)	167,4 ± 46,86 (87,6 - 268)	134,3 ± 36,54 (70,6 - 259,7)	<0,01
TOS	11,4 ± 7,41 (5,59 - 45,34)	8,84 ± 5,01 (4,32 - 39,44)	<0,01
TAS	1,44 ± 0,16 (1,12 - 1,8)	1,44 ± 0,16 (1,14 - 1,83)	0,53
OSİ	0,78 ± 0,45 (0,34 - 2,52)	0,62 ± 0,4 (0,3 - 3,37)	<0,01

*TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$); Total oksidatif kapasite; TAS (mmol Trolox equiv./L); Total antioksidan kapasite; OSİ: Oksidatif stres indeksi

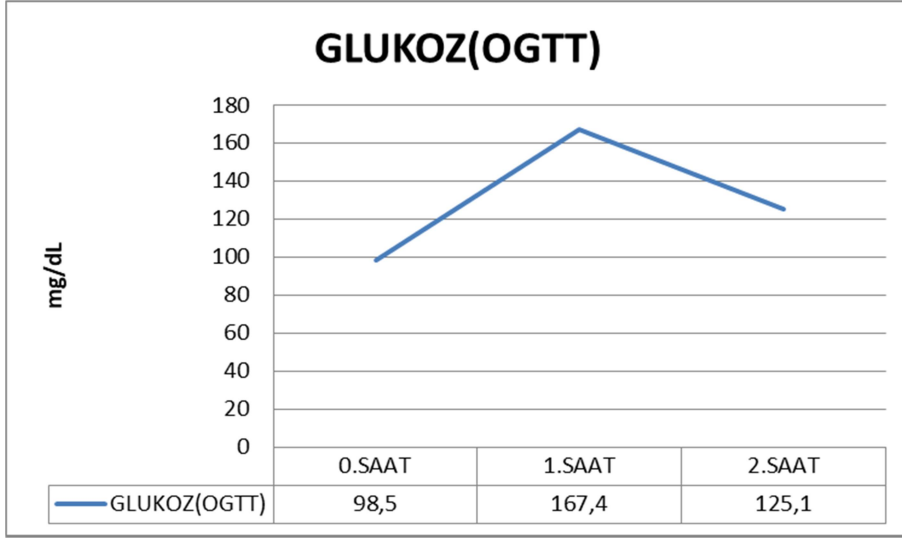
Bireyler ikinci saat; glukoz, TOS, TAS ve OSİ değerleri açısından karşılaştırıldığında MMTT ve OGTT değerleri aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0,05$) (Tablo IX).

Tablo IX. 2. Saat MMTT-OGTT Glukoz, TOS, TAS, OSİ değerlerinin karşılaştırılması

	2. SAAT		
	OGTT	MMTT	P Değeri
Glukoz (mg/dL)	125,1 ± 40 (100,8 - 257)	119,5 ± 30,96 (75,5 - 198,1)	0,07
TOS	9,57 ± 5,59 (4,88 - 35,1)	9,05 ± 5,07 (3,82 - 35,08)	0,45
TAS	1,43 ± 0,15 (1,03 - 1,87)	1,43 ± 0,17 (1,1 - 1,87)	0,78
OSİ	0,67 ± 0,36 (0,3 - 2,07)	0,64 ± 0,4 (0,25 - 3,16)	0,41

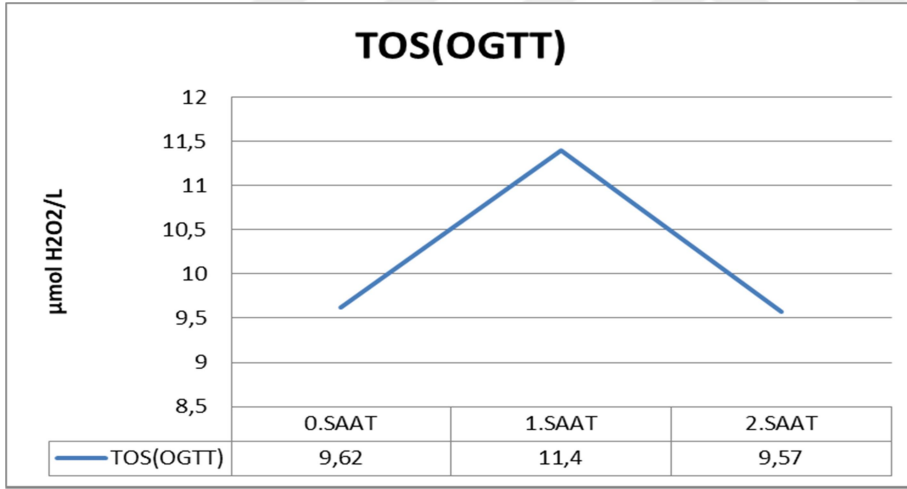
*TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$); Total oksidatif kapasite; TAS (mmol Trolox equiv./L); Total antioksidan kapasite; OSİ: Oksidatif stres indeksi

OGTT’de glukoz düzeyleri, birinci saatte (167,4 ± 46,86) pik yaptıktan sonra ikinci saatte (125,1 ± 40) düşüş göstermiştir, fakat hiçbir zaman sıfırıncı saat (98,5 ± 10,7) glukoz düzeyine dönmemiştir. İstatistiksel açıdan aralarında yüksek düzeyde anlamlı fark olduğu belirlenmiştir ($p < 0,01$) (Şekil VI).



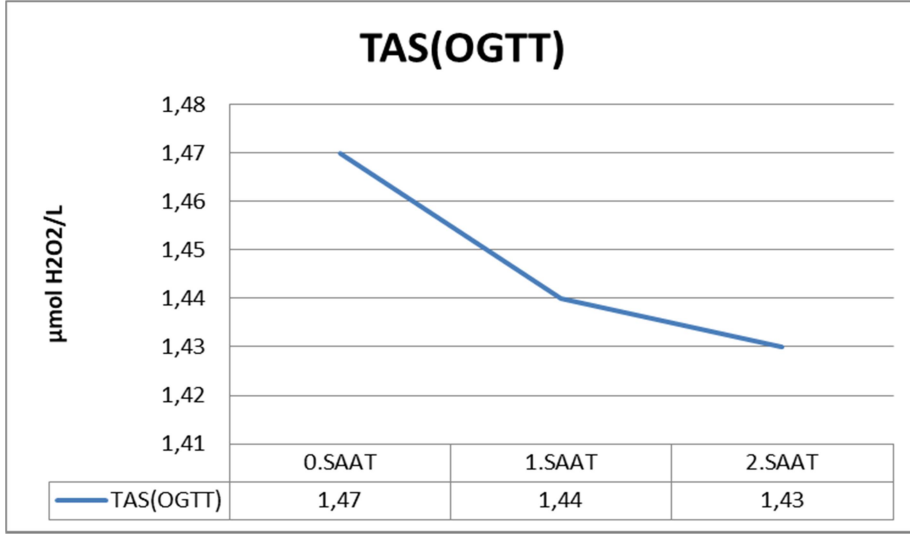
Şekil VI. OGTT’ de glukoz grafiği

OGTT’de TOS düzeyleri, birinci saatte ($11,4 \pm 7,41$) pik yaptıktan sonra ikinci saatte ($9,57 \pm 5,59$), sıfıncı saatin ($9,62 \pm 4,75$) yani başlangıç değerinin altına düşmüştür. İstatiksel açıdan aralarında anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p > 0.05$) (Şekil VII).



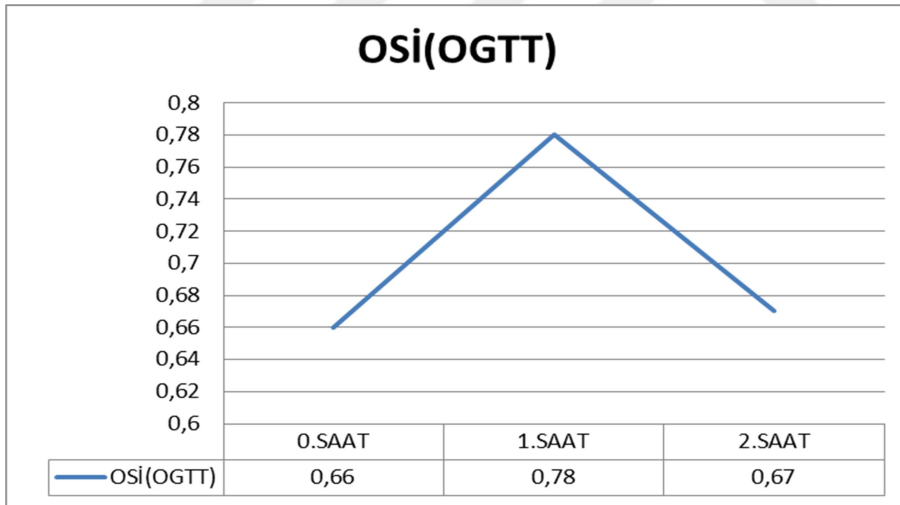
Şekil VII. OGTT’de TOS grafiği

OGTT’de TAS düzeyleri; sıfıncı saate ($1,47 \pm 0,16$) göre birinci saatte ($1,44 \pm 0,16$) ve ikinci saatte ($1,43 \pm 0,15$) azalmıştır. Fakat istatiksel açıdan aralarında anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0.05$) (Şekil VIII).



Şekil VIII. OGTT’de TAS grafiği

OGTT’de OSİ düzeyleri; sıfıncı saate ($0,66 \pm 0,37$) göre birinci saatte ($0,78 \pm 0,45$) yükseldikten sonra ikinci saatte ($0,67 \pm 0,36$) azalmıştır. Fakat istatistiksel açıdan aralarında anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0.05$) (Şekil IX).



Şekil IX. OGTT’de OSİ grafiği

OGTT’de sıfıncı saat, birinci saat ve ikinci saat glukoz, TOS, TAS, OSİ düzeyleri Tablo X’da sunulmuştur.

Tablo X. OGTT’de sıfırncı saat, birinci saat, ikinci saat Glukoz, TOS, TAS, OSİ düzeyleri

	Zaman			P Değeri
	0. Saat (n: 72)	1. Saat (n: 72)	2. Saat (n: 72)	
Glukoz (mg/dL)	98,5 ± 10,7 (77 - 125,7)	167,4 ± 46,86 (87,6 - 268)	125,1 ± 40 (100,8 - 257)	<0,001
TOS	9,62 ± 4,75 (4,63 - 28,33)	11,4 ± 7,41 (5,59 - 45,34)	9,57 ± 5,59 (4,88 - 35,1)	0,16
TAS	1,47 ± 0,16 (1,13 - 1,86)	1,44 ± 0,16 (1,12 - 1,8)	1,43 ± 0,15 (1,03 - 1,87)	0,31
OSİ	0,66 ± 0,34 (0,28 - 2,42)	0,78 ± 0,45 (0,34-2,52)	0,67 ± 0,36 (0,3 - 2,07)	0,17

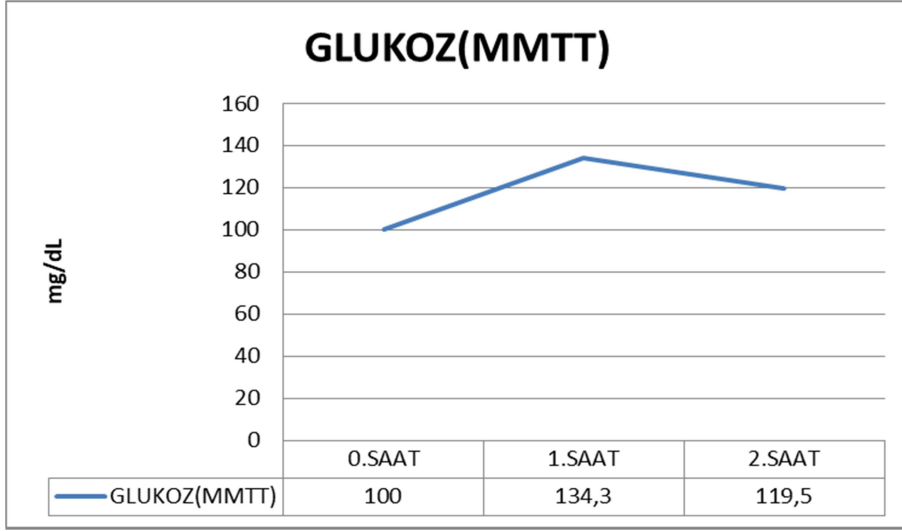
*TOS (μmol H₂O₂/L): Total oksidatif kapasite, TAS (mmol Trolox equiv./L): Total antioksidan kapasite, OSİ: Oksidatif stres indeksi

OGTT’de Glukoz, TOS, TAS, OSİ değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması Tablo XI’ de sunulmuştur.

Tablo XI. OGTT’de Glukoz, TOS, TAS, OSİ değerlerinin karşılaştırılması

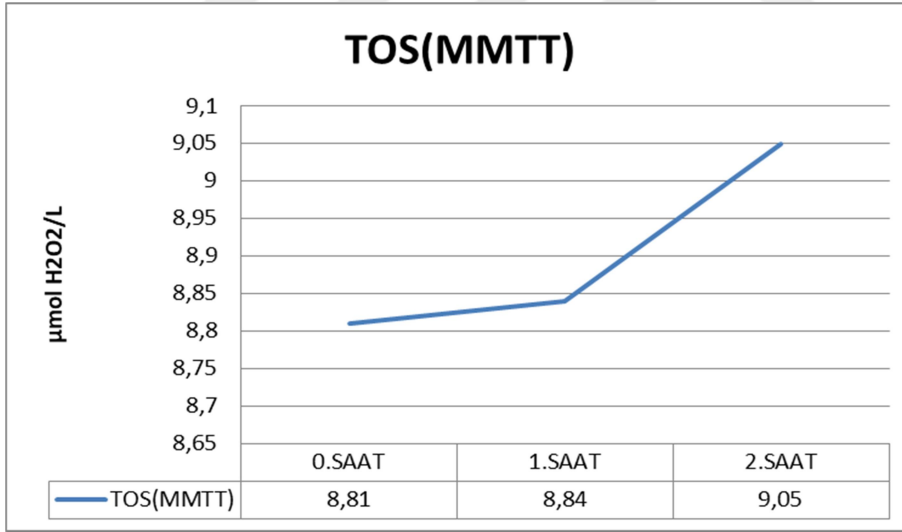
OGTT	I (min)	J (min)	Mean difference (I-J)	P
Glukoz (mg/dL)	0	60	-68,89	<0,001
		120	-26,57	<0,001
	60	120	42,31	<0,001
TOS (μmol H ₂ O ₂ /L)	0	60	-1,79	0,23
		120	0,05	1,00
	60	120	1,84	0,20
TAS (mmol Trolox equiv./L)	0	60	0,03	0,76
		120	0,03	0,43
	60	120	0,01	1,00
OSİ	0	60	-0,12	0,22
		120	-0,00	1,00
	60	120	0,12	0,25

MMTT’de glukoz düzeyleri; birinci saatte (134,3 ± 36,54) pik yaptıktan sonra ikinci saatte (119,5 ± 30,96) düşmüş, fakat hiçbir zaman sıfırncı saat (100 ± 11,4) glukoz düzeyine dönmemiştir. İstatistiksel açıdan aralarında yüksek düzeyde anlamlı farklılık belirlenmiştir (p < 0.01) (Şekil X).



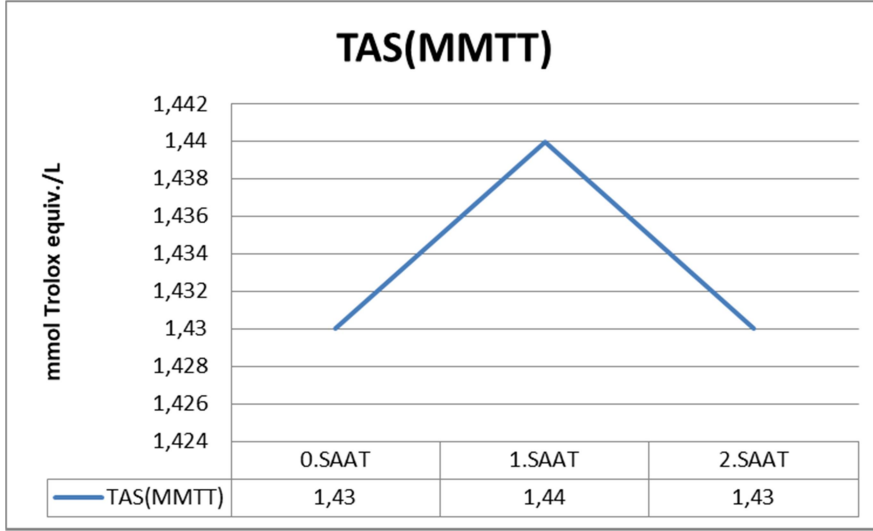
Şekil X. MMTT’de Glukoz grafiği

MMTT’de TOS düzeyleri; sıfırcı saate ($8,81 \pm 4,39$) göre birinci saatte ($8,89 \pm 5,01$) ve ikinci saatte ($9,05 \pm 5,07$) artış göstermiştir. Fakat istatistiksel açıdan aralarında anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0.05$) (Şekil XI).



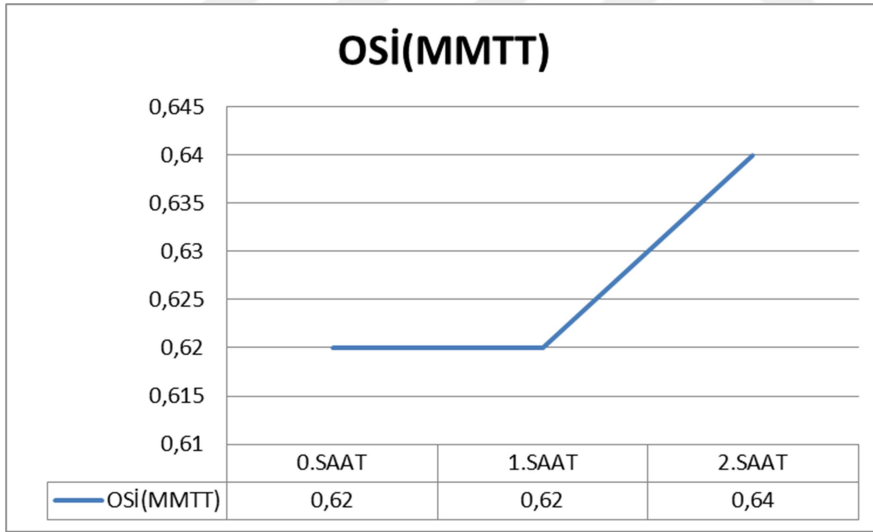
Şekil XI. MMTT’de TOS grafiği

MMTT’de TAS düzeyleri; sıfırcı saate ($1,43 \pm 0,16$) göre birinci saatte ($1,44 \pm 0,16$) artarken ve ikinci saatte ($1,43 \pm 0,17$) bazal düzeyine yaklaşmıştır. Fakat istatistiksel açıdan aralarında anlamlı fark görülmemektedir ($p > 0.05$) (Şekil XII).



Şekil XII. MMTT’de TAS grafiği

MMTT’de OSİ düzeyleri; sıfırıncı saate ($0,62 \pm 0,34$) göre birinci saatte ($0,62 \pm 0,4$) benzer seyrettikten sonra ikinci saatte ($0,64 \pm 0,4$) artmıştır. Fakat istatistiksel açıdan aralarında anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p > 0.05$) (Şekil XIII).



Şekil XIII. MMTT’de OSİ grafiği

MMTT’de sıfırıncı saat, birinci saat ve ikinci saat Glukoz, TOS, TAS, OSİ düzeyleri Tablo XII’de sunulmuştur.

Tablo XII. MMTT’de sıfırıncı saat, birinci saat, ikinci saat Glukoz, TOS, TAS, OSİ düzeyleri

	ZAMAN			P Değeri
	0. Saat (n: 72)	1. Saat (n: 72)	2. Saat (n: 72)	
Glukoz (mg/dL)	100 ± 11,4 (79,7 - 125)	134,3 ± 36,54 (70,6 - 259,7)	119,5 ± 30,96 (75,5 - 198,1)	<0,001
TOS	8,81 ± 4,39 (4,63 - 28,33)	8,84 ± 5,01 (4,32 - 39,44)	9,05 ± 5,07 (3,82 - 35,08)	0,95
TAS	1,43 ± 0,16 (1,15 - 1,86)	1,44 ± 0,16 (1,14 - 1,83)	1,43 ± 0,17 (1,1 - 1,87)	0,97
OSİ	0,62 ± 0,34 (0,29 - 2,42)	0,62 ± 0,4 (0,3 - 3,37)	0,64 ± 0,4 (0,25 - 3,16)	0,95

* TOS (μmol H₂O₂/L): Total oksidatif kapasite, TAS (mmol Trolox equiv./L): Total antioksidan kapasite, OSİ: Oksidatif stres indeksi

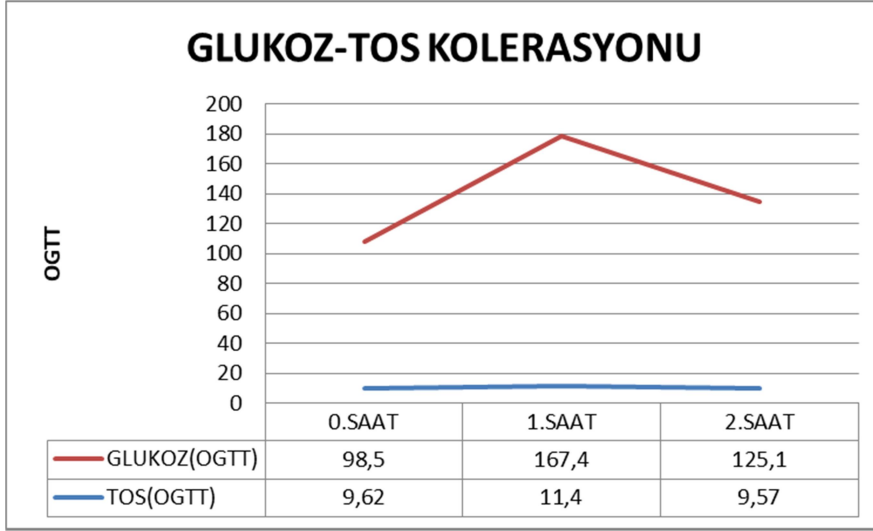
MMTT’de Glukoz, TOS, TAS, OSİ değerlerinin istatiksel karşılaştırılması Tablo XIII’de sunulmuştur.

Tablo XIII. MMTT’de Glukoz, TOS, TAS, OSİ değerlerinin karşılaştırılması

MMTT	I (min)	J (min)	Mean difference(I-J)	P
Glukoz (mg/dL)	0	60	-34,30	<0,001
		120	-19,48	<0,001
	60	120	14,82	<0,01
TOS (μmol H ₂ O ₂ /L)	0	60	-0,03	1,00
		120	-0,24	1,00
	60	120	-0,21	1,00
TAS (mmol Trolox equiv./L)	0	60	-0,00	1,00
		120	0,00	1,00
	60	120	0,01	1,00
OSİ	0	60	-0,00	1,00
		120	-0,02	1,00
	60	120	-0,02	1,00

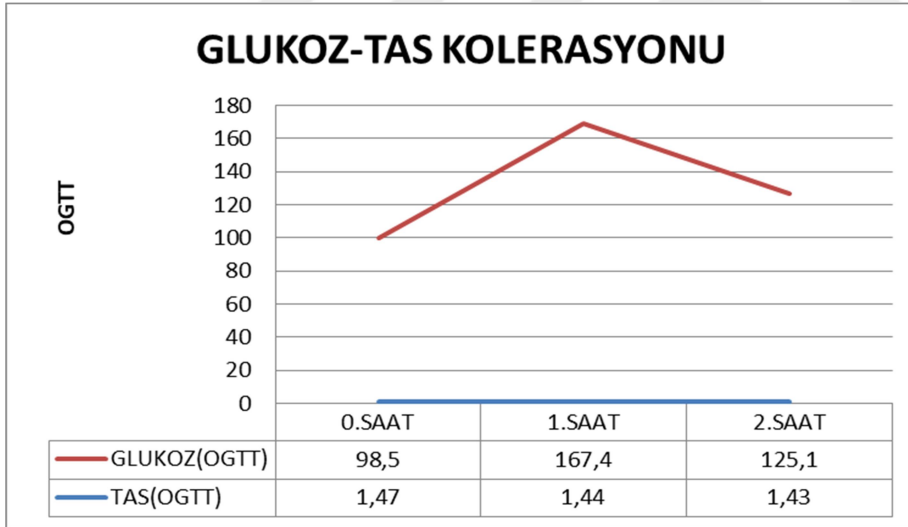
Kolerasyon analizlerinde, glukoz ile TOS, TAS, OSİ düzeyleri arasında istatiksel olarak anlamlı bir kolerasyon tespit edilmemiştir (p > 0.05).

OGTT’de Glukoz düzeyleriyle, TOS düzeyleri arasında istatiksel açıdan anlamlı bir kolerasyon görülmemiştir (p = 0,06) (Şekil XIV).



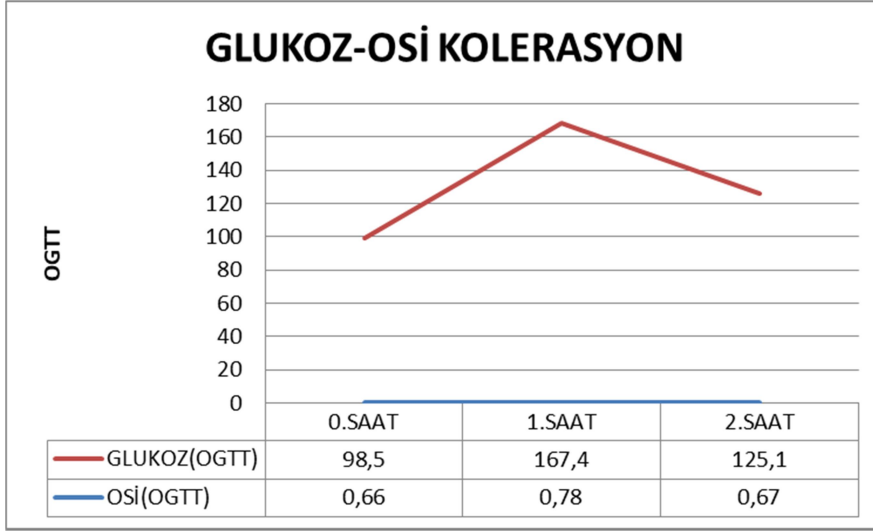
Şekil XIV. OGTT’de Glukoz - TOS kolerasyon grafiği

OGTT’de glukoz düzeyleriyle TAS düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir kolerasyon görülmemiştir ($p = 0,82$) (Şekil XV).



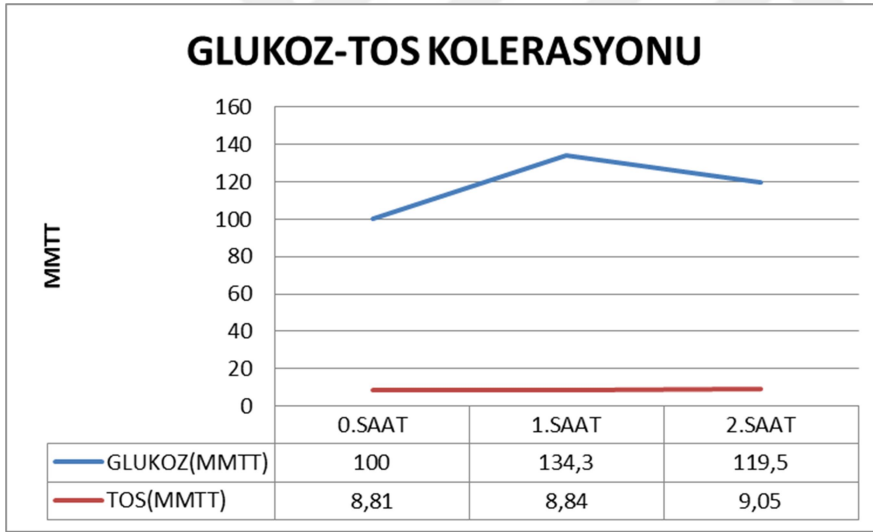
Şekil XV. OGTT’de Glukoz - TAS kolerasyon grafiği

OGTT’de glukoz düzeyleriyle OSİ arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir kolerasyon görülmemiştir ($p = 0,11$) (Şekil XVI).



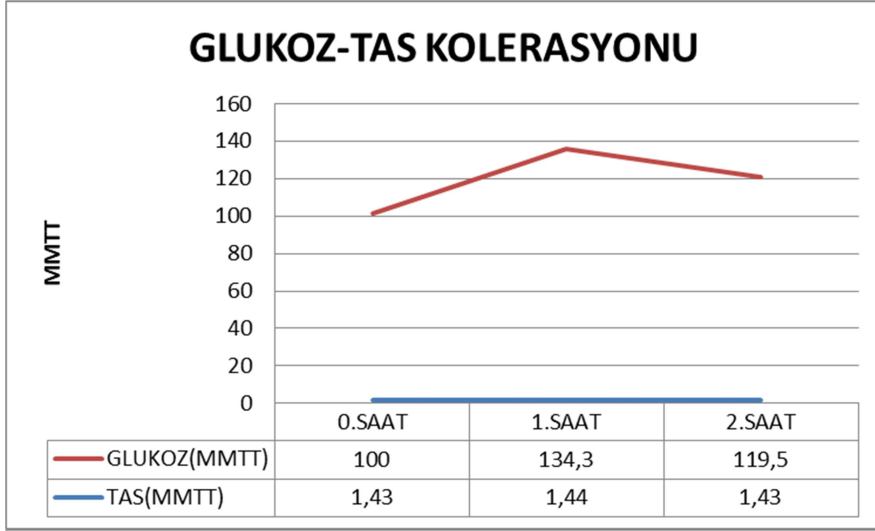
Şekil XVI. OGTT’de Glukoz - OSİ kolerasyon grafiği

MMTT’de glukoz düzeyleriyle, TOS düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı bir kolerasyon görülmemiştir ($p = 0,23$) (Şekil XVII).



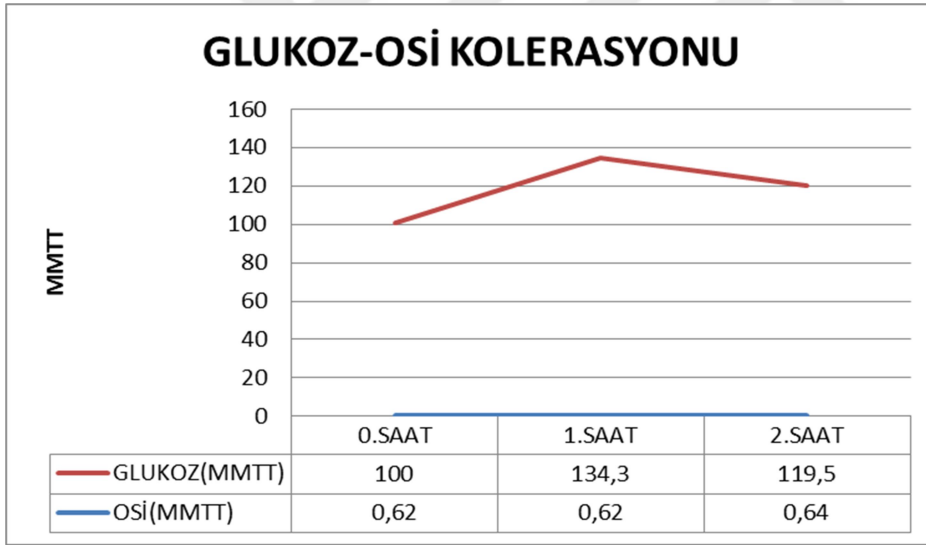
Şekil XVII. MMTT’de Glukoz - TOS kolerasyon grafiği

MMTT’de glukoz düzeyleriyle, TAS düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir kolerasyon görülmemiştir ($p = 0,40$) (Şekil XVIII).



Şekil XVIII. MMTT’de Glukoz - TAS kolerasyon grafiği

MMTT’de glukoz düzeyleriyle, OSİ arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir kolerasyon görülmemiştir ($p = 0,30$) (Şekil XIX).



Şekil XIX. MMTT’de Glukoz - OSİ kolerasyon grafiği

5. TARTIŞMA

Moleküler oksijen, yaşamın devamı için elzem elementlerdendir. Vücutta tüketilen oksijenin %1 ila 3'ü Reaktif Oksijen Türleri (ROS)'ne dönüşmektedir. Reaktif oksijen türleri (ROS), başlıca süperoksit radikali, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali'dir. ROS, hücrede serbest radikal zincir reaksiyonlarını başlatarak karbon merkezli organik radikaller, peroksit radikalleri, alkoksi radikalleri, tiyol peroksit radikalleri gibi çeşitli serbest radikallerin oluşumuna sebep olmaktadır. ROS oluşumu organizma için toksik olabilir (149). İnsan vücudu pek çok karsinogene maruz kalmaktadır, bunların içinde en belirgin olanları oksijen ve nitrojen kaynaklı reaktif türlerdir. İnsan vücudunda, ROS ve Reaktif Nitrojen Türleri (RNT) oluşumu ile çeşitli makromoleküllerde özellikle de hücre membranında oksidatif hasar oluşturmaktadır. Bunun sonucunda da diyabet, kanser, koroner vasküler hastalık gibi oksidatif stres aracılı metabolik bozukluklar ortaya çıkmaktadır (150).

ROS ve lipid peroksidasyonu; membranlar, proteinler ve DNA'yı etkileyerek doğrudan hasar vermektedir. Oksidatif stresin sonucunda hücre membranlarında lipid peroksidasyonu, karaciğerde fibrozise yol açan satellit hücre aktivasyonu, kronik inflamasyon ve apoptozis oluşmaktadır (151). Lipit peroksidasyonun neden olduğu membran hasarının yanı sıra protein hasarı da oksidatif stresin bir sonucudur. Serbest radikal üretimi oranı ile antioksidan savunma arasındaki dengesizlik, protein oksidasyonu ile sonuçlanan hücresel hasara neden olmaktadır. Proteinlerde, oksidan aracılı hasarla proteolize dirençli çapraz bağlar ve agregasyon ürünleri oluşmaktadır (152).

Prediyabetin semptom, klinik bulgu ve komplikasyonlar açısından önemini ortaya koyan çalışmalar son yıllarda dikkat çekmeye başlamıştır. Prediyabet başta kardiyovasküler hastalık olmak üzere makrovasküler komplikasyonlar açısından önemli bir risk faktörüdür (153). Otuz beş adet çalışmaya dayanan güncel bir meta analiz raporuna göre konjestif kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsü ile prediyabet arasında koroner arter hastalığı ve prediyabet arasındaki ilişkiye benzer bir ilişki saptanmıştır (122,154).

Ayrıca MESA (Multi-ethnic study of atherosclerosis; Farklı etnisiteli ateroskleroz çalışması) çalışmasına göre prediyabetli bireylerin normal glukoz toleransına sahip bireylere göre sessiz miyokard enfarktüsü geçirme sıklığı 3 kat artmıştır (155). Yine normal glukoz toleranslı bireylere göre prediyabetli bireylerde geçici iskemik atak ve inme de dahil olmak

üzere serebrovasküler hastalık riski artmıştır (156). Prediyabet mikrovasküler komplikasyonlar açısından da önemli bir risk faktörüdür. Diyabetin üç önemli mikrovasküler komplikasyonu olan retinopati, nefropati ve nöropati prediyabetli bireylerde de tespit edilmiştir (157-158). Almanya’da Gutenberg Health Study’de BGT olan bireylerin yaklaşık %8’inde, yine benzer şekilde prediyabetli bireylerin %8,1’inde retinopati saptanmıştır (159). Yine başka bir çalışmada prediyabetli bireylerin mikroalbüminüri oranı %15,5 civarında bulunmuştur (160). Prediyabetli bireylerin %11-25’inde nöropati olduğu saptanmıştır (158). Ayrıca bradikardi ve erektil disfonksiyon gibi otonom fonksiyon bozuklukları da prediyabetle ilişkili bulunmuştur. Prediyabet’de insülin duyarlılığının azalması ve glukoz konsantrasyonunun artmasının oksidatif hasarı tetiklediği ileri sürülmektedir (161).

Diyabetes mellitus, insülin hormonundaki eksiklik veya insülinin etkisindeki bozukluklar nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeteri kadar faydalanamadığı, kronik bir metabolizma bozukluğudur (162). Diyabet hastalarında yapılmış çalışmalarda, kötü glisemik kontrollü bireylerde başta mikrovasküler komplikasyonlar olmak üzere metabolik ve makrovasküler komplikasyonların daha sık ortaya çıktığı bildirilmiştir (163).

Prediyabet ve Tip 2 DM’de oksidatif stresin etkili olduğu pek çok çalışmada ileri sürülmüştür. Diyabette, insülin duyarlılığının azalması glukoz düzeylerinin yükselmesinin oksidatif stresi tetiklediği ileri sürülmektedir (164). Kronik hiperglisemi ile ilişkili serbest radikallerin üretimi enzimatik olmayan glikasyondan ve glukoz oto-oksidasyonundan kaynaklanabilmektedir (165). Hiperglisemiye maruz kalma sırasında hücrelerin içinde süperoksit radikalleri de üretilebilir (166). Süperoksit radikal jenerasyonu için yüksek potansiyele sahip olan monositlerin, hiperglisemide kararlı bir serbest radikal kaynağı olabileceği öne sürülmektedir (167). Uzun süre oksidatif stresin ve antioksidan savunma sisteminin azaldığı durumda, diyabetin kronik komplikasyonlarının ortaya çıktığı çeşitli çalışmalarda bildirilmektedir (168). Ayrıca kontrolsüz diyabette oluşan kronik hiperglisemi, birçok çalışmada incelenmiş ve kronik oksidatif stres oluşumuyla ilişkili bulunmuştur. Kronik hiperglisemide serbest radikallerin üretimi artmaktadır. Bu radikaller çeşitli hücresel strese duyarlı hücre içi sinyal ileti yollarının etkileyerek doğrudan doku hasarına neden olmaktadır. Artan ROS üretimi ve antioksidan sistem dengesinin bozulması sonucu hastalık şiddetinin arttığı belirtilmektedir (169).

Diyabette kronik hiperglisemiye bağlı gelişen komplikasyonlarda, bazı

mekanizmalar sorumludur. Bu mekanizmalar; ileri glikasyon son ürünlerinin, reaktif oksijen türlerinin, anjiotensin düzeylerinin, inflamatuvar sitokinlerin, lökosit adezyonunun ve protein kinaz C aktivitesinin artmasıdır (170). Oksidatif stresin, diyabetin geç komplikasyonlarına, ROS aşırı üretimine ve insülin direnci oluşmasına neden olabileceğine yönelik çalışmalar mevcuttur. Klinik çalışmalarda antioksidan olarak C vitamini, E vitamini ve GSH takviyesinin diyabet hastalarında insülin duyarlılığını artırdığı bilinmektedir (171). Reaktif oksijen radikallerinden olan süperoksit ve hidrojen peroksit, mitokondriyal ve enzimatik kaynaklar tarafından tüm hücrelerde üretilmektedir. Üretilen bu reaktif oksijen radikalleri DNA, proteinler ve membran lipitlerinde oksidatif hasara neden olabilmektedir. GSH-Px ise oluşan bu maddelerin zararlı etkilerini sınırlamak için hidrojen peroksidi enzimatik olarak suya indirgeyen hücre içi bir antioksidan enzimdir (172). Diyabette artmış olan serbest radikaller, antioksidanlar ile arasındaki dengenin serbest radikaller lehine değişmesiyle diyabetin komplikasyonlarına sebep olabilmektedir (173). Diyabetik komplikasyonların gelişmesi ve ilerlemesinde, serbest radikallerin lipitlere, proteinlere ve DNA'ya zarar vermesi sonucu olduğu düşünülmektedir (174). Tunçer H ve ark. (175) GSH-Px aktivitesini diyabetli hastalarda anlamlı oranda düşük bulmuştur. Bununla birlikte, kan şekeri seviyesinin yükselmesinin, glutatyon kullanımının artmasına katkıda bulunan, artan oksidatif stresten kaynaklandığını belirtmektedirler. Waggiallah ve ark. (176), kontrolsüz diyabetik hastalarda alyuvar GSH, GSH-Px ve GR düzeylerinin, yaş ve cinsiyetle uyumlu kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azaldığını göstermiştir.

Kumawat ve ark. (177) diyabette hipergliseminin oksidatif stresi tetiklemesinin hastalıkta gelişen komplikasyonların ana nedeni olabileceğini düşünerek yürüttükleri çalışmada MDA ve bazı antioksidan enzim düzeyleri ile diyabet arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışmaya 300 diyabet hastası (150 diyabet tip1, 150 diyabet tip 2) ve 150 kontrolden oluşan iki grup dahil edilmiştir. Tip 2 DM'de antioksidan enzim düzeyleri önemli düzeyde düşük bulunmuştur (Glutatyon, GSH-Px, Glutatyon Redüktaz, SOD). Katalaz aktivitesi ve MDA düzeyleri ise artmış olarak bulunmuştur. Çalışmanın neticesinde araştırmacılar, diyabette görülen komplikasyonların oksidatif stres düzeyinde artma ve antioksidan savunma mekanizmasında azalmadan kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Gelaleti ve ark. (178) aşikar gestasyonel diyabet ve hafif gestasyonel hiperglisemili hastalarda oksidatif DNA hasarının arttığını ortaya koymuşlardır.

Ceriello ve ark. (179) OGTT sırasında çeşitli oksidatif stres markerları ve

antioksidan ürünlerin ölçümüne dayalı bir çalışma yapmış ve oksidatif stres markerlarının değişmediğini ancak antioksidan ürünlerin azaldığını saptamışlardır. Diyabetik olmayan hastaların yanı sıra normal deneklerde, plazma antioksidan ürünlerin önemli bir azalma ile birlikte hızla artan glisemiye eşlik edildiğini görmüşlerdir. Böylece akut hiperglisemi sırasında antioksidan kapasitenin tüketimine yol açan oksidatif stresin oluştuğunu ortaya koymuşlardır. Benzer şekilde gebelerde yapılan çalışmalarda Oussama ve ark. (180) GDM hastalarında, antioksidan seviyelerinin azalmasına bağlı oksidatif stresin artışı tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da literatürün aksine, OGTT’de akut hiperglisemiyle, OGTT’nin birinci saatinde MMTT’ye göre total oksidatif kapasitede anlamlı artış görülmüş, antioksidan kapasitede ise azalma olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.

Muratoğlu ve ark. (181) 50 g glukoz yükleme testinin 24-28. gebelik haftalarında 100 kadında tiol/disülfid dengesi üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Glukoz yükünün, gestasyonel diyabetli hamile bireylerde tiol / disülfid homeostazını değiştirerek oksidatif stresi artırdığını tespit etmişlerdir.

Rueangdetnarong ve ark. (182) ise GDM’li veya GDM’siz gebelik arasındaki oksidatif stres biyobelirteçlerinin (8-Isoprostane, TNF- α [inflamatuvar] ve IL-10[anti-inflamatuvar]) seviyelerini karşılaştırmışlardır. seviyelerini karşılaştırmışlardır. GDM’li gebeliklerin oksidatif stres ve apoptoz belirteç seviyelerinde artış olduğunu fakat bunun gebelik sonuçlarıyla korele olmadığını belirtmişlerdir. Daha iyi glisemik kontrolün, oksidatif streste artışı engellemediğini ortaya koymuşlardır. GDM’li hamile kadınların kordon kanındaki biyolojik belirteç seviyeleri değişmemiş, bu da plasentanın oksidatif stres ve sitokinler için bariyer olabileceğini düşündürmüştür. Chouglan ve ark. (183)’nin GDM’li gebeler ile normal gebelerin plasentalarındaki oksidan ve antioksidan seviyelerinin ölçümüne dayanan çalışmasında da iki grup arasındaki antioksidan seviyelerinde bir fark görülmemiştir.

Serin ve ark. (184) bozulmuş glukoz toleransı olan deneklerde ve diyabetik gruplarda OGTT sonrası 2. saat serum tiyobarbitürik asit, reaktif maddeler ve oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein düzeylerinin başlangıç düzeylerinden daha yüksek olduğunu göstermiş ve bu da oksidatif stresin diyabette, erken bir aşamada ortaya çıktığını göstermektedir. Bu çalışmada oksidatif stres belirteçleri tüm gruplarda anlamlı olarak artmış ve antioksidan belirteçler anlamlı olarak azalmıştır. Choi ve ark. (185) 54 kişide OGTT sırasında inflamasyon ve oksidatif stresin göstergeleri olarak 16 plazma belirtecini

araştırmıştır. OGTT sırasında leptin, retinol bağlayıcı protein-4, CRP, osteopontin, anjiyojenin, makrofajdan üretilen kemokin ve makrofaj koloni uyarıcı faktör konsantrasyonları önemli ölçüde azalırken, IL-6, IL-8 ve monosit kemoatraktan protein-3 konsantrasyonları önemli ölçüde artmıştır. Çalışmamızda ise bu sonuçların aksine OGTT’de total oksidan kapasitede anlamlı bir artış görülmemiş fakat MMTT’ye göre birinci saatte, istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bir oksidatif stres artışı olduğu belirlenmiştir.

Manning ve ark. (186) OGTT’de 0, 30, 60, 90 ve 120.dakikalarda, 33 fazla kilolu veya obez bireyde oksidatif stres belirteçleri olarak inflamatuvar sitokinlerin (IL-6, TNF- α) ve peroksitlerin seviyelerini ölçmüşlerdir. IL-6’nın 30. ve 60. dakikada azaldığını, peroksitlerin ise 60. dakikada önemli ölçüde azaldığını gözlemlemişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarının aksine, çalışmamızda total oksidan kapasite (TOK) her iki testte, 1. Saatte arttığı (fakat istatistiksel olarak anlamsız), ikinci saatte ise normal düzeylere yaklaştığı bulunmuştur.

Andreeva-Gateva ve ark. (187) OGTT’nin 0. 60. ve 120. dakikalarında 36 sağlıklı gönüllü ve 36 metabolik sendromlu hastada antioksidan parametreler olarak SOD, glutatyon ve TAS düzeylerini araştırmışlardır. Her iki grupta da 120. dakikada SOD ve glutatyon peroksidaz aktivitesinde anlamlı düşüşler bulunurken, TAS 120. dakikada anlamlı olarak artmıştır. Çalışmamızda ise TAS düzeylerinde her iki testte de anlamlı bir değişiklik görülmemekle birlikte OGTT’de akut hiperglisemiyle bazale göre bir miktar azalma olmuştur.

Guntaş Korkmaz ve ark. (191) diyabetli hastalarda; TAS ve oksidatif stres belirteçlerini araştırmışlardır. Hipergliseminin artmış iskemi modifiye albümin, gelişmiş oksidasyon protein ürünleri ve prooksidanlar-antioksidanlar denge konsantrasyonları ile ilişkili olduğunu ve glukoz yüklemesi sırasında glukoz konsantrasyonlarındaki artışın oksidatif stresi artırarak doku hasarına neden olabileceğini bulmuşlardır.

Nakanishi ve ark. (188) normal glukoz toleransı, bozulmuş glukoz toleransı veya diyabeti olan 775 Japon-Amerikalı bireyde, 75 gr OGTT’nin başlangıç, birinci ve ikinci saatlerinde serum glukozu ve oksidatif stres belirteci olarak idrar izoprostanı incelemişlerdir. Glukoz dalgalamasının, oksidatif strese yol açtığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda ise bu çalışmanın aksine glukoz düzeyiyle, her iki testte de total oksidatif kapasite arasında anlamlı bir kolerasyon belirlenmemiştir.

Küçükaydın ve ark (80) PKOS’lu hastalarda insülin direncini tespit etmek amacıyla yaptıkları çalışmada MMTT ve OGTT’de oksidatif stresi karşılaştırmıştır. Her iki testten de elde edilen verilerle Matsuda indeksini hesaplamış. Matsuda insülin direnci ve

HOMA-IR hesaplamasında OGTT yerine MMTT'ni kullandıkları çalışmada, birbirlerinin yerine başarılı bir şekilde kullanılabileceğini göstermişlerdir. Çalışmada PKOS'lu hastalarda OGTT'den sonra plazma TOS seviyelerinin anlamlı olarak azaldığını bulmalarına (ancak azalma MMTT'de anlamsız) rağmen, çalışmamızda TOS seviyelerinde her iki tetstte de anlamlı bir azalma görülmemiştir.

Küçükaydın ve ark (80) PKOS hastalarında HOMA-IR ve bazal TOS düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu belirlemiştir. PKOS'lu hastalarda maksuda hesaplanmasında MMTT'nin, OGTT yerine güvenli bir şekilde kullanılan bir test olabileceğini iddia etmişlerdir. OGTT normal fizyolojik koşullar altında yapılan bir test olmadığını ve insülin sekresyonunu uyarmak için sadece saf glukoz kullanıldığından, OGTT'den sonra pankreastan insülin salınımı normal fizyolojik insülin salınımını yansıtmayabileceği sonucuna ulaşmışlardır (80). Çalışmamızda ise üç bireyde MMTT ile BAG ve BGT tespit etmemize rağmen, OGTT' de bu hastalarda, BGT tespit edilememiştir.

Creutzfeldt ve ark. (189) oral yemek alımından sonra ortaya çıkan insülin tepkisi, karbonhidratlardan elde edilen glukozdan ayrı olarak birçok enterik hormon, aminoasit, yiyecek alımı sırasında sinir impulsları ve gastrik boşalma süresinden etkilenebildiğini tespit etmişlerdir. Berthiaumeve ark. (190) plazma glukozunda az bir artışın, insülin seviyelerini, özellikle de ilk faz insülin salınımını, MMTT sırasında OGTT'ye kıyasla daha fazla olduğunu göstermişlerdir.

Yıldırım T ve ark. (192) 75 gr OGTT sırasında hiperglisemik pikin oksidatif stres belirteçleri üzerindeki etkisini değerlendirmiş ve OGTT sırasında oksidatif stres parametrelerinin arttığını ve antioksidatif parametrelerin azaldığını bulmuşlardır. Çalışmamızda ise OGTT sırasında antioksidatif parametrelerde anlamlı azalma olmadığını, oksidatif parametrelerde ise birinci saatte MMTT'ye göre anlamlı bir artış olduğu tespit edilmiştir.

Balahoroğlu ve ark. (193) gebelikte yapılan 75 gr OGTT esnasında oluşan akut hipergliseminin, oksidatif statusa etkisini değerlendirmiş ve glukoz tolerans testi sırasında akut gelişen bir oksidatif stres artışı istatistiksel olarak saptanmamıştır. Özaydın ve ark. (196) ise gebelikte yapılan 50 gr glukoz tarama testi ve 100 gr glukoz tolerans testinin maternal oksidatif statusa etkisi araştırılmış ve sonuç olarak hem 50 gr glukoz tarama testi sırasında hem de 100 gr OGTT sırasında oluşan TAS, TOS ve OSİ değişimi anlamlı bulunmamıştır. GDM saptanan gebelerde de 50 gr ve 100 gr OGTT sırasında anlamlı akut maternal oksidatif

stres oluşmadığını tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda oral glukoz yükleme ile oluşturulan akut hiperglisemi, akut dönemdeki oksidatif stres artışı açısından MMTT'ye kıyasla OGTT'de birinci saatte anlamlı artış bulunmuştur. Önceki çalışmalar daha çok kronik hipergliseminin vücutta oluşturduğu oksidatif stres etkisi üzerineyken, çalışmamızda akut hipergliseminin, oksidatif stres üzerine etkisi araştırılmıştır. Aynı zamanda önceki çalışmalarda literatürde MMTT ile OGTT arasında oksidatif stres açısından karşılaştırma çalışması bulunmamaktadır. Önceki çalışmalarda, postprandiyal hipergliseminin büyüklüğü ve süresinin oksidatif stres biyobelirteçleri üzerinde etkileri olduğu görülmüştür (194-195). Çalışmamızda ise hiperglisemi ile total oksidatif status arasında kolerasyon saptanmamıştır. Ayrıca bu testler sırasında oluşturulan akut hipergliseminin, vücut total oksidatif stresini de akut dönemde arttırmadığı saptanmıştır.

Çalışmaların sonuçları arasındaki fark vücuttaki oksidatif stres durumunun belirlenmesinde farklı antioksidatif ve oksidatif stres belirteçleri kullanılarak açıklanabilir. Bunu önlemek için vücudun oksidatif stres durumunu belirlemek için hangi antioksidatif ve oksidatif stres belirteçlerinin kullanılması gerektiği konusunda bir fikir birliğine varmak ve belirlenen bu belirteçleri ölçmenin önemli olacağı düşünülmektedir.

OGTT'nin insanlar ve özellikle hamile kadınlar üzerindeki etkileri, hamile kadınlardaki oksidatif stresin fetüsleri etkileyip etkilemediği, etkiliyorsa etkilerinin ne olacağı ile ilgili daha fazla araştırma yapılması gerekli görülmektedir. Ayrıca, gebe kadınlarda OGTT'nin neden olduğu hiperglisemi zirvesinin fetüste bir hiperglisemi zirvesine yol açıp açmayacağının, oksidatif stres ve olası ilişkili hasara karşı plasental bariyerin ne kadar koruyucu olduğunu belirlemek için ileri çalışmalar da gerekli görülmektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda, OGTT endikasyonu olan 72 bireyde bir hafta arayla MMTT ve OGTT yapılmıştır. Bu iki test sırasında iyatrojenik olarak oluşturulan akut hipergliseminin, oksidatif stres oluşumuna etkisinin belirlenmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Bu nedenle standart 75 gr glukoz ile eşdeğer kalorili kahvaltı menüsü hazırlanarak, 0. 1.ve 2. saatte oluşan TAS, TOS ve OSİ değerleri, aynı kişinin bir hafta sonra yapılan 75 gr OGTT plazma kanındaki TAS, TOS ve OSİ değerleriyle karşılaştırılmıştır.

1) MMTT yapılan bireylerde, sekiz saat açlık ve oral besin alımı sonrası bakılan 0. saat, 1. saat ve 2. saat TAS, TOS ve OSİ değerleri arasında anlamlı fark oluşmamıştır. Bu nedenle MMTT sonrasında, akut olarak anlamlı bir oksidatif stres oluşturmadığı belirlenmiştir. MMTT normal dengeli bir kahvaltı öğünü olarak kabul edilecek olursa öğünlerimizde alınan besinlerle oksidatif stres artışı olmadığı düşünülebilir.

2) OGTT yapılan bireylerde, sekiz saat açlık ve oral 75 gr glukoz alımı sonrası bakılan; 0. saat, 1. saat ve 2. saat TAS, TOS, OSİ değerleri arasında anlamlı fark görülmemiştir. Sonuç olarak 75 gr OGTT yapılan bireylerde de akut gelişen anlamlı bir oksidatif stres artışı olmadığı görülmüştür.

3) Çalışmamızda; MMTT ve OGTT karşılaştırılmasında ise iyatrojenik olarak oluşturulan akut hipergliseminin, oksidatif stres ve glukoz düzeyleri açısından 1. saat hariç fark saptanmamıştır. Birinci saatte OGTT kolunda TAS düzeyleri hariç, Glukoz, TOS ve OSİ yönünden yüksek düzeyde anlamlı bir farklılık belirlenmiştir.

4) OGTT prediyabet eşik değerlerine göre BGT saptamada %86 oranında her iki testte de benzer sonuçlara ulaşılmıştır.

Bu araştırma; glukoz yüklemesi ile oluşturulan akut hipergliseminin, özellikle gebelerde ve fetüs için zararlı olduğu yönündeki hipotezlere bilimsel ışık tutmak için yapılmıştır. Çalışmamız aynı zamanda gebelikte OGTT güvenilirliğinin ispatı için fetüste kordon kanında veya plasental örneklemeye araştırılması, testin ileri dönemde kronik oksidatif stres oluşumunu ve dismetabolik durumları tetikleyip tetiklemeyeceği, gebelik komplikasyonlarına etkisi olup olmadığını araştırmak için standart oksidatif stres belirteçleri ile yapılacak daha kapsamlı çalışmalara, bir ön kaynak olacaktır.

Çalışmamız, aynı zamanda bazı kliniklerde OGTT'yi kabul etmeyen hastalarda, alternatif olarak kullanılması gündemde olan MMTT testinde güvenli şekilde

kullanılabileceğini desteklemektedir. MMTT için eşik değerlerin belirlenmesi ve kişiye özel standart diyet menüsüyle, OGTT ile çift kör randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



ÖZET

GİRİŞ: MMTT ve OGTT prediyabet ve hipoglisemi tanısında kullanılmaktadır. OGTT esnasında hiperglisemiyle meydana gelen oksidatif stresin, prediyabetik hastalarda diyabete gidişi indükleyebileceğine ve metabolik olumsuz etkilerine yönelik veriler mevcuttur. Bu çalışmada OGTT ve MMTT’de oksidan ve antioksidan düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Böylelikle OGTT’ye yönelik olumsuz verileri, bilimsel olarak çürütmeyi amaçlamaktadır.

MATERYAL-METOD: Çalışmaya OGTT endikasyonu olan 72 hasta dahil edilmiştir. Birer hafta arayla önce MMTT daha sonraki hafta ise OGTT uygulanmıştır. MMTT ve OGTT’de sıfıncı, birinci, ikinci saatlerde hastalardan alınan örneklerde Total Oksidan Status (TOS), Total Antioksidan Status (TAS) düzeyleri incelenmiş ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplanarak, verilerin karşılaştırılması yapılmıştır.

BULGULAR: Yapılan istatistik verilerine göre OGTT ve MMTT arasında oksidatif stres indeksi açısından sadece birinci saatte fark bulunmuştur. Sıfıncı ve ikinci saat glukoz, TOS, OSİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ($p > 0.05$). Birinci saat glukoz, TOS, OSİ değerleri iki test arasında OGTT grubunda istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı farklılık olduğu saptandı ($p < 0.01$). Sıfıncı saat, birinci saat, ikinci saat TAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir ($p > 0.05$). Hem OGTT’de hem de MMTT’de kendi aralarında sıfıncı, birinci ve ikinci saatte glukoz hariç diğer parametrelerde (TOS, TAS, OSİ) istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Kolerasyon analizlerinde ise MMTT ve OGTT’de glukozla TOS, TAS ve OSİ değerleri arasında herhangi bir kolerasyon belirlenmemiştir.

SONUÇLAR: OGTT sonucunda vücutta oluşan oksidatif stresin, normal dengeli bir kahvaltılı öğününde hiperglisemiye sekonder oluşan oksidatif strese göre birinci saatte daha fazla oksidatif stres oluşturduğu sonucuna ulaşılmıştır. Birinci saatteki oksidatif stresin vücutta dismetabolik hadiseleri tetikleyip tetiklemediği ve özellikle gebelerde fetüse zararlı etkisinin olup olmadığına yönelik daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Oral glukoz tolerans testi, Miks meal tolerans testi, glukoz, oksidatif stres, TAS, TOS

İletişim Adresi: Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Hastalıkları Anabilim Dalı /Yozgat,
66200



SUMMARY

INTRODUCTION: MMTT and OGTT are used in the diagnosis of prediabetes and hypoglycemia. There are data on the fact that oxidative stress, which occurs with hyperglycemia during OGTT, can induce diabetes in prediabetic patients and its metabolic adverse effects. In this study, it is aimed to evaluate oxidant and antioxidant levels in OGTT and MMTT. Thus, it aims to scientifically refute the negative data on OGTT.

MATERIAL-METHODS: 72 patients with OGTT indication were included in the study. MMTT was performed first, and OGTT was performed the following week, one week apart. In the MMTT and OGTT, Total Oxidant Status (TOS), Total Antioxidant Status (TAS) levels were examined in the samples taken from the patients at the zero, first, and second hours, and the Oxidative Stress Index (OSI) was calculated and the data were compared.

RESULTS: According to the statistical data, only the first hour difference was found between OGTT and MMTT in terms of oxidative stress index. There was no statistically significant difference between the zero and second hour glucose, TOS, and OSI values ($p > 0.05$). First hour glucose, TOS, OSI values were found to be statistically significantly different between the two tests in the OGTT group ($p < 0.01$). It was determined that there was no statistically significant difference between the zero hour, first hour, and second hour TAS values ($p > 0.05$). In both OGTT and MMTT, no statistically significant difference was found between each other in other parameters (TOS, TAS, OSI) except zero, first and second hour glucose ($p > 0.05$). In the correlation analysis, no correlation was found between the glucose values in TOS, TAS and OSI in MMTT and OGTT.

CONCLUSIONS: It was concluded that oxidative stress in the body as a result of OGTT causes more oxidative stress in the first hour than oxidative stress secondary to hyperglycemia in a normal balanced breakfast meal. Further research is needed to determine whether oxidative stress in the first hour triggers dysmetabolic events in the body and whether it has harmful effects on the fetus, especially in pregnant women.

Keywords: Oral glucose tolerance test, Mixed meal tolerance test, glucose, oxidative stress, TAS, TOS

Contact: Bozok University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine / Yozgat,
66200



7. KAYNAKLAR

- 1- American Diabetes Association, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2014;37: 81-90. doi:10.2337/dc14-s081
- 2- Duncan AE. Hyperglycemia and perioperative glucose management. current pharmaceutical design. 2012;18(38):6195-6203. doi:10.2174/138161212803832236.
- 3- Schrier RW. The internal medicine casebook real patients, real answers (3rd ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007;119. ISBN 978-0-7817-6529-9.
- 4- Perkin RM. Pediatric hospital medicine: Textbook of inpatient management (2nd ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.2008;105. ISBN 978-0-7817-7032-3.
- 5- American Diabetes Association 2. classification and diagnosis of diabetes". *Diabetes Care*. 2017; 40 (1): 11–24. doi:10.2337/dc17-s005
- 6- Abdul-Ghani M, De Fronzo RA, Jayyousi A. Prediabetes and risk of diabetes and associated complications: impaired fasting glucose versus impaired glucose tolerance: does it matter? *Current Opinion Clinical Nutrition Metabolic Care*. 2016;19: 394-399.
- 7- American Diabetes Association Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl 1: 11-14
- 8- Larry A. Tucker Limited Agreement between Classifications of Diabetes and Prediabetes Resulting from the OGTT, Hemoglobin A1c, and Fasting Glucose Tests in 7412 U.S. Adults *Journal Clinical Medicine*. 2020 Jul; 9(7): 2207.
- 9- Ram Jagannathan,1 João Sérgio Neves,2,3 Brenda Dorcely,4 Stephanie T Chung,5 Kosuke Tamura,6 Mary Rhee,7 and Michael Bergman. The Oral Glucose Tolerance Test: 100 Years Later. *Diabetes Metabolic Syndrome Obesite*. 2020; 13: 3787–3805.
- 10- Defronzo RA, Abdul-ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in pre-diabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *American Journal of Cardiology*.2011;108(3suppl): 3-24.doi:10.1016/j.amjcard.2011.03.013.
- 11- Krentz AJ, Weyer C, Hompesch M. editors. Translational research methods in diabetes, obesity, and nonalcoholic fatty liver disease: a focus on early phase clinical drug development. 2nd edition. New York, Ny: Springer International Publishing, 2019.
- 12- Wild D. editor. The immunoassay handbook: Theory and applications of ligand binding, elisa and related techniques. 4th edition. Oxford, Uk: Newnes Publishing, 2013.
- 13- Krentz AJ, Heinemann L, Hompesch M. Methods for quantifying insulin sensitivity. in: Krentz AJ, Heinemann L, Hompesch M (eds). Translational research methods for diabetes, obesity, and cardiometabolic drug development: Focus on early phase studies. Springer, 2015.

- 14- Krentz AJ, Heinemann L, Hompesch M. Assessment of β -cell function. *ibid.* Nathan DM et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. implications for care. *Diabetes Care.* 2007;30:753-759.
- 15- Nilgün A, Aylin S, Cemile K. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. *Turkish Journal of Biochemistry,* 2006;31(2):s.51-56
- 16- Ramazan M. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidan etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 7(3): 30-39.
- 17- Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes *Diabetes;* 1991; 40(4):405–12.
- 18- Andersson, KE. Oxidative stress and its possible relation to lower urinary tractfunctional pathology. *Bju International,* 2018;121(4):527-533.
- 19- Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyolojik etkileri. *Mimoza Basın Yayın Dağıtım. Konya.* 1995;32-42.
- 20- Hage M, Zantout MS, Azar ST. Thyroid disorders and diabetes mellitus. *Journal of Thyroid Research,* 2011. doi: 10.4061/2011/439463.
- 21- Scaroni C, Zilio, M, Foti M, Boscaro M. Glucose metabolism abnormalities in cushing syndrome: from molecular basis to clinical management, *Endocrine Reviews,* 2017;38(3):189–219.
- 22- Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus-definition, classification, diagnosis, screening and prevention (update 2019). *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131(Suppl 1):6-15.
- 23- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus *Diabetes Care.* 2009 Jan; 32(Suppl 1): S62–S67
- 24- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2014;37:81–90.
- 25- Kim JY, Bacha F, Tfayli H, Michaliszyn SF, Yousuf S, Arslanian S. Adipose tissue insulin resistance in youth on the spectrum from normal weight to obese and from normal glucose tolerance to impaired glucose tolerance to type 2 diabetes. *Diabetes Care,* 2019;42(2):265–272.
- 26- Lee S, Dong HH. Foxo integration of insulin signaling with glucose and lipid metabolism. *Journal of Endocrinology.* 2017;233(2): 67–79.
- 27- Çetin M, Yetgin S, Kara A, Tuncer AM, Günay M, Gümrük F, Gürgey A. Hyperglycemia, ketoacidosis and other complications of l-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Medicine.* 1994;25(3–4):219–29.
- 28- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: A systematic overview. *Stroke.* 2001;32(10):2426–32.

- 29- Umpierrez GE, Pasquel FJ. Management of inpatient hyperglycemia and diabetes in older adults. *Diabetes Care*, 2017;40(4):509–517.
- 30- Rolo AP, Palmeira CM. Diabetes and mitochondrial function: Role of hyperglycemia and oxidative stress. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2006;212(2):167–178.
- 31- Basta G, Schmidt AM, De Caterina R. Advanced glycation endproducts and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovascular Research*. 2004;63(s.582–592).
- 32- Ferreira FM, Moreno AJ, Seica R, Santos MS, Palmeira CM. Diabetes and mitochondrial bioenergetics: Alterations with age. *Journal of Biochemical and molecular Toxicology*. 2003;17(4):214–222.
- 33- Vanessa Fiorentino T, Prioleto A, Zuo P, Folli F. Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases. *Current Pharmaceutical Design*. 2013;19(32):5695-5703.
- 34- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):405-12.
- 35- Son SM. Reactive oxygen and nitrogen species in pathogenesis of vascular complications of diabetes. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2012;36(3):190-198.
- 36- Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation Research*. 2010;107:1058–1070
- 37- Umpierrez GE, Pasquel FJ. Management of inpatient hyperglycemia and diabetes in older adults. *Diabetes Care*, 2017;40(4):509–517.
- 38- Giugliano D, Marfella R, Coppola L, Verrazzo G, Acampora R, Giunta R, Nappo F, Lucarelli C, D'Onofrio F. Vascular effects of acute hyperglycemia in humans are reversed by L-arginine. evidence for reduced availability of nitric oxide during hyperglycemia. *Circulation*, 1997;95(7):1783–90.
- 39- Florvall G, Basu S, Helmersson J, Larsson A. Hemocue urine albumin point-of-care test shows strong agreement with the results obtained with a large nephelometer. *Diabetes Care*, 2006;29(2):422–423.
- 40- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2014;37(Supplement 1): 81–90.
- 41- Geijselaers SL, Sep SJ, Claessens D, Schram MT, Boxtel MPJ, Henry RMA, et al. The role of hyperglycemia, insulin resistance, and blood pressure in diabetes-associated differences in cognitive performance the maastricht study. *Diabetes Care*, 2017;40(11):1537–1547.
- 42- Kraemer FB, Shen WJ. Hormone-sensitive lipase. *Journal of Lipid Research*.

2002;43(10):1585–1594.

- 43- Chronic hyperglycemia may lead to cardiac damage journal of the american college of cardiology. 2012-02-03. 3 February 2012.
- 44- Miller's Anesthesia, Volumes 1 and 2, 7th Edition pp. 1716, 2674, 2809.
- 45- American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27(1):11-14.
- 46- American Diabetes Association. 2. classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care. 2017; 40.
- 47- Hanefeld M, Koehler C, Fuecker K, Henkel E, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T. Insulin secretion and insulin sensitivity pattern is different in isolated impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose: the risk factor in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes study. Diabetes Care. 2003;26(3):868-874.
- 48- Barr ELM, Zimmet PZ, Welborn TA, Jolley D, Maglino DJ, Dunstan DW, et al. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the australian diabetes, obesity, and lifestyle study. Circulation.2007;116(2):151-157.
- 49- World Health Organization, Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. No. WHO/NCD/NCS/99.2. World Health Organization, 1999.
- 50- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitusDiabetes Care 2005 Jan;28 Suppl 1:S37-42. doi: 10.2337/diacare.28.suppl_1.s37.
- 51- Türk Diyabet Vakfı Prediyabet Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2015
- 52- Insulin resistance and prediabetes. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Accessed Nov. 26, 2019
- 53- Jellinger PS. What you need to know about prediabetes. Power of prevention. American College of Endocrinology 2009;1(2) .
- 54- Helena W Rodbard, Paul S Jellinger, Jaime A Davidson, Daniel Einhorn, Alan J Garber, George Grunberger, Yehuda Handelsman, Edward S Horton, Harold Lebovitz, Philip Levy, Etie S Moghissi, Stanley S Schwartz. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. Endocrine Practice Sep-Oct 2009;15(6):540-59. doi: 10.4158/EP.15.6.540.
- 55- Nichols GA, Hillier TA, Brown JB. Progression from newly acquired impaired fasting glucose to type 2 diabetes. Diabetes Care, 2007;30(2):228-33.

- 56- American College of Endocrinology Consensus Statement on the diagnosis and management of pre-diabetes in the continuum of hyperglycemia. American College of Endocrinology task force on pre-diabetes. 2009
- 57- Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, Zinman B. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care*, 2007;30(3):753-759.
- 58- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*, 2009;32(7):1335-43.
- 59- Saedi E, Gheini MR, Faiz F, Arami MA. Diabetes mellitus and cognitive impairments. *World Journal of Diabetes*, 2016;7(17):412-22.
- 60- Shoback DG, Gardner D, eds. "Chapter 17". Greenspan's basic & clinical endocrinology (9th ed.). New York: McGraw-hill Medical. (2011).
- 61- Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*, 2002;25(9):1551-6.
- 62- Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in turkish adults. *European Journal of Epidemiology*, 2013;28(2):169-80.
- 63- Türk Diyabet Vakfı. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2019
- 64- Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 2015;6(3):456.
- 65- Lubos E, Loscalzo J, Handy DE. Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2011;15(7):1957-97.
- 66- Memişoğulları R. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 2005;7(3):30-9.
- 67- Asmat U, Abad K, Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress a concise review. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2016;24(5):547-53.
- 68- Waggiallah H, Alzohairy M. The effect of oxidative stress on human red cells glutathione peroxidase, glutathione reductase level, and prevalence of anemia among diabetics. *North American Journal of Medical Sciences*. 2011;3(7):344.
- 69- Marks V, Teale JD. Drug-induced hypoglycemia. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 1999;28(3):555-577.
- 70- Philip E Cryer. Hypoglycemia in diabetes: pathophysiological mechanisms and diurnal variation. *Progress in Brain Research* 2006;153:361-5. doi: 10.1016/S0079-6123(06)53021-3.

- 71- Cryer PE. Hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 2010;39(3):641-654.
- 72- Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, Band MM, Reekie G, Leese GP. Frequency and predictors of hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetic Medicine*. 2005;22(6):749-755.
- 73- Daughaday WH. Hypoglycemia due to paraneoplastic secretion of insulin-like growth factor-1. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(5):1616.
- 74- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2008;358(24):2545-59.
- 75- David G. Gardner, Dolores Shoback (2018). *Greenspan's basic & clinical Endocrinology* (10th ed.). New York: McGraw-hill medical.
- 76- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2009;360(2):129-139.
- 77- Kahal H, Halama A, Aburima A, Bhagwat AM, Butler AE, Graumann J, Suhre K, Sathyapalan T, Atkin S. Effect of induced hypoglycemia on inflammation and oxidative stress in type 2 diabetes and control subjects. *Scientific Reports*. 2020;10(1):10233. doi: 10.1038/s41598-020-66189-1
- 78- Krentz AJ, Heinemann L, Hompesch M. *Methods for quantifying insulin sensitivity*. Springer 2015.
- 79- Krentz AJ, Heinemann L, Hompesch M. Assessment of β -cell function. *ibid.* Nathan DM et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance implications for care. *Diabetes Care*, 2007;30:753-759.
- 80- Küçükaydın Z, Duran C, Başaran M, Çamlıca F, Erdem SS, Başaran A, et al. Plasma total oxidant and antioxidant status after oral glucose tolerance and mixed meal tests in patients with polycystic ovary syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2016;39(10):1139-48.
- 81- Selimoglu H, Duran C, Kızılcı S, et al. Comparison of composite whole body insulin sensitivity index derived from mixed meal test and oral glucose tolerance test in insulin resistant obese subjects. *Endocrine*. 2009;36(2):299–304.
- 82- Rachel E J Besser, Beverley M Shields, Rosaura Casas, Andrew T Hattersley, Johnny Ludvigsson. Lessons from the mixed-meal tolerance test: use of 90-minute and fasting C-peptide in pediatric diabetes *Diabetes Care*. 2013 Feb;36(2):195-201. doi: 10.2337/dc12-0836. Epub 2012 Oct 30

- 83- Forbes S, Lam A, Koh A, Imes S, Dinyari P, Malcolm AJ, Senior, P. A. Comparison of metabolic responses to the mixed meal tolerance test vs the oral glucose tolerance test after successful clinical islet transplantation. *Clinical transplantation*, 2018;32(8).
- 84- Buss RW, Kansal P C, Roddam RF, Pino J, Boshell BR. Mixed meal tolerance test and reactive hypoglycemia. *Hormone and Metabolic Research*, (1982;14(06): 281-283.
- 85- Patrick J Phillips. Oral glucose tolerance testing *Aust Fam Physician* 2012 Jun;41(6):391-3.
- 86- DeFronzo RA, Abdul-ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *American Journal of Cardiology*, 2011;108(3): 3–24.
- 87- World health organization and international diabetes federation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva, Switzerland. World Health Organization, 1999.
- 88- Jane Patmore (2009). Hull and east riding diabetes network, hull teaching hospitals trust archived from the original on 2012-05-06.
- 89- Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, Acog practice bulletin no. 190: gestational diabetes mellitus. *Obstetrics & Gynecology*, 2018;131(2):49–64.
- 90- Jane Patmore. Oral glucose tolerance tests: protocol and guidance. (2009)
- 91- Institute for Quality and Efficiency in Health Care, Glucose tolerance test: How does it work exactly? ". Informed health online. Institute for quality and efficiency in health care. Retrieved 22 june 2013.
- 92- World Health Organization and International Diabetes Federation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva, Switzerland. World Health Organization. 1999.
- 93- American Diabetes Association. 2. classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care*, 2019;43(1): 14–31.
- 94- Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2008;294(1): 15–26.
- 95- Antuna-Puente B, Disse E, Rabasa-Lhoret R, Laville M, Capeau J, Bastard JP. How can we measure insulin sensitivity/resistance?. *Diabetes Metabolism*, 2011;37(5):179–88.
- 96- Halifeoğlu İ, Karataş F, Çolak R, Canatan H, Telo S. Tip 2 diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidan ve antioksidan durum. *Fırat Medical Journal*, 2005;10 (3):117-122.

- 97- Kesavulu MM, Rao BK, Giri R, Vijaya J, Subramanyam G, et al. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme status in type 2 diabetics with coronary heart disease. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2001;53(1):33-39. doi: 10.1016/s0168- 8227(01)00238-8.
- 98- Hunt JV, Smith CC, Wolff SP. Autoxidative glycosylation and the possible involvement of peroxides and free radicals in ldl modification by glucose. *Diabetes*. 1990;39(11):1420-1424. doi: 10.2337/diab.39.11.1420.
- 99- Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. 3rd. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: review. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 2003;17(1):24-38. doi: 10.1002/jbt.10058.
- 100- Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes mellitus and oxidative stress. *Turkish Journal of Biochemistry*. 2006;31(2):51-56.
- 101- Thomas MJ. The role of free radicals and antioxidants: how do we know that they are working? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1995;(35):21-29.
- 102- Karafakoğlu YS. Tütün çalışanlarında oksidan - antioksidan durum. *The Medical Journal of Kocatepe*, 2004;5:7-10.
- 103- Aslan R, Şekeroğlu MR, Bayıroğlu F, Gültekin F. Blood lipoperoxidation and antioxidant enzymes in healthy individuals: relation to age, sex, exercise, air pollution and life habits. *J. Environ. Sci. Health*, 1997;32:2101-2109.
- 104- Kargın F, Fidancı UR. Serbest oksijen radikalleri ve oksidatif hasar. *Türk Vet. Hek. Derg.* 1997;9(2):26-28.
- 105- Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri (1. Baskı). Konya Mimoza Yayınları. 1995;3:124-134.
- 106- Abdollahi M, Ranjbar A, Shadnia S, Nikfar S, Rezaie A. Pesticides and oxidative stress: a review. *Med. sci. monit.* 2004;10:141-147.
- 107- Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical Biochemistry*. 2004;37(2):112-9.
- 108- Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocrine Reviews*. 2004;25.
- 109- Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20:1183-97.
- 110- Wang LH, Wu SH, Hou LA, Ma H, Tsai LY. Superoxide anion radical, lipid peroxides and antioxidant status in the blood of patients with breast cancer. *Clinica Chimica Acta*. 2005;25:175-181.
- 111- Sezer K, Keskin M. Serbest oksijen radikallerinin hastalıkların patogenezisindeki rolü. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veterinerlik Dergisi*, 2014;28(1):49-56.

- 112- Halliwell B, Packer L, Cadenas E. Handbook of antioxidants. Taylor and Francis Groups. 2002;9-10.
- 113- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015. Diabetes Care. 2015;38(1):1-94.
- 114- Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. temeltiptan kliniğe. Hacettepe Tıp Derg. 2002;33(2):110-118.
- 115- Karabulut AB. Hepatit b'li hastalarda eritrosit ve lenfosit antioksidan enzimler, nitrik oksit düzeyleri ve plazma stokinleri, Doktora Tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya, 2001.
- 116- Yanbeyi S. Aspirin ve antioksidant butylated hydroxyanisole'ün tavşanlarda eritrosit total katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri üzerine etkileri. Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, 1999.
- 117- Fırat S. Kobaylarda radyasyonla oluşan akciğer hasarında doku glutatyon, glutatyon peroksidaz, glutatyon- s-transferaz düzeyleri ve n-asetil sistein'in bu sistem üzerindeki etkisi. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 1997.
- 118- Wheeler CR, and Salzman JA. Automated assays for superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione reductase activity. Analytical Biochemistry. 1990;184:193-199.
- 119- Southorn PA, Powis G. Free radical in medicine. I. chemical nature and biological reactions. In: Mayo Clinic Proceedings, 1988;63(3):381 – 389.
- 120- Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clinical Chemistry, 1995;41(12):1819-28.
- 121- Tekkes Y. Streptozotisin ile diabet oluşturulmuş farelerde aspirin ve e vitamininin dokularda lipid peroksidasyonu ve antioksidan sisteme etkisinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş; Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen bilimleri Enstitüsü, 2006.
- 122- Ripine JE, Bast A, Lankharst. Lipids I, and The Oxidative Strees Study Graup: Oxidative strees in chronic obstructive pulmorary disease. J. Respir Crit Care Med. 1997; 156(26): 341-347.
- 123- Ripine JE, Bast A. Lankharst lipids I, and the oxidative strees study graup: oxidative strees in chronic obstructive pulmorary disease. J. Respir Crit Care Med. 1997; 156(26): 341-347.
- 124- Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. Biochemical Journal. 1992;286(35):607-611.
- 125- Mccord JM. Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. Clinical biochemistry, 1993;26(4): 351-357.

- 126- Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *The Lancet*. 1994;344(8924):721-724.
- 127- Lott MEJ, Slocumb JE, Shivkumar V, Smith B, Quillen D, Gabbay RA, et al. Impaired retinal vasodilator responses in prediabetes and type 2 diabetes. *Acta Ophthalmol*. 2014;91(6):1-18.
- 128- Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Tanaka Y, Takahashi H. Glucose toxicity in cell: type II diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. *Diabetes*, 2003; 52:581-587.
- 129- Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet*. 1994; 344(8924):721-4.
- 130- Bekerecoğlu M, Uğra S, Dilek ON, Tercan M, Özyazgan İ. Serbest radikaller. *Sendrom*, 1998;10(3):85-94.
- 131- Sen S, Chakraborty R. The role of antioxidants in human health. *American chemical society, oxidative stress: diagnostics, prevention and therapy*. Chapter 2011; 1: 1-37.
- 132- Aydemir B, Karadağ Sarı E. Antioksidanlar ve büyüme faktörleri ile ilişkisi. *Kocatepe Veterinary Journal*, 2009;2(2):56-60.
- 133- Seven A, İnci F, Civelek S, Burçak G, İnci E, Korkut N. Larenks kanserli olgularda lipid peroksidasyon ve antioksidan göstergelerinin dokuda incelenmesi. *Türk Oral Arşivi*, 1998;36(33): 186.
- 134- Yalçın AS. Antioksidanlar. *Klinik Gelişimi II*, 1998;342-346.
- 135- Notarajan D. Oxidants and signal transduction in vascular endothelium. *J Clin Med*. 1994;125:26-37.
- 136- Anderson ME, Meister A. Glutathione moesters. *J. Anal. Biochem*, 1989;183:16-20.
- 137- Johnson NW. Crevicular fluid-based diagnostic test. *Cur. Opin. Dent*. 1991;1:52-65.
- 138- Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. *J Nutr*. 1989;119:109-111.
- 139- Murray Rk, Granner DK, Mayes PA, Rodwell, VW. *Harpers biochemistry*. 2nd edition. 1991.
- 140- Halliwell B. reactive oxygen species in living systems: biochemistry and role in human disease. *Am J Med*, 1991;91:14-22.
- 141- Hata T, Hashimoto M, Manabe A, Aoki S, Lida K, Masumura S. Maternal and fetal nitric oxide synthesis is decreased in pregnancies with small for gestational age infants. *Hum Reprod*. 1998;13:1070-1073.
- 142- Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry* 38: 2005; 1103-1111.

- 143- Ghiselli A, Serafini M, Natella F. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free radical biology and medicine*. 2000;29(11): 1106-14.
- 144- Harma M, Erel O. Oxidative stress in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(2): 656-57.
- 145- Megan L Jones, Irina A Buhimschi, Guomao Zhao, Anna Bartholomew, Jordan Smith-Timms, Kara M Rood, Catalin S Buhimschi. Acute Glucose Load, Inflammation, Oxidative Stress, Nonenzymatic Glycation, and Screening for Gestational Diabetes. *Acute Glucose Load, Inflammation, Oxidative Stress, Nonenzymatic Glycation, and Screening for Gestational Diabetes. Reproductive Sciences*. 2020 Aug;27(8):1587-1594.
- 146- Yenigün M, Altuntaş Y. Her yönüyle diabetes mellitus İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2001.
- 147- American Diabetes Association, Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(suppl.1):1-94.
- 148- Nelson RL. Oral glucose tolerance test: Indications and limitations. *Mayo Clinic Proceedings* 1988; 63(3):263-9.
- 149- Seifried HE, Anderson DE, Fisher EI, Milner JA. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2007; 18(9):567–579.
- 150- Sies H. Oxidative stress: Oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology*. 1997; 82(2): 291–295.
- 151- Rolo AP, Teodoro JS, Palmeira CM, Role of oxidative stress in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Free Radical Biology and Medicine*. 2012; 52: 59-69.
- 152- Kalousova M, Zima T, Tesar V, et al. New markers of advanced damage caused by oxidative and carbonyl stress. *Sbornik Lekarsky* 2001; 102: 465-72
- 153- Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Al Suwaidi J, Abi Khalil C. Macrovascular complications in patients with diabetes and prediabetes. *BioMed Research International*. 2017;2017.
- 154- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, Muggeo M, Study B. Carotid atherosclerosis and coronary heart disease in the metabolic syndrome: prospective data from the bruneck study. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1251–7ç
- 155- Stacey RB, Leaverton P, Schocken D. Prediabetes and the association with unrecognized myocardial infarction in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *American Heart Journal* 2015;170(5):923–8.

- 156- Smith N, Barzilay J, Shaffer D. Fasting and 2-hour post challenge serum glucose measures and risk of incident cardiovascular events in the elderly: the cardiovascular health study. *Archives Of Internal Medicine* 2002;162(2):209–16.
- 157- Fonville S, Zandbergen AM, Koudstaal PJ. Prediabetes in patients with stroke or transient ischemic attack: prevalence, risk and clinical management. *Cerebrovascular Disease*. 2014;37:393–400.
- 158- Papanas N, Vinik A, Ziegler D. Neuropathy in prediabetes: does the clock start ticking early? *Nature Review Endocrinology*. 2011;7:682–90.
- 159- Lamparter J, Raum P, Pfeiffer N. Prevalence and associations of diabetic retinopathy in a large cohort of prediabetic subjects: the gutenbergh health study. *Journal of Diabetes Complication*. 2014;28(4):482–7.
- 160- Bahar A, Makhloogh A, Yousefi A, Kashi Z, Abediankenari S, Correlation between prediabetes conditions and microalbuminuria. *Nephrourology Montly*. 2013;5(2):741–4.
- 161- Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World Jorunal of diabetes*. 2015;6(2):296.
- 162- Akalın S, Satman I, Yılmaz C. Diyabet sınıflaması ve tanı, diyabet epidemiyolojisi. İmamoğlu Ş, Satman İ, Akalın S, Salman S, Yılmaz C. Geçmişten geleceğe diabetes mellitus. Vol: 1, Ankara, 2015; 17-43.
- 163- Akalın S, Saygılı F. Glisemik bozukluklarda tanı, sınıflama ve tarama. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*. Vol. 12. Ankara, 2019; 15-31.
- 164- Kesavulu MM, Kameswara B, Giri R. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme status in type 2 diabetics with coronary heart disease. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2001;53:33–39.
- 165- Wolff SP, Dean RT. Glucose auto-oxidation and protein modification the potential role of ‘autooxidative glycosylation’ in diabetes. *Biochemical Journal*. 1987; 243–50.
- 166- Cosentino F, Hishikawa K, Katusic ZS, Lu’sher TF. High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells. *Circulation*, 1997;96: 25–8.
- 167- Dandona P, Thusu K, Cook B, Snyder, Makowski J, Armstrong D, Nicotera T. Oxidative damage to dna in diabetes mellitus. *Lancet* 1996; 347:444–5.
- 168- Lopez-Tonico C, Roca M, Garcia-Valero A, Murri M, Tinahones F J, Segundo C, Bartha JL, Aguilar-Diosdado M. Oxidative stress and antioxidant status in patients with late-onset gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetology*. 2013;50:201-8.
- 169- Koca C, Altan N, Dinçel AS, Kosova F, Şahin D, Arslan M. Tip 1 ve tip 2 diyabetik hasta serumlarında oksidatif stres ve leptin düzeylerinin incelenmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2008; 6:99-107.

- 170- Rask-Madsen C, King GL. Vascular complications of diabetes: Mechanisms of injury and protective factors. *Cell Metabolism*. 2013;17(1):20-33.
- 171- Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 2015;6(3):456
- 172- Lubos E, Loscalzo J, Handy DE. Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from-molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling*.2011;15(7):1957-97.
- 173- Memişoğulları R. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 2005;7(3):30-9.
- 174- Asmat U, Abad K, İsmail K. Diabetes mellitus and oxidative stress Aconcise review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2016;24(5):547-53.
- 175- Tunçer H. Diyabetik hastalarda serum lipit, selenyum düzeyi ve glutatyon peroksidaz aktivitesinin değerlendirilmesi, *Tıpta Uzmanlık Tezi*. Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yozgat, 2021.
- 176- Waggiallah H, Alzohairy M. The effect of oxidative stress on human red cells glutathione peroxidase, glutathione reductase level, and prevalence of anemia among diabetics. *North American Journal of Medical Sciences*,2011;3(7):344.
- 177- Kumawat M,Singh N, Singh S. Status of antioxidant enzymes and lipid peroxidation in type 2 diabetes mellitus with neuropathy. *annals of neurosciences*, 2005; 12(3).
- 178- Gelaleti RB, Damasceno DC, Ortiz Lima PH. Favero Salvadori DM, Paranhos Calderon IM, Peraçoli, J C, Cunha Rudge . Oxidative dna damage in diabetic and mild gestational hyperglycemic pregnant women. *Diabetology &Metabolic Syndrome* 2015;7(1). doi:10.1186/1758-5996-7-1
- 179- Ceriello A, Giugliano D. Oxidative stress and diabetic complications. in: Alberti KGMM, Zimmet P, de Fronzo RA, eds. *international textbook of diabetes mellitus*, 2nd edn. Chi Chester: John Wiley &Sons, 1997: 1453–61.
- 180- Oussama G, Jean-Marc A, Kadirı A. Antioxidant status and circulated lipids are altered in human gestational diabetes and macrosomia. *Translational resarch*, 2007;164-171.
- 181- Mertoğlu C, Gunay M, Siranli G, Kulhan M, Gok G,Erel Ö. The effect of the 50 g glucose challenge test on the thiol/disulfide homeostasis in pregnancy. *fetal and pediatric pathology* 2018; 37(3): 147-156. doi: 10.1080/15513815.2018.1453002
- 182- Rueangdetnarong H, Sekararithi R, Jaiwongkam T, Kumfu S, Chattipakorn N, Tongsong T, Jatavan P. Comparisons of the oxidative stress biomarkers levels in gestational diabetes mellitus (gdm) and non-gdm among thai population: cohort study. *Endocrine Connections* 2018; 7: 681-687. doi: 10.1530/ec-18-0093.
- 183- Coughlan MT, Vervart PP, Permezel M. Altered placental oxidative stres status in gestational diabetes mellitus. *Placenta*,2004; 25:78-84.

- 184- Serin O, Konukoglu D, Firtina S, Maviş O. Serum oxidized low density lipoprotein, paraoxonase 1 and lipid peroxidation levels during oral glucose tolerance test. *Hormone and Metabolic Research*, 2007; 39 (3): 207-211. doi: 10.1055/s-2007-970419.
- 185- Choi HJ, Jeon SY, Hong WK, Jung SE, Kang HJ, Kim JW, Jeon JP, Han BG. Effect of glucose ingestion in plasma markers of inflammation and oxidative stress: analysis of 16 plasma markers from oral glucose tolerance test samples of normal and diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2013; 99: 27-31. doi: 10.1016/j.diabres.2012.01.005
- 186- Manning PJ, Sutherland WHF, Walke RJ, De Jong SA, Berry EA. The effect of glucose ingestion on inflammation and oxidative stress in obese individuals. *Metabolism Clinical and Experimental*, 2008; 57: 1345-1349. doi: 10.1016/j.metabol.2008.04.020
- 187- Andreeva-Gateva P, Popova D, Orbetsova V. Antioxidant parameters in metabolic syndrome—a dynamic evaluation during oral glucose tolerance test. *Vutr Boles*, 2001; 33(2-3): 48-53.
- 188- Nakanishi S, Yoneda M, Maeda S. Impact of glucose excursion and mean glucose concentration in oral glucose tolerance test on oxidative stress among japanese americans. *diabetes, Metabolic Syndrome And Obesity: Targets And Therapy* 2013; 6: 427-433. doi: 10.2147/dms.s53760
- 189- Creutzfeldt W, Nauck M. Gut hormones and diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev*. 1992; 8(2):149–177
- 190- Berthiaume N, Zinker BA, metabolic responses in a model of insulin resistance: comparison between oral glucose and meal tolerance tests. *Metab, Clin Exp*. 2002;51(5):595–598.
- 191- Guntas Korkmaz G, Konukoglu D, Kurtulus EM, Irmak H, Bolayirli M, Uzun H. Total antioxidant status and markers of oxidative stress in subjects with normal or impaired glucose regulation in diabetic patients. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* 2013; 73: 641- 649.
- 192- Yıldırım T. Göçmen Y, Ozan ZT, Börekçi E, Turan E, Aral Y. The effect of hyperglycemic peak induced by oral glucose tolerance test on the oxidant and antioxidant levels. *Turkish Journal of Medical Science*. (2019) 49: 1742-1747.
- 193- Balahoroğlu G. Gebelerde yapılan 75 gr glukoz tolerans testinin maternal plazma oksidatif statusu etkisi, *Tıpta Uzmanlık Tezi*. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak, 2019.
- 194- Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, Bonomo K, Fiora E, Conti M, Anfossi G, Costa G, Trovati M. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the san luigi gonzaga diabetes study. *The Journal Clinical Endocrinology Metabolism*. 2006;91(3):813–819.

- 195- Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol Jp, Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. JAMA, 2006; 295(14):1681-1687.
- 196- Dilara ÖZAYDIN, Gebelikte Yapılan 50 Gr Glukoz Tarama Testi Ve 100 Gr Glukoz Tolerans Testinin Maternal Oksidatif Statusa Etkisi, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2018

