

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

**PREDİYABETİK BİREYLERDE YOĞUN YAŞAM
TARZI DEĞİŞİMİ İLE KLİNİK DİYABETİN
ÖNLENMESİ: İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLERİN
(CRP, ADMA VE VİSFATİN)
PREDİKTİF DEĞERİ VE ÖNEMİ**

DR.FATMA KURAL AYDIN

**DANIŞMAN
PROF.DR.İLHAN SATMAN**

İSTANBUL-2009

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

DR.FATMA KURAL AYDIN

Anneme, Babama, Hayat arkadaşı ma...

Bu tezin İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapılmasına izin veren İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof.Dr.Kerim Güler'e, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı sayın Prof.Dr.Faruk Alagöl ve diğer Anabilim Dalı hocalarıma, tezimin hazırlanmasında çok büyük emeği geçen tez danışmanım sayın Prof. Dr. İlhan Satman'a, istatistiksel analizlerin yapımında çok büyük yardımları olan sayın Doç. Dr. Nurhan İnce'ye, laboratuvar desteğinden dolayı Dr. Tıbbi Bio. Yıldız Tütüncü'ye, tezin çalışma ve yazım aşamasında yardımını eksik etmeyen Dyt.Cemile Çakmakcı ve Şerife Kaya'ya teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No 1409

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.İİ
İÇİNDEKİLER	V
TABLOLAR LİSTESİ	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.X
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.Xİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Vİİİ
ÖZET	Xİ
ABSTRACT	Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diabetes Mellitus; Önemi	3
2.2. Diabetes mellitus; Patofizyolojisi.....	5
2.3. Diabetes Mellitusun Tanı ve Etiyolojik Sınıflandırması	6
2.3.1. Diabetes Mellitus ve Diğer Glisemi Bozukluklarının Tanısı	6
2.3.1.1. Diabetes Mellitus	7
2.3.1.2. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)	11
2.3.1.3. Prediyabet	12
2.3.2. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması (29)	13
2.4. Tip 1 Diabetes Mellitus	14
2.4.1. Tip 1A Diabetes Mellitus (İmmün-aracılı Diabetes Mellitus).....	15
2.4.2. Tip 1B Diabetes Mellitus (İdiyopatik Diabetes Mellitus).....	17
2.5. Tip 2 Diabetes Mellitus	18
2.6. Gestasyonel Diabetes Mellitus	19
2.7. Prediyabet	20
2.7.1. Bozulmuş Açlık Glukozu ve Bozulmuş Glukoz Toleransı Önemi, Tanı ve Tedavisi.....	22
2.8. Diabetes Mellitus; Komplikasyonları.....	27
2.8.1. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları	27
2.8.2. Diyabetin makrovasküler komplikasyonları.....	28
2.9. Diabetes Mellitus; Tedavi	29

2.9.1. Tip 1 diyabet tedavisi	30
2.9.2. Tip 2 diyabet tedavisi	31
2.10. Diabetes Mellitus; Epidemiyoloji	34
2.11. Diyabete hazırlayıcı Faktörler.....	36
2.11.1. Obezite.....	36
2.11.2. İnsülin Direnci	38
2.11.3. Sedanter Yaşam Tarzı	40
2.12. Diyabeti Önleme ve geciktirme Çalışmaları	41
2.12.1. Finlandiya Diyabeti Önleme Çalışması (Finnish Diabetes Prevention Study, DPS).....	42
2.12.2. Diyabeti Önleme Programı (Diabetes Prevention Program, DPP)	43
2.12.3. İnsüline Bağlı Olmayan Diyabeti Önleme Çalışması (Study to Prevent NIDDM, STOP-NIDDM)	43
2.12.4. Da Qing Çalışması	44
2.12.5. XENDOS Çalışması (Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects, XENDOS)	44
2.12.6. Diyabeti Önlemede Troglitazon Çalışması (TRIPOD).....	44
2.13. Diyabetik hastalar için tıbbi beslenme tedavisinin özellikleri.....	45
2.14. Fiziksel Aktivitenin Artırılması ve Egzersiz Önerileri	47
2.15. Asimetrik Dimetilarginin ve Diyabet.....	48
2.16. Visfatin ve Diyabet.....	52
2.17. Yüksek Duyarlılık C-Reaktif Protein ve Diabetes Mellitus.....	58
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	60
3.1. İstatistiksel Analizler	63
4. BULGULAR	64
5. TARTIŞMA	93
KAYNAKLAR	103
FORMLAR	121
ETİK KURUL KARARI	125
ÖZGEÇMİŞ	126

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

A1C: Hemoglobin A1C

ADA: American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Derneği)

ADMA: Asymetrical Dimethylarginine (Asimetrik dimetilarjinin)

AKG: Açlık Kan Glukozu (Fasting Blood Glucose-FBG)

AMP: Adenosine Monophosphate (Adenozin Mono Fosfat)

APG: Açlık Plazma Glukozu

BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

BKİ: Beden Kitle İndeksi

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial (Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması)

DESIR: Data from Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (İnsülin Direnci Sendromu'nun Epidemiyolojik Çalışma Verileri)

DPP: Diabetes Prevention Program (Diyabet Önleme Programı)

DPP-4: Dipeptidil peptidaz 4

DPS: Finnish Diabetes Prevention Study (Finlandiya Diyabeti Önleme Çalışması)

DSÖ: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

EASD: European Association for the Study of Diabetes (Avrupa Diyabet Araştırmaları Derneği)

ENDIT: European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (Avrupa Nikotinamid Diyabet Müdahale Çalışması)

DPT-1: Diabetes Prevention Trial-1(Diyabetin Önlenmesi Çalışması-1)

GAD: Glutamic Acid Decarboxylase (Glutamik Asit Dekarboksilaz)

GDM: Gestational Diabetes Mellitus (Gestasyonel Diyabet)

GLP-1: Glucagon like peptid

GLUT 4: Glucose Transporter 4 (Glukoz Taşıyıcısı 4)

HbA1c: Hemoglobin A1C

HDL: High-density Lipoprotein (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)

HLA: Human Leukocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)

HNF: Hepatocyte Nuclear Factor (Hepatik Nükleer Faktör)

HOMA: Homeostatic Model of Assessment (Homeostatik Model Düzeylendirmesi)

hs-CRP: High Sensitive C-Reactive Protein (Yüksek Duyarlıklılı C-Reaktif Protein)

IDF: International Diabetes Federation (Uluslararası Diyabet Federasyonu)

IGF-I: Insulin Like Growth Factor-I (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I)

IL: Interleukin (İnterlökin)

IR: Insulin Resistance (İnsülin Direnci)

IPF: Insulin Promoter Factor (İnsülin Promotor Faktör)

KGB: Kombine Glukoz Bozukluğu

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KVH: Kardiyovasküler Hastalıkları

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young (Gençlerde Görülen Erişkin Tipi Diyabet)

MNT: Medical Nutrition Therapy (Tıbbi Beslenme Tedavisi)

NGT: Normal Glucose Tolerance (Normal Glukoz Toleransı)

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey (Ulusal Sağlık ve Beslenme Tarama Çalışması)

NIDDM: Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabet: Tip 2 Diyabet)

OGTT: Oral Glucose Tolerance Test (Oral Glukoz Tolerans Testi)

PAI-I: Plasminogen Activator Inhibitor-I (Plazminojen Aktivatör İnhibitör-I)

PPG: Postprandial Glucose (Postprandial Glukoz)

SLIM: The Study on Lifestyle Intervention and Impaired Glucose Tolerance Maastricht (Maastricht Yaşam Tarzı Müdahalesi ve Bozulmuş Glukoz Toleransı Çalışması)

STOP-NIDDM: Study to Prevent NIDDM (NIDDM'yi Önleme Çalışması)

TBT: Tıbbi Beslenme Tedavisi

TEKHARF: Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri

TGF: Transforming Growth Factor (Transforme Edici Faktör)

TNF: Tumor Necrosis Factor (Tümör Nekroz Faktörü)

TRIPOD: Troglitazone In the Prevention Of Diabetes (Diyabeti Önlemede Troglitazon Çalışması)

TURDEP: Turkish Diabetes Epidemiology Study (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon ve Obezite Çalışması)

TZD: Tiazolidinedion

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study (Birleşik Krallık İleriye Dönük Diyabet Çalışması)

XENDOS: Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (Obezlerde Diyabet Prevansiyonunda Xenical Çalışması)

VLDL: Very Low Density Lipoprotein (Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)

ÖZET

Kural Aydın F. (2009). Prediyabetik Bireylerde Yaşam Tarzı Değişimi ile Klinik Diyabetin Önlenmesi: İnflamatuvar Belirteçlerin (CRP, ADMA, Visfatin) Prediktif Değeri ve Önemi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul.

Diyabet, obezite, sedanter yaşam tarzı ve sağlıksız beslenmenin artmasına bağlı olarak dünya genelinde artış göstermektedir. Çalışmamızda 1. yüksek riskli kişilerde yaşam tarzı değişimi ile diyabetin önlenmesi ve 2. prediyabetik süreçte hangi inflamasyon belirteçlerinin diyabeti öngörebileceği ve metabolik değişimin proinflamatuvar değişikliklerle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamıza FINDRISK anketi ile diyabet açısından yüksek riskli olarak belirlenmiş ve OGTT yapılmış kilolu veya obez (ortalama BKİ $32 \pm 5,7$ kg/m²), hiperinsülinemik (26 kişi), BAG (12 kişi), BGT (14 kişi) ve KGB (15 kişi) tanı 67 kişi dahil edildi. Çalışma dizaynını katılımcıların başlangıca göre çalışma sonundaki yaşam tarzı değişimi önerilerine uyum durumu, kilo ve bel çevresindeki değişimler ile glukoz toleransı ve diğer laboratuvar parametrelerinin değişimini belirlemek şeklinde planlanıladı. Katılımcıların %95,2'si kadın idi. Tüm katılımcılara en az %5 kilo kaybı, yağ ve özellikle doymuş yağ alımını azaltmak, günlük lif alımını arttırmak üzere deneyimli bir diyetisyen tarafından kişiye özel beslenme programı hazırlandı, ayrıca pedometre verilerek haftada 5 gün süreyle günde en az 30 dk (veya 10.000 adım) veya haftada en az 4 saat) orta dereceli fiziksel aktivite yapmaya yönelik yaşam tarzı değişimi eğitimi verildi. Katılımcılar ilk yıl düzenli aralıklarla sık olarak, daha sonraki dönemde 3 ayda bir izlendi. Çalışmanın başında, birinci yılda ve çalışmanın sonunda antropometrik ölçümler, OGTT ve açlık serum örneğinde lipid profili, insülin ve hs-CRP tetkikleri tekrarlandı. Ayrıca çalışma başı ve sonunda ADMA ve visfatin düzeyleri ölçüldü.

Çalışmamızda takip süresi 2 yıl idi. Çalışma başlangıcı ile çalışma sonu arasında kilo ortalama ($\pm$ SS) $3,11 (\pm 5,68)$ kg ve bel çevresi ortalama $5,83 (\pm 7,09)$ cm azaldı ($p=0,001$). Buna karşılık AKG $9,92 (\pm 15,75)$ ve 2.sa KG $1,69 (\pm 2,36)$ mg/dl yükseldi ($p=0,001$). Kilo kaybı hedefine %34,3, beslenme hedefine %20,7, egzersiz hedefine %59,7 oranında ulaşıldı. Çalışma sonunda KGB (-%20) ($P=0,07$) ve BGT (-%71,3) ($P=0,01$) tanılarında azalma ve NGT durumuna dönenlerde (+%21) anlamlı artış oldu. Diyabet oranı %9 olarak saptandı, ayrıca BAG oranı arttı (+%58,7). Çalışma sonu beden kitle indeksi (BKİ) değişimi diyabet gelişimi ile ilişkili olan tek faktör olarak görüldü. BKİ düzeyindeki her bir kg/m² artışın diyabet gelişme riskini %38 artırdığı saptandı (OR=1,38 %95 GA 1,11-1,72, $p=0,004$). Başlangıca göre ADMA düzeyinde ortalama $0,63 (\pm 0,53)$ μ mol/L azalma ($p<0,001$), visfatin düzeyinde ise $12,52 (\pm 8,37)$ ng/ml artış ($p<0,001$) saptandı. ADMA ve hs-CRP'deki değişimin kilo, visfatindeki

değişimin bel çevresi ile ilişkili olduğu görüldü. Başlangıçta bu belirteçlerden hiçbiri diyabet gelişimini öngörmedi.

Sonuç olarak çalışma sonuçlarımız, yaşam tarzı değişikliği ile prediyabetik sürece paralel olarak proinflamatuvar sürecin de kısmen olumlu yönde değiştiğini düşündürmektedir. Halen devam eden çalışmamızın bundan sonraki verileri konuya daha fazla ışık tutacaktır.

Anahtar Kelimeler: Prediyabet, yaşam tarzı değişikliği, hs-CRP, ADMA, visfatin

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 1409

ABSTRACT

Kural Aydın F. Diabetes Prevention with Lifestyle Intervention: Predictive Value of Proinflammatory Markers (hs-CRP, ADMA, visfatin). Istanbul University, Department of Internal Medicine. Graduate Thesis. Istanbul. 2009.

Type 2 diabetes mellitus is increasingly common worldwide, primarily because of increases in prevalence of obesity, sedentary lifestyle and unhealthy nutrition. The purposes of this study were 1. to determine whether diet and exercise interventions in people with high risk for type 2 diabetes may improve glucose tolerance status and reduce the incidence of diabetes, and 2. to define which immunological markers at baseline predicted subsequent type 2 diabetes or whether any change in inflammatory markers could link to changes in metabolic states

Sixty-seven overweight or obese subjects (mean BMI $32 \pm 5,7$ kg/m²) who were identified with high risk for diabetes through the FINDRISK questionnaire and subsequently had an OGTT were included. Participants had either hyperinsulinemia (26 subjects), IFG (impaired fasting glucose; 12 subjects), IGT (impaired glucose tolerance; 14 subjects), or CGI (combined glucose intolerance; 15 subjects). Of the study population %95,2 were female. The participants received a series of educational sessions on individualized dietary counseling from an experienced dietitian. They were also provided a pedometer and advised to increase overall physical activity. The intervention was intensive during the first year, followed by a maintenance period. The goals were to reduce body weight by at least 5%, reduce dietary and saturated fat, and to increase dietary fiber and moderately intense physical activity at least 30 minutes or 10,000 steps for five days a week (or weekly minimum 4 hours). We repeated anthropometric measures, OGTT, fasting serum lipid profile, insulin and hs-CRP levels at the baseline , 1 year and 2 year. We also measured serum ADMA and visfatin levels at baseline and at 2 year.

The mean ($\pm$ SD) amount of weight loss from baseline to 2 year was $3,11(\pm 5,68)$ kg, waist circumference reduced by $5,83(\pm 7,09)$ cm ($p=0,001$). But FBG increased by $9,92(\pm 15,75)$ mg/dl, 2hrBG $1,69(\pm 2,36)$ mg/dl ($p= 0,001$). The goal of weight loss was achieved by 34,3%, nutrition %20,7, and exercise 59,7% of the participants. At the end of the study, frequency of CGI (-20%) ($p=0,07$) and IGT (-71,3%)($p=0,01$)reduced, and additional 21% revert to NGT. However, 9% of the participants developed diabetes, and those with IFG increased by +%58,7. Body mass index (BMI) was the only predictive parameter on the progression to diabetes. Every one kg/m² increase in BMI, increased the risk of diabetes by 38% (OR=1,38; 95% CI 1,11-1,72; $p=0,004$). Between baseline and 2 year, ADMA decreased by $0,63(\pm 0,53)$ μ mol/L, and visfatin increased by $12,52(\pm 8,37)$ ng/ml ($p<0,001$). Changes in ADMA and hs-CRP were linked to change in weight, whereas change in visfatin was found to

be related to change in waist circumference. None of these three markers at baseline could predict future diabetes.

In conclusion, lifestyle intervention for two years only partly ameliorated glucose dysregulation, and proinflammatory process in high risk individuals. Future results of this ongoing study will provide us further clues to understand this important issue.

Key Words: Prediabetes, lifestyle modification, hs-CRP, ADMA, visfatin

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 1409

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus, insülin salgılanmasında ve/veya insülinin aktivitesindeki bozuluktan kaynaklanan bir grup metabolik hastalıktır. Pankreasın insülin üretiminde ve salgılamasındaki bu bozukluk, kalıtsal ve/veya edinilmiş olabilir. Diyabette karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar bulunmaktadır, bu bozuklukların altında yatan temel mekanizma insülinin hedef dokulardaki etkisinin yetersiz oluşudur. Diyabet mikrovasküler komplikasyonlara bağlı olarak (retinopati, nefropati, nöropati) morbiditesi yüksek olan, makrovasküler komplikasyonların riskinin yüksek olduğu (iskemik kalp hastalığı, inme, periferik damar hastalığı), yaşam kalitesinin düşük olduğu ve yaşam süresini kısaltan kronik bir hastalıktır (1).

İki ana diyabet tipi bulunmaktadır. Tip 1 diyabet çoğunlukla çocukluk ve adolesanlarda görülür. Tüm diyabet vakalarının %5-10'unu teşkil etmektedir. Tip 1 diyabette mutlak insülin eksikliği söz konusudur ve hastalar ömür boyu insüline ihtiyaç duyarlar. Tip 2 diyabet ise daha çok yetişkinlerde görülür; obezite, fizik inaktivite ve sağlıksız beslenme ile yakından ilişkilidir. Tüm dünyada tanı konulan diyabet vakalarının %90'dan fazlasını tip 2 diyabet oluşturmaktadır Gestasyonel diyabet, gebelik sırasında saptanan çeşitli derecelerdeki glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır.

Prediyabet olarak adlandırılan bozulmuş açlık glukozu (BAG) ya da bozulmuş glukoz toleransı (BGT) diyabetin klinik bulguları ya da komplikasyonlarının bulunmadığı, fakat risklerinin arttığı, klinik diyabet bulgularının olmadığı durumlardır. Plazma glukozu (PG) normal düzeylerin üzerindedir fakat diyabet tanısı koyduracak düzeyde değildir. Diyabete ilerleyebilen bu ara glisemi bozukluklarında yoğun yaşam tarzı değişimi ve kilo verme bu ilerlemeyi önleyebilir ya da erteleyebilir (7).

İnsülin direnci (İD) kronik, düşük dereceli, inflamatuvar bir süreçtir. İD, genellikle artan adipoz doku kütlesiyle ilişkilidir. Adipoz doku kütlesindeki artışın pankreas β -hücre fonksiyonları üzerinde negatif etki gösterdiği bilinmektedir (2). Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), adinopektin, interlökin-6 (IL-6), visfatin, asimetrik dimetilarjinin (ADMA) ve serbest yağ asitleri gibi viseral yağ kaynaklı maddeler İD gelişiminde rol oynayabilmektedir (2). Adipoz dokudan salınan ADMA aminoasid yapıda, visfatin ise polipeptid yapıda bir hormondur (3,4). Yapılan bazı çalışmalarda

ADMA ve visfatin ile İD arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (3,5). Hücrelerden salınan inflamasyon ile ilişkili sitokinler (IL-1 β , IL-6, TNF- α , TGF- β), akut faz proteinlerinin üretimindeki temel uyaranlardır. Artmış adipoz dokudan salınan bu maddeler sistemik inflamasyon belirteçlerinden hs-CRP'nin artmasına yol açar. hs-CRP, düzeylendirilmesi kolay ve ucuz bir yöntem olarak kullanılmaktadır.

Türkiye'de yirmi yaş ve üzeri toplumun % 6,7'sinde BGT ve %7,2'sinde aşikar diyabet saptanmıştır. Diyabet hastalarının %32'si hastalığının farkında değildir (6). Tip 2 diyabetle ilgili risk faktörleri büyük ölçüde önlenebilmektedir (2). Finnish Diabetes Prevention Study (DPS), yaşam tarzı değişimi (yüksek lifli düşük yağlı diyet, egzersiz) ve kilo verme ile aşırı kilolu ve BGT'li kişilerde diyabet riskinin %58 oranında azaltılabileceğini göstermiştir (7). En son klinik deneyler ve gözlemsel epidemiyolojik çalışmalar; enerji ve yağ alımının azaltılması, kilo kaybı ve düzenli fiziksel aktiviteyi kapsayan yaşam tarzı değişikliklerinin insülin duyarlılığının düzelmesinde ve diyabet riskinin azalmasındaki etkisini kanıtlamaktadır (2).

Diyabetin kişiye ve topluma yükünü azaltmak için diyabet açısından riskli grupların tanımlanması ve prediyabetik dönemde uygulanacak koruma programları ile klinik diyabetin önlenmesi veya geciktirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle ülkemizdeki diyabet riski yüksek -BGT, BAG veya ağır İD- olan kişilerde yaşam tarzı değişimi ile tip 2 diyabeti önlemeyi hedefleyen bir çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Bu çalışmayla, tip 2 diyabet riski yüksek olan bireylerde, yoğun yaşam tarzı değişikliği (yüksek lifli düşük yağlı diyet, egzersiz) ve kilo vermenin sağlanması ile tip 2 diyabetin önlenmesi ve yoğun yaşam tarzı değişikliğinin serum hs-CRP, ADMA ve visfatin düzeylerine etkisinin incelenmesi hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus; Önemi

Diyabet, dünya genelinde artan hatta bazı bölgelerde epidemik olan bir halk sağlığı problemidir. Diyabet prevalansı oldukça hızlı artmaktadır. 1980 ile 1994 yılları arasında prevalansta %16 artış saptanmışken, 1990 ile 1998 arasında artış % 33 olmuştur (8). Son otuz yılda dünya genelinde tip 2 diyabetin prevalansı iki kat artmıştır. Bu artışa en çok katkısı olan faktörler obezite, fizik inaktivite ve sağlıksız beslenmedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), dünya genelinde diyabeti olan kişilerin sayısının yaklaşık 170 milyon olduğunu ve 2030 yılında bu sayının 366 milyona yükseleceğini tahmin etmektedir (9). DSÖ 2005 yılında, dünya genelinde 1.6 milyar yetişkinin fazla kilolu ve 400 milyon kişinin obez olduğunu bildirmiştir (10). Diyabet prevalansında görülen artış diyabetin majör risk faktörlerinden olan obezite prevalansının artışıyla yakından ilişkilidir (8).

Tip 2 diyabetin prevalansı arttıkça hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlamıştır. Tip 2 diyabetin orta ve ileri yaş hastalığı olduğu ve tipik olarak hastalığın 50 yaşından sonra ortaya çıktığı bilinirdi. Bu yaş grubunun daha genç olanlara göre hastalık açısından rölatif riskinin yüksek olduğu doğru olmakla birlikte 20-30 yaş arası gruplarda hastalığın ortaya çıkma oranı da giderek artmaktadır. Artık çocuklar bile obezite ve diyabet epidemisinden etkilenmektedirler. Japonya'daki çocuklarda artık tip 2 diyabet tip 1 diyabetten daha sık görülmekte ve çocukluk diyabet vakalarının %80'ini tip 2 diyabet teşkil etmektedir. Bu yaş grubunda tip 2 diyabet prevalansının artması televizyon ve bilgisayar gibi sedanter aktivitelerin artması ve sonuç olarak sportif faaliyetlerin azaltılmasıdır. Buna ek olarak yüksek kalorili yiyeceklerin daha kolay ulaşılır olması ve daha fazla tüketilmesi yani kısaca daha çocukluk yaşından bu hastalıkların hazırlayıcı faktörlerine maruz kalınması obezite ve diyabetin bir epidemi halini almasını açıklamaktadır (11).

Diyabette mortalite ve morbiditenin en önemli sebebi komplikasyonlardır. Komplikasyonlar, mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati, mikroanjyopati) ve makrovasküler (ateroskleroz, koroner kalp hastalığı, inme, periferik damar hastalığı vs) komplikasyonlar olarak ikiye ayrılmaktadırlar. Mikrovasküler komplikasyonlar daha çok tip 1 diyabetikler için ciddi risk oluştururken, tip 2 diyabetiklerde morbidite ve

mortalitenin en önemli sebebi makrovasküler komplikasyonlar oluşturmaktadır. Makrovasküler hastalıklar diyabetik bireylerde, diyabetik olmayanlara kıyasla daha erken görülmektedir ve bu hastalıkların temelini oluşturan patolojiler çoğunlukla daha ciddidir. Hastalığın ilk on yılından sonra diyabetik bireylerin yaklaşık %70'i retinopatiden, yaklaşık %40'ı ise nefropatiden etkilenmektedir (2). Genetik faktörlerin mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde büyük etkisi bulunmaktadır, fakat epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar metabolik ortamın da büyük rolü olduğunu göstermektedir. Kötü glisemik kontrol bu komplikasyonların gelişmesinde önemli rol oynarken glisemi regülasyonunun sağlanması da komplikasyonların ortaya çıkmasını azaltmakta, ortaya çıkmış komplikasyonlar varsa bunların ilerlemesini engellemektedir. Protein glikasyonu, sorbitol yolu ve lipid bozuklukları diabetes mellitusta mikrovasküler komplikasyonların erken ve hızlı gelişmesine neden olabilmektedir.

Diyabet, yaşam süresini beş ila on yıl arasında azaltmaktadır. Diyabetin mortalitesi daha çok komplikasyonları ile ilişkilidir. Birçok ülkede ölüme neden olan hastalıklar içinde diyabet beşinci sırada yer almaktadır. Yetişkin diyabetiklerde, diyabetli olmayan yaşlılarına kıyasla kardiyovasküler olay riski 2-4 kat daha yüksektir. Tüm dünyada böbrek replasman tedavisi, 65 yaş altı körlük ve travma dışı amputasyon olgularının en sık nedeni diyabettir (12). **Tablo 2-1**'de tip 1 ve tip 2 diyabette en sık görülen ölüm nedenleri gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Tip 1 ve Tip 2 Diyabette Ölüm Nedenleri (7)		
	Tip 1 (%)	Tip 2 (%)
KVH	15	58
SVH	3	12
Nefropati	55	3
Diyabetik Koma	4	1
Malinite	1	11
Enfeksiyonlar	10	4
Diğer	13	11
KVH: Kardiyovasküler hastalık, SVH: Serebrovasküler hastalık		

Diyabetin uzun dönem komplikasyonları bireylere, ailelerine ve bütün topluma büyük bir sağlık yükü ve ekonomik yük getirmektedir. Diyabet yalnızca istihdamın azalmasıyla değil işyerine düzenli olarak gidememe nedeniyle iş kayıpları ve işyerinde sağlıkla ilgili çalışma kısıtlamaları ile de bireyleri, işverenleri ve toplumu da etkilemektedir. Diyabetle ilgili ekonomik yük diyabetin yaygınlaşmasıyla artmaktadır. Yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde diyabetin 2002 yılındaki toplam maliyeti 132 milyar dolar olarak belirlenmiştir ve bu rakam 2007 yılında 174 milyar dolara ulaşmıştır. Bunun 2020 yılında 192 milyar dolara yükseleceği tahmin edilmektedir (13). 2007 yılındaki harcamaların 58 milyar doları azalan milli üretkenlik, 116 milyar doları ise tıbbi harcamalar sebebiyle oluşmuştur. Diyabet için yapılan harcamaların %75'i diyabetin tedavisinden çok uzun dönem komplikasyonların tedavisi içindir. Diyabetle ilgili tıbbi harcamaların; 27 milyar dolarını direk diyabet tedavisi masrafları, 58 milyar dolarını diyabetle ilgili komplikasyonların tedavisi ile ilgili masraflar ve 31 milyar dolarını genel tıbbi masraflar oluşturmuştur (7). Diyabet tanısı konmuş bireylerin yıllık tıbbi harcamalarının ortalama olarak 11,744 dolar olduğu hesaplanmıştır. Diyabetli bir bireyin sağlık harcamaları diyabetik olmayan bireye kıyasla ortalama olarak 2-3 kat daha fazladır (14).

2.2. Diabetes mellitus; Patofizyolojisi

Diyabet, kronik hiperglisemi, besin alımına cevap olarak gelişen ilk faz insülin cevabının kaybolması ile kendini gösteren beta hücre fonksiyonunda ve verimliliğinde azalma, yağ ve kas hücrelerinde insülin duyarlılığında azalma ve karaciğerde glukoz üretiminde artış ile karakterize bir durumdur (15,16). Diyabet sinisi bir hastalıktır, hastalık tanıdan yıllar önce başlamış olabilir (17). Tip 2 diyabet, İD, BAG ve BGT gibi çeşitli glisemik ve insülinemik durumlarla ilişkilidir (17,18). BAG ve BGT, tip 2 diyabet gelişme riskini artırır, örneğin BAG olanların % 30 ila % 40'ında 5 yıl içinde tip 2 diyabet gelişecektir (19).

Tip 2 diyabeti olan kişilerin çoğunda aynı zamanda İD de bulunmaktadır ve insülin direnci β -hücre disfonksiyonuyla birlikte tip 2 diyabet gelişiminden sorumludur (20,21). Hücre-reseptör defektine bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine giremez bu da hücre içi hipoglisemiye yol açar. Bu durum özellikle periferik dokulardan kas ve yağ dokusunda

söz konusudur (22). Fakat her İD olan hastada tip 2 diyabet gelişmemektedir (23). Bu tür hastalarda beta hücreleri, insuline azalmış periferik cevabın sonucu olarak ortaya çıkan artmış insülin gereksinimini kompanse edebilmektedir (24). Diyabetin patofizyolojisinde rol oynayan diğer bir durum ise insülinin az salgılanmasıdır. β -hücre disfonksiyonu tip 2 diyabet için hazırlayıcı bir faktördür (25). Pankreas, kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. İnsülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontrainsülinler sistem hormonları (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin) nedeniyle karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artar. Genellikle İD tip 2 diyabetin öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya hakim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir (22).

2.3. Diabetes Mellitusun Tanı ve Etiyolojik Sınıflandırması

2.3.1. Diabetes Mellitus ve Diğer Glisemi Bozukluklarının Tanısı

Dünya Sağlık Örgütü, 1968 yılından beri diyabetin tanısı ve sınıflaması üzerine klavuzlar yayınlamaktadır. DSÖ, bu klavuzları 1998’de yeniden düzenlemiş ve en son 2006 yılında DSÖ ve Uluslararası Diyabet Fedareasyonu (International Diabetes Federation, IDF) diyabet tanı ve sınıflaması üzerine yeni bir klavuz yayınlamıştır (1). Amerika Diyabet Derneği (American Diabetes Association, ADA), 2003 yılında diyabet tanı kriterlerini yeniden düzenlemiştir. Bu düzenlemede diyabet ve BGT tanı kriterleri değiştirilmemiştir. ADA, BAG tanısı için sınır düzeyin 110 mg/dl’den 100 mg/dl’ye düşürülmesini önermiştir (26).

Bir kişiye diyabet tanısı koymak ve bu tanının klinik ve sosyal etkileri ile epidemiyolojik çalışmalarda diyabeti tanımlamak arasında bazı farklar bulunmaktadır. Hastaya diyabet tanısı koymak söz konusu olduğunda hastada aşağıda belirtilen diyabet semptomları ve diyabetin klinik bulguları yoksa tanı için testin başka bir gün farklı bir yöntemle tekrarlanması gereklidir. Fakat epidemiyolojik çalışmalarda test nadiren tekrarlanır (1).

Diyabet Semptomları

Klasik semptomlar

- Poliüri
- Polidipsi

- Polifaji veya iştahsızlık
- Halsizlik, çabuk yorulma
- Ağız kuruluğu
- Noktüri

Daha az görülen semptomlar

- Bulanık görme
- Açıklanamayan kilo kaybı
- İnatçı infeksiyonlar
- Tekrarlayan mantar infeksiyonları
- Kaşıntı

2.3.1.1. Diabetes Mellitus

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için 2003 yılı revizyonunu da kapsayan yeni tanı kriterleri **Tablo-2-2**'de görülmektedir.

Tablo 2-2: Diabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri (22)	
Diabetes Mellitus	
Rastgele glukoz (+ diyabet semptomları)	≥200
APG (en az 8 saatlik açlığı takiben)	≥126
OGTT'de 2.st PG	≥200
Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT)	
OGTT'de 2.st PG	140-199
Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG)^(*)	
APG (en az 8 saatlik açlığı takiben)	100-125
^(*) Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. ^(**) 2006 yılı DSÖ/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve BAG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir.	

APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz tolkeransı, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

Sadece 2.st PG düzeyi bozulmuş olan ve bu düzeye göre diyabet tanısı konulan kişilerde hem mortalite hem de retinopati açısından prognoz sadece açlık plazma glukozu (APG) düzeyine göre diyabet tanısı konulanlara göre daha kötüdür. Bu nedenle tanı koyarken diyabetik olup da sadece 2.st PG düzeyi yükselmiş olan ve tüm diyabet hastalarının % 30'unu oluşturan bu grubun da saptanması prognoz açısından önemlidir. Bu tür hastalar ve BGT sadece OGTT ile saptanabilir (1). Tanı için 75 g glukoz ile standart OGTT yapılması, APG'ye göre daha sensitif ve spesifik olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek, emek yoğun ve maliyetli olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. Diğer taraftan, APG'nin daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını artırmaktadır. Hastalığın aşikar klinik başlangıcı nedeniyle tip 1 diyabet tanısı için çoğu kez OGTT yapılması gerekmez (22).

Dünya Sağlık Örgütü, şu durumlardan dolayı diyabet tanısı için OGTT yapılmasını önermektedir (1):

- *açlık plazma glukozu daha önceden tanı konmamış olan diyabet hastalarının % 30'unun tanısını koyamamaktadır
- *OGTT, BGT olan kişileri saptamanın tek yöntemidir
- *sıklıkla, asemptomatik kişilerde glukoz tolerans bozukluğu bulunmadığı ancak OGTT ile kesin olarak söylenebilir.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre tokluk kapiller tam kanın glukoz düzeyi venöz plazmadaki düzeye eşittir, ancak açlıkta kapiller kanda glukoz düzeyi plazmadakinden yaklaşık olarak %10 daha düşük kabul edilmektedir.

Buna göre diyabet tanısı üç yöntemle konulabilir (rastgele glukoz + diyabet semptomları, APG ve OGTT'de 2.st PG). Çok ağır diyabet semptomlarının bulunduğu durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, diğer bir yöntemle de doğrulanması gerekir (22).

Açlık plazma glukozu 110-125 mg/dl olan kişilerde glukoz tolerans durumunu göstermek için OGTT yapılmalıdır (1). İnsülin Direnci Sendromu'nun Epidemiyolojik Çalışma Verileri (Data from Epidemiological Study on the Insulin resistance Syndrome, DESIR) çalışmasında <100, 100-108 ve 108-125 mg/dl düzeylerine göre belirlenmiş her 1000 BAG'li hastada diyabet gelişme riski sırasıyla erkeklerde 1.8, 5.7 ve 43.2 ve kadınlarda 0.7, 6.2 ve 54.7 olarak saptanmıştır (27). DSÖ 2006 yılındaki revizyonda APG sınır düzeyinin 110 mg/dl olarak kalmasını önermiştir. Bu öneriyi, sınır düzeyini aşağıya çekilmesi ile artacak BAG prevalansının kişiler ve sağlık sistemleri üzerindeki etkisi göz önünde bulundurularak yapmıştır. Kötü sonuçların azalması ya da diyabete ilerleme açısından düzeltilendiğinde APG'nin 100 mg/dl'ye çekilmesinin her hangi bir katkısı gösterilmiş değildir (1).

Tablo 2-3 glisemi bozukluklarının evrelerini göstermektedir. Burada da görüldüğü gibi normoglisemi ile diyabet tanısı koyduracak düzeyde hiperglisemi arasında BAG ve BGT gibi ara glisemi bozuklukları bulunmakta, bu durumlar diyabet tiplerinden herhangi birine ilerleyebilmektedir.

Tablo 2-1: Glisemi Bozuklukları: Etiyolojik Tipler ve Evreleri (24)

Evrer Tipler	Normoglisemi	Hiperglisemi			
	Normal glukoz regülasyonu	Bozulmuş Glukoz toleransı Bozulmuş Açlık Glukozu	İnsülin gereksinimi olmayan	Diabetes Mellitus Kontrol için insulini ihtiyacı olan	Yaşam için insulini ihtiyacı olan
Tip 1*	←	→	→	→	→
Tip 2	←	→	→	→	→
Diğer spesifik tipler**	←	→	→	→	→
Gestasyonel diyabet**	←	→	→	→	→

* Ketoasidoz durumundan sonra bu hastalar kısa bir süre için, tedavi gereksinimi olmaksızın normoglisemi dönemine dönebilmektedirler (örn balayı remisyonu)

** Bu kategorilerdeki bazı nadir olgularda (örn vacor toksisitesinde, gebelikte ortaya çıkan tip 1 diyabet olgularında) insülin yaşam için gereklidir.

Diyabette erken tanı ve tedavi tarama ile sağlanabilir. Tip 2 diyabet konulan hastaların % 20'sinde tanı anında retinopati de saptanmaktadır. Bu durum mikrovasküler komplikasyonların tanıdan 5-6 yıl önce başladığını ve diyabetin gerçek başlangıcının tanıdan 10 yıl ya da daha önce olabileceğini düşündürmektedir (7).

ADA, asemptomatik yetişkinlerde şu durumlarda prediyabet ve diyabet için tarama testi yapılmasını önermektedir (28):

1. Fazla kilolu olan ($BKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$) ve aşağıdaki ek risk faktörleri bulunan tüm yetişkinler
 - yaş >45
 - fizik inaktivite
 - birinci derece akrabada diyabet
 - yüksek riskli ırk (örn, Afrika kökenli Amerikalı, Latin, Asya kökenli Amerikalı)
 - dört kilodan ağır bebek dünyaya getirmiş olan ya da GDM tanısı konmuş olan kadınlar
 - hipertansiyon ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$ ya da hipertansiyon tedavisi almakta)
 - HDL-k < 35 mg/dl ve/veya trigliserit > 250 mg/dl
 - polikistik over sendromu (PKOS)
 - daha önce yapılan testlerde BAG ya da BGT saptanmış olması
 - İD ile ilişkili olan diğer klinik durumlar (örn ağır obezite, akantozis nigrikans)
 - kardiyovasküler hastalık öyküsü
2. Yukarıdaki kriterlerin olmadığı durumlarda 45 yaşından itibaren prediyabet ve diyabet için test yapılmalıdır
3. Sonuçlar normal saptanırsa en az 3 yıllık aralarla test tekrar edilmeli, başlangıç sonuçları ve risk durumuna göre daha sık test yapılmalıdır.

Tanı testi olarak hemogloblin A_{1c} (HbA_{1c} : A1C)

Diyabet tanısı koymak için daha spesifik bir biyolojik belirteç bulunmadığından, PG ölçümü tanının temelini oluşturmaktadır. Standardizasyonundaki sorunlar ve tanı eşiğindeki belirsizlik nedeniyle glikozillenmiş hemogloblin A_{1c} (HbA_{1c} : A1C)'nin diyabet tanı aracı olarak kullanılması uzun yıllar önerilmemiştir. Özellikle

APG ile diyabet tanısı almayan bazı kişilerde, OGTT ile diyabet tanısı konulduğu halde, standardizasyon sorunları sebebi ile A1C normal ($<6.0\%$) bulunabilmekteydi. Ancak son yıllarda A1C'nin tüm dünyada standardizasyonu yönündeki çabalar ve prognostik önemine dair kanıtların artması sonucunda A1C'nin de diyabet tanı testi olarak kullanılabileceği gündeme gelmiştir.

Amerika Diyabet Derneği, EASD, IDF ve Uluslararası Klinik Kimyacılar Federasyonu (International Federation of Clinical Chemistry, IFCC) temsilcilerinin oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi 2008 yılında uluslararası standardizasyon kurallarına uyulması koşulu ile diyabet tanısı için A1C kesim noktasını 6.5% olarak belirlemiştir. Bununla beraber A1C'nin her merkezde rutin olarak yapılamaması, teknik sorunları ve standardizasyonundaki eksikler ve maliyeti dikkate alındığında, testin tanı amaçlı kullanımının, pek çok toplumda olduğu gibi, ülkemiz için de şu anda uygun olmadığı düşünülmektedir (22).

2.3.1.2. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

Amerika Diyabet Derneği, ilk prenatal vizitte GDM risk düzeylendirmesi yapılmasını önermektedir. GDM riski çok yüksek çıkan kadınlar gebelik saptanır saptanmaz diyabet açısından düzeylendirilmelidir. Tarama ve tanı için standart tanı testi kullanılmalıdır (28).

Gestasyonel diyabetin araştırılması amacıyla, birçok toplumda genellikle 50 g glukozlu tarama testi pozitif çıkan gebelerde birkaç gün sonra 100 g glukozlu, 3 saatlik OGTT yapılmaktadır. Alternatif olarak 75 g glukozlu, 2 saatlik OGTT de önerilmektedir (22).

50 g glukozlu tarama testi

Gebeliğin 24.-28. haftalarında rastgele olarak 50 g glukozlu sıvı içirildikten 1 saat sonra PG düzeyi ≥ 140 mg/dl ise diyabet açısından kuşkuludur, daha ileri testin yapılması gerekir.

100 g glukozlu OGTT

Gebeliğin 24.-28. haftalarında 50 g glukozlu tarama testi pozitif olan gebelerde tanıyı kesinleştirmek için 100 g glukozlu 3 saatlik OGTT yapılmalıdır. En az iki düzeyin normal sınırı aşması GDM tanısı koydurur (açlık ≥ 95 mg/dl, 1.st ≥ 180 mg/dl, 2. st ≥ 155 mg/dl, 3.st ≥ 140 mg/dl).

75 g glukozlu OGTT

Dünya Sağlık Örgütü, gebelerde 75 g glukozlu, 2 saatlik OGTT yapılmasını yeterli görmektedir. DSÖ, gebelerde OGTT düzeylendirmesinin tıpkı gebe olmayan yetişkinlerdeki gibi yapılmasını önermektedir. **Tablo 2-4** ADA ve DSÖ'ye göre GDM tanı kriterlerini göstermektedir.

Tablo 2-4: Amerika Diyabet Derneği ve Dünya Sağlık Örgütü'ne Göre GDM Tanı Kriterleri				
	Açlık	1.st	2.st	3.st
ADA kriterleri				
100 g glukoz ile OGTT				
(en az 2 patolojik düzey tanı koydurur)	≥95	≥180	≥155	≥140
75 g glukoz ile OGTT				
(en az 2 patolojik düzey tanı koydurur)	≥95	≥180	≥155	-
DSÖ kriterleri				
75 g glukoz ile OGTT				
(en az 1 patolojik düzey tanı koydurur)	≥126	-	≥200	-
ADA: American Diabetes Association, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi				

2.3.1.3. Prediyabet

Glukoz düzeyleri diyabet kriterlerine uymayan fakat yine de normal olarak düzeylendirilemeyecek kadar yüksek olan bir ara grup bulunmaktadır (28). BAG ve BGT prediyabet olarak adlandırılmaktadır (22). BAG ve BGT bozulmuş glukoz metabolizmasının doğal gidişatındaki evrelerden biridir. Bu ara formlar herhangi bir diyabet tipine dönüşebilir. Bu durumlarda mikrovasküler hastalık riski yok ya da çok azken kardiyovasküler hastalık riski artmış bulunmaktadır (7).

Bozulmuş açlık glikozu tanısı, APG düzeyinin 100-125 mg/dl (DSÖ tanı kriterlerine göre 110-125 mg/dl) ve 2.st PG <140 mg/dl, BGT tanısı ise 2.st kan glukozunun 140-199 mg/dl ve açlık kan glukozunun <100 mg/dl olması ile konur. Hem açlık kan glukozu 100-125 mg/dl hem de 2.stkan glukozunun 140-199 mg/dl arasında olduğu durum kombine glukoz bozukluğu (KGB) olarak adlandırılır, bu durum daha ileri bir metabolizma bozukluğunu ifade eder.

Dünya Sağlık Örgütü ve IDF'nin 2006 yılı raporunda APG 100-110 mg/dl arasında bulunan kişilerin çok az bir kısmında diyabet olabileceğinden ve bu sınırdaki kişilerde yapılması gerekecek OGTT'nin getireceği ek maliyetten hareketle, normal APG için üst sınırın 110 mg/dl olması gerektiği belirtilmiş ve 1999 yılı BAG tanımının 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir.

2.3.2. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması (29)

1. Tip 1 diabetes mellitus

A. Tip 1A diabetes mellitus

B. Tip 1B diabetes mellitus

2. Tip 2 diabetes mellitus

3. Diğer spesifik tipler

A. β -hücre fonksiyonlarının genetik defektleri

1. Kromozom 12, HNF-1 α (MODY3)
2. Kromozom 7, glukokinaz (MODY2)
3. Kromozom 20, HNF-4 α (MODY1)
4. Kromozom 13, IPF-1 (MODY4)
5. Kromozom 17, HNF-1 β (MODY5)
6. Kromozom 2, NeuroD1 (MODY6)
7. Mitokondriyal DNA
8. Diğerleri

B. İnsülin etkisinde genetik defektler: Tip A İD, Iprekonizm, Rabson-Mendenhall sendromu, lipoatrofik diyabet, diğerleri

- C. Ekzokrin pankreas hastalıkları: Pankreatit, travma/pankreatektomi, neoplazi, kistik fibroz, hemokromatoz, fibrokalküloz pankreatopati, diğerleri
 - D. Endokrinopatiler: Akromegali, Cushing sendromu, glukagonoma, feokromositoma, hipertiroidi, somatostatinoma, aldosteronoma, diğerleri
 - E. İlaç ve kimyasal ajanlara bağlı gelişen: Vacor, pentamidin, nikotinik asid, glukokortikoidler, tiroid hormonu, diazoksid, β -adrenerjik agonistler, tiyazidler, dilantin, α -interferon, diğerleri
 - F. Enfeksiyonlar: Konjenital rubella, sitomegalovirus, diğerleri
 - G. İmmün kaynaklı nadir diyabet formları: Stiff-man sendromu, anti-insülin reseptör antikorları, diğerleri
 - H. Diyabetle ilgili diğer genetik sendromlar: Down sendromu, Klinefelter sendromu, Turner sendromu, Wolfram sendromu, Friedreich ataksisi, Huntington koresi, Laurence-Moon-Biedl sendromu, miyotonik distrofi, porfiria, Prader- willi sendromu, diğerleri
4. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)

2.4. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 diyabet, tüm diyabetlilerin %5-10'luk kısmını oluşturmaktadır (29). Tüm dünyadaki tip 1 diyabet insidensi, 1990-1999 yılları arasında her yıl %2,8 oranında artmıştır (31). Tip 1 diyabet, pankreas adacıklarında insülin üreten β -hücrelerinin yıkımından kaynaklanan insülin sekresyonundaki mutlak kayıp ile karakterize bir hastalıktır (90). Tip 1 diyabet prevalansı farklı ülkelerde heterojen bir dağılım göstermektedir. Finlandiya (49 vaka/100 000/ yıl) ve İsveç'te (32 vaka/100 000/yıl) hastalık sık görülürken Çin, Venezuela (her iki ülkede de 0.1/100 000/ yıl) ve Ukrayna'da daha az görülmektedir. Hastalığın sıklığındaki bu farklılıklar çevresel ve/veya etnik ve genetik faktörlerin hastalığın ortaya çıkışında etkili olduğunu göstermektedir (7). Tip 1 diyabetin insidansının düşük olduğu bir bölgeden yüksek olduğu bir bölgeye göç eden kişilerde göç ettikleri popülasyondakine benzer bir risk düzeyi görülür (7). Bu durum çevresel faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasında ya da tetiklenmesinde genetik duyarlılığa baskın geldiğini göstermektedir. Bununla birlikte tip 1 diyabette ailesel kümelenmeler hastalığın etiyolojisindeki genetik faktörler açısından

kanıt oluşturmaktadır (7). Avrupa’da tip 1 diyabeti olan çocukların kardeşlerinin %5-6’sında 15 yaş civarında tip 1 diyabet gelişmekteyken, HLA’ları diyabetli kardeşlerle aynı olan çocuklarda bu oran %20’dir. Fakat, tip 1 diyabetin sadece %10-15’i aile içinde görülür, olguların çoğu sporadiktir (7).

Tip 1 diyabet sıklığı birçok ülkede artış göstermektedir. Avrupa’daki yıllık artış %3.4’tür. 2010’da tip 1 diyabet insidansının 1998’e göre %40 daha fazla olması beklenmektedir. Bu artış genetik bir etkiden çok yaşamın erken dönemlerinde etkili olan çevresel etmenlerdeki değişimi düşündürmektedir (7).

2.4.1. Tip 1A Diabetes Mellitus (İmmün-aracılı Diabetes Mellitus)

Tip 1 diyabetin en sık görülen formudur. Burada pankreas adacık hücrelerine karşı bir otoimmünite, pankreasta bir insülitis ve adacık hücrelerinin selektif yıkımı (glukagon üreten hücreler etkilenmemektedir) bulunmaktadır. Genetik yatkınlığı (riskli doku grupları) bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici β -hücre hasarı başlar. β -hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar.

Tip 1A diyabeti olan kişilerin çoğunda (%85-90) birinci derece akrabalarda hastalık bulunmamaktadır. Fakat birinci derece akrabasında Tip 1A diyabet bulunan kişilerde diyabet gelişme riski normal popülasyona göre oldukça yüksektir. Birinci derece akrabasında tip 1A diyabet olan kişilerdeki diyabet gelişme riski HLA durumlarına ve otoantikör pozitifliklerine göre belirlenir.

Pankreas β -hücrelerinin otoimmün destrüksiyonu sonucu oluşan bu form, şimdiye kadar *insüline bağımlı diyabet*, *tip 1 diyabet* ve *çocukluk çağı diyabeti* terimleri ile adlandırılmıştır. Beta hücresinin immün destrüksiyon belirteçleri adacık hücre otoantikörleri (ICA), insülin otoantikörleri (IAA), glutamik asit dekarboksilaz (GAD65), ICA512 (IA-2), IA-2 β ’yi (phogrin) kapsamaktadır. Bireylerin %85-90’ında ilk olarak açlık hiperglisemisi saptandığı zaman bu otoantikörlerin bir ya da genellikle daha fazlası pozitif bulunmaktadır.

Tip 1A diyabet HLA ile ilişkilidir. HLA-DR/ DQ allelleri hazırlayıcı ya da koruyucu olabilmektedir (28). HLA-DR3 ve/veya DR4 tip 1 diyabetik kişilerin %95’inde pozitif iken normal kişilerin %50’sinde pozitif saptanmıştır (7). Tip 1A diyabete genetik yatkınlıkla ilişkisi olan haplotipler HLA DRB1*03.DQ2 ve HLA-

DRB1*04.DQ8'dir. HLA-DQ6 ise hastalığa karşı koruyucudur (7). İnsan genomunda tip 1 diyabetle ilişkili olduğu bulunmuş 20'den fazla bölge vardır. Bunlar IDDM olarak isimlendirilmektedirler.

Tablo 2-5 başlangıçta diyabetik olmayan birinci derece akrabalarda adacık antikor pozitifliği ve diyabet gelişme riskini göstermektedir.

Tablo2-5. Başlangıçta Diyabetik Olmayan Birinci Derece Akrabalarda Adacık Antikor Pozitifliği ve Diyabet Gelişme Riski (11)				
Yakınlık		%DM	% Antikor pozitif (GAD,512,insülin)	Yorum
Tek yumurta ikizi		%50	%50	Tüm Ab+ olanların yaklaşık hepsinde DM gelişir
Çift yumurta ikizi		%6	%10	Risk normal kardeşliktekine benzerdir
Kardeş		%3.2*	%7.4	-
Çocuk hasta)	(baba	%4.6	%6.5	Annesi diyabetik olan çocuğa göre diyabet riski daha yüksek
Çocuk hasta)	(anne	%3	%5	Babası diyabetik olan çocuğa göre diyabet riski daha düşük
Ebeveyn		%1	%4.1	Tek bir Ab+ olan çok sayıda hasta vardır
DR3/4,DQ8 kardeş		>%25	>%50	İkiz olmayan akraba için en yüksek risk durumu
*Doğumdan itibaren takip edilen kardeşlerde yaşam boyu diyabet gelişme riski %6'dır. Çift yumurta ikizleri ve ayrı kardeşler için diyabet gelişme riski yüzdeleri arasındaki farklılık hesap hatasından kaynaklanmaktadır. Ab: Antikor, DM: Diabetes Mellitus, GAD: Glutamikasit Dekarboksilaz				

Tip 1A diyabette β -hücre hasarı oldukça değişkendir, bazı bireylerde (özellikle bebek ve çocuklar) hızlı, diğerlerinde (özellikle yetişkinlerde) yavaştır. Bazı hastalarda, bilhassa çocuk ve adolesanlarda hastalığın ilk belirtisi olarak ketoasidoz görülebilir. Diğerlerinde, ciddi hiperglisemi veya ketoasidoz enfeksiyon ya da ağır stres durumlarında akut olarak ortaya çıkmaktadır. Özellikle yetişkinlerde rezidüel β -hücre fonksiyonu ketoasidozu aylar hatta yıllarca önlemektedir. Bu kişiler hayatta kalmak için

er geç insülin gerektirmekte ve ketoasidoz için risk altında bulunmaktadırlar. Hastalığın son safhasında insülin salgısı çok azdır ya da hiç yoktur, plazma C-peptid seviyeleri de düşüktür ya da hiç saptanamamaktadır. İmmun-aracılı diyabet genellikle çocukluk çağında ve adolesan dönemde görölmekle birlikte her yaşıta hatta 80 ve 90'lı yaşlarda bile ortaya çıkabilmektedir.

Beta hücrelerinin otoimmun yıkımının çoklu genetik yatkınlıkları bulunmaktadır. Yıkım, hala tam olarak tanımlanamayan çevresel faktörlerle de ilişkilidir. Çevresel etmenlerin tip 1 diyabet etiyolojisindeki yerleri epidemiyoloji çalışmaları ve hayvan deneylerinden elde edilmiş olup dolaylı verilerdir. En çok öne sürölen etmenler virüsler (örn kabakulak virüsü, Coxackie B virüsü), diyet ve toksinlerdir. Bu tip diyabeti olan hastalarda nadiren obezite görölmesine rağmen obezite varlığı tanıyı dışlamaya neden olmaz. Bu hastalar diğör otoimmun bozukluklara eğilimlidir, örn. Graves hastalığı, Hashimoto tiroidi, Addison hastalığı, vitiligo, ölyak sprue, otoimmun hepatit, miyastenia gravis, pernisiyöz anemi vb. (29).

2.4.2. Tip 1B Diabetes Mellitus (İdiyopatik Diabetes Mellitus)

Tip 1 diyabetin bazı formlarının etiyolojileri bilinmemektedir. Bu hastaların bazılarında mutlak insülinopeni bulunmaktadır ve ketoasidoza eğilimlidirler fakat otoimmunité ile ilgili belirti yoktur. Tip 1 diyabetlilerin yalnızca küçük bir kısmı bu kategoriye girmektedir ve bu kişilerin oğru Afrika ya da Asya kökenlidir.

Bu tür diyabeti olan bireylerde ketoasidoz nöbetleri görölmekte ve epizodlar arasında insülin yetersizliği değışkenlik göstermektedir. Büyük oranda kalıtsal olan bu diyabet formunda, β -hücre otoimmunitesi açısından immunolojik kanıtlar bulunmamaktadır ve HLA ile ilişkili değıldir (29).

Tip 1 diyabetin önlenmesi için çeşitli çalışmalar yapılmaktadır, Diyabetin Önlenmesi alışması-1 (Diabetes Prevention Trial-1, DPT-1), Avrupa Nikotinamid Diyabet Müdahale alışması (European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial, ENDIT). DPT-1'de tip 1 diyabeti olanların otoantikorları pozitif olan ya da ilk faz insülin cevabı kaybolmuş olan birinci derece yakınlarına parenteral insülin başlanması diyabeti önlemediğı gösterilmiştir. ENDIT çalışmasında nikotinamidin diyabete ilerleme üzerine her hangibir etkisi bulunmamıştır. Diyabet Tahmin ve Önleme alışması (Diabetes Prediction and Prevention Trial, DIPP) ve Genetik Olarak Risk Altında Bulunanlar alışması (Trial in Genetically at Risk, TRIGR) hala devam etmekte

olan çalışmalardır (11). Fakat henüz tip 1 diyabeti önleyici bir tedavi şekli bulunamamıştır (32).

Adacık hücre transplantasyonu, hipoglisemilerin farkına varamayan ya da nefropati gibi ciddi komplikasyonları olan (renal transplantasyon sonrasında) kontrolsüz tip 1 diyabetli hastalar için tedavi edici bir seçenektir. Bu tedavi ile A1C'nin normale dönmesi, metabolik kontrolde düzelme sağlamak ve ciddi hipoglisemiler önlenabilmektedir. Günümüzde, uygun hücrelerin sınırlı sayıda olması ve kronik immunosupresyona ihtiyaç duyulması, β -hücre replasman tedavilerinin yaygın olarak uygulanmasına engel teşkil etmektedir (33).

2.5. Tip 2 Diabetes Mellitus

İnsülin direnci ve genellikle göreceli insülin yetersizliği olan bireyleri kapsayan bu diyabet formu, tüm diyabetiklerin %90-95'lik kısmını oluşturmaktadır (28). Tip 2 diyabet β -hücre işlevlerinde ilerleyici bir bozulma ile birlikte β -hücrelerinin karşılayamayacağı düzeyde artmış İD ile de ilişkilidir. Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması'nda (United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS) HOMA ile hesaplanan β -hücre fonksiyonu tip 2 diyabet tanısı konduğu anda %50 azalmış olarak saptanmış ve tedaviye rağmen zaman içinde hücrelerdeki azalmanın devam ettiği görülmüştür (7). Farklı ülkelerde tip 2 diyabet prevalansı değişkenlik göstermektedir. ABD, Arizona Pima yerlileri (%50) ve Güney Pasifik'teki Naura Adası (%40) tip 2 diyabetin en sık görüldüğü yerlerdir. Afrika'nın bazı bölgeleri, Çin ve Şili'nin az gelişmiş bölgelerinde ise <%1 oranında görülmektedir. Fakat son çalışmalarda bu oranın %3-4'e yükseldiği görülmüştür (7). Bu bireyler, yaşamlarını sürdürmek için en azından hastalığın başlangıcında ve çoğunlukla hayatları boyunca insülin tedavisine ihtiyaç duymamaktadırlar. Bu diyabet formunun muhtemelen pek çok farklı sebebi bulunmaktadır. Bu sebeplerin spesifik etiyolojileri bilinmemekle birlikte, β -hücrelerinde otoimmün yıkım olmamaktadır.

Tip 2 diyabetin gelişme riski yaş, obezite ve fiziksel aktivite azlığı ile artmaktadır. Tip 2 diyabetli hastaların yaklaşık %80'i obezdir ve obezite, İD'ye neden olmaktadır. $BKİ > 35 \text{ kg/m}^2$ olan kişilerde 10 yıllık sürede tip 2 diyabet gelişme riski $BKİ < 22 \text{ kg/m}^2$ olanlara göre 80 kat fazladır. Geleneksel kilo kriterlerine göre obez olmayan hastalarda, genelde abdominal bölgeye yayılmış vücut yağ yüzdesinde artış vardır. Bu

diyabet tipinde spontan ketoasidoz nadiren gerçekleşir; görüldüğünde, genellikle infeksiyon gibi diğer hastalıklar ile ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır.

Diyabetin bu formu sıklıkla yıllar boyu teşhis edilemez, çünkü hiperglisemi aşamalı olarak gelişmektedir ve diyabetin klasik semptomları görülene kadar, hipergliseminin ilk safhaları çoğunlukla hastalar için yeterince ciddi olmamaktadır. Böyle hastalarda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon gelişim riski artmaktadır. Bu hastalarda insülin salınımı kusurludur ve İD'nin telafisi için yetersizdir. İnsülin direnci kilo kaybı ile veya hipergliseminin farmakolojik tedavisi ile düzelebilmektedir, fakat nadiren eski normal durumuna gelebilmektedir. Tip 2 diyabet, GDM öyküsü olan kadınlarda ve hipertansiyonu ya da dislipidemisi olan bireylerde ortaya çıkmaktadır. Sıklığı farklı ırksal/etnik altgruplarda değişmektedir. Tip 2 diyabet çoğunlukla kuvvetli genetik yatkınlıkla ilişkilidir. Hastalık ailesel kümelenmeler göstermektedir. Tek yumurta ikizlerinde her ikisinde de aynı anda hastalık görülme oranı %33-90'dır. Çift yumurta ikizlerinde bu oran %17-87'dir (7). Tip 2 diyabetin genetiği karmaşıktır ve açıkça tanımlanmamıştır (29). Tip 2 diyabet HLA bölgesindeki genlerle ilişkili değildir.

Her ne kadar diyabet tanısı alan pediatrik hastaların çoğu hala tip 1 olarak sınıflandırılrsa da, 18 yaş altı diyabetik hastaların neredeyse %50'si tip 2 diyabet olabilmektedir (34).

2.6. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel diabetes mellitus, gebelik sırasında saptanan çeşitli derecelerde glukoz intoleransı durumları olarak tanımlanmaktadır (35). GDM için risk düzeylendirmesi, doğum öncesi ilk muayenede yapılmalıdır. Klinik özellikleri ile GDM için yüksek risk gösteren kadınlar mümkün olan en kısa zamanda glukoz testi yaptırmalıdır. Eğer yapılan ilk taramada GDM saptanmazsa, gebeliğin 24. ve 28. haftaları arasında yeniden test edilmelidir.

Gestasyonel diyabet açısından *çok yüksek risk* oluşturan durumlar şunlardır:

- aşırı obezite
- daha önceden GDM ya da gestasyonel yaşa göre büyük bebek öyküsü
- glukozuri
- PKOS öyküsü

- ailede güçlü diyabet öyküsü

Gestasyonel diyabet açısından orta riski olan kadınlar ve yukarıdaki yüksek risk kriterleri olan fakat gebeliğin erken dönemlerinde diyabet saptanmayan kadınlara gebeliğin 24-28. haftalarında OGTT testi yapılmalıdır.

Düşük risk grubuna ise glukoz testi yapılması konusunda görüş birliği yoktur eğer test yapılmıyacaksa gebe kadınların aşağıdaki tüm özellikleri karşılamaları gerekmektedir (36):

- <25 yaş
- gebelik öncesi kilo normal
- diyabetin prevalansının düşük olduğu ırktan olması
- birinci derece akrabalarda bilinen diyabet olmaması
- anormal glukoz toleransı öyküsü olmaması
- “kötü obstetrik sonuç” öyküsü olmaması

Gestasyonel diyabetli kadınlarda gebelik sonrası dönemde, diyabet gelişme riski yüksektir (37). GDM’li kadınlara, doğum sonrası 6-12. haftalarda standart kriterler kullanılarak diyabet taraması yapılmalıdır ve bu kadınlar diyabet ya da prediyabet gelişimi açısından sonraki kontrollerle takip edilmelidirler (29). Eğer doğum sonrası glukoz seviyeleri normal ise glisemi en az 3 yılda bir yeniden düzeylendirilmelidir. Doğum sonrası dönemde BAG ya da BGT görülen kadınlar her yıl diyabet yönünden incelenmelidir, bu hastalar diyabet riskleri sebebiyle yoğun tıbbi beslenme tedavisi (TBT) almalıdırlar ve bireyselleştirilmiş egzersiz programı uygulamalıdırlar. GDM’li kadının çocuklarında da, adölesan dönem sonu ve genç yetişkin dönemde obezite, glukoz intoleransı ve diyabet görülme riski fazladır (36).

2.7. Prediyabet

Prediyabet konsepti 1950’lerden beri tartışılmaktadır. 1980’den sonra DSÖ, diyabet klavuzlarını diyabet gelişim evrelerine göre yayınlamaya başlamıştır. BGT terimi ilk defa resmi olarak 1979’da DSÖ tarafından önerilmiştir. BAG terimi ayrı bir kategori olarak sonradan kullanılmaya başlanmıştır. BAG ve/veya BGT saptanan hastaları ifade etmek için kullanılan prediyabet terimi 2000 yılından sonra kullanılmaya başlanmıştır (24). 2003 yılında diyabet ile prediyabet tanı kriterlerinin sınırları belirlenmiştir (165).

Gebelik dışında, BAG ve BGT klinik durum olarak düzeylendirilmekten çok, ileriki dönemde diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri olarak düzeylendirilmektedir.

Prediyabet şu nedenlerden dolayı önemli bir durumdur (166):

- Prediyabet oldukça sık görülmektedir (40-74 yaş arası yetişkinlerin yaklaşık %40'ı).
- Prediyabeti olan kişilerde diyabet ve kardiyovasküler hastalık riski artmıştır, bu kişiler önleme programlarının hedefidirler.
- Değiştirilebilir risk faktörlerine yönelik güvenli ve potansiyel olarak etkili yöntemler bulunmaktadır (TBT, egzersiz, kilo verme).
- Yaşam tarzı değişimine ek olarak etkili ilaçlar da önerilmiştir.

Prediyabetik kişilerde diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları görülmemekle birlikte bu durum bu komplikasyonların riski için devam eden bir süreci temsil etmekte ve hatta bu hastalarda makrovasküler komplikasyonların riskinde artış görülmektedir. ADA, prediyabetik kişilerin yoğun yaşam tarzı değişimi programına alınmasını önermektedir (165).

Beden kitle indeksi (BKİ) düzeyi ≥ 25 kg/ m² (bazı etnik gruplarda riskli BKİ sınırı daha düşük olabilmektedir) olan asemptomatik yetişkin bireylerde diyabet ve prediyabet açısından tarama yapılması kriterleri aşağıda gösterilmektedir (29):

- 1) Fiziksel hareketsizlik
- 2) Birinci derece akrabalarda diyabet
- 3) Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup olma
- 4) İri bebek doğurmak ya da GDM öyküsü bulunmak
- 5) Hipertansiyon ($\geq 140/90$ mmHg ya da hipertansiyon tedavisi)
- 6) HDL-kolesterol seviyesi <35 mg/dl ve/veya trigliserid seviyesi >250 mg/dl
- 7) PKOS
- 8) Önceki testlerde BAG ya da BGT saptanması

9) İnsülin direnci ile ilgili diğer sağlık sorunları (örn. ciddi obezite ve akantozis nigrikans)

10) Erken yaşta kardiyovasküler hastalık hikâyesi

Yukarıdaki kriterlerin bulunmaması halinde prediyabet ya da diyabet için 45 yaşında test yapılmaya başlanmalıdır. Sonuçlar normal ise test en azından 3'er yıllık aralıklarla tekrarlanmalıdır, ilk sonuçlar ve risk durumuna bağlı olarak daha sık test yapılması düşünülebilir. APG ya da 2 saatlik OGTT uygun testlerdir. Fakat sadece OGTT ile hem BAG hem de BGT saptanabilmektedir.

Asemptomatik çocuklarda tip 2 diyabetin araştırılması için gereken kriterler aşağıda gösterilmektedir:

- 1) Fazla kilo (yaş ve cinsiyete göre BKİ' nin >85 persentil, boya göre kilonun >85 persentil ya da boya göre ideal kilonun >%120 olması)
- 2) Birinci ya da ikinci derece akrabalarda diyabet öyküsü
- 3) Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup olma
- 4) İnsülin direnci ile ilgili bulguların olması (örn. akantozis nigrikans, hipertansiyon, dislipidemi ya da polikistik over sendromu)
- 5) Annede diyabet ya da GDM öyküsü

Birinci maddenin yanısıra diğer kriterlerden ikisinin varlığı test yapılması için yeterlidir. 10 yaşından itibaren ya da pubertenin başlangıcından itibaren 2 yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır. Taramada öncelikle APG testi tercih edilmektedir (29).

2.7.1. Bozulmuş Açlık Glukozu ve Bozulmuş Glukoz Toleransı Önemi, Tanı ve Tedavisi

Bozulmuş açlık glukozu ve BGT patofizyolojileri farklı durumlardır. BAG'de karaciğerden glukoz salınmasında artış ve erken insülin salgılanmasında bir bozukluk bulunmaktadır. BGT'de ise periferik İD ve daha sonradan gelişen, insülin salgılanmasında bir bozukluk bulunmaktadır (166). BGT'nin diyabetle ortak olan risk faktörleri obezite (özellikle abdominal), ileri yaş, GDM öyküsü, ailede tip 2 diyabet öyküsü, bazı etnik gruplar, dislipidemi, hipertansiyon ve İD'dir.

Bozulmuş açlık glukozu ve BGT, glukoz metabolizmasının NGT ve aşikar diyabet arasında bulunan ara dönemleridir (54). BGT'de daha önemli oranda olmak

üzere BAG ve BGT’de insülin salgılama kusurları görülmektedir (39). BAG ve BGT obezite (özellikle abdominal ya da viseral obezite), trigliserit yüksekliği ya da HDL-k’nın düşük olması ile tanımlanan dislipidemi ve hipertansiyonun bir arada bulunması ile tanımlanan metabolik sendrom ile de ilişkilidir.

ADA, APG’ yi 3 gruba ayırmıştır:

1. $APG < 100$ mg/dl= normal açlık glukozu
2. $APG 100-125$ mg/dl= BAG
3. $APG \geq 126$ mg/dl= diyabet tanısı (tanı teyid edilmelidir)

OGTT kullanıldığında ise 2.st PG’yi şu gruplara ayırmıştır:

1. 2st $PG < 140$ mg/dl= NGT
2. 2st $PG 140-199$ mg/dl = BGT
3. 2st $PG \geq 200$ mg/dl= diyabet tanısı (tanı teyid edilmelidir).

Bozulmuş açlık glukozu, APG konsantrasyonunun 100-125 mg/dl arasında olması, BGT ise 2. sa-PG düzeyinin 140-199 mg/dl arasında olmasıdır (38). BGT olan pek çok kişi gün içinde öglisemiktir, bu kişiler OGTT yapılmadan saptanamazlar (29). Prediyabetiklerde A1C düzeyleri normal ya da normale yakın olabilir.

Bozulmuş açlık glukozu ve BGT prevalansı toplumlar arasında ve aynı toplum içinde farklı yaşlar arasında farklılık göstermektedir. 2005-2006 yılları arasındaki takiplerde Amerika’da 20 yaş ve üzeri bireylerin %25,7’sinde BAG, %13,8’inde BGT saptanmıştır. ABD’de yetişkin popülasyonun toplamda yaklaşık %30’unda prediyabet, yaklaşık %40’ında hiperglisemi durumlarından biri bulunmaktadır. Türkiye’de ise yirmi yaş ve üzeri toplumun %6,7’sinde BGT saptanmıştır (104). DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe) verilerine göre sadece açlık plazma glukozu alınarak BAG tanısı konulmuş olan avrupalıların % 64,8’inde izole BAG, % 28,6’sında BGT ve % 6,6’sında diyabet bulunmaktadır (40). DECODA (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Asia) verileri de sadece açlık plazma glukozu ile BAG tanısı konmuş olan Asyalıların % 45,9’unun izole BAG, % 35,2’sinin BGT ve % 18,9’unun diyabet olduğunu göstermektedir (41).

Bozulmuş açlık glukozu genellikle erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir. Bu durumların sıklığı yaşla da değişmektedir. DECODE çalışmasında izole BAG'nin prevalansı 30-39 yaşındaki erkeklerde % 5.2 iken 50-59 yaş arası erkeklerde % 10.1 'ye yükselmiş, 80-89 yaşları arası erkeklerde % 3.2'ye gerilemiş olduğu kadınlarda ise BAG prevalansı 30-39 yaşlarında % 2.6 iken 70-79 yaşlarında % 5.9'a yükselmiş olduğu gözlenmiştir (42).

Prediyabetik kişilerde diyabet gelişim riski yüksektir. Çeşitli disglisemi kategorilerindeki bireylerin yıllık diyabet insidansı ve relatif riskini belirlemek amacı ile 1979-2004 arasındaki çeşitli prospektif kohort çalışmaları incelenip meta-analiz yapılmıştır. Yapılan meta-analizde BAG, BGT ile diyabet insidansı arasında yüksek relatif risk saptanmışken; BAG+BGT ile diyabet insidansı arasında riskin çok daha yüksek olduğu belirlenmiştir (45). BGT olan kişilerde yıllık diyabete ilerleme oranı %2.3/yıl ile %11.0/ yıl arasında değişmektedir. Bu oranlar yaş, BKİ, ırk gibi etkenlere bağlı olarak çalışmalar arasında farklılık göstermiştir (166). Ortalama dönüşüm hızı %5.8/yıl olarak belirlenmiştir (166). Aşağıda bazı önemli çalışmalardaki BGT'den tip 2 diyabete dönüşüm oranları gösterilmektedir (166):

- Da Quing Çalışmasında 6 yılda %67.7
- Diyabet Prevansiyon Programında (DPP) 2.8 yılda %58
- Diyabet Prevansiyon Çalışmasında (DPS) 4 yılda %23
- STOP NIDDM çalışmasında 3.3 yılda %42
- XENDOS çalışmasının BGT alt popülasyonunda 4 yılda %28.8.

Hoorn çalışmasında 6.4 yıllık takip sırasında tip 2 diyabete dönüşme riski BAG olan kişilerde 51.4/1000 kişi/yıl, BGT olan kişilerde 57.9/1000 kişi/yıl ve normal glukoz düzeyleri olan kişilerde 7.0/1000 kişi/yıl olarak saptanmıştır. BAG+BGT olan kişilerde 6.4 yılda diyabet gelişme riski %64.5 iken normal glukoz düzeyleri olanlarda bu risk %4.5 olarak saptanmıştır. BAG+BGT durumunda diyabet gelişiminin rölatif riski her ikisinin tek başına bulunduğu duruma göre 4 kat fazla saptanmıştır (166). Başka bir çalışmada izole BAG olan kişilerde yıllık diyabet gelişme rölatif riski NGT olanlara göre 4.7 kat artmış olarak saptanmıştır (44).

Bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerin önemli bir bölümünde glukoz intoleransı durumu sabit kalmakta ya da NGT durumuna dönmektedir fakat bu durumların oranları arasında fikir birliği yoktur (166). BGT olan kişilerde % 5-10 kilo kaybı sağlayan tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz ve bazı farmakolojik ilaçlar diyabet gelişimini önlemekte ya da ertelemektedir (28). Singapur Bozulmuş Glukoz Toleransı Takip Çalışması'nda 8 yıllık takip süresinin sonunda BGT olan kişilerin %41.4'ünün plazma glukoz düzeyleri normale dönmüş, %23'ü BGT olarak kalmış ve %35.1'inde diyabet gelişmiştir (166). Mauritius'un 11 yıllık takip verilerine göre başlangıçta BAG olan kişilerin % 40'ı normale dönmüş, % 20'sinde BGT gelişmiş, % 25'inde diyabet gelişmiştir (43). Başka bir çalışmada 3-5 yıllık takipte BGT ve BAG vakalarının yaklaşık %25' inde diyabet gelişmiş, %50'sinde durum değişmemiş ve %25'i NGT durumuna dönmüştür (46).

Bozulmuş glukoz toleransı olan kişiler kardiyovasküler hastalık açısından risk altındadırlar. BAG, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü, ölümcül olmayan kardiyovasküler risk, kardiyovasküler mortalite ve tüm nedenlere bağlı mortalite gibi kötü sonlanımların rölatif riskinde 1.19-1.28 kat artışla ilişkilidir (44). DECODE çalışmasında BGT olan kişilerde ölüm riski normal açlık glukozu olanlara göre BGT olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur, fakat BAG olan kişilerde ölüm riskinde artış görülmemiştir. DECODE çalışmasında 2.st PG düzeyinin tek başına açlık glukozuna göre tüm nedenlere bağlı, kardiyovasküler hastalık (KVH) ve koroner arter hastalığına (KAH) bağlı ölümleri daha iyi gösterdiği görülmüştür (40).

Diyet ve yaşam tarzı değişimi ve kilo verme prediabet için çalışmalarla da desteklenen ilk basamak tedavi seçenekleridir. Bu değişiklikler yoğun olmalı ve yaşam boyu devam ettirilmeli, düzenli olarak takip edilmeli ve diyabet uzmanları tarafından kontrol edilmelidir. Bununla birlikte bu kadar sağlam kanıt düzeyine rağmen genellikle takibe alınan hastaların çoğu bir süre sonra bu önerilere uymamakta ve bazı ülkelerde sağlık sigortası bu giderleri karşılamamaktadır. Bundan dolayı farmakolojik yöntemler araştırılmıştır.

Prediabet tedavisi için çalışılmış olan farmakolojik ajanlar şunlardır (166):

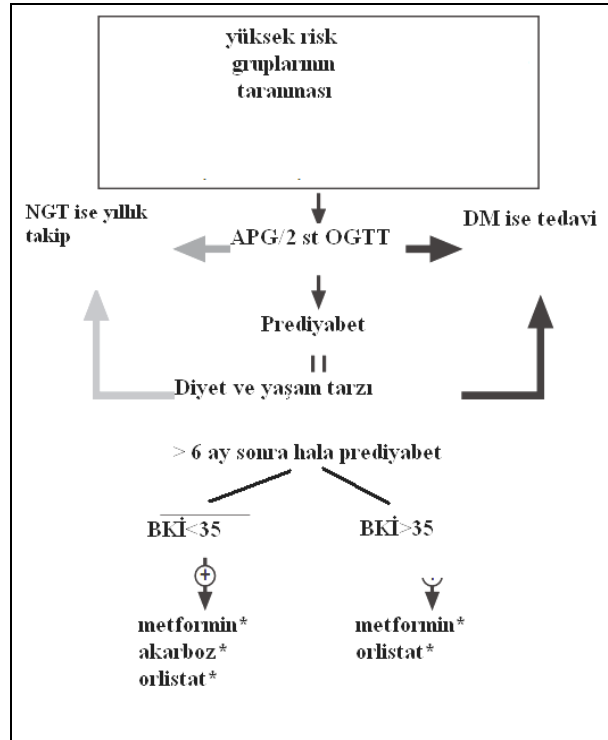
1. Metformin: Metformin insülin duyarlılaştırıcı özelliği olan bir ilaçtır, kasların glukoz alımını artırır, karaciğerden glukoz salımını azaltır.

DPP’de metforminin plaseboya göre BGT olan kişilerde diyabete ilerleme riskini %31 azalttığı görülmüştür.

2. Akarboz: Akarboz barsaklardaki alfa glukozidaz enzimini inhibe ederek glukozun emilimini azaltır. STOP-NIDDM çalışmasında akarbozun BGT olan kişilerde diyabet gelişim riskini %24 azalttığı görülmüştür.
3. Orlistat: XENDOS çalışması orlistatın BGT olan kişilerde diyabet gelişim riskini plaseboya göre %37.3 azalttığını göstermiştir.
4. Tiazolidinedionlar: TRIPOD çalışmasında troglitazonun GDM öyküsü olan kadınlarda diyabet gelişim riskini %56 azalttığı görülmüştür.

Şekil 2-1’de Valensi ve ark. tarafından önerilen prediyabet tedavi algoritması görülmektedir.

Şekil 2-1: Valensi ve ark Tarafından Önerilen Prediyabet Tedavi Algoritması (166)



*Halihazırda prediyabet için onay alınmış farmakolojik tedavi yoktur. Buradaki öneriler çalışmalara dayanılarak yapılmıştır.

NGT: Normal Glukoz Toleransı, APG: Açlık Plazma Glukzou,

OGTT: Oral Glukoz Tolerans testi, DM: Diabetes Mellitus,

BKİ: Beden Kitle İndeksi

2.8. Diabetes Mellitus; Komplikasyonları

Diyabetin en önemli etkilerinin çoğu doku komplikasyonlarının gelişmesi sonucu oluşur. Bunlar mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) ve makrovasküler (ateroskleroz, koroner arter hastalığı, inme, periferik damar hastalığı) komplikasyonlardır. Diyabette hipergliseminin süresi ve seviyesi mikrovasküler hastalık riskinde artışla ilişkilidir.

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmasında Kuzey Amerika'da bulunan 29 merkezden 144 tip 1 diyabetik hasta randomize olarak konvansiyonel tedavi (günlük 1 ya da 2 insülin enjeksiyonu, 3 ayda bir poliklinik kontrolü, hastanın insülin dozunu değiştirmeden kendi kendine yaptığı kan glukozu kontrolü) ya da yoğun tedavi (günde 3-4 kez insülin enjeksiyonu ve insülin pompası, aylık poliklinik kontrolü ve haftalık telefon kontrolü, sık kan glukozu monitörizasyonu ile insülin dozunun düzeltilmesi ve diyet-egzersiz programı) gruplarına ayrılmışlardır. Dokuz yıllık takip sonucunda yoğun tedavi grubunda glisemi kontrolü daha iyi sağlanmıştır. Klinik olarak önemli olan retinopati, nefropati ve nöropati yoğun tedavi grubunda önemli ölçüde daha az görülmüştür. Çalışmanın başında retinopatisi olmayanlarda yoğun tedavi grubunda retinopati sıklığı %75 azalmıştır, başlangıçta erken retinopatisi olanlarda progresyon riski %50 azalmıştır (7).

Tip 2 diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının önlenmesinde glisemik kontrolün önemini kanıtlayan benzer bir randomize kontrollü çalışma UKPDS ile yapılmıştır. Burada yeni tanı konmuş tip 2 diyabet hastaları randomize olarak yoğun tedavi (oral antidiyabetik ya da insülin) ve konvansiyonel tedavi (önce diyet ardından hiperglisemi kontrolü sağlanamazsa farmakolojik tedavi) gruplarına ayrılmıştır. Her iki tedavi grubunda da çalışma süresince hiperglisemide kötüleşme olmasına rağmen yoğun tedavi grubunda A1C %7.9'dan %7'ye düşmüştür. Yoğun tedavi grubunda mikrovasküler hastalıklarda %25 azalma sağlanmıştır (7).

2.8.1. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları

Diyabetik retinopati yetişkinlerde körlüğün en sık nedenidir (52). ABD'de 33 ila 66 kişi her gün diyabet nedeniyle gözlerini kaybetmektedir. Diyabetik retinopati non proliferatif, preproliferatif, proliferatif retinopati ve makulopati olarak evrenlenmektedir. Nonproliferatif retinopati ilk basamaktır, makulopati olmadığı sürece görme kaybı olmaz. Retinopatinin en erken bulgusu mikroanevrizmalardır. Proliferatif retinopati

neovaskularizasyon ile kendini gösterir. Diyabetik hastaların mutlaka düzenli göz muayenesi ile retinopati yoksa yıllık, nonproliferatif retinopati varsa 6 ayda bir takip edilmeleri gerekmektedir. DCCT ve UKPDS çalışmaları sıkı glisemi ve kan basıncı kontrolünün retinopati riskinin ve ilerlemesinin azaltılmasında önemli olduğu göstermiştir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde her gün diyabet nedeniyle 128'inde son dönemi böbrek yetmezliği (SDBY) için tedavi başlanmaktadır (53). Diyabette böbrekte hem glomerüllerde hem de intertisyumda patolojik değişiklikler görülür. Diyabetik nefropatide ilk bulgu mikroalbuminuridir. Başlangıçta normoalbuminurik olan kişilerin yarısında diyabet süresi, glisemik kontrol, genetik etkenler gibi faktörlere bağlı olarak mikroalbuminuri gelişir. Mikroalbuminuri gelişenlerin %20'si aralıklı proteinüriye ilerler. Ve bunu sürekli proteinüri ve SDBY takip eder (7). Proteinüri yüksek mortalite ile ilişkilidir. Proteinürisi olan hastaların 2/3'ünde SDBY gelişir. Nefropatinin tüm evrelerinde kardiyovasküler hastalık riski artmıştır (mikroalbuminuride 2-3 kat, aşikar proteinüride 10 kat). UKPDS ve DCCT glisemi regülasyonu ile mikroalbuminuri gelişim riskinin azaldığı ve A1C'deki düşüşle beraber mikroalbuminuride de devamlı bir azalma olduğu görülmüştür.

Diyabette en sık görülen nöropati distal simetrik nöropatidir (duyusal ve otonom). Hastalar uyuşma, allodini, parestezi ve ağrıdan şikayet ederler. Sıkı glisemi kontrolü nöropati gelişim riskini azaltabilir fakat nöropatik ağrının glisemi düzeyiyle ilişkisi yoktur (7).

2.8.2. Diyabetin makrovasküler komplikasyonları

Tip 2 diyabet ABD'de yedinci ölüm nedenidir (52). Tip 2 diyabeti olan hastalarda, makrovasküler komplikasyonlarda artış (örn. KAH, PAH, karotis arter hastalığı) görülmektedir (54). Diyabetin mortalitesi KVH ile ilişkilidir, diyabeti olan kişilerde ölümlerin % 65'inin nedeni kalp hastalıkları ve inmedir (55). Klinik veriler tip 2 diyabetin, diyabetik olmayan kişilerdeki geçirilmiş miyokard enfarktüsü (MI)/kalp hastalığı eşdüzeyi olduğunu göstermektedir (54-56). Bu gözlem en son 2009 yılında yayınlanmış olan 3.3 milyon kişi üzerinde yapılmış olan bir Danimarka çalışması ile desteklenmiştir. Bu çalışmaya alınmış olan tip 2 diyabeti bulunan kişilerde, daha önceden MI geçirmiş olan fakat diyabetik olmayan kişilere göre KVH mortalitesi ve tüm nedenlere bağlı mortalite daha yüksek saptanmıştır (56). Diyabetik olmayan

kişilerle karşılaştırıldığında diyabetik olan kişilerde KVH gelişme riski 4 kat daha fazla görülmekte, KVH 15 yıl daha önce gelişmektedir (57). Diyabet ve hipertansiyonun bir arada bulunduğu durumlarda KVH'ya bağlı mortalite 7.5 kat artmıştır (42,58). Yaşları 45 ila 64 arasında olan 12550 kişiden oluşan bir prospektif bir kohort çalışmasının sonuçlarına göre hipertansif kişilerde tip 2 diyabet gelişme riski hipertansif olmayan kişilere göre 2.5 kat daha fazla saptanmıştır (59). Tip 2 diyabet hastalarında sıkı KB kontrolünün ($<140/90$ mmHg) KVH morbidite ve mortalitesini azalttığı gösterilmiştir (58).

2.9. Diabetes Mellitus; Tedavi

Diabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması ve Birleşik Kırallık İleriye Dönük Diyabet Çalışması, diyabet hastalarında A1C düzeylerinin düzeltilmesinin diyabetle ilişkili KV morbidite ve mortaliteyi ve mikrovasküler komplikasyonların ortaya çıkması ve ilerlemesini azalttığını göstermiştir (60). A1C konsantrasyonu bu komplikasyonların ön habercisidir, hedef A1C düzeyi % 7'dir (61).

Birleşik Kırallık İleriye Dönük Diyabet Çalışması'ndan alınan uzun vadeli veriler A1C'deki her bir % 1 düşüşün mikrovasküler komplikasyonlarda, amputasyon ya da periferik arter hastalığına bağlı mortalitede, diyabete bağlı herhangi bir sonlanım noktası ya da mortalite ve MI insidansında sırasıyla % 37, % 43, % 21 ve % 14 azalma sağladığını göstermektedir (62). Fakat hastalar çoğu zaman tedaviye rağmen hedef glisemik kontrol düzeylerine ulaşamazlar (63). Kilo artışı ve beta hücre fonksiyonunda devam eden kayıp tedavinin etkisindeki azalmanın nedenidir (63,64,65).

Takip ve tedavi altında bulunan tip 2 diyabet hastalarının yaklaşık % 30'unun glisemik kontrolünün kötü ($A1C > 9$) olduğu gösterilmiştir (66). Tedaviye sıkı uyan hastalarda dahi glisemik kontrol zamanla bozulur, bu da daha önce de belirtildiği gibi devam eden β -hücre fonksiyon bozulması ile ilişkilidir (46).

Diyabeti olan gebe olmayan yetişkinlerde glisemi hedefleri (28)

- A1C..... < 7.0
- Açlık kapiller plazma glukozu.....70-130 mg/dl
- Tokluk tepe kapiller plazma glukozu..... < 180 mg/dl

GDM olan gebelerde hedef glisemi düzeyleri (annenin kapiller glukoz ölçümüne göre) (69)

- Açlık: ≤ 95 mg/dl ve şunlardan biri

- 1.st tokluk $\leq$ 140 mg/dl ya da
- 2.st tokluk $\leq$ 120 mg/dl

Bilinen tip 1 ya da tip 2 diyabeti olup da gebe kalan kadınlarda, eğer hipoglisemi olmadan sağlanabilirse, glisemi hedefleri (68)

- Açlık, gece yatarken ve sabah açlık sonrası glukoz 60-99 mg/dl
- Tokluk tepe glukozu 100-129 mg/dl
- A1C $<$ % 6.0

Tablo 2-6'da A1C düzeylerinin ortalama plazma glukoz konsantrasyonları ile korelasyonu görülmektedir.

Tablo 2-6. A1C'nin Ortalama Glukozla Korelasyonu (28)		
A1C (%)	Ortalama (mg/dl)	PG
6	126	
7	154	
8	183	
9	212	
10	240	
11	269	
12	298	
A1C: HemoglobinA1C		

2.9.1. Tip 1 diyabet tedavisi

Tip 1 diyabet hastalarının modern tedavisi bazal bolus insulin, evde kan glukoz tayini, hastanede yapılan testler, insulin doz ayarlaması, sağlıklı diyet ve diyabet eğitimi, düzenli takipten oluşan yoğun tedavidir. Bazal insulin konsantrasyonunu sağlamak için uzun etkili insulin, öğünler arasındaki insulin düzeylerini sağlamak için kısa etkili insulin verilir. DCCT, yoğun insulin tedavisinin (günde üç ya da daha fazla insulin enjeksiyonu ya da sürekli ciltaltı insulin infüzyonu) gliseminin düzelmesi ve hastalığın iyi seyretmesi açısından önemli olduğunu göstermiştir (70). Tip 1 diyabet hastaları çoklu insulin enjeksiyonu ile tedavi edilmelidirler (günde 3-4 doz bazal ve

öğün insülini). Öğünlerde yapılan insülin alınan karbonhidrata, açlık glukozuna ve tahmini aktiviteye göre ayarlanmalıdır. Özellikle hipogliseminin problem olduğu hastalarda insülin analogları kullanılabilir.

2.9.2. Tip 2 diyabet tedavisi

Amerika Diyabet derneği ve Avrupa Diyabet Araştırmaları Derneği, tip 2 diyabet tedavisinde tanı konduğunda metformin ve yaşam tarzı değişiminin başlanması ve zamanla hedef tedavi düzeylerine ulaşana kadar ($A1C < \%7$) yeni ilaçlar eklenerek tedavinin genişletilmesini (erken insülin tedavisi de dahil olmak üzere) önermektedir. Kilo verme, toplam enerji alımının azaltılması ve düzenli egzersiz yaşam tarzı değişiminin ana hatlarını oluşturmaktadır.

Tip 2 diyabette tedaviye rağmen β -hücre fonksiyonunda devam eden bir azalma bulunduğundan hastanın glisemik kontrolünün mutlaka takip edilmesili ve gerekli müdahalelerin yapılmalıdır.

Tip 2 diyabette tedavi başlarken β -hücre bozukluğunun derecesi ve insülin direnci durumu göz önünde bulundurulmalıdır.

Tip 2 diyabette hedef kan basıncı, lipid ve glisemi düzeyleri

- $A1C \% 7.0\%$
- KB 130/80 mmHg
- Lipid

LDL-k 100 mg/dl

Oral antidiyabetik ilaçlar, insülin ve diyabette bulunan bazı metabolik patolojileri hedefleyen farklı ilaçlar diyabet tedavisinde kullanılmaktadır. Bir biguanid olan metformin en sık reçete edilen oral antidiyabetik (OAD) ilaçtır. ADA/EASD ve IDF klavuzları metformini tip 2 diyabetin başlangıç farmakoterapisinde önermektedirler (74). Metforminin $A1C$ 'de sağlayacağı azalma $\% 1$ ve $\% 2$ 'dir (71). Tip 2 diyabet hastalarında metformin tedavisi sistolik ve diyastolik kan basıncında ufak düşüşler ve lipid profilinde ufak iyileşmeler de sağlamaktadır (72). Metforminin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları da etkili olarak azalttığı gösterilmiştir (73,37). Fakat metformin KVBH riski ve laktik asidozu artırmaktadır bundan dolayı kalp yetmezliği olan ve böbrek fonksiyonları bozulmuş olan kişilerde kontraendikedir (37-75). Hastaların yaklaşık yarısında metformin tedavisi yan etki olarak diyareye, dörtte birinde ise bulantı ya da kusmaya neden olmaktadır (76).

Sulfenilüre tedavisi A1C'de % 1 ila % 2 düşüş sağlamaktadır (71). Metformine alternatif ya da ek ilaç olarak kullanılabilirler. Pankreastan beta hücrelerinden glukozdan bağımsız olarak insulin salgılanmasını uyarırlar (77). Sulfenilüre tedavisinin en sık yan etkisi kilo artışıdır. Sulfenilüreler özellikle yaşlılarda ve böbrek fonksiyonları bozuk olan kişilerde hipoglisemiye yol açabilmektedir (60,74). Metformin gibi sulfenilüre tedavise de KB'da minimal etki ile ilişkilidir (74).

Alfa glukozidazlar tek başlarına A1C 'de % 0.5 ve % 0.8 düşüş sağlarlar. (78,79). Akarboz gibi alfa glukozidaz inhibitörleri intestinal alfa glukozidazların yarışmalı inhibitörüdür, glukoz emilimini engellerler. Postprandiyal glukoz artışını önlerler. Yan etki olarak ishale neden olabilirler (24,71).

Tiazolidinedionlar (TZD) tek başına A1C'de %0.5 ve %1.4 düşüş sağlar (71). Lipid düzeylerinde (80), KB, inflamatuvar belirteçlerde, endotel fonksiyonunda olumlu yönde etkileri vardır. Fakat özellikle TZD'ler insülinle birlikte kullanıldığında görülen kilo artışı ve artmış ödem ve kalp yetmezliği riski sık görülen yan etkileridir (24,73,81).

Glinidler tek başlarına verildiklerinde A1C'de %0.5 ve %1.5 düşüş sağlar. Bu ilaçların günde 3 kere kullanılmasının gerekmesi kullanımı zorlaştıran durumlardan bidridir. Yan etki olarak hipoglisemiye ve kilo artışına neden olmaktadır (71,82).

İnsulin, tek başına ya da diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında özellikle hastalığın erken evrelerinde kullanıldığında etkili bir tedavi seçeneğidir. İnsulin tedavisi kilo artışına ve hipoglisemi riskinde artışa yol açar (60). İnsülinin kan basıncı ve lipidler üzerine gösterilmiş bir etkisi yoktur (83).

Hasta için en uygun farmakoterapinin belirlenmesinin yanında hastaya hekim, eczacı, diyetisyen ve diyabet eğitim uzmanından oluşan bir takım ile yaklaşmak da önemlidir. Diyabet tedavisinde bazı ilaçlar tedaviyi kötü yönde etkileyebilir. Beta bloker tedavisi özellikle viseral yağ dokusunu artırarak kilo artışına yol açar bu da insulin direncini artırır (84). Tiazid diüretiklerin de glukoz intoleransına yol açan etkileri vardır (85).

İnkretin etkisi ve yeni antidiyabetik ilaç seçenekleri

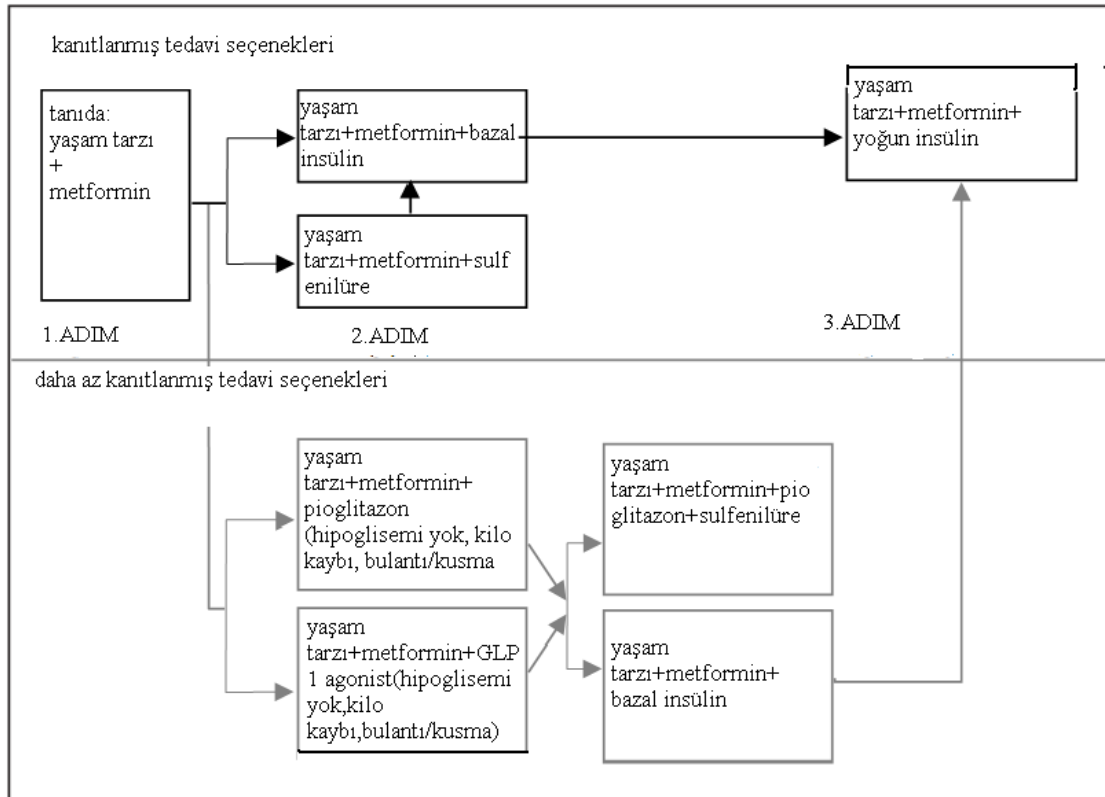
İnkretin etkisi, oral glukozu intravenöz glukozu göre insulin cevabının daha fazla olması olarak özetlenebilir. Bu etkinin anlaşılması, barsaktan beslenmeye cevap olarak salgılanan glukagon benzeri peptid (glucagon like peptid, GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid adlı hormonların saptanmasını sağlamıştır. Bu hormonlar glukozu bağlı insulin salgılanmasında önemli role sahiptir (86). İnkretin cevabındaki

bozulmalar, insulin ve glukagon salgılanmasında bozulmalara yol açar. Doğal GLP-1, salgılandıktan dakikalar içinde dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) ile hızlıca inaktifte olmaktadır.

İki tür inkretin bazlı ilaç geliştirilmiştir: doğal GLP-1'in etkilerini taklit eden fakat DPP-4'e direnci nedeniyle yarı ömrü daha uzun olan GLP-1 reseptör agonistleri ve enzimin hormon üzerindeki etkilerini engelleyen DPP-4 inhibitörleri (87,88,89,90).

İnkretin bazlı tedaviler arasında GLP-1 reseptör agonistleri exenatide, exenatide LAR, liraglutide ve DPP-4 inhibitörü sitagliptin, vildagliptin ve saxagliptin bulunmaktadır. Veriler inkretin bazlı tedavilerin diğer antidiyabetik tedavilere göre A1C'yi düşürmede eşit hatta daha etkili olduğunu ve hipoglisemi riskinin düşük olduğunu göstermektedir (91,92). GLP-1 agonistlerinin kilo verme ya da DPP-4 inhibitörlerinin kiloya etki etmeme özellikleri vardır (92,93). İnkretin ilaçlarının kan basıncını düşürücü ve trigliserit düzeylerini düşürücü etkileri olduğunu gösteren veriler vardır (92,94). Şekil 2-2: ADA/EASD'nin diyabet tedavi algoritması görülmektedir.

Şekil 2-2: ADA/EASD Diyabet Tedavi Algoritması



ADA: Amerika Diyabet Demegi, EASD: Avrupa Diyabet Araştırmaları Derneği, GLP-1: glukagon benzeri peptid-1 Glibeklamid (glyburide) ya da klorpropamid harici sulfenilüreler
GLP-1 agonisti kullanımında güvenilirlik açısından klinik kullanım henüz yeterli değildir.

2.10. Diabetes Mellitus; Epidemiyoloji

Nüfus artışı, yaşlanma, kentleşme ve obezite ile fiziksel inaktivite prevalansının artması sebebiyle diyabetli birey sayısı sürekli artmaktadır. Bu artışa bağlı olarak birçok gelişmiş ülkede en önemli ölüm sebeplerinden dördüncü ya beşincisi tip 2 diyabetir (98). Diyabetik bireylerin mortalite riski diyabeti olmayanlara kıyasla çok daha fazladır. Diyabetik bireylerdeki en yaygın ölüm sebebi kardiyovasküler hastalıklardır (99). Tüm dünyada böbrek nakil tedavisi, 65 yaş altı körlük ve travma dışı amputasyonların en yaygın nedeni diyabetir. Komplikasyonların bireye ve topluma getirdiği maliyet çok fazladır.

Geçtiğimiz yüzyılda yaşam tarzı ve davranış değişikliği sonucu tüm dünyada diyabet sıklığında dramatik bir artış görülmüştür (96). Yakın gelecekte diyabetik bireylerin sayısının artmaya devam edeceği öngörülmektedir. Örneğin, 1976 ve 1994 yılları arasında ABD’de erişkinlerde diyabet prevalansı %8,9’dan %12,3’e yükselmiştir. ABD epidemiyolojik verilerine göre bu bulgular bilinen ve bilinmeyen diyabetikleri içermektedir (97). Kentleşme ile birlikte diyabetli birey sayısı artmaktadır (83,102). 1995 ve 2025 yılları arasında yetişkin diyabetli birey sayısının gelişmiş ülkelerde %42 artarak 51 milyondan 72 milyona çıkacağı, gelişmekte olan ülkelere ise %170 oranında artarak 84 milyondan 228 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Gelişmiş ülkelere aynı dönemde prevalans oranının %6,0’dan %7,6’ya yükseleceği; gelişmekte olan ülkelere ise oranın %3,3’ten %4,9’a yükseleceği tahmin edilmektedir (103).

Dünya çapında tüm yaş grupları için diyabet prevalansının 2000 yılında %2,8 olduğu, 2030 yılında ise %4,4 olacağı tahmin edilmektedir. Tüm dünyada 2000 yılında diyabetli birey sayısının 171 milyon kişi olduğu, 2030 yılında ise bu düzeyin 366 milyon kişiye ulaşacağı tahmin edilmektedir (100). Ulusal Sağlık ve Beslenme Tarama Çalışması’nın (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) 2005 ve 2006 verilerine göre Amerikalı yetişkinlerin (≥ 20 yaş) yaklaşık % 12,9’unda diyabet ve yaklaşık % 30’unda prediyabet bulunmaktadır (95). 2007 yılında 20 yaş ve üstü yetişkinlere tahmini 1.6 milyon yeni diyabet tanısı konmuştur (52). Klinik bazlı çalışmalar ve bölgesel çalışmalar, tip 2 diyabetin çocuk ve adolesanlarda da bu grupta hala sıklığı az olmakla birlikte artık daha sık saptandığını göstermektedir (55).

Diyabetle birlikte prediyabet olarak adlandırılan BAG ve BGT sıklığında da artış görülmektedir. 2003 yılında tüm dünyadaki yetişkin nüfusun %8,2’sinde BGT olduğu

saptanmıştır, 2025 yılında ise bu düzeyin %9,0'a ulaşacağı tahmin edilmektedir (98). Tüm dünyada 2003 yılında en çok, 40–59 yaş grubunda diyabet ve BGT saptanmıştır. 2025 yılı için yine en fazla 40–59 yaş grubunda BGT görüleceği fakat yaşlı nüfusun artışı ile birlikte 60 yaş ve üstünde daha fazla diyabet vakası görüleceği tahmin edilmektedir. Diyabetli kadın sayısı erkeklere göre yaklaşık olarak %10 daha fazladır. BGT' si bulunan kadınların sayısı ise erkeklere göre yaklaşık olarak %20 daha fazladır (98).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1976-1994 yılları arasında BAG'nun %6,5'ten %9,7'ye yükseldiği saptanmıştır (97). Tip 1 ve tip 2 diyabetin her ikisinin de prevalansı dünya çapında artmakla birlikte, artan obezite ve azalan fiziksel aktivite nedeniyle gelecekte tip 2 diyabet prevalansının daha hızlı artacağı beklenmektedir (101).

Tip 2 diyabetin görülme sıklığında önemli coğrafi farklılıklar vardır (101). 2000 yılında diyabetli birey sayısının en fazla olduğu ülkeler, Hindistan (31,7 milyon), Çin (20,8 milyon) ve ABD (17,7 milyon)'dir. (98). Avrupa (48 milyon) ve Batı Pasifik Bölgeleri (43 milyon), 2003 yılında diyabetli birey sayısının en fazla olduğu bölgeler olarak saptanmıştır. BGT %13,2 prevalans oranı ve yaklaşık 93 milyon kişi sayısı ile en fazla Güney Doğu Asya Bölgesi'nde görülmektedir; bu bölgeyi %5,7'lik prevalans oranı ile Batı Pasifik Bölgesi takip etmektedir (98). Bu farklılık muhtemelen genetik ve çevresel faktörlerin her ikisine de bağlıdır. Diyabet prevalansında bir ülke içindeki farklı etnik popülasyonlar arasında da önemli farklar olabilmektedir (101).

Türkiye' de 1997-98 yılları arasında yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon ve Obezite Çalışması (Turkish Diabetes Epidemiology Study, TURDEP) diyabet prevalansının %7,2 (bunlardan %2,3'ü önceden teşhis edilmemiştir), BGT prevalansının ise %6,7 olduğunu belirlemiştir. Bu çalışmada diyabet ve BGT prevalansının BKİ, bel kalça oranı ve bel çevresi ölçümleri ile arttığı saptanmıştır. En düşük diyabet ve BGT prevalansı ülkemizin Doğu bölümünde (sırası ile %6, %6), en yüksek diyabet ve BGT prevalansı ise ülkemizin Güney bölümünde (sırası ile %9, %8) görülmüştür. Diyabet ve BGT'nin; kadınlarda erkeklere göre, kentsel bölgelerde ise kırsal alanlara göre daha sık görüldüğü saptanmıştır (6). Onat ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise diyabetin 2004-05 yılı prevalansı ≥ 35 yaş kesiminde %11,0 olarak saptanmıştır ve erkekle kadın arasında anlamlı prevalans farkı görülmemiştir. En düşük diyabet prevalansı Ege ve Doğu Anadolu bölgelerinde (%9 dolayında), en yüksek diyabet prevalansı Güneydoğu

ve Karadeniz bölgelerinde (%13'ün üzerinde) saptanmıştır. Bu çalışmada ülke bazında yıllık diyabet insidensinin 300,000 kişi olduğu belirlenmiştir. Her iki cinsiyette diyabetin anlamlı bağımsız öngörücülerinin yaş ve abdominal obezite olduğu saptanmıştır (104).

Tip 2 diyabet prevalansı, obezitenin prevalansındaki artışa paralellik göstermektedir. NHANES 2005 ila 2006 verilerine göre ABD'de 20 yaş üstü yetişkinlerin % 34'ünün obez olduğu saptanmıştır (105) . Aynı kaynağa göre çocuk ve adolesanların %16.3'ü obezdir (106). Tip 2 diyabeti olan kişilerde hipertansiyon da daha sık bulunmaktadır. Diyabeti olan yetişkinlerin yaklaşık % 75'inin KB 130/80 mmHg ve üzerinde saptanmakta ya da antihipertansif kullanmaktadır (109). Bu önemli bir durumdur çünkü hipertansiyonu olan hastaların sadece % 50'si tedavi almakta ve bunların üçte ikisi hedef KB düzeylerine ulaşmaktadır (107,108).

2.11. Diyabete hazırlayıcı Faktörler

2.11.1. Obezite

Obezite, genotip ve çevresel etkileşimle gelişen kompleks multifaktöriyel kronik bir hastalıktır. Fazla kiloluluk, BKİ düzeyinin 25-29,9 kg/m² aralığında olması, obezite ise BKİ' nin ≥ 30 kg/m² olması şeklinde tanımlanmaktadır. Karın bölgesindeki fazla yağ, morbidite ve risk faktörlerinin bağımsız bir belirteçidir. Bel çevresi, abdominal yağ hacmi ile pozitif ilişkilidir. Cinsiyete özgü sınırlar BKİ 25-34,9 kg/m² arasındaki pek çok yetişkinde obezite ile ilişkili risk faktörlerinin gelişimini belirlemek için kullanılabilir. Yüksek risk göstergesi olan bel çevresi sınırları; erkekler için >102 cm kadınlar için >88 cm olarak belirlenmiştir (115).

Obezite diyabet, kalp hastalığı, hipertansiyon ve kanser riskini arttırarak yaşam kalitesini ve süresini etkileyen sık rastlanan bir sağlık sorunudur. Obezite bu hastalıklara iki yolla sebep olur: yağ doku kütlelerinin artması ve genişleyen yağ dokusundan salınan patojen maddelerin artması. İlk grupta, uyku apne sendromu (parafaringeal yağ deposu artışı sonucunda) ve osteoartrit (artan yağ kütlelerinin eklemlerde yarattığı yıpranma sonucu) bulunmaktadır. İkinci grup, genişleyen yağ hücrelerinden salgılanan ürünlerin uzak etkileri ile ilgili metabolik faktörleri kapsamaktadır. Karaciğer ya da kasta depolanan yağlardan salgılanan yağ asitlerinin etkisinin artmasına bağlı olduğu düşünülen İD obez hastalarda çok sık görülmektedir. Pankreas hücrelerinin, İD'ye karşı insülin salgılaması yetersiz hale geldiği zaman diyabet gelişmektedir. Artan yağ dokusu

-özellikle iç organlarda- ile diyabet arasındaki kuvvetli ilişki bulunmaktadır. Yağ dokusundan salgılanan sitokinler, özellikle de IL-6, obezitede oluşan karakteristik proinflatuvar durumu stimüle edebilmektedir. Yağ hücrelerinde plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1)'in salınımının artması obezitede prokoagülan aşamanın oluşmasında rol oynayabilir. Ayrıca endotel yüzeyindeki fonksiyon bozuklukları da hipertansiyon ve KVH riskinin artmasına yardım eder. Kanseri için ise, genişlemiş stromal dokudan östrojen oluşumu meme kanseri gelişimi için risk oluşturmaktadır. Artan sitokin salınımı proliferatif büyümenin diğer formlarında etkili olabilmektedir. Artan yağ depoları ile ilgili bu patogenetik faktörlerin birleşimi yaşam süresinin kısalması riskini arttırmaktadır (114).

Tüm dünya nüfusunun yaklaşık olarak %7'si obezdir ve bu düzeyin 2-3 katı insan da fazla kiloludur (116). Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde obezite prevalansı artmaktadır. Obezite yaşam kalitesini önemli derecede etkilemekte ve ortalama yaşam beklentisini azaltmaktadır (117). Avustralya'da 1992/93 yıllarında yetişkin obez birey sayısı 2.0 milyon iken bu düzey 2005 yılında 3,1 milyona çıkmıştır. Avustralya'da 2005 yılı için obezite maliyeti 1,721 milyon dolar olarak hesaplanmıştır (118). Obez bireylerin yıllık tıbbi harcamaları obez olmayanlara kıyasla %36 daha fazladır (119).

Türkiye'de 1997-98 yılları arasında yapılan TURDEP çalışmasında obezite prevalansı %22 (erkeklerde %12,8, kadınlarda %29,9) bulunmuştur. Bel çevresi ölçümü dikkate alındığında ise santral tip obezite prevalansı %34 olarak saptanmıştır (6). 1999-2000 yılları arasında Hatemi ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada obezite prevalansı %19,4 olarak saptanmıştır (120). Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının 2001-02 yılı verilerine göre ise obezite prevalansı 30 yaş üstü erkeklerde %25,3, kadınlarda ise %44,2 olarak saptanmıştır (121). Oğuz ve arkadaşlarının 2008 yılında yayımlanan araştırma sonuçlarına göre ise, Türk yetişkinlerinde obezite prevalansı %30,4 (erkeklerde %20,6, kadınlarda %39,9), fazla kiloluluk prevalansı ise %36,0 (erkeklerde %41,5, kadınlarda %30,6) olarak saptanmıştır (122).

Kilo alma, yüksek BKİ, yüksek bel kalça oranı ve bel çevresi diyabetin major risk faktörlerindendir, bunlar içinde en önemlisi bel çevresidir. Bir çalışmada her 1 kg artışın diyabet gelişme riskini %4.5 artırdığı gösterilmiştir (8). ABD verilerine göre

diyabeti olan kişilerin % 55'i obezdir ve % 85'i fazla kiloludur, tip 2 diyabeti olan kişilerin yaklaşık % 80'inde İD bulunmaktadır (21,110). Fazla kilo ve obezite, yaşam boyu diyabet riskini artırmaktadır (111). Fakat kilo vermenin bu riski belirgin ölçüde azalttığı gösterilmiştir (112). Vücut ağırlığının aşırı artması, tüm dünyadaki hastalık yüküne katkıda bulunan altıncı en önemli risk faktörüdür. Günümüzde 1,1 milyar yetişkin ile birlikte çocukların %10'u fazla kilolu ya da obez olarak sınıflandırılmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet, ve bazı kanserler sonucunda ortalama yaşam beklentisi şimdiden azalmıştır (114).

Otuz ila ellibeş arası kadınların takip edildiği 10 yıllık bir takip çalışması olan Nurses' Health Study (47) ve 45 ila 64 yaş arası erkeklerin takip edildiği Health Professionals Follow-up Study, diyabet ve ilişkili durumların ortaya çıkma riskinin BKİ'deki artışla orantılı olarak arttığını göstermiştir (48, 49). Düşük BKİ'si olan ($18.5-24.9 \text{ kg/m}^2$) hastalarla karşılaştırıldığında, fazla kilolu kadınlarda ($\text{BKİ } 25.0-29.9 \text{ kg/m}^2$) 10 yılda diyabet ortaya çıkma riskinin 3 kat, obez kadınlarda ($\text{BKİ} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) 20 kat fazla olduğu saptanmıştır (47). Health Professionals çalışmasındaki erkeklerde, normal kilolu kişilerin ($\text{BKİ } 18.5-24.9 \text{ kg/m}^2$) %2'sinde tip 2 diyabet gelişmişken obez ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) kohortunun yaklaşık %15'inde tip 2 diyabet gelişmiştir (49). Bonora ve ark.'ın çalışmasında (50), tip 2 diyabetin insidansı yaş ve cinsiyete göre düzeltildikten sonra BKİ 25 ve üstü olan kişilerde 3 kat, obezlerde yaklaşık 10 kat artmış olarak saptanmıştır. Başka bir çalışma, BKİ de her bir kilo artışının ($2.7-3.6 \text{ kg}$) diyabet gelişme riskini %12 arttığı saptanmıştır (51).

Çocukluk çağı obezitesi günümüzde çok büyük bir halk sağlığı problemi olarak kabul edilmektedir. Çocukluk çağındaki obezite, yetişkin dönemde morbidite gelişimi etkenlerindendir. Gençlerdeki tip 2 diyabet; Amerika, Avrupa, Japonya ve Avustralya'da en hızlı artan diyabet formudur. Günümüzde diyabet tanısı konan pubertal çocukların yaklaşık olarak beşte biri tip 2 diyabetlidir (116). Gençlerdeki tip 2 diyabet riski, artan obezite prevalansı ile yakından ilişkilidir.

2.11.2. İnsülin Direnci

İnsülin dokulara glukoz alımını stimüle etmektedir, insülinin bu özelliği bireyler arasında büyük değişkenlik göstermektedir. İD'de, dokuların insülin etkisine karşı yanıt verme yeteneği azalmıştır. Bu direnci dengelemek için pankreas daha çok insülin salgılamaktadır. Bu sebepten dolayı İD olan bireylerde, plazma insülin seviyeleri

yüksektir (123). Ektopik lipid birikimi de İD oluşumunda önemli rol oynamaktadır (124). Bozulmuş insülin duyarlılığı göstergeleri; iskelet kasında insülinin stimüle ettiği glukoz alımının azalması, karaciğerde hepatik glukoz üretiminin insülin-aracılı inhibisyonunda bozulma ve adipoz dokuda insülinin lipolizi inhibe etmesinin azalmasıdır (125).

Obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve tip 2 diyabet; İD ve kompensatuvar hiperinsülinemi ile ilişkilidir (123). Ayrıca, uyku problemleri (uyku apnesi) ve PKOS da İD ile ilişkilidir (126).

İnsülin direnci ve bozulmuş β -hücre fonksiyonu, tip 2 diyabette gözlenen temel defektlerdir. Ayrıca BAG ve BGT'si bulunan bireylerde de saptanabilmektedirler. Fakat klinik çalışmalarda, İD'nin her iki bozuklukta farklı bölgelerde olduğu öne sürülmektedir. BGT'li bireylerde kas İD belirgindir ve orta dercede hepatik İD görülmektedir; BAG'li bireylerde ise ciddi hepatik İD gözlemlenirken kaslardaki insülin duyarlılığı normal ya da normale yakındır. BGT ve BAG, erken faz insülin sekresyonunda azalma ile karakterize iken BGT'li bireylerde ayrıca bozulmuş geç faz insülin sekresyonu görülmektedir (129).

Normal glukoz toleransı olan bireylerde insülin sekresyonu (birinci ve ikinci faz), yaklaşık olarak yılda %0,7 oranında azalmaktadır. β -hücre fonksiyonundaki bu azalma oranı BGT'si olan bireylerde yaklaşık olarak iki kat daha fazladır (birinci faz ikinci faza göre daha büyük miktarda) (127).

İnsülin direnci olasılığını arttıran faktörler aşağıda gösterilmektedir (123):

- 1) Ailede yoğun diyabet öyküsü
- 2) Gestasyonel diyabet öyküsü
- 3) Polikistik over sendromu
- 4) Bozulmuş glukoz metabolizması
- 5) Obezite ($BKİ \geq 30 \text{ kg/ m}^2$)
- 6) Artmış bel kalça oranı (Erkekler için $>1,0$, kadınlar için $>0,8$)

İnsülin direnci ölçümünde günümüzde direkt ve indirekt metodlar kullanılmaktadır. Hiperinsülinemik öglisemik glukoz tespiti ve insülin supresyon testi, sabit laboratuvar ve tedavi süresi koşulları altında, insülin aracılığı ile direkt olarak

glukoz kullanımını düzeylendirmektedir. Biraz daha az kompleks olan indirekt metod, çoğunlukla örneklemeli intravenöz glukoz tolerans testinin minimal model analizine dayanmaktadır. İnsülin duyarlılığı/direnci ölçümü için Matusda İndeksi, HOMA, Kantitatif İnsülin Duyarlılığı Kontrol İndeksi (QUICKI) gibi basit indeksler bulunmaktadır; bu indeksler açlık halinde ya da oral glukoz yüklemesi sonucunda, kan insülin ve glukoz konsantrasyonlarından elde edilmiştir (128).

Homeostatik Model Düzeylendirmesi (HOMA), glukoz ve insülin düzeyleri arasındaki ilişkiyi açıklamak için, geniş düzey aralığı olan β -hücre fonksiyonu ile İD'nin olası kombinasyonlarında kararlı insülin ve glukoz konsantrasyonlarının belirlenmesinde kullanılan modeldir. Açlık kan glukozu ve insülin verilerinin matematiksel dönüşümünden ayrıca insülin duyarlılığı indeksi (HOMA-%S) ve β -hücre fonksiyonu (HOMA %B) tahmini olarak hesaplanabilmektedir (128).

2.11.3. Sedanter Yaşam Tarzı

Sedanter yaşam tarzı, düzenli fiziksel aktivitenin sağlığa yararlı etki eşiğinin altındaki inaktivite seviyesi ya da günde 200 kalorinin altında enerji harcama durumu olarak tanımlanmaktadır (130). Kişisel bilgisayarlar, televizyon, otomatik ev aletleri, ulaşımda yenilikler gibi teknolojik gelişmeler sebebiyle insanlar uzun süre oturarak yapılan sedanter davranışlar için giderek daha fazla zaman harcamaktadırlar (131). Son yıllarda televizyon ve internet kullanımı sebebi ile çocuk ve adolesanlarda da fiziksel aktivite seviyesi önemli ölçüde azalmıştır (132). Fiziksel inaktivite; tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıkları da kapsayan 25'den fazla kronik hastalık için risk faktörüdür (133).

Dünya Sağlık Örgütü'nün başlattığı Dünya Sağlık Araştırması verilerine dayanarak yapılan bir araştırmada, içinde Türkiye'nin de bulunduğu çoğunluğu geliştirmekte olan 51 ülkede, yaklaşık olarak erkeklerin %15'inin ve kadınların %20'sinin fiziksel inaktivite sebebi ile kronik hastalık riski taşıdığı saptanmıştır. Aynı çalışmada, çoğu ülkede kadınların erkeklere göre daha inaktif olduğu, Türkiye ile birlikte toplam 6 ülkede ise kadınlar ve erkekler arasındaki bu prevalans farkının %10'u geçtiği saptanmıştır. Türkiye'de fiziksel inaktivitenin ham prevelansı erkekler için %28,1 (25,8–30,4), kadınlar için ise %42,4 (40,0–44,8) olarak belirlenmiştir (134).

Fiziksel inaktivite sağlık harcamalarına getirdiği ekonomik yük nedeniyle ülke ekonomilerini de olumsuz yönde etkilemektedir. Kanada'da yapılan bir araştırmada

fiziksel inaktivitenin ülkeye ekonomik yükü 5,3 milyar dolar olarak belirlenmiştir. Bu düzey ülkedeki tüm sağlık harcamalarının %2,6'sını oluşturmaktadır (135). Amerika'da ise inaktivite ve obezitenin direk maliyeti ulusal sağlık harcamalarının %9,4'ü olarak belirlenmiştir (136).

2.12. Diyabeti Önleme ve geciktirme Çalışmaları

Artan tip 2 diyabet prevalansı, yüksek morbidite ve mortalite oranı ile sağlık hizmeti sistemleri üzerine ağır yük getirmektedir. Problemin büyüklüğü sebebiyle diyabetin önlenmesi uzun zamandır hedeflenmektedir (137). Bu hedef doğrultusunda yaşam tarzı değişikliği ve/veya ilaç etkisini inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. **Tablo 2-7** önemli diyabeti önleme çalışmalarının özelliklerini ve sonuçlarını özetlemektedir.

Tablo 2-7. Önemli Bazı Diyabeti Önleme Çalışmalarının Özellikleri (166)				
Çalışma	Özellikleri	Takip süresi	Sonuçlar	
DPS	Kontrol grubu: genel standart diyet ve egzersiz danışmanlığı Çalışma grubu: kilo vermeye, yemek yemeye ve fiziksel aktiviteyi artırmaya yönelik yoğun ve kişiye özel eğitim	3.2 yıl	Çalışma grubunda diyabet insidansında %58 azalma	diyabet rölatif
DPP	Yoğun yaşam tarzı grubu: yoğun beslenme ve egzersiz eğitimi Metformin grubu :Metformin+diyet ve egzersiz+eğitim Plasebo grubu:Plasebo+diyet ve egzersiz+ eğitim	2.8 yıl	Yoğun yaşam tarzı grubunda diyabet insidansında %58, metformin grubunda %31 rölatif azalma	
STOP-NIDDM	Akarboz ya da plasebo (+diyet ve egzersiz)	3.3 yıl	Diyabette %25 azalma	
Da Quing	Diyet Grubu Egzersiz grubu Diyet+egzersiz grubu	6 yıl	Diyabet riskinde diyet grubunda %31, egzersiz grubunda %46, diyet+egzersiz grubunda %42 rölatif azalma	
XENDOS	Yaşam tarzı değişimi+orlistat 120 mg ya da plasebo	4 yıl	Orlistat grubunda %37.3 risk azalması (sadece BGT grubunda diyabet insidansında değişiklik görülmüştür)	
DPS: Finnish Diabetes Prevention Study, DPP: Diabetes Prevention Program, STOP-NIDDM: Study to Prevent NIDDM, XENDOS: Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects				

2.12.1. Finlandiya Diyabeti Önleme Çalışması (Finnish Diabetes Prevention Study, DPS)

1993-1998 yılları arasında gerçekleştirilen DPS, yaşları 40–65 aralığında ve BKİ ≥ 25 kg/m² olan, 522 BGT’li birey ile yapılmıştır. Ortalama takip süresi 3,2 yıl olan çalışmada hastalar iki gruba ayrılarak yoğun yaşam tarzı değişikliği uygulananlarla kontrol grubu olarak düzeylendirilmiştir.

Bu çalışmada yaşam tarzı değişikliğine yönelik hedefler;

- ≥ 5 kilo kaybı
- ≥ 150 dk/hafta orta yoğunluklu fiziksel aktivite
- Yağ alımının toplam enerjinin %30’undan az olması ve doymuş yağ tüketiminin toplam enerjinin %10’unu geçmemesi
- Lif tüketiminin ≥ 15 g/1000 kcal olması şeklinde belirlenmiştir.

Yoğun yaşam tarzı değişikliği uygulanan gruba yukarıdaki hedefler doğrultusunda bireyselleştirilmiş eğitimler verilirken; kontrol grubuna diyet ve egzersiz hakkında yalnızca yazılı ve sözlü olarak ana hatları ile genel bilgi verilmiştir. Çalışmaya katılan bireylere her yıl OGTT uygulanmış; diyabetin kesin tanısı için iki kez test yapılmıştır.

Yaşam değişikliği grubu ve kontrol grubunun 1. yıldaki ortalama kilo kaybı, sırası ile $4,2 \pm 5,1$ ve $0,8 \pm 3,7$ kg olarak saptanmıştır. 2. yılda ise ortalama kilo kaybı yaşam değişikliği grubunda $3,5 \pm 5,5$ kg iken kontrol grubunda $0,8 \pm 4,4$ kg olarak saptanmıştır. İlk yıl bel çevresi, APG konsantrasyonu, OGTT 2. saat PG konsantrasyonu ve serum insülin konsantrasyonu araştırma grubunda kontrol grubuna göre önemli ölçüde azalmıştır. İkinci yılda da glisemi ve lipidemi ölçümleri araştırma grubunda daha fazla oranda düzelmiştir.

Bozulmuş glukoz toleransının diyabete dönüşüm oranı çalışma grubunda yılda %3, kontrol grubunda ise yılda %6 olarak belirlenmiş ve çalışma sonucunda kontrol grubunda diyabet gelişme riskinin %58 oranında azaldığı saptanmıştır. Yapılan çalışmada yaşam tarzı değişikliği ile yüksek riskli bireylerde tip 2 diyabetin önlenildiği sonucuna varılmıştır (140).

2.12.2. Diyabeti Önleme Programı (Diabetes Prevention Program, DPP)

Diyabet Önleme Programı, 1996–1999 yılları arasında BAG ve BGT olan, BKİ $>24 \text{ kg/m}^2$ olan 25 yaş ve üstü, 3234 hasta ile yapılmış bir çalışmadır. Randomize edilen hastalar metformin grubu, plasebo grubu ve yoğun yaşam tarzı değişikliği grubu olarak üç grupta izlenmiştir. Çalışmanın ortalama takip süresi 2,8 yıldır.

Metformin (günde iki kez 850 mg) ve plasebo grubuna standart yaşam tarzı önerileri verilmiştir. Yoğun yaşam tarzı değişikliği grubunda hedef en az %7' lik kilo kaybının sağlanması ve sürdürülmesi, düşük kalorili ve düşük yağlı diyet uygulanması, haftada en az 150 dk orta yoğunlukta egzersiz yapılması olarak belirlenmiştir. Bu hedefler doğrultusunda hastalara ilk 24 hafta boyunca 16 derslik birebir eğitim programı uygulanmış, daha sonra ise genellikle ayda bir kez olmak üzere bireysel ya da grup eğitimleri verilmiştir.

Yaşam tarzı değişikliği grubunda hedeflenen kilo kaybı, 24. haftada %50, son vizitte %38 oranında sağlanmıştır; hedeflenen fiziksel aktivite düzeyi ise 24. haftada %74, son vizitte %58 oranında sağlanmıştır. Çalışmanın sonunda ortalama kilo kaybı plasebo, metformin ve yaşam tarzı değişikliği grubunda sırası ile 0,1, 2,1 ve 5,6 kg olarak saptanmıştır. Diyabet insidansının plasebo grubuna göre, yoğun yaşam tarzı değişikliği grubunda %58, metformin grubunda ise %25 oranında azaldığı saptanmış ve yaşam tarzı değişikliğinin diyabet insidansını azaltma konusunda metforminden daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (141).

2.12.3. İnsüline Bağlı Olmayan Diyabeti Önleme Çalışması (Study to Prevent NIDDM, STOP-NIDDM)

STOP-NIDDM çalışması BGT'si olan ve ortalama BKİ 31 kg/m^2 olan 1429 hasta ile yapılmıştır. Hastalar akarboz verilen çalışma grubu ve plasebo verilen kontrol grubu olarak randomize edilmişlerdir. Çalışma 3.3 yılda tamamlanmıştır. Akarboz alan grupta tek bir OGTT yapıldığında tip 2 diyabete ilerleme riskini %25 oranında azaldığı görülmüştür. Tanı ikinci bir OGTT ile doğrulandığında bu oranın %36 olduğu görülmüştür. Akarboz ile tedavi edilen grupta kesin risk azalımı %9 olarak saptanmıştır. Çalışma süresince diyabet gelişen hasta sayısı 10 olmuştur. Çalışmanın bitiminde akarboz kesildiğinde ise elde edilen risk azalması kaybolmuştur (142).

2.12.4. Da Qing Çalışması

Da Qing çalışması, Çin’de BGT’si olan ve BKİ 25.8 kg/m^2 olan bireylerde diyet ve egzersiz müdahalelerinin tip 2 diyabet gelişimini geciktirip geciktiremeyeceğini belirlemek amacıyla yapılmıştır. 1986 yılında BGT’si olan 577 Çinli kadın ve erkek üzerinde yapılan bu araştırma 6 yıl sürmüştür. Çalışmaya katılan bireyler, kontrol grubu ve üç ayrı aktif tedavi grubu olarak ayrılmıştır. Aktif tedavi grupları yalnız diyet, yalnız egzersiz, diyet ve egzersiz grubu şeklinde belirlenmiştir. Diyet hedefleri, sebze tüketiminin artırılarak şeker ve alkol tüketiminin azaltılmasını sağlamaktır. Ayrıca fazla kilolu ya da obez bireyler, kilo kaybının sağlanması için total-kalori alımlarının azaltılması yönünde teşvik edilmişlerdir. Çalışmadaki egzersiz hedefleri ise boş zamanlarda yapılan fiziksel aktivitenin artırılması yönündedir. Hastalar 6 yıl boyunca her iki yılda bir kontrol edilmiştir (138).

Altı yılda toplam diyabet insidensi, kontrol grubunda %67,7, diyet grubunda %43,8, egzersiz grubunda %41,1 diyet ve egzersiz grubunda ise %46,0 olarak belirlenmiştir. Diyabet gelişim riskinde, BKİ ve APG göz önüne alınarak, yalnızca diyetle %31, yalnızca egzersizle %46, diyet ve egzersizle %42 azalma sağlanmıştır. Bu çalışmada, diyet ve/veya egzersiz müdahalelerinin 6 yıllık periyot boyunca BGT’li bireylerde diyabet insidensini önemli derecede azalttığı saptanmıştır (139).

2.12.5. XENDOS Çalışması (Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects, XENDOS)

Çalışmaya BKİ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ve NGT (%79) ya da BGT (%21) hastalar alınmıştır. Bu çalışmada obez hastalarda yaşam tarzı değişimine ek olarak zayıflamaya yardımcı bir ilaç (orlistat) verilmiştir. Kilo vermenin diyabet gelişimine etkisi araştırılmıştır. Bu 4 yıllık randomize, çift kör, prospektif çalışmada 3305 obez hasta yaşam tarzı değişimi artı günde 3 kere orlistat ya da plasebo olarak randomize edilmiştir. Dört yılın sonunda kümülatif diyabet insidansı plaseboda %9, orlistatta %6.2, orlistat alan grupta diyabet riski %37.3 daha düşük saptanmıştır. BGT olan kişilerde diyabet riski plasebo grubuna göre % 45 daha az saptanmıştır. OGTT testi ikinci kere tekrarlandığında bu oran %52 olarak saptanmıştır (166).

2.12.6. Diyabeti Önlemede Troglitazon Çalışması (TRIPOD)

Bu çalışması GDM olan ve ortalama BKİ’leri 30 kg/m^2 olan 236 Latin Amerika kökenli kadın üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmada hastalar plasebo ve 400

mg/gün troglitazon olarak randomize edilmiştir. Troglitazon verilen kişilerde diyabet gelişme riskinin %55 azaldığı görülmüştür. Plasebo verilmiş olanlarda yılda diyabet gelişme oranı %12 iken troglitazon tedavisi alanlarda bu oran %5 olarak saptanmıştır. Troglitazon verilen kişilerin %89'unda plazma insülin düzeyi azalmıştır. Troglitazonun kesilmesinden 8 ay sonra diyabet gelişmemiş olan kişilerde tip 2 diyabete dönüşüm oranı plasebo grubunda %21, troglitazon grubunda ise %3 olmuştur (142).

Tüm bu çalışmalar prediabetin aktif tedavisinin bu durumun diyabete ilerlemesini önlemede oldukça etkili olduğunu göstermektedir. Tek bir diyabet vakasını önlemek için tedavi edilmesi gereken BGT hasta sayısı oldukça düşüktür. **Tablo 2-7** bu düzeyleri göstermektedir.

Tablo 2-7. Önemli Bazı Diyabeti Önleme Çalışmalarında Diyabeti Önleme için Tedavi Edilmesi Gereken BGT Hasta Sayısı (166)			
Çalışma	Yöntem	THE*	Süre
DPS	Yaşam tarzı	5	5
DPP	Yaşam tarzı	6.9	3
	Metformin	13.9	3
STOP-NIDDM	Akarboz	11	3.3
Da Quing	Yaşam tarzı	6	6
XENDOS	Orlistat	10	4
* TEH: Tedavi edilmesi gereken hasta sayısı			

2.13. Diyabetik hastalar için tıbbi beslenme tedavisinin özellikleri

Tıbbi beslenme tedavisi, diyabetin önlenmesinde, diyabet yönetiminde, diyabet ile ilgili komplikasyonların önlenmesi ya da gelişim hızının yavaşlatılmasında önemli rol oynamaktadır.

Diyabet riski taşıyan ya da prediabetik bireylerde, diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılması için TBT hedefleri; sağlıklı besin seçimi ve fiziksel aktivite ile ılımlı kilo kaybının sağlanması ve sürdürülmesidir. Diyabetik bireylerde TBT hedefleri ise:

- Kan glukoz seviyelerini normal ya da normale yakın aralıkta tutmak,

- Vasküler hastalık riskini azaltacak lipid ve lipoprotein profili sağlamak,
- Kan basıncı seviyelerini normal ya da normale yakın aralıkta tutmak,
- Besin alımı ve yaşam tarzı modifikasyonu ile diyabetin kronik komplikasyonlarını önlemek ya da gelişim hızını yavaşlatmak,
- Kişisel ve kültürel tercih ve istekleri hesaba katarak bireysel besin ihtiyaçlarını karşılamak,
- Yalnızca bilimsel kanıtlar ile gösterilen besin seçeneklerini sınırlandırarak, yemek yeme keyfini devam ettirmektir.

Tip 2 diyabet riski olan bireyler arasında uygulanan programlarda, toplam yağ ve kalori alımının azaltılmasına dair diyetel stratejiler ile ılımlı kilo kaybı (vücut ağırlığının %7' si) ve düzenli fiziksel aktivite (150 dk/hafta)'yi kapsayan, yaşam tarzı değişikliklerinin diyabet gelişim riskini azaltabileceği belirtilmekte ve bu nedenle önerilmektedirler (143). Tam tahıl ürünleri ve diyet lifi tüketiminin artması diyabet riskini azaltabilmektedir (144).

Standart zayıflama diyetlerinde, kilonun korunması için gerekli olan enerji hesaplanarak 500–1000 kcal azaltılmaktadır ve başlangıçta haftada yaklaşık olarak 0,5–1,0 kg arasında kilo kaybı olmaktadır. Her ne kadar bu tür diyetler ile pek çok kişide bir miktar kilo kaybı olsa da (6 ayda başlangıç ağırlığının %10'u kadar) devamlı destek ve takip olmadan insanlar genellikle kaybettikleri kiloları geri almaktadırlar. Bu sebeple prediyabetik ya da diyabetik bireyler bireyselleştirilmiş TBT almalıdırlar.

Diyabetik bireylerde postprandiyal glukoz (PPG) seviyelerinin başlıca belirleyici faktörü diyetel karbonhidrattır. Alınan karbonhidrat miktarı postprandiyal yanıtın genellikle primer belirleyicisidir, fakat alınan karbonhidratın çeşidi de bu yanıtı etkilemektedir.

Diyabetik bireylerde kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini azaltmak için, doymuş yağ asitleri, trans yağ asitleri ve kolesterol alımı sınırlandırılmaktadır. Doymuş yağlardan gelen enerji, toplam kalorinin %7' sinden az olmalıdır.

Her ne kadar diyabetik diyetle makronutrientlerin optimal oranlarını belirlemek amacı ile pek çok çalışma yapılsa da, makronutrientlerin tek çeşit kombinasyonu bulunmamaktadır. Karbonhidrat, protein ve yağların en iyi bileşim oranı bireysel

koşullara bağlı olarak değişmektedir. Bireyselleştirilen makronutrient kompozisyonu hastanın metabolik durumuna (örn. lipid profili) bağlıdır. Fakat makronutrient kompozisyonu nasıl olursa olsun total-kalori alımı, kilo yönetim hedeflerine uygun olmalıdır (143). Yetişkinlerin günlük besin ihtiyaçlarının karşılanması için alınan total kalorisinin %45–65' ini karbonhidrat, %20–35'ini yağ, %10–35'ini ise protein grubu oluşturmaktadır (145).

2.14. Fiziksel Aktivitenin Artırılması ve Egzersiz Önerileri

Fiziksel inaktivite, diyabet patojenezini ve bunu takip eden morbidite ve mortalite olaylarını başlatabilmekte ve hızlandırabilmektedir. Diğer taraftan, düzenli fiziksel aktivite bir evreden diğerine ilerleyişi geciktirebilmekte ve hatta bu süreci tersine çevirebilmektedir. Normal glukoz metabolizmasının klinik diyabete ilerleme süreci, KAH ve diğer komplikasyon risklerinin artışı ile fiziksel aktivite ilişkisi şekil 2-9'da gösterilmektedir. Genetik yatkınlık, diyet ve obezite gibi diğer faktörler de bu süreçte rol oynamaktadırlar. Artan fiziksel aktivite, yüksek riskli bireylerde tip 2 diyabet insidansını büyük oranda azaltabilmektedir (31).

Sağlığın korunması ve iyileştirilmesi için 18-65 yaş arası tüm sağlıklı yetişkinler, haftada 5 gün minimum 30 dakika orta yoğunluklu aerobik (dayanıklılık) fiziksel aktivite ya da haftada 3 gün minimum 20 dakika daha şiddetli yoğunlukta aerobik fiziksel aktivite yapmalıdırlar. Yaşlılar için öneriler ise yetişkinlerinkine benzerdir. Fakat birtakım önemli farkları kapsamaktadır; önerilen aerobik aktivite yoğunluğunda yaşlı bireyin aerobik formu dikkate alınmalıdır; bireye aynı hızla devam eden ya da artan esneklik hareketleri önerilmektedir ve düşme riski olan yaşlılar için ise denge egzersizleri önerilmektedir.

Fiziksel aktivite ve kardiyorespiratuvar sağlık; KVVH, tip 2 diyabet ve metabolik sendromu bulunan bireylerde, azalan mortalite oranları ile ilişkilidir. Egzersiz; KVVH ve tip 2 diyabet risk belirteçleri sayısı üzerinde akut etkiye sahiptir ve egzersizin sürekliliği çok daha önemli faydalar sağlamaktadır. Hem aerobik hem de dayanıklılık egzersizlerinin ekseriyetle kilo kaybından bağımsız olarak terapötik düzeyi vardır ve egzersiz programlarında bulunmalıdırlar.

2.15. Asimetrik Dimetilarjinin ve Diyabet

Bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar açısından artmış riski gösteren bir durumdur. Endotel disfonksiyonu ve hafif seyirli inflamasyon, BGT hastalarındaki bu riske katkıda bulunan durumlardır. Akut hiperglisemi endotel üzerinde oksidatif ve inflamatuvar strese yol açar. Endotelin vazodilatatör disfonksiyonu ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişki ve bunlarda glukoz yüklemesi ile olan değişiklikler çok anlaşılmış değildir.

İnsülin direnci; metabolik sendrom, tip 2 diyabet, BAG, BGT, KVH, esansiyel hipertansiyon, PKOS, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve uyku apne sendromu gibi hastalıklara eşlik edebilen bir durumdur (146). KVH açısından yüksek riskli olan prediyabet durumunda morfolojik olarak sağlam olan damarlarda klinik olarak aşikar vasküler hastalık olmasa bile endotel disfonksiyonu görülebilmektedir. Obez ve insülin dirençli hastalarda nitrik okside bağlı olan vazorelaksasyon bozulmuştur.

Vasküler tonusun ve yapısının korunmasında endotel önemli rol oynamaktadır (150). Endotel kaynaklı vazoaktif araçlardan biri nitrik oksiddir (NO). NO endotelde nitrik oksid sentaz (NOS) tarafından üretilir. NO vazodilatasyonu indükler, trombositlerin adezyon ve agregasyonunu inhibe eder ve bu şekilde damar duvarının antitrombotik özelliklerine katkıda bulunur. NO ayrıca monosit ve lökositlerin endotele adezyonunu, vasküler düz kas proliferasyonunu, vasküler süperoksit radikalleri üretimini, LDL oksidasyonunu inhibe eder. NO tüm bu etkileri ile “*endojen antisklerotik bir madde*” olarak özetlenebilir (3). İnsülinin akut vazodilatasyon etkisi NO aracılıdır. Nitrik oksid düzeylerinde azalmanın endotel disfonksiyonuna katkısı olduğu bilinmektedir.

Asimetrik dimetilarjinin (ADMA), nitrik oksid sentaz enzimi üzerinden NO’nun endojen spesifik ve yarışmalı inhibitörüdür. Doğal olarak bulunan bir aminoasit olan ADMA, kalp, akciğer, karaciğer ve böbrek gibi çok çeşitli hücre ve organlarda bulunmaktadır (147). Asimetrik dimetilarjinin post translasyonel olarak metillenmiş ve ardından serbest ADMA salmak üzere hidrolize olan proteinlerden elde edilmektedir. ADMA, proteinlerin arginin rezidülerinin posttranslasyonel modifikasyonundan sorumlu olan protein arginin metiltransferaz (PRMT) enziminin aktivitesi sonucu ortaya çıkar. ADMA’nın yıkımından sorumlu olan sitozolik dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enzimi de (sitrulin ve dimetilamine yıkar) hem subkutan hem de viseral adipoz dokuda gösterilmiştir (147). ADMA vücut sıvılarına salgılanır ve idrarla atılır. Fakat

ADMA'nın yıkılımındaki ana yol DDAH enzimi ile metabolizmasıdır (146). ADMA sentezinde artış ya da yıkımında azalma nedeniyle ADMA düzeylerinde artış görülebilir.

Enerji depolama fonksiyonunun ötesinde adipoz doku enerji dengesi ve yemek yemeyi kontrol eden çeşitli sitokinler (adipokinler) üreten bir dokudur. Bu adipokinlerin en azından birkaçının inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve vasküler iyileşmede rol oynadığı bilinmektedir. ADMA'nın enzimatik kontrolünün de adipoz dokuda olduğu düşünülmektedir. Adipoz dokuda ADMA'nın sentezi ve yıkımı ile ilişkili enzimatik sistemin tam genetik kodu saptanmıştır ve bu maddenin adipoz dokudan salgılandığı gösterilmiştir (147).

Prediyabetik durumda plazma bazal CRP düzeylerinin yüksek olduğu, glukoz yüklemesi ile CRP düzeylerinde artış olduğu ve plazma CRP düzeylerinin prediyabetik durumda plazma ADMA düzeyleri ile korele olduğu gösterilmiştir (148).

Sağlıklı, normotansif ve diyabetik olmayan kişilerde insülin aracılı glukoz kullanımı ile ADMA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Çoklu regresyon analizlerinde insülin aracılı kullanılan glukoz konsantrasyonlarının ADMA konsantrasyonlarının en önemli göstergesi olduğu ve İD ile ADMA konsantrasyonları arasındaki ilişki olduğu gösterilmiştir (149).

Endotel disfonksiyonu ve aterosklerozla ilişkili risk faktörlerinde plazma ADMA konsantrasyonlarının yüksek olduğu görülmüştür. İD, endotel disfonksiyonu, vazokonstriksiyon, enflamasyon, tromboz ve apoptoz ile ilişkili bir durumdur. Endotel disfonksiyonu, klinik olarak endotele bağlı vazodilatasyonun bozulması, trombositlerde artmış agregabilite ve artmış monosit adezyonu ile kendini gösterir.

Tablo 2-9, ADMA konsantrasyonunun yükselmiş olduğu klinik durumları göstermektedir.

Tablo 2-9. ADMA Konsantrasyonunun Yükselmiş Olduğu Klinik Durumlar (150)	
Durum	ADMA'daki artış derecesi
Çocukluk çağı hipertansiyonu	2-3
Kronik böbrek yetmezliği	2-7
Koroner arter hastalığı	~ 2
Tip 2 Diabetes Mellitus	2-3
Karaciğer yetmezliği	2-3
Hiperkolesterolemi	~2
Hipertrigliseridemi	2
Hiperhomosisteinemi	~2

Hipertansiyon	~2
Hipertroidi	~2
Periferik arter hastalığı	2-3
Preeklampsi	2-3
Gebelik hipertansiyonu	~2
Pulmoner hipertansiyon	~2.5
İnme	~2
ADMA: Asimetric dimetilarginin	

Yüksek glukoz konsantrasyonlarında 48 saat tutulduğunda vasküler düz kas hücreleri ve insan endotel hücrelerinde ADMA konsantrasyonunun yükseldiği ve ADMA yıkımından sorumlu olan enzim olan DDAH'da azalma olduğu gösterilmiştir (146). Tip 2 diyabetin morbidite ve mortalitesinin en önemli nedeni olan diyabetik vasküler hastalığın patogeneğinde endotel kaynaklı NO'nun azalması ile karakterize olan endotel disfonksiyonu önemli rol oynamaktadır (151). ADMA, NO sentazı inhibe ederek insanlarda NO kullanılabilirliğini azaltmaktadır. Diyabetik vasküler hastalık NO biyoyararlanımına bağlı olduğu için diyabetik hastalarda ADMA konsantrasyonlarının yüksek olacağı hipotezi öne sürülebilir (151).

Onat ve ark Türklerde serum ADMA konsantrasyonları üzerinde yapılmış olan bir çalışmada kadınlarda yüksek bulunan serum ADMA düzeyleri metabolik sendrom ile ilişkili bulunmuş, iki cinsiyette de ADMA düzeyleri ile koroner kalp hastalığı arasında ilişki bulunmamıştır. ADMA düzeyleri orta yaş ve yaşlı Türklerde sigara içiciliği ile ters ilişki göstermiştir (152).

Prediyabetik dönemde endotel disfonksiyonunda yer alan farklı mekanizmalar vardır. Prediyabetik dönemde plazma ADMA düzeyi ve plazma iltihap belirteçleri arasındaki ilişki çok çalışılmış değildir. ADMA'nın, kronik hiperglisemi durumlarında da artabileceği öne sürülmüştür. Konukoğlu ve ark çalışmasında BGT hastalarında NGT olanlara göre bazal plazma CRP ve ADMA konsantrasyonu daha yüksek bulunmuştur. ADMA oluşumu ile kan glukozu arasındaki muhtemel bağlantıyı açıklayan mekanizmalardan biri glukoz aracılı oksidatif stres ve inflamasyondur. Bu çalışmada CRP ile ADMA arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. ADMA'daki artışın inflamasyonla ilişkili olduğunu saptamışlardır. İnflamasyon durumunda NO biyoyararlanımının azalmasının ADMA ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Kan glukoz düzeyleri normalin hafif üstüne çıktığı durumlarda da NO biyoyararlanımının düştüğü gösterilmiştir (148). Bu durum artmış oksidatif stres ile açıklanabilir. Glukozun ADMA'yı yıkan DDAH'yı inhibe etmesi de ADMA birikimine yol açabilir.

Asimetrik dimetilarjinin, vasküler NO üretimini patolojizyolojik konsantrasyonlarda (3-15 $\mu\text{mol/l}$) inhibe eder (104). Hiperkolesterolemi hastalarında plazma ADMA konsantrasyonlarında iki kat artış olduğu gösterilmiştir (149).

Hipertansiyonu ve İD'si olan hastalarda roziglitazonun İDni iyileştirdiği ve plazma ADMA düzeylerini düşürdüğü gözlenmiştir (153). Mc Laughlin ve ark sağlıklı görünen İD olan kişilerde plazma ADMA konsantrasyonlarının yükseldiğini, bu kişilerin roziglitazon tedavisi sonrası insulin duyarlılığının arttığını ve plazma ADMA konsantrasyonlarının düştüğünü göstermişlerdir. Roziglitazon ile ADMA'da görülen azalmanın ilacın insulin direncini azaltıcı etkisinden bağımsız ve direk olduğunu öne sürmüşlerdir. Aynı grubun başka bir çalışmasında obez ve insulin direnci olan ve obez ve insulin direnci olmayan kadınlar karşılaştırılmış, obez ve insulin direnci olan kadınlarda başlangıçta plazma ADMA konsantrasyonlarının yüksek olduğunu, kilo kaybıyla İD'nin azaldığını ve plazma ADMA konsantrasyonlarının düştüğünü göstermişlerdir. Obez ve İD olmayan kadınlarda ise başlangıçta ADMA düzeyleri düşük saptanmış, başlangıç ve kilo verme sonrası ADMA konsantrasyonları arasında bir fark saptanmamıştır. Bu da obeziteden ziyade İD'nin ADMA konsantrasyonlarında belirleyici rolü olduğunu göstermektedir. Bu çalışma aynı grubun başta belirttiğimiz roziglitazon çalışmasındaki ADMA düzeylerindeki azalmanın belki de ilacın insulin duyarlılaştırıcı etkisinin sonucu olduğu tezini güçlendirmektedir (154). Artmış ADMA düzeyleri ile İD arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. İD olan hastalarda hipertansiyondan bağımsız olarak ADMA düzeyleri yüksek saptanmıştır bu artışın açlık trigliserit düzeyi ile korele iken LDL-K düzeyleri ile korele olmadığı gösterilmiştir.

Esansiyel hipertansiyon ve böbrek yetmezliği olan hastalarda da ADMA konsantrasyonlarının artmış olduğu saptanmıştır (107). İnsülin toleransı kötü olan hastalarda ADMA konsantrasyonlarının çok yüksek olduğu gösterilmiştir (153).

Kilolu hastalarda BKİ ile ADMA düzeyleri arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (153). Morbid obez kadınlarda kilo vermekle ADMA düzeyleri azalmıştır. Metformin ile düzeltilmiş glisemik kontrol sağlananlarda ADMA plazma düzeyleri de azalmıştır. ADMA düzeylerindeki değişim insülin duyarlılığı ya da azalmış oksidatif strese bağlı olabilir.

ADMA endotel disfonksiyonu için bir risk faktörüdür. Sağlıklı görünen kişilerde de insulin direnci ile ADMA arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Miyazaki ve ark ADMA'nın yaş, ortalama KB, glukoz toleransı ve karotid arter intima-medya kalınlığı ile

ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Endotel disfonksiyonu ciddi kardiyovasküler olaylar için prognostik bir faktör olduğundan ADMA'nın kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olduğu söylenebilir. (3)

Tip 2 diyabet hastalarında ADMA plazma konsantrasyonları yüksek saptanmıştır (107,146).

2.16. Visfatin ve Diyabet

Visfatin adipoz dokuda çokça bulunmakla birlikte diğer bazı dokularda da yaygın olarak bulunmaktadır (iskelet kası, karaciğer, kemik iliği, lenfositler, subkutan yağ dokusu, viseral yağ dokusu gibi). Pre-B-cell colony enhancing factor (PBEF) ve nikotinamid fosforiboziltransferaz (NAMPT) farklı isimde olmalarına rağmen aynı maddelerdir ve bu maddelere viseral yağ dokusunda daha fazla bulunmaları sebebiyle visfatin adı verilmiştir. Visfatin, nikotinamid adenindinükleotid (NAD) biyosentezinde rol oynar. Bu etkinin vasküler düz kas olgunlaşmasında önemli olduğu gösterilmiştir, bundan dolayı vasküler patolojide bu maddenin rolü ortaya atılmıştır. Aterosklerozla ilişkili hastalıklarda visfatinin ekspresyonu, dolaşımdaki düzeyleri ve rolü konusunda tartışmalar devam etmektedir. Çalışmaların çoğu obezite, diyabet, hipertansiyon, böbrek ve KVH'da visfatin düzeylerinin arttığını göstermiştir. Fakat bu durumlarda visfatin düzeylerinin azaldığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Çalışmalardaki bu farklılık visfatinin vücutta çeşitli dokularda çok yaygın bulunmasına ve multifaktöriyel kontrolüne bağlı olabilir. Visfatin ekspresyonunun ve dolaşımdaki düzeylerinin yağ dokusunun miktarı ve dağılımı, inflamasyon durumu, böbrek fonksiyonu, demir metabolizması, hormonlar ve daha birçok değişik durum ile etkilendiğini gösteren çok sayıda çalışma vardır. Visfatinin inflamatuvar uyarılarla kontrol edildiği de öne sürülen yorumlar arasındadır (187). Çalışmalar arasındaki bu farklılık visfatinin çok farklı dokulardan salgılanıyor olması, farklı kontrol mekanizmalarının bulunması ya da kullanılan visfatin kitlerinin farklı olmasına bağlı olabilir. De Luis et al çalışmalar arasındaki bu farklılıkları şöyle açıklamıştır: 1. Farklı çalışmalarda çalışmaya alma kriterleri farklıdır bundan dolayı, cinsiyet, yaş, yaşam tarzı, diyabet süresi ve obezitenin derecesi visfatin düzeylerin etkilemiş olabilir. 2. Etnik heterojenite visfatin düzeylerini ya da visfatin duyarlılığını etkilemiş olabilir. 3. Genetik yapı ve visfatin geninde tekli nükleotid polimorfizmleri visfatin düzeylerini ve metabolik parametreleri etkiliyor olabilir. 4. Visfatin beta hücre fonksiyonuyla artabilir. 5. Örneklerin yaşı rol oynayabilir, visfatin yaşla azalabilir 6.

Çalışmalarda visceral obeziteyi belrileme yolu farklılığı etkili olabilir BKİ, bel çevresi gibi (155).

Visfatin yakın zamanlarda bulunmuş olan ve daha çok visceral yağ dokusundan salgılanması nedeniyle bu ismin verilmiş olduğu bir adipokindir (158). Visfatinin insülin reseptörlerine afinitesi insülininkine benzemektedir (155). Visfatin, insülin reseptörüne insülinin bağlandığı yerden farklı bir noktada bağlanarak insülinin intraselüler sinyal kaskadını aktive eder ve bu yolla da insülinin etkilerini taklit eder (5,156). Visfatinin insulin benzeri etkileri arasında glukoz düzeylerini düşürme gibi etkiler bulunmaktadır (155). Visfatinin insulin benzeri etkilerine aditif olarak insülin duyarlılaştırıcı özelliği de vardır. Çeşitli hücrelerde insülin reseptörlerini aktive eder, in vitro koşullarda adipositlere ya da miyositlere glukoz transpotunu ve lipogenezi artırır ve hepatositler tarafından glukoz üretimini azaltır (4).

Visfatinin cinsiyet, yaş, kilo, bel çevresi, BKİ, HOMA-IR, İD, glukoz toleransı durumları ile yapılmış kesitsel ve prospektif çalışmalar birbirinin tamamen zıddı olan farklı sonuçlar vermektedir.

Heider ve ark morbid obez kişilerde artmış plazma visfatin düzeylerinin gastroplastik cerrahi sonrası kilo verme ile azaldığını göstermişlerdir (185).

Krzyzanowska ve ark aşırı obez 36 hasta ile 14±5 ay süresinde yaptıkları çalışmada gastroplastik cerrahi ile kilo verme sonrası plazma visfatin düzeylerinin yükseldiğini bunun hs-CRP, açlık plazma insülini ve HOMA-IR'de azalmaya paralel olduğunu göstermişlerdir. Başlangıç ve kilo verme sonrası BKİ, hs-CRP ve HOMA-IR düzeyleri ile çok değişkenli düzeylendirme yapıldığında sadece HOMA-IR'nin bazal visfatin düzeyinin prediktörü olduğu fakat kilo verme sonrası visfatin düzeylerinin bu parametrelerden hiçbiri ile ilişkili olmadığı görülmüştür. BKİ, hs-CRP ve HOMA-IR düzeylerindeki azalmaya göre düzenleme yapıldığında ise visfatindeki artışın tek anlamlı prediktörünün HOMA-IR'deki azalma olduğu görülmüştür. Çalışmada visfatindeki artış insulin direncindeki azalmaya bağlanmıştır. İnsülin direncinin yüksek olduğu durumda daha fazla visfatinin reseptörlerde bağlı kaldığını, İD azaldığında da bu visfatinlerin kana geçtiğini öne sürmüşlerdir (187).

Botella ve ark morbid obezlerde gastroplastik cerrahi sonrası kilo verme ile visfatin düzeylerinin arttığını, çoklu regresyon analizlerinde kilo kaybı, daha önceki diyabet varlığı ve bel çevresindeki değişimin visfatindeki bu artışın ana belirleyicisi olduğunu gösterdiler. Visfatinin adiposit farklılaşması ve replikasyonuna yol açarak

obezitede lokal olarak etkili olduğunu, kilo verme ile serumda artan visfatin düzeylerinin kilo verme sırasında nekroza uğrayan adipositlerde bulunan visfatinin dolaşıma salınması ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. (188).

Costford ve ark atletlerde sedanter obezlere, obez olmayanlara ve tip 2 diyabetiklere göre visfatin 2 kat daha yüksek bulunmuştur. Egzersiz ile iskelet kasında visfatin ekspresyonunun arttığı görülmüştür bunun da kaslardaki mitokondri miktarı ile korele olduğunu göstermişlerdir fakat bu çalışmada adipoz doku kaynaklı visfatin bakılmamıştır (186).

De Luis ve ark'ın 228 obez nondiyabetik hastayı prospektif olarak izledikleri çalışmada hastalar visfatin düzeyi düşük ve yüksek olanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Visfatinin BKİ, kilo ile negatif korelasyon gösterdiği görülmüştür. Visfatin düzeyleri yüksek olan kişilerde kilo, BKİ daha düşük saptanmıştır. Visfatin daha çok viseral yağ dokusundan salgılandığı belirtildiğinden İD olan kişilerde visfatinin viseral yağ dokusundan salgılanması ile bu durumu açıklamışlardır. Bu hastalarda total kolesterol, LDL-k, TNF alfa yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada visfatin düzeylerinde belirleyici olan düzeyin ters korelasyonla kilo ve leptin olduğu gösterilmiştir (155).

De Luis tarafından yapılmış olan ve hipokalorik diyetin etkisini araştıran başka bir çalışmada visfatin düzeyleri ile HOMA, glukoz ve insülin konsantrasyonları arasında korelasyon olmadığı, kilo verme ile visfatin düzeylerinin azaldığı, visfatinin yaşla ters orantılı olduğu görülmüştür. Berndt et al çalışması ve bu çalışmada İD ile visfatin düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır, bir diğerinde visfatin ile adiponektin, BKİ, HOMA ile bir korelasyon olmadığı fakat başka birinde visfatin konsantrasyonlarının diyabetik kişilerde anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve BKİ ile pozitif ve anlamlı korele olduğu gösterilmiştir (156).

Doğru ve ark tarafından yapılan ve yeni tanı ve tedavi almamış tip 2 diyabet ve BGT hastalarında plazma visfatin düzeylerini araştıran çalışmada visfatin düzeylerinin BKİ, kan basıncı, plazma adiponektin, insülin, CRP, glukoz ve lipid düzeyleri ya da HOMA-IR ile korele olmadığı, kan düzeyleri arasında kadın ve erkekler arasında bir fark olmadığı saptanmıştır. Hipergliseminin plazma visfatin düzeylerinde artışa yol açtığını, tip 2 diyabet hastalarında glukoz intoleransı kötüleştikçe bu artışın daha fazla olduğu fakat BGT'de böyle bir durumun olmadığı görülmüştür. Fakat visfatinin glukoz homeostazındaki patofizyolojik rolü tam olarak bilinmemektedir. Tip

2 diyabet hastalarında tedavi ya da obezitenin eşlik etmesine göre farklılık göstermeden visfatin düzeyleri çoğu çalışmada yüksek bulunmuştur. Bu da visfatinin tip 2 diyabet ve obezite arasındaki ilişkide bir rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Obez ya da hipertansif olmayan, yeni tanılı ve tedavi almayan tip 2 diyabet ve BGT hastalarında yapılan bir çalışmada, tip 2 diyabet hastalarında visfatin düzeyi normal kontrollere ve BGT olanlara göre daha yüksek bulunmuş fakat BGT grubu ile tip 2 diyabet grubu ya da normal kontrol grubu arasında visfatin düzeyleri açısından bir fark saptanmamıştır. Artan visfatin düzeylerinin glukoz toleransı kötüleştikçe daha fazla arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada plazma visfatin düzeyleri ile insülin duyarlılığı arasında bir korelasyon bulunmamıştır (4).

Li ve ark 2006 yılında komplikasyonsuz DM, BGT ve NGT olan kişilerde yaptıkları kesitsel bir çalışmada diyabetiklerde visfatin konsantrasyonunun normal kontrollere göre belirgin olarak daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Visfatin düzeyinin BKİ ile pozitif ve anlamlı korele olduğunu, HbA1c ve 2.st KG ile negatif korele olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmaya alınan hastaların ortalama BKİ 23 ± 3 idi. Diğer çalışmalardan farklı olarak visfatinin diyabetiklerde daha düşük saptanmasını hastaların obez olmamasına, hasta sayısının yeterli olmamasına (30 diyabet, 26 BGT, 36 NGT), glukoz hemostazında devam eden bozulmanın ya da lipid profilindeki değişimin visfatinin viseral ya da subkutan yağ dokusundan salgılanmasını engellemiş olabileceği hipotezine bağlamışlardır. Hiperglisemi durumunda insülin reseptörüne daha fazla visfatinin bağlanıyor olabileceğini ve kronik hiperglisemi ya da hiperinsülineminin visfatin konsantrasyonlarında bu mantığa dayanarak azalmaya yol açtığı hipotezini öne sürmüşlerdir. Li ve ark da diyabetik hastalarda kontrollere göre visfatinin daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Li ve ark çalışmasında plazma visfatin düzeyinin pozitif ve anlamlı olarak BKİ, bel çevresi ile korele olduğunu, HbA1C ve 2.st KG ile negatif korele olduğunu göstermişlerdir. Çoklu regresyon analizinde bel çevresi, HbA1C ve 2.st KG düzeyinin belirleyici olduğunu göstermişlerdir (5).

Tedavi alan tip 2 diyabet hastalarında visfatin düzeyleri yüksek bulunmuştur. İlaçların ve obezitenin insülin duyarlılığı üzerindeki belirgin etkileri göz önüne alındığında tedavi ile bu hastalarda plazma visfatin düzeylerinin değişebileceği düşünülebilir. Bu konuda yapılmış çalışmalar genel olarak oral antidiyabetik ilaçların visfatin düzeylerine etki etmediği sonucunu vermiştir. Tip 2 diyabetik hastalarda 14

haftalık roziglitazon ve metformin tedavisi ile visfatin düzeylerinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (179). Visfatin serum düzeylerinin tip 2 diyabet hastalarında ilerlemiş ateroskleroz ile ve karotis intima media kalınlığı ile bağımsız olarak ilişkili olduğu görülmüştür (178).

Almanya'dan bir çalışmada diyabetik olmayan fakat artmış kardiyovasküler riski bulunan metabolik sendrom hastalarında PIOSTAT çalışması ile pioglitazon ve simvastatinin visfatin üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada İD ve kardiyovasküler risk göstergelerinin visfatin düzeyleri ile ilişkili olmadığı, pioglitazon ile İD'de azalma olmasına rağmen, pioglitazon ve simvastatin tedavisi ile visfatin düzeylerinde bir değişiklik olmadığı sonucuna varılmıştır (181). Yine Almanya'dan bir çalışmada da roziglitazonun KAH'ı olan 39 tip 2 diyabet hastasında 3 aylık tedavi sonrası adiponektin düzeylerinde artışa yol açtığı fakat visfatin düzeylerini etkilemediği görülmüştür. Çalışmanın sonunda visfatin salgılanmasının PPAR- γ ile kontrol edilmediği sonucuna varılmıştır (180).

Takebayashi tarafından yapılan Japonya'dan bir çalışmada tip 2 diyabeti olan hastalarda visfatinin endotel fonksiyonu ile ilişkisi araştırılmıştır. Daha önceden roziglitazon tedavisinin sıçanlarda visceral adipoz dokuda visfatin mRNA ekspresyonunu artırdığı görülmüştür. Çalışmada 12 haftalık pioglitazon tedavisinin diyabetik hasta grubunda visfatin düzeylerini etkilemediği fakat kadın hastalarda visfatin düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştı. Visfatinin vasküler endotel fonksiyonu ile negatif ilişkili olduğu, pioglitazon tedavisinin diyabetik hastalarda visfatin düzeylerinde değişikliğe yol açmadığı, visfatin oranları ile AKG ve A1C oranları arasında anlamlı ve negatif korelasyon olduğu saptanmıştı. CRP ile korelasyon saptanmamıştı. Kadınlarda visfatin ve AKG değişimi arasında korelasyon saptanmıştır. Pioglitazon tedavisinin kadınlarda visfatin düzeylerini anlamlı derecede artış sağlaması fakat erkeklerde visfatin düzeylerinde değişikliğe neden olmaması pioglitazonun daha önceden belirtilmiş olan kadınlarda glisemik kontrolü sağlamada daha etkili olması ile ilişkilendirilmiştir. Pioglitazonun visfatin, glukoz ve lipid düzeyleri üzerinde cinsiyete bağlı etkileri olabileceği hipotezi öne sürülmüştür (184).

De Luis tarafından yapılan başka bir çalışmada BAG olan kişilerde visfatinin kardiyovasküler risk faktörleri ve adipositokinlerle ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmaya alınan hastalarda da öncekinde olduğu gibi ortalama BKİ $35.8 \pm 3.6 \text{ kg/m}^2$ 'dir. Visfatin düzeyi düşük olan grupta kilo, BKİ, adiponektin düzeyleri visfatin düzeyi yüksek olan

gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Visfatin düzeyleri yüksek olan kişilerde total kolesterol, LDL-k, ve TNF-alfa daha yüksek bulunmuştur. Bu iki çalışma, antropometrik parametreler, total-k, LDL-k ve adipositokin düzeyleri ile visfatin düzeylerinin ilişkili olduğunu göstermektedir. İnflamatuvar belirteçlerden sadece TNF- α serum visfatin düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. (157). Tablo 2-10, farklı çalışmalarda serum/plasma visfatin konsantrasyonlarının *in vivo* düzeylerinin klinik ve metabolik parametrelerle korelasyonunu göstermektedir.

Visfatinin adipoz doku makrofajları tarafından salgılanan inflamatuvar bir sitokin olduğu da düşünülmektedir. İD'nin eşlik ettiği akut akciğer enfeksiyonu ve sepsis durumlarında visfatin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (4). Visfatinin ekspresyonu lipopolisakkarit, IL-1B, TNF-alfa ve IL-6 ile kontrol edilmektedir. Çin'de yapılan ve PKOS hastalarında serum visfatin düzeylerini araştıran bir çalışmada PKOS hastalarında serum visfatin ve leptin düzeylerinin yüksek olduğu fakat adiponektin düzeylerinin düşük olduğu saptanmış, visfatinin İD ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (182). Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı durumunda visfatin düzeyi basit steatoz ve obez kontrollere göre daha düşük saptanmıştır (183).

Tip 2 diyabeti olan kişilerde sağlıklılara göre plazma adiponektin düzeyleri azalmış ve visfatin düzeyleri artmıştır. Obezite ile paralel olarak visfatinin hem doku ekspresyonu hem de plazma düzeyleri artar. Dolaşımdaki visfatin konsantrasyonları hiperglisemi ile paralel olarak artış gösterir (4). Tablo 2-10, farklı çalışmalarda serum/plazma visfatin konsantrasyonlarının *in vivo* düzeylerinin klinik ve metabolik parametrelerle korelasyonu görülmektedir (etki eden faktörlere göre düzeltme yapılmaksızın) (5).

Tablo 2-10. Farklı Çalışmalarda Serum/Plasma Visfatin Konsantrasyonlarının <i>in vivo</i> Düzeylerinin Klinik ve Metabolik Parametrelerle Korelasyonu (Etki Eden Faktörlere Göre Düzeltme Yapılmaksızın)							
Açlık							
Yazar	BKİ	BKO/bel çevresi	HOMA _{IR}	Insulin	Glukoz	Plazma adiponektin	Diğer önemli bulgular
Fukuhara							
Berndt	↑	↔		↔	↔		
Varma	↔						
Dogru	↔		↔	↔	↔		↑ T2DM
Pagano	↓ obezlerde	↔	↔	↔	↔		↓ obez hasta

Hammarstedt	↑	↔			↔		↑ T2DM
Chen	↔	↑	↑	↑	↔	↓	↑ T2DM
Haider	↔						↑ obez çocuklar
Lopez- Bermejo	↔	↔		↓ nondiyabetik erkek			↑ bilinen T2DM; ↔ yeni tanı T2DM; ↑ T1DM
Krzyzanowska	↔		↔	↔	↔		↑ GDM
Lewandowski			↑	↑			↑ GDM
Chan	↓						↓ GDM
Chan	↑ PKOS olan kadınlar			↔			↑ PKOS
Tan	↔	↔	↑	↑			↑ PKOS
Haider				↓ obez kadın kilo verince	↓ obez kadın kilo verince	↓ obez kadın kilo verince	↓ mide bantı
Manco							↓ BKİ'nin >%20 kaybında
Krzyzanowska							↑ gastroplastisi sonrası
Frydelund- Larsen							↔ egzersizle
Haider							↓ T1DM'de egzersizle
Axelsson							↑ KBY hastalarında
↑, pozitif korelasyon; ↓, negatif korelasyon; ↔, korelasyon yok; belirlenmemiş. HOMA-IR: Homeostasis model of assessment insulin resistance, BKO: Bel kalça oranı, GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus, PKOS: polikistik over sendromu, BKİ: Beden kitle indeksi, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, T1DM: Tip 1 Diabetes Mellitus, T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus							

2.17. Yüksek Duyarlıklılı C-Reaktif Protein ve Diabetes Mellitus

Yüksek duyarlıklılı C-reaktif protein (hs-CRP), 23 kDa alt birimli bir pentamerdir (159). Plazma CRP yalnızca hepatositler tarafından üretilebilmekte ve transkripsiyonu predominant olarak IL-6 tarafından endüklenmektedir. Tek uyarın sonrası hepatik sentez çok hızlı bir şekilde başlamakta, serum konsantrasyonları yaklaşık 6 saatte 5

mg/l' yi aşmakta ve 48 saat civarında pik yapmaktadır. CRP'nin plazma yarılanma ömrü yaklaşık olarak 19 saattir, hastalık veya sağlık durumunda bu düzey değişmemektedir (160).

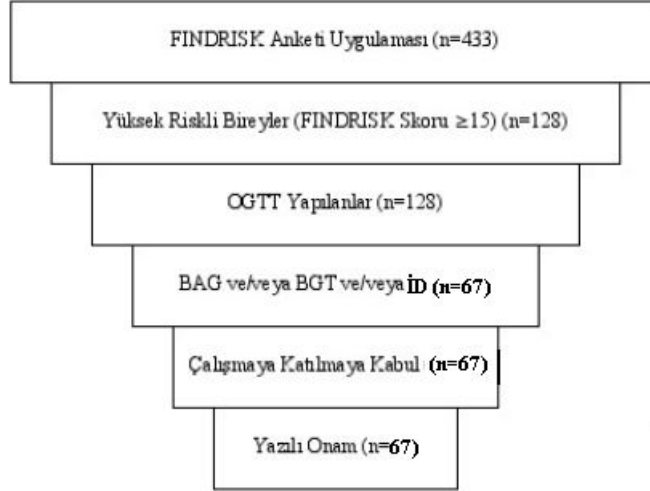
Sağlıklı genç yetişkin donörlerde medyan CRP konsantrasyonu 0,8 mg/l, 90. ve 99. persentil konsantrasyonları sırası ile 3,0 mg/l ve 10 mg/l'dir. Akut faz uyarı sonrası 50 µg/l'den düşük düzeyler 500 mg/l'yi aşabilmekte yani 10 000 kat artabilmektedir (160). CRP konsantrasyonundaki artış düşük yoğunluklu inflamasyon göstergelerindendir (161). Yapılan çeşitli çalışmalarda düşük yoğunluklu sistemik inflamasyonun tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu saptanmıştır (162). C-reaktif protein, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi gösterilmiş olan bir inflamasyon belirtecidir. Artmış CRP düzeylerinin endotel disfonksiyon ve aterosklerozun ilerlemesi ile ilgili olduğu gösterilmiştir (20). Hisayama çalışmasında yüksek CRP'nin obezite ve İDnden bağımsız olarak diyabet gelişiminde risk oluşturabileceğinden bahsedilmektedir (163). Kadın Sağlığı Çalışması'nda da benzer şekilde CRP'nin tip 2 diyabet gelişiminde kuvvetli ve bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmış ve CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin tip 2 diyabet riskinin erken tanısında kullanılabileceği bildirilmiştir (164).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ekim 2007-Ekim 2009 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılmıştır. 01.07.2007-01.10.2007 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi Diyet ve Diyabet polikliniklerine BAG ya da BGT tanısı ile gelen bireylere, bu polikliniklere gelen diyabetli bireylerin birinci dereceden akrabalarına ve toplumu diyabet konusunda bilinçlendirmek adına yapılan çeşitli toplantılara katılanlara Tip 2 Diyabet Risk Anketi Formu (FINDRISK) (FORM 1) uygulanmıştır. Bu forma göre risk puanı 15 ve üstünde olan ve 40 yaşını doldurmuş bireylerin, tip 2 diyabet riskleri yüksek olarak kabul edilmiş ve bu bireylere 75 g glukoz ile OGTT yapılmıştır. OGTT sonuçlarına göre Diyabet Uzmanlar Komitesi ve ADA'nın önerdiği diyabet ve prediyabet tanı kriterleri esas alınarak; BAG, BGT, NGT ve diyabet sınıflamaları yapılmıştır (13). İD, HOMA indeksi (***HOMA-IR= [Açlık insülin ($\mu\text{U/ml}) \times \text{Açlık glukozu (mmol/L)] / 22,5$***) yolu ile hesaplanmıştır (77). HOMA-IR, HOMA % β (β hücre fonksiyonu) ve HOMA-%S (insülin duyarlılığı) düzeyleri Oxford Üniversitesi'nin internet sitesindeki (***http://www.ox.ac.uk***) HOMA Hesaplama Programı ile hesaplanmıştır (109). Diyabet tanısı alanlar bir uzmana yönlendirilmiş; BAG, BGT ya da ağır İD klinik bulguları olan kişiler koruma programına alınmışlardır.

Çalışmaya katılan 67 katılımcının hepsi prediyabetik ve hiperinsülinemik (açlık insülin düzeyi $\geq 10 \mu\text{U/ml}$) ve $\text{BKİ} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olduğu için başlangıcında etik nedenlerden dolayı kontrol grubu alınmamış ve katılımcıların tümüne eğitim verilmiştir. Böylece her katılımcı kendisinin kontrolü olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya katılım süreci **şekil 3-1**'de kısaca özetlenmiştir.

Şekil 3-1: Çalışmaya Katılım ile İlgili Akış Şeması



İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu’ndan çalışma başlamadan önce onay alınmıştır (25.05.2007 tarih ve 1207 sayılı Etik Kurul kararı). Çalışmanın başlangıcında uygun bulunan ve katılmayı kabul eden katılımcılardan yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır (FORM 2).

Çalışmaya katılan 60 kişi, sayıları 3-11 arasında değişen gruplarla eğitim vizitlerine katılmıştır. İş vs. gibi sebeplerle gruplara katılamayan 7 kişiyle aynı vizit dönemlerinde görüşmeler yapılmış ve aynı konuları içeren bireysel eğitim verilmiştir. Çalışmaya katılan bireylere çalışmanın başlangıcında ve kontroller sırasında diyabet risk faktörleri, diyabet, fiziksel aktivite ve sağlıklı beslenme konularında eğitim verilerek yüksek lif/düşük yağ tüketmeleri, düzenli egzersiz yapmaları ve kilo vermeleri konusunda teşvik edilmişlerdir. Ayrıca katılımcılara eğitimin sonunda diyabet koruma programı için daha önce kurumumuzda hazırlanmış olan “Diyabeti Önleyebilirsiniz” başlıklı bir el kitabı hediye edilmiştir. Her kontrolde prediyabetin diyabete dönüşümünün yaşam tarzı değişiklikleri ile geciktirilebileceği ve önlenilebileceği vurgulanmıştır. Verilen eğitim programında aşağıdaki hedefler anlatılmıştır:

1. Vücut ağırlığının en az %5’i kadar kilo kaybı sağlamak,
2. Yağ alımını günlük kalorinin %30’unu geçmeyecek şekilde azaltmak,

3. Doymuş yağ alımını günlük kaloringin %10'unu geçmeyecek şekilde sınırlandırmak,
4. Günlük posa (lif) alımını, alınan her 1000 kcal için en az 15 g olacak şekilde arttırmak,
5. Günde en az 30 dk (veya haftada en az 4 saat) orta dereceli fiziksel aktivite yapmak (özellikle yürüyüş önerilmiştir)

Kontrollerde katılımcılardan alınan 3 günlük besin tüketim kayıtları bireylerle birlikte düzeltililerek bireylerin yaşam tarzı değişikliği hedeflerine uyumları sorgulanmış ve antropometrik ölçümleri yapılarak bir sonraki kontrol için hedefler belirlenmiştir. Bu hedeflere ulaşmak için eğitim programlarının yanısıra tüm bireylere besinlerin yağ, lif ve enerji düzeylerini gösteren yazılı eğitim materyalleri verilmiştir. Ayrıca bireylere adımsayar (pedometre) dağıtılarak günde en az 10 000 adım atmaları önerilmiştir.

Çalışmaya katılan bireyler 01.10.2007-01.08.2008 tarihleri arasında dokuz ay süresince aralıklı vizitlerle aktif olarak, 01.10.2009 tarihinde de en son katılımcının muayene ve laboratuvar ölçümü yapılacak şekilde kontrole çağrılmak üzere takip edilmişlerdir. Bireylere çalışma protokolü açıklandıktan sonra, 0., 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8. haftalarda ve 3., 4., 5., 6., 9. aylarda periyodik görüşmeler yapılmıştır. Her katılımcının 0., 6., 9. ve 24. aylarda boy, kilo ve bel çevresi ölçülmüştür. Boy ölçümleri, ayakkabısız; ağırlık ölçümleri ağır dış giysiler olmaksızın yapılmıştır. Bel çevresi, göbek deliği seviyesinde elastik olmayan bir mezura ile ölçülmüştür. BKİ, [$BKİ = \text{Ağırlık} / \text{Boy karesi} (kg/m^2)$] şeklinde hesaplanmıştır (64). Her katılımcının 0., 6., 9. ve 24. aylarda açlık ve 2. saat KG ile açlık insülin düzeyleri, kan basıncı düzeyleri ölçülmüştür. Ayrıca 0., 9. ve 24. aylarda OGTT uygulanmış ve açlık kan lipid profili düzeltililmiştir. Çalışmanın başında ve sonunda hs-CRP, ADMA ve visfatin ölçülmüştür. Tüm katılımcıların biyokimyasal verileri hastanemiz Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışılmıştır. Serum ADMA düzeyi tayininde ELISA yöntemi (ADMA direkt ELISA Kit Immun Diagnostic), visfatin düzeyi tayininde enzim immunoasay (EIA) yöntemi (Visfatin C-terminal [Human] EIA kit PHOENIX PHARMACEUTICALS, INC.) kullanılmıştır. Total-k, trigliserid, LDL-k, HDL-k ve glukoz ölçümleri Roche Diagnostics Modular System Japan analizöründe, glukoz, total-k ve trigliserid enzimatik kolorimetrik test yöntemi ile. LDL-k ve HDL-k, homojen

enzimatik kolorimetrik analiz yöntemi ile saptanmıştır. İnsülin, Roche Diagnostics Modular System E 170 modülü kullanılarak, kemilüminesans immunoassay yöntemi ile saptanmıştır. HS-CRP, Roche Diagnostics Cobas İntegra 800 analizöründe, lateks aglütinasyon testinin türbidimetrik tayiniyle belirlenmiştir.

3.1. İstatistiksel Analizler

Çalışma verileri SPSS 13.0 paket programında bilgisayara girildi. Çalışmamızda kesikli değişkenler frekans ve yüzde oranı, sürekli değişkenler ise ortalama ve standart sapma ile düzeylendirildi. Tüm sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogrow-Smirnow testi ile kontrol edildi. Normal dağılıma uyan değişkenlerde parametrik testlerden paired T test ve Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Uymayanlar nonparametrik Wilcoxon ve Spearman testi ile düzeylendirildi. Univaryant analizlerde anlamlı bulunan değişkenler multivaryant testlerle (lojistik regresyon, lineer regresyon) düzeylendirildi. Delta düzeyleri o parametrelerin çalışmanın sonu ile başı arasındaki farkı alınarak hesaplandı. Korelasyon analizleri için parametrelerin yüzde değişim oranları alındı. Güven aralığı (GA) %95 düzeyinde ve p düzeyi 0.05'ten küçük olduğunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma dizaynı katılımcıların başlangıca göre çalışma sonundaki yaşam tarzı önerilerine uyum durumunu ve laboratuvar parametrelerinin değişimini belirlemek şeklinde planlanmıştır. Katılımcıların takipte oldukları iki yıllık sürede toplam 16 vizit yapılmıştır. İstatistiksel analizlerde çalışma grubunun başlangıç ve 2.yıl verileri karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar (fiziksel ve laboratuvar parametrelerindeki değişimlerin vizitlere katılım oranları ile ilişkili olup olmadığını araştırmak için), çalışma grubu vizitlerin 1/3'ü ya da daha azına katılanlar (18 kişi) ve vizitlerin 1/3'ünden fazlasına katılanlar (49 kişi) olmak üzere iki altgruba ayrılarak düzeylendirilmiştir. İlk grup kontrol, ikinci grup ise aktif çalışma grubu olarak kabul edilmiş ve tüm analizler tekrar yapılmıştır. Aktif grup vizitlerin ortalama olarak %84,31'ine kontrol grubu ise %28,23'üne katılmıştır.

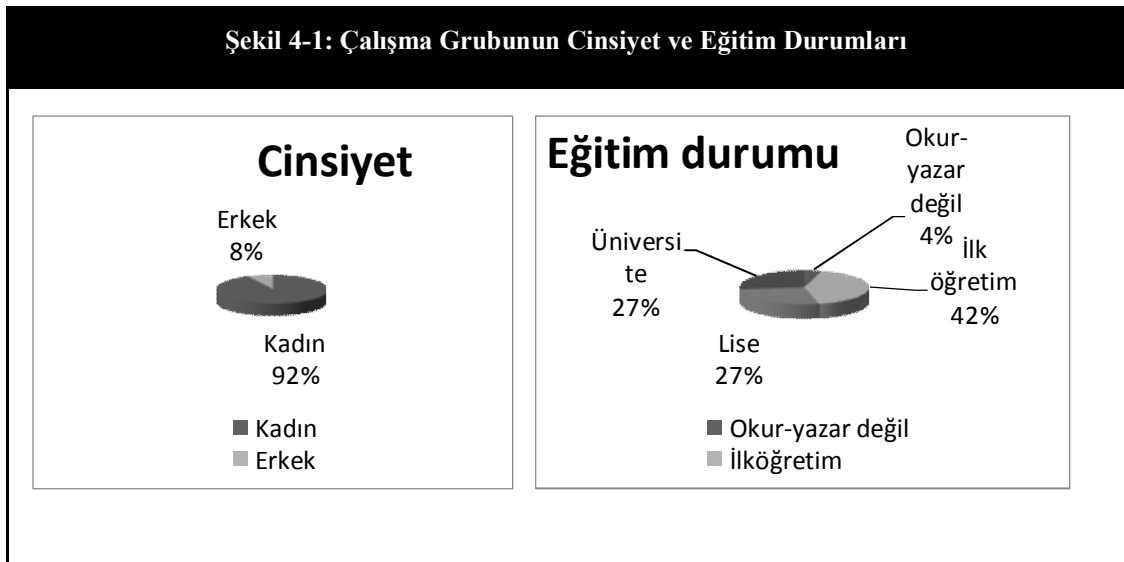
Tablo 4-1: Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri	
Yaş (ort $\pm$ SS)	51,38 $\pm$ 7,87 yıl
Yaş sınırı (min-maks)	37-67 yıl
Cinsiyet (K/E)	62/5 (%92,5 K)
Ailede DM (var/yok)	38/11 (%77,6 var)

Katılımcıların demografik özellikleri **Tablo 4-1**'de görülmektedir. Çalışmaya, 62 kadın ve 5 erkek olmak üzere toplam 67 kişi katılmıştır (**Şekil 4-1**). Çalışmamızda kadın katılımcılar çoğunluktadır. Bu durumun, kadınların genelde diyabet konusunda toplumu bilinçlendirmek adına yapılan çeşitli toplantılara daha çok iştirak etmelerinden ve bu toplantıların gündüz olması sebebi ile genelde ev hanımı ve emekli kadınların katılabilmesinden kaynaklandığını sanıyoruz.

Aktif ve kontrol grupları olarak düzeylendirme yapıldığında iki grubun demografik özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4-2: Çalışma Grubunun Eğitim, İş ve Sosyal Durum Özellikleri

	Sayı	%
Eğitim Durumu		
Okur yazar değil	3	4,5
İlköğretim	28	41,7
Lise	18	26,9
Üniversite	18	26,9
İş Durumu		
Kamu sektörü; tam gün	11	16,4
Diğer resmi sektör; tam gün	2	3
Serbest meslek	1	1,5
Emekli	20	29,9
Ev hanımı	33	49,3
Sosyal Durum		
Evli	51	76,1
Bekar	4	6
Ayrı yaşıyor ya da boşanmış	1	1,5
Dul	11	16,4

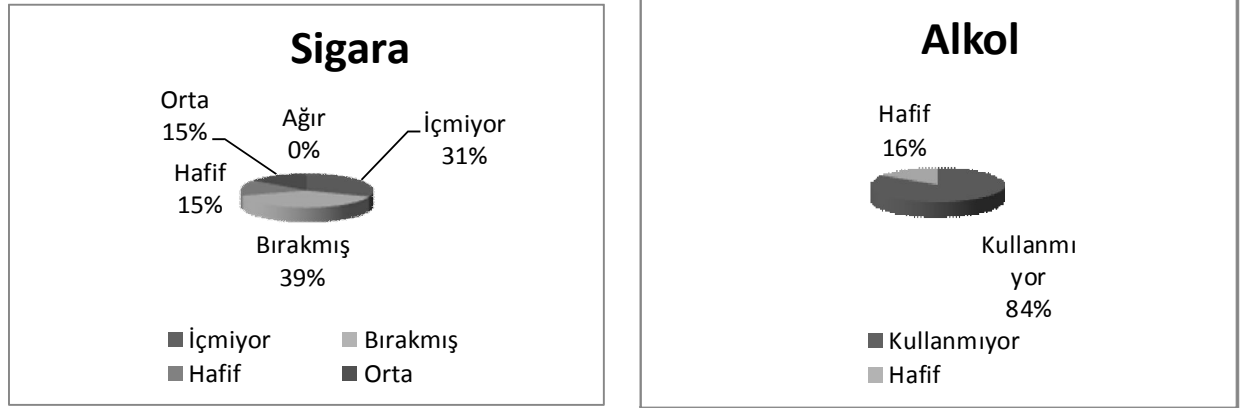
Şekil 4-1: Çalışma Grubunun Cinsiyet ve Eğitim Durumları

Grupların eğitim, iş ve sosyal durumları **Tablo 4-2**'de özetlenmiştir. Tüm katılımcılar düzeylendirildiğinde, çalışmaya katılanların büyük kısmının evli olduğu ve

neredeyse yarısının ev hanımlarından oluştuğu görülmektedir. Katılımcıların eğitim durumları düzeylendirildiğinde ise en büyük oranı (%41,7) ilköğretim mezunlarının oluşturduğu görülmektedir. **Şekil 4-1**'de katılımcıların eğitim durumu grafik olarak görülmektedir.

Tablo 4-3: Çalışma Grubunun Kullandığı İlaçlar ve Alışkanlıkları		
	Sayı	%
İlaçlar		
Düzenli ilaç kullanımı	50	74,6
Koroner vazodilatör	1	1,5
Antihipertansif ilaçlar	29	43,3
Antihiperlipidemik ilaçlar	16	23,9
Antidepresan ilaçlar	5	7,5
Troid ilaçları	8	11,9
Asetil salisilik asit	10	14,9
Osteoporoz ilaçları	8	11,9
Alerji ve astım ilaçları	2	3
Vitamin	2	3
Sigara*		
Kullanmıyor	20	31
Bırakmış	25	39
Hafif	10	15
Orta	10	15
Ağır	2	0,02
Alkol**		
Kullanmıyor	50	84
Bırakmış	0	0
Hafif	10	16
Orta	0	0
Ağır	0	0
*Alkol		**Sigara
Bırakmış: altı aydan fazla süredir almıyor		Bırakmış: altı aydan fazla süredir içmiyor
Hafif: haftada 1 gün <2 duble,		Hafif: günde <5 adet,
Orta: haftada 2-3 gün 2 duble,		Orta: günde 5-10 adet,
Ağır: haftada >3 gün >2 duble		Ağır: günde >10 adet

Şekil 4-2: Çalışma Grubunun Sigara ve Alkol Kullanma Durumları

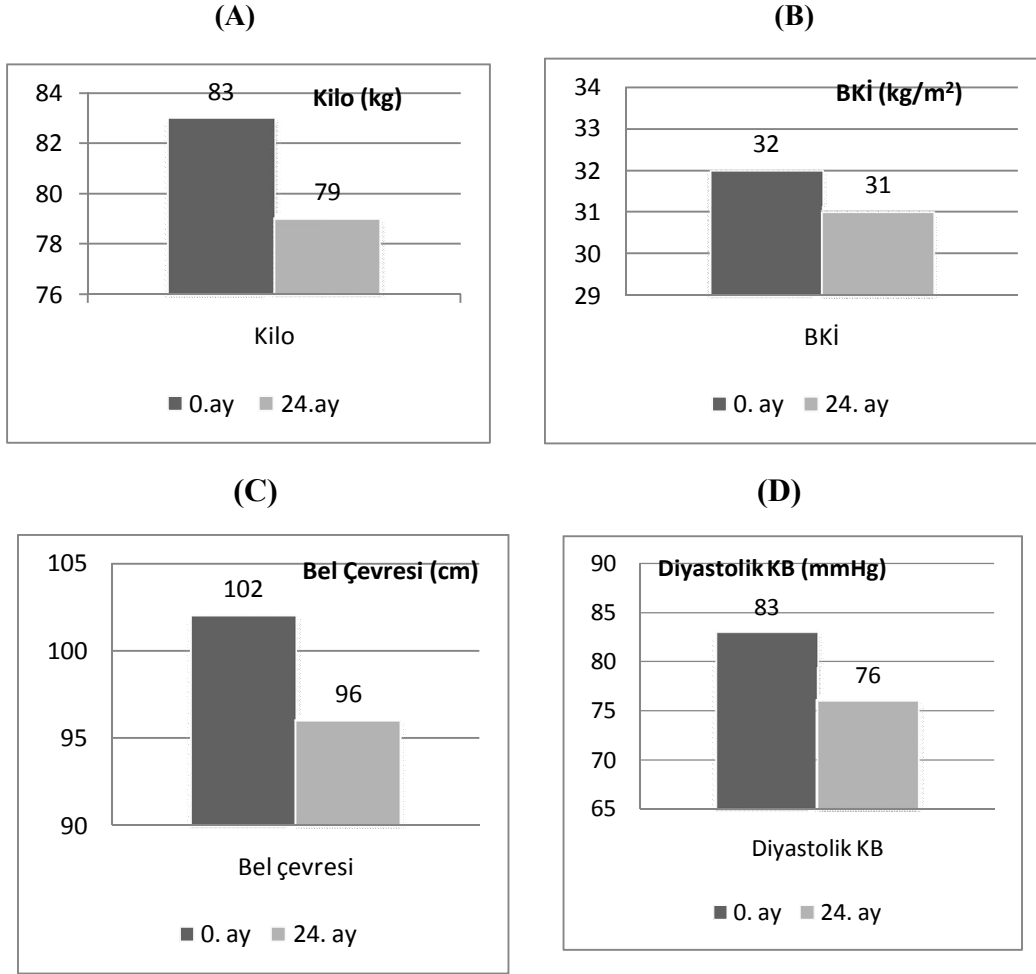


Katılımcıların alışkanlıkları **Tablo 4-3**'te görülmektedir. **Şekil 4-2**'de katılımcıların alkol ve sigara alışkanlıkları görülmektedir. Katılımcıların %84'ünün alkol, %70'inin sigara kullanmadığı görülmektedir.

Tablo 4-4: Çalışma Grubunun Başlangıç ve Çalışma Sonundaki Fizik Muayene Bulguları*

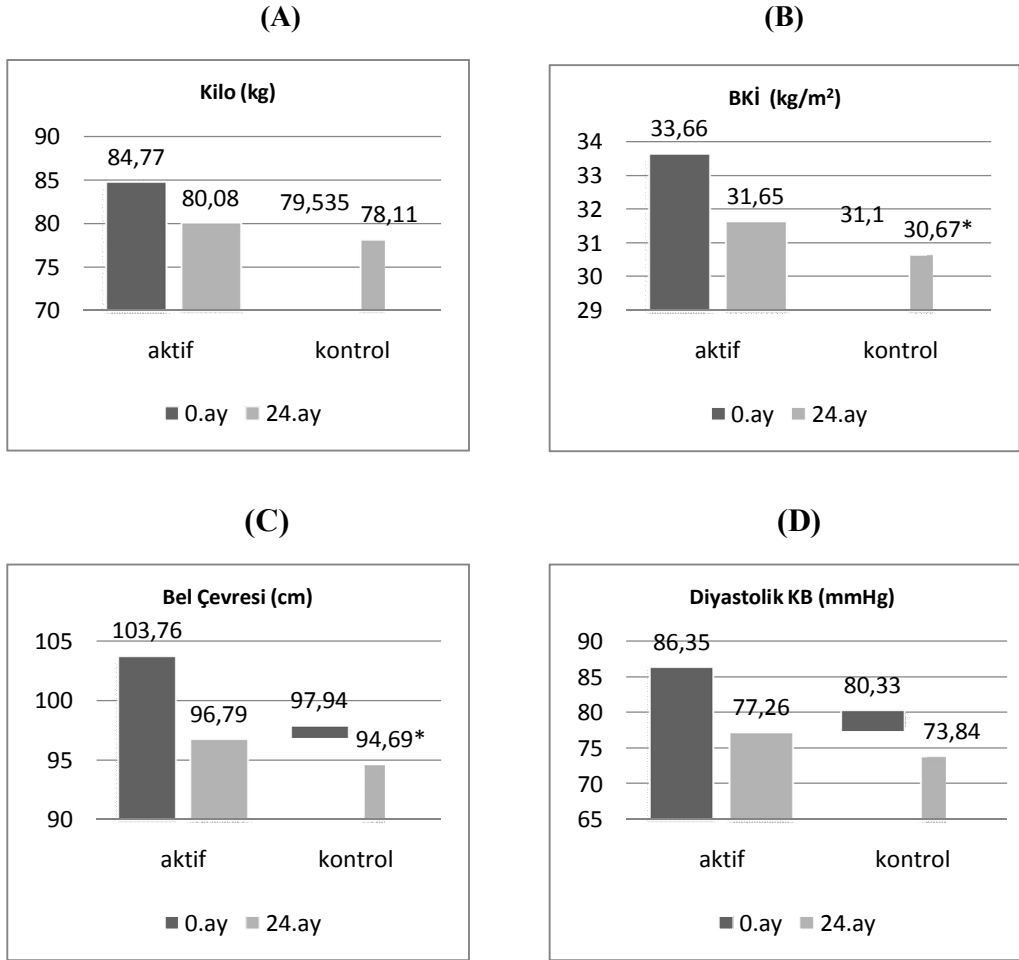
	0. Ay	24. Ay	p düzeyi
Kilo (kg)	82,67±15,54	79,55±15,83	0,001
BKİ (kg/m²)	32,61±5,77	31,39±5,67	0,001
Bel çevresi (cm)	102,19±13,06	96,35±13,03	0,001
Sistolik KB (mmHg)	119,10±22,63	121,22±16,69	0,48
Diastolik KB (mmHg)	83,24±11,23	76,54±11,52	0,001
* Aksi ifade edilmedikçe rakamlar ort±SS olarak verilmiştir.			

Şekil.4-3. Çalışma Grubunun Çalışma Süresince Kilo (A), BKİ (B), Bel Çevresi (C), Diyastolik KB (D) Değişimleri



Katılımcıların çalışmanın başı ve sonundaki fizik muayene bulguları **Tablo 4-4**'te görülmektedir. Çalışmanın sonunda başlangıca göre kilo ($\Delta=3,11\pm5,68$ $p=0,001$), BKİ ($\Delta=1,22\pm2,36$ $p=0,001$), bel çevresi ($p=0,001$ $\Delta=5,83\pm7,09$) ve diyastolik KB ($\Delta=10,15\pm5,55$ $p=0,001$) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür. **Şekil 4-3**'te çalışma grubunda çalışma süresince kilo, BKİ, bel çevresi ve diyastolik KB değişimleri grafik olarak gösterilmektedir.

Şekil.4-4. Aktif ve Kontrol Gruplarında Çalışma Süresince Kilo (A), BKİ (B), Bel Çevresi (C), Diyastolik KB (D) Değişimleri



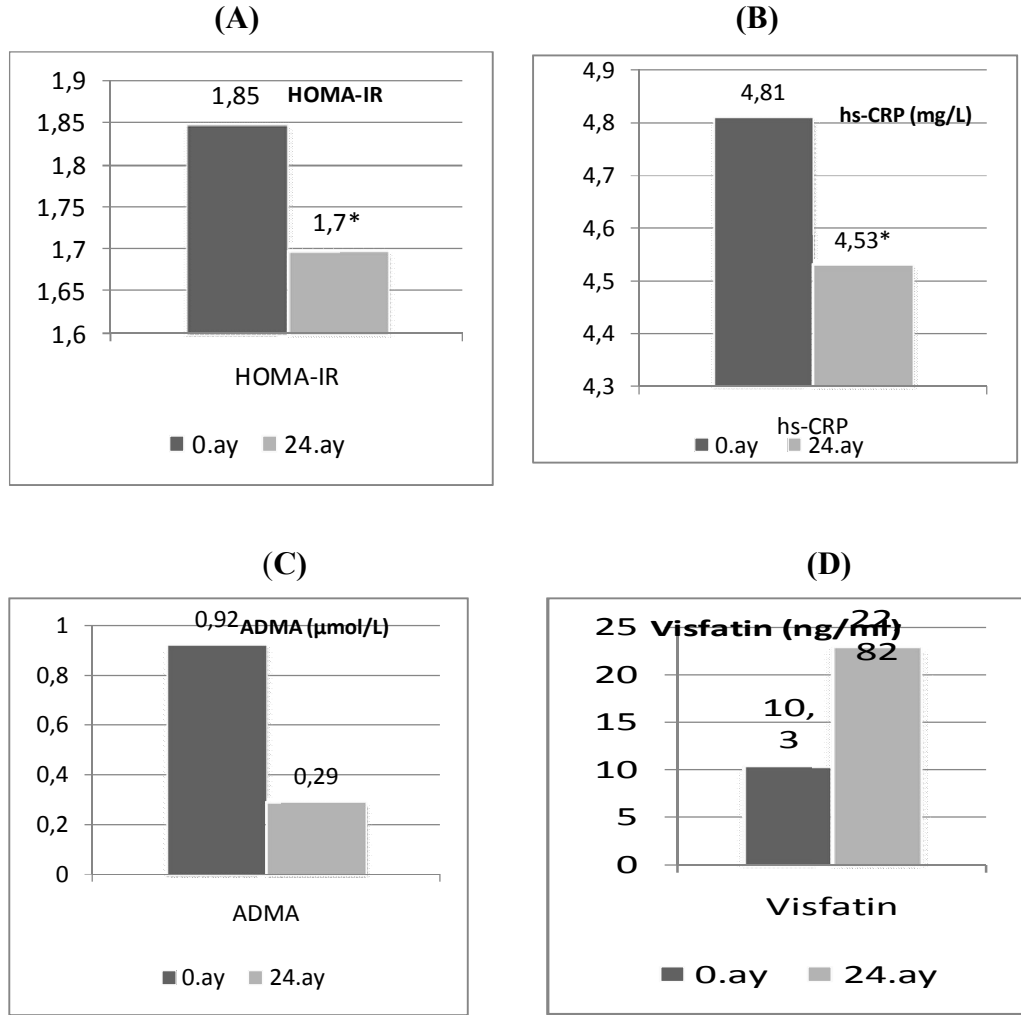
*İstatiksel olarak anlamlı değil

Katılımcılar aktif grup ve kontrol grubu olarak ayrı ayrı düzeylendirildiklerinde 2. yılda aktif grupta sistolik KB dışında tüm değişkenlerde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0.05$). Kontrol grubunda ise sadece kilo ve diyastolik KB’da başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır ($p<0.05$). Aktif ve kontrol gruplarında çalışma süresince görülen fizik muayene değişiklikleri **Şekil 4-4**’te grafik olarak görülmektedir.

Tablo 4-5: Çalışma Grubunun Başlangıç ve Çalışma Sonundaki Laboratuvar Bulguları*

	0.Ay	24. Ay	p düzeyi
AKG (mg/dl)	95,73±12,06	105,61±17,95	0,001
2-sa KG (mg/dl)	126,44±39,16	125,59±47,446	0,78
Açlık insülin (µU/ml)	12,37±5,08	12,77±4,8	0,36
HOMA-IR	1,85±0,77	1,70±0,64	0,20
HOMA-%β	133,31±53,26	120,86±43,20	0,001
HOMA-%S	65,63±33,10	67,61±30,14	0,84
Total-k (mg/dl)	201,09±32,15	204,87±38,25	0,50
TG (mg/dl)	154,04±78,24	143,13±70,05	0,36
LDL-k (mg/dl)	127,06±26,70	128,06±30,87	0,77
HDL-k (mg/dl)	45,25±10,36	49,85±11,19	0,001
hs-CRP (mg/L)	4,81±4,9	4,53±4,9	0,35
ADMA (µmol/L)	0,92±0,47	0,29±0,10	0,001
Visfatin (ng/ml)	10,30±3,93	22,82±8,42	0,001
* Aksi ifade edilmedikçe rakamlar ort±SS olarak verilmiştir. SS: Standart sapma, AKG: Açlık kan glukozu, 2-sa KG: 2. saat kan glukozu, HOMA-IR: Homeostasis model of assessment insulin resistance, HOMA-%S: index of tissue insulin sensitivity, HOMA-%β: index of pancreatic beta cell function, T kolesterol: Total kolesterol, TG: Trigliserid, LDL-k: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL-k: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, hs-CRP: Yüksek duyarlılıklı C-resaktif protein, ADMA: Asimetrik dimetilarginin.			

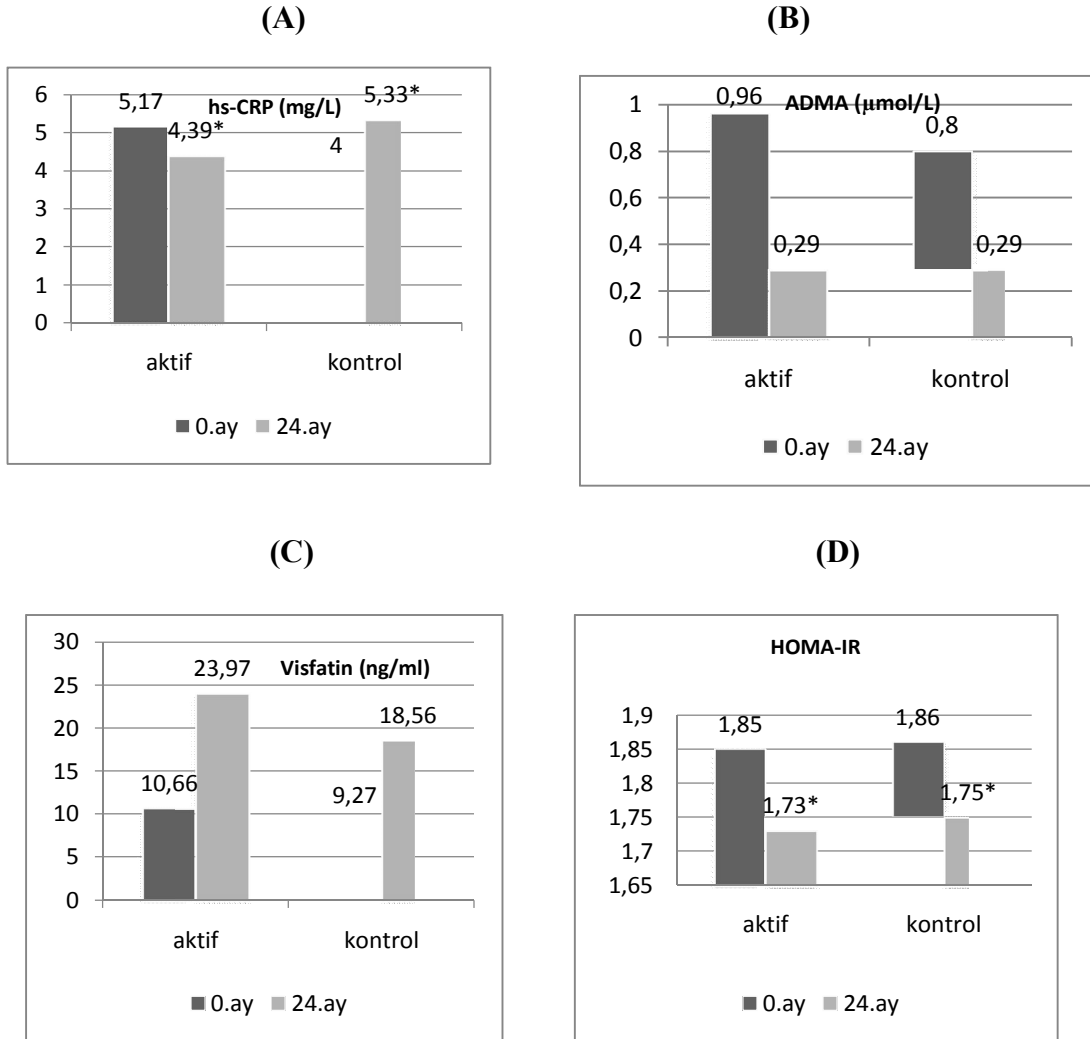
Şekil 4-5. Çalışma Grubunun Çalışma Süresince HOMA-IR (A), hs-CRP (B), ADMA (C), Visfatin (D) Değişimleri



*İstatiksel olarak anlamlı değil

Çalışma Grubunun başlangıç ve çalışma sonu laboratuvar bulguları **Tablo 4-5**'te görülmektedir. Çalışmanın sonunda, başlangıca göre ADMA ($\Delta=0,63\pm0,53$ $p=0,001$), HOMA- β ($\Delta=13\pm5,3$ $p=0,001$) düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı; AKG ($\Delta=9,9\pm15,75$ $p=0,001$), HDL-k ($\Delta=4,16\pm6,93$ $p=0,001$) ve visfatin ($\Delta=12,52\pm8,37$ $p=0,001$) düzeylerinin anlamlı derecede arttığı görülmektedir. Çalışma grubunun çalışma süresince HOMA-IR, hs-CRP, ADMA, visfatin düzeylerinin değişimi **Şekil 4-5**'te grafik olarak gösterilmektedir.

Şekil 4-6. Aktif ve Kontrol Grubunun Çalışma Süresince HOMA-IR (A), hs-CRP (B), ADMA (C) ve Visfatin (D) Değişimi



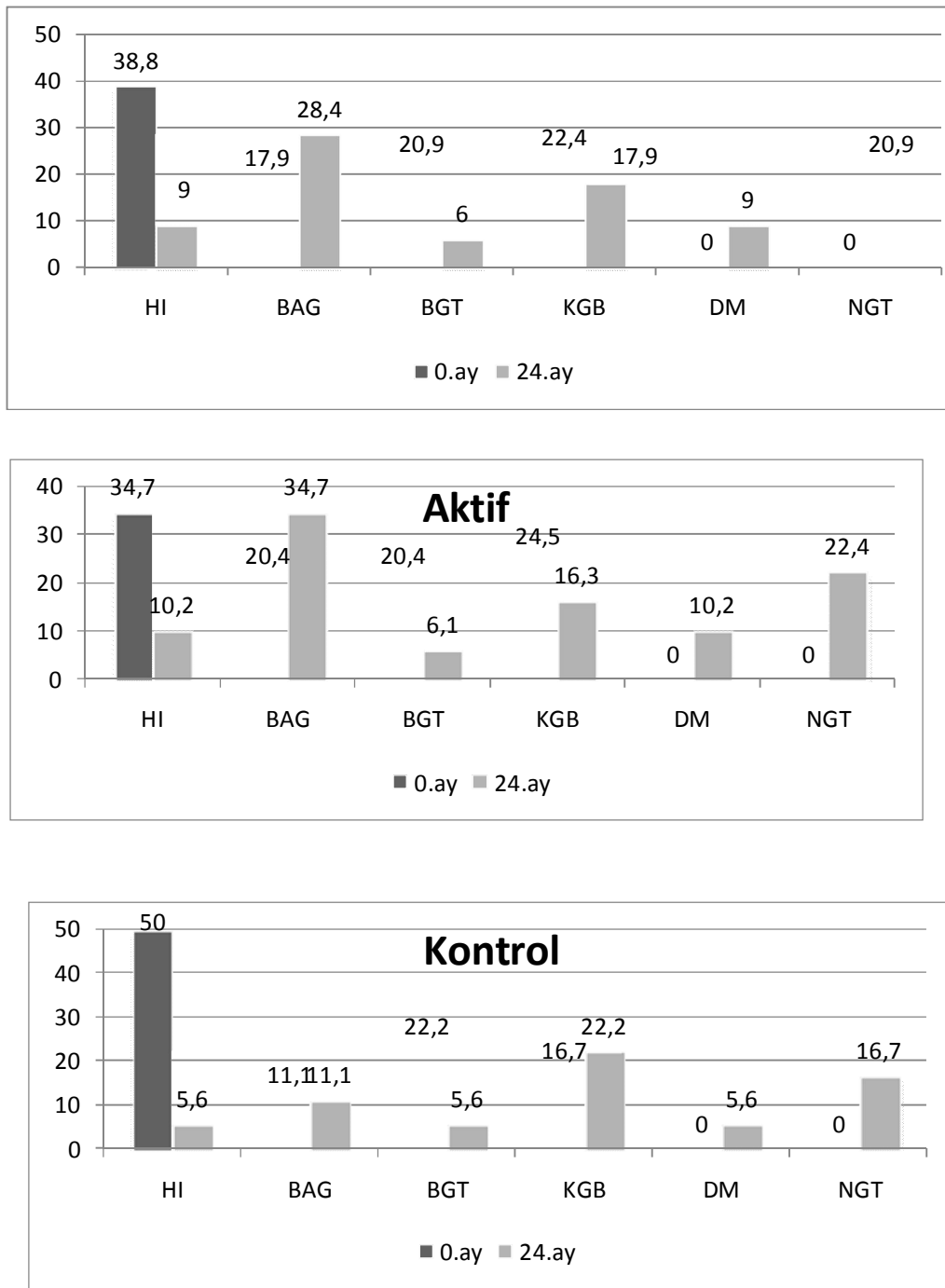
*İstatiksel olarak anlamlı değil

Katılımcılar aktif grup ve kontrol grubu olarak ayrı ayrı düzeylendirildiklerinde 2. yılda her iki grupta da AKG, HDL-k, HOMA-%β, ADMA düzeylerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı, visfatin düzeyinin ise arttığı görülmektedir ($p<0,05$). Çalışmanın sonunda başlangıca göre her iki grupta da visfatin düzeyinde anlamlı derecede artmış olmasına rağmen kontrol grubundaki artış aktif gruba göre istatistiksel olarak anlamlılık verecek derecede düşük bulunmuştur ($z=-2,10$; $p=0,035$). ADMA düzeyleri çalışmanın sonunda başlangıca göre her iki grupta da anlamlı derecede düşük bulunmuş fakat aktif ve kontrol grupları arasında başlangıçta ve 2. yılın sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). **Şekil**

4-6'te aktif ve kontrol grubularının çalışma süresince HOMA-IR, hs-CRP, ADMA, visfatin düzeylerinin değişimi grafik olarak gösterilmektedir.

Tablo 4-6: Çalışma Grubunun Başlangıç ve Çalışma Sonu Glukoz Toleransı Değişimleri						
	0.Ay		24.Ay			
	Sayı	%	Sayı	%	p	% değişim
Hiperinsülinemi	26	38,8	6	9,0	0,01	76,8
BAG	12	17,9	19	28,4	0,05	58,7
BGT	14	20,9	4	6,0	0,01	71,3
KGB	15	22,4	12	17,9	0,07	20,1
NGT	-	-	14	20,9	-	20,9
DM	-	-	6	9,0	-	9,0

Şekil 4-7: Çalışma Grubunun, Aktif ve Kontrol Grubunun Başlangıç ve Çalışma Sonu Glukoz Toleransı Değişimleri (%)



HI: Hiperinsülinemi BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, KGB: Kombine glukoz bozukluğu, NGT: Normal glukoz toleransı

Katılımcıların çalışmanın başı ve sonundaki glukoz toleransı durumları **Tablo 4-6**'da görülmektedir. Çalışmanın sonunda katılımcıların %9'unda hiperinsülinemi,

%28,4'ünde BAG, %6'sında BGT, %17,9'unda KGB, %9'unda diyabet görülmüş ve %20,9'u NGT durumuna dönmüştür. **Şekil 4-7'**de çalışma grubunun, aktif ve kontrol grubunun glukoz tolerans durumları grafik ile gösterilmiştir. Hiperinsülinemi %76,8 azalmış, BAG % 58,7 artmış BGT %71,3 ve KGB %20,1 azalmıştır.

Katılımcılar aktif grup ve kontrol grubu olarak ayrı ayrı düzeylendirildiklerinde 2. yılda aktif grupta diyabet gelişme sıklığı %10,2 iken kontrol grubunda % 5,5 bulunmuştur. Her iki grupta diyabet gelişme yüzde oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,484) (Aktif grupta bu yüzdeye bakarak daha fazla diyabet geliştiği söylenemez). Aktif grupta katılımcıların %22,4'ü NGT durumuna dönmüşken kontrol grubunda %16,7 NGT durumuna dönmüştür.

Tablo 4-7: Çalışma Sonunda Normoglisemi Durumuna Dönen Katılımcıların Özellikleri (Sayı =14)*			
	0. Ay	24. Ay	p düzeyi
Kilo (kg)	85,43±14,75	80,60±14,23	0,001
BKİ (kg/m²)	33,34±5,43	31,50±5,22	0,001
Bel çevresi (cm)	104,17±13,23	97,50±13,14	0,001
AKG (mg/dl)	88,96±11,54	91,36±4,66	0,45
2-sa KG (mg/dl)	116,04±46,73	94,50±22,44	0,20
HOMA-IR	1,64±0,57	1,37±0,46	0,01
HOMA-%β	145,35±41,79	107,77±36,09	0,001
HOMA-%S	73,81±26,17	81,80±30,04	0,20
Total-k (mg/dl)	195,50±29,32	214,86±33,05	0,05
TG (mg/dl)	154,93±81,11	147,64±57,91	0,76
LDL-k (mg/dl)	122,29±26,09	136,21±27,56	0,20
HDL-k (mg/dl)	42,71±8,67	48,21±7,59	0,02
hs-CRP (mg/l)	4,12±4,03	2,93±2,58	0,25
ADMA (μmol/L)	1,01±0,52	0,29±0,06	0,001
Visfatin (ng/ml)	9,83±4,55	21,10±9,77	0,001
* Aksi ifade edilmedikçe rakamlar ortalama±SS olarak verilmiştir.SS: Standart sapma, AKG: Açlık kan glukozu, 2-sa KG: 2. saat kan			

glukozu, T kolesterol: Total kolesterol, TG: Trigliserid, LDL-k: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL-k: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, hs- CRP: Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein, ADMA: Asimetrik dimetilarjinin

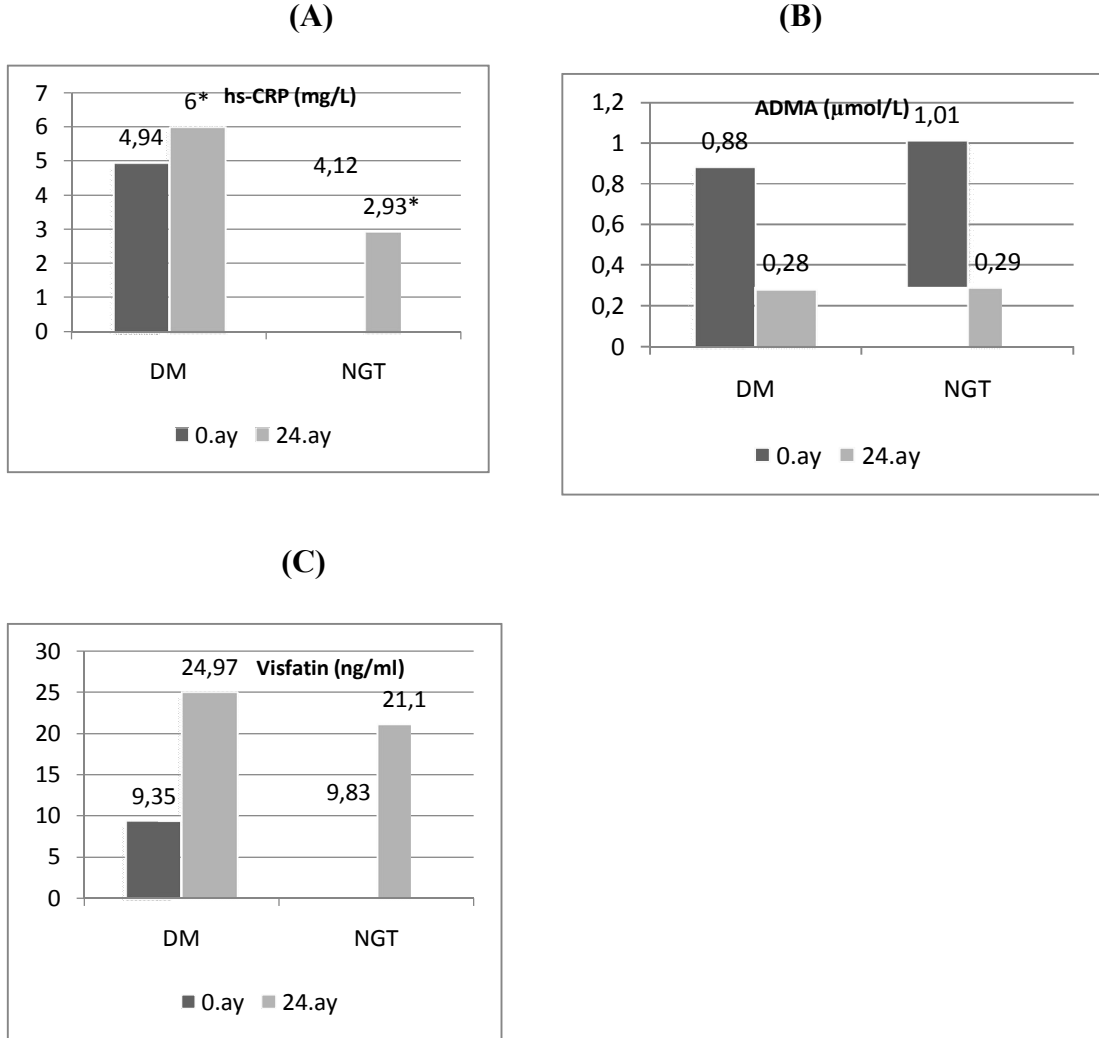
Tablo 4-7'de çalışma sonunda NGT durumuna dönen 14 katılımcının özellikleri görülmektedir. Bu 14 kişide çalışma süresince kilo ($\Delta=5,0\pm4,2$ $p=0,001$), BKİ ($\Delta=2,0\pm2,14$ $p=0,001$), bel çevresi ($\Delta=7,0\pm5,8$ $p=0,001$), HOMA-IR ($\Delta=0,29\pm0,5$ $p=0,01$), HOMA-% β ($\Delta=30,11\pm2,14$ $p=0,001$), ADMA ($\Delta=0,70\pm0,35$ $p=0,001$) düzeylerinde anlamlı azalma, HDL-k ($\Delta=6,0\pm5,8$ $p=0,02$) ve visfatin ($\Delta=11,27\pm5,8$ $p=0,001$) düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır.

Tablo 4-8: Diyabet Gelişen Katılımcıların Özellikleri (Sayı =6)*			
	0.Ay	24. Ay	p düzeyi
Kilo (kg)	103,92 $\pm$ 16,92	103,16 $\pm$ 16,71	0,70
BKİ (kg/m ²)	40,40 $\pm$ 5,87	40,17 $\pm$ 6,17	0,72
Bel çevresi (cm)	119,58 $\pm$ 15,31	113,33 $\pm$ 14,90	0,07
AKG (mg/dl)	108,70 $\pm$ 13,03	140,17 $\pm$ 29,48	0,06
2-sa KG (mg/dl)	155,85$\pm$31,67	209,17$\pm$42,64	0,02
HOMA-IR	2,51 $\pm$ 0,23	2,35 $\pm$ 0,53	0,49
Total-k (mg/dl)	219,50 $\pm$ 24,78	218,83 $\pm$ 35,86	0,96
TG (mg/dl)	173,50 $\pm$ 74,71	192,83 $\pm$ 67,34	0,54
LDL-k(mg/dl)	138,83 $\pm$ 27,35	137,50 $\pm$ 34,58	0,91
HDL-k (mg/dl)	48,50 $\pm$ 7,03	48,00 $\pm$ 8,14	0,88
hs-CRP (mg/l)	4,94 $\pm$ 2,33	6,00 $\pm$ 1,41	0,70
ADMA (μmol/L)	0.88$\pm$0.53	0,28$\pm$0,09	0,05
Visfatin (ng/ml)	9.35$\pm$6.07	24.97$\pm$11.47	0,01
* Aksi ifade edilmedikçe rakamlar ort $\pm$ SS olarak verilmiştir.			
SS: Standart sapma, AKG: Açlık kan glukozu, 2-sa KG: 2. saat kan glukozu, T kolesterol: Total kolesterol, TG: Trigliserid, LDL-k: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL-k: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, hs-CRP: Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein, ADMA: Asimetrik dimetilarjinin			

Tablo 4-8'de diyabet gelişen 6 katılımcının özellikleri görülmektedir. Bu katılımcılarda 2.sa KG ($\Delta=14,0\pm5,8$ $p=0,02$) ve visfatin ($\Delta=15,6\pm6,8$ $p=0,01$) düzeylerinde anlamlı, AKG ($\Delta=32,0\pm5,8$ $p=0,06$) ve bel çevresinde ($\Delta=6,0\pm2,1$ $p=0,07$) anlamlılık eğiliminde artış ve ADMA ($\Delta=0,6\pm0,1$ $p=0,01$) düzeyinde sınırda anlamlı azalma saptanmıştır.

Tablo-9: Diyabet ve KGB Tanılı Katılımcıların Özellikleri (Sayı =18)*			
	0. Ay	24 Ay	p düzeyi
Kilo (kg)	85,46$\pm$18,16	83,03$\pm$18,79	0,02
BKİ (kg/m²)	34,28$\pm$6,92	33,33$\pm$7,06	0,03
Bel çevresi (cm)	104,88$\pm$16,54	99,05$\pm$15,45	0,001
Sistolik KB (mmHg)	127,83 $\pm$ 17,61	127,22 $\pm$ 20,54	0,88
Diastolik KB (mmHg)	88,50$\pm$9,50	84,44$\pm$15,89	0,23
AKG (mg/dl)	104,51$\pm$9,51	120,83$\pm$21,91	0,00
2-sa KG (mg/dl)	158,17 $\pm$ 21,44	170,39 $\pm$ 54,96	0,38
Açlık insülin (μ U/ml)	13,49 $\pm$ 5,46	12,89 $\pm$ 4,99	0,49
HOMA-IR	2,09$\pm$0,84	1,77$\pm$0,69	0,04
HOMA-%β	115,94$\pm$40,60	78,02$\pm$25,79	0,001
HOMA-%S	61,18 $\pm$ 39,00	63,49 $\pm$ 34,12	0,77
Total-k (mg/dl)	214,61 $\pm$ 31,14	210,22 $\pm$ 32,73	0,20
HDL-k (mg/dl)	45,28 $\pm$ 7,54	47,33 $\pm$ 7,25	0,16
LDL-k (mg/dl)	137,72$\pm$28,26	125,83$\pm$29,02	0,05
TG (mg/dl)	169,06 $\pm$ 75,64	160,56 $\pm$ 79,80	0,46
hs-CRP (mg/L)	5,09 $\pm$ 4,03	5,29 $\pm$ 3,45	0,77
ADMA (μmol/L)	0,78$\pm$0,43	0,27$\pm$0,10	0,001
Visfatin (ng/ml)	10,06$\pm$4,91	21,55$\pm$8,78	0,001
* Aksi ifade edilmedikçe rakamlar ortalama $\pm$ SS olarak verilmiştir.			
SS: Standart sapma, AKG: Açlık kan glukozu, 2-sa KG: 2. saat kan glukozu, T kolesterol: Total kolesterol, TG: Trigliserid, LDL-k: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL-k: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, hs-CRP: Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein, ADMA: Asimetrik dimetilarginin			

Şekil 4-8. Diyabet Gelişen ve NGT Durumuna Dönen Katılımcılarda Başlangıç ve Çalışma Sonu hs-CRP (A), ADMA (B), Visfatin (C) Düzeylerinin Değişimi



*İstatistiksel olarak anlamlı değil

Diyabet tanısı alan katılımcı sayısı istatistiksel analiz için yeterli olmadığından, tüm katılımcılar arasında çalışma sonunda diyabet ve KGB tanılarını alanlar ayrı bir grup olarak alınmıştır. **Tablo 4-9'**da çalışmanın sonunda tanısı diyabet ve KGB olan 18 katılımcıda çalışma süresince fiziksel ve laboratuvar bulgularının değişimi görülmektedir. Kilo ($\Delta=2,0\pm1,8$ $p=0,02$), BKİ ($\Delta=2,0\pm1,1$ $p=0,03$), bel çevresi ($\Delta=5,0\pm2,8$ $p=0,001$), HOMA-IR ($\Delta=0,32\pm0,1$ $p=0,04$), HOMA-% β ($\Delta=35,0\pm5,8$ $p=0,001$), ADMA ($\Delta=0,51\pm0,4$ $p=0,001$) düzeylerinde başlangıca göre anlamlı azalma, AKG ($\Delta=16,0\pm5,1$ $p=0,001$) ve visfatin ($\Delta=11,1\pm5,1$ $p=0,001$) düzeylerinde anlamlı, LDL-k'de ($\Delta=12,0\pm2,8$ $p=0,05$)

sınırdan anlamlı artış görülmüştür. **Şekil 4-8'**de diyabet gelişen ve NGT durumuna dönen katılıcılarda hs-CRP, ADMA, visfatin düzeylerinin değişimleri grafik olarak gösterilmiştir.

Tablo 4-10: Diyabet ve KGB Tanıları Alan Katılımcılar ile Almayanlar Arasında Başlangıç Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması*				
	Diyabet ve KGB (Sayı =18)	NGT ve diğerleri (Sayı =43)	z düzeyi	p düzeyi
Kilo (kg)	85,46±18,16	81,72±14,16	-0,47	0,63
Bel çevresi (cm)	104,88±16,54	101,51±11,90	-0,33	0,74
AKG (mg/dl)	104,51±9,51	91,99±11,32	-3,65	0,001
2-sa KG (mg/dl)	158,17±21,44	114,26±39,35	-3,82	0,001
Açlık insülin (µU/ml)	13,49±5,46	11,69±4,77	-1,33	0,18
2-st insülin (µU/ml)	81,25±47,76	61,52±45,04	-1,57	0,11
HOMA-IR	2,09±0,84	1,73±0,72	-1,76	0,78
HOMA-%β	115,94±40,60	139,18±56,04	-1,39	0,16
HOMA-%S	61,18±39,00	68,77±32,03	-1,63	0,16
Total-k (mg/dl)	214,61±31,14	195,19±31,07	-2,19	0,02
TG (mg/dl)	169,06±75,64	144,63±81,48	-1,30	0,19
LDL-k (mg/dl)	137,72±28,26	121,72±25,38	-2,01	0,04
HDL-k (mg/dl)	45,28±7,54	46,00±11,54	-0,07	0,94
hs-CRP (mg/l)	5,09±4,03	4,46±4,63	-1,04	0,29
ADMA (µmol/L)	0,78±0,43	1,01±0,49	-1,67	0,09
Visfatin (ng/ml)	10,06±4,91	10,39±3,63	-1,75	0,28
* Aksi ifade edilmedikçe rakamlar ortalama±SS olarak verilmiştir. SS: Standart sapma, AKG: Açlık kan glukozu, 2-saKG: 2. saat kan glukozu, HOMA-IR: Homeostasis model of assessment insulin resistance, HOMA-%S: index of tissue insulin sensitivity, HOMA-%β: index of pancreatic beta cell function, T kolesterol: Total kolesterol, TG: Trigliserid, LDL-k: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL-k: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, hs-CRP: Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein, ADMA: Asimetrik Dimetilarginin.				

Tablo 4-10'da diyabet ve KGB tanılarını alanlarla almayanlar kıyaslanarak, başlangıç fizik muayene ve laboratuvar bulguları arasında herhangi bir parametrede anlamlı fark olup olmadığı saptanmaya çalışılmıştır. Başlangıç AKG (z=-3,65

$\Delta=12,52\pm4,8$ $p=0,001$), 2.sa KG ($z=-3,82$ $\Delta=40,52\pm6,8$ $p=0,001$), total-k ($z=-2,19$ $\Delta=19,52\pm4,4$ $p=0,02$), LDL-k ($z=-2,01$ $\Delta=16,22\pm4,2$ $p=0,04$) düzeyleri diyabet ve KGB gelişenlerde, diğer gruba göre daha istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

Tablo-4-11: Çalışma Grubunda Başlangıç ve Çalışma Sonundaki hs-CRP'nin Başlangıç ve Çalışma Sonundaki Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulguları ile Korelasyonu				
Spearman Testi				
(Sayı=67)				
	0. Ay		24. Ay	
	r	p	r	p
Kilo (kg)	0,34	0,001	0,54	0,001
BKİ (kg/m²)	0,39	0,001	0,50	0,001
Bel çevresi (cm)	0,31	0,001	0,60	0,001
Sistolik KB (mmHg)	0,21	0,12	0,21	0,11
Diyastolik KB (mmHg)	0,21	0,20	0,21	0,12
AKG (mg/dl)	0,19	0,11	0,31	0,02
2-sa KG (mg/dl)	-0,02	0,84	0,12	0,36
Açlık insülin (μU/ml)	0,09	0,45	0,03	0,23
HOMA-IR	0,10	0,42	0,43	0,001
HOMA-%β	-0,06	0,63	0,09	0,49
HOMA-%S	-0,18	0,14	-0,19	0,18
Total-k (mg/dl)	0,23	0,05	0,25	0,06
HDL-k (mg/dl)	-0,02	0,83	-0,16	0,23
LDL-k (mg/dl)	0,21	0,08	0,24	0,06
TG (mg/dl)	0,16	0,18	0,40	0,001
ADMA (μmol/L)	0,01	0,92	0,10	0,45
Visfatin (ng/ml)	0,24	0,04	0,30	0,02
AKG: Açlık kan glukozu, 2-sa KG: 2. saat kan glukozu, T kolesterol: Total kolesterol, TG: Trigliserid, LDL-k: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL-k: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, hs-CRP: Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein, ADMA: Asimetrik dimetiltarjinin				

Tablo 4-11'de başlangıç ve çalışma sonu hs-CRP düzeyi ile başlangıç ve çalışma sonu fizik muayene ve laboratuvar bulguları karşılaştırılmıştır. Başlangıç hs-CRP düzeyi ile kilo ($r=0,34$ $p= 0,001$), BKİ ($r=0,32$ $p= 0,001$), bel çevresi, ($r=0,31$ $p= 0,001$), visfatin ($r=0,24$ $p= 0,04$) arasında anlamlı, total-k ($r=0,23$ $p= 0,05$) ile sınırda anlamlı, LDL-k ($r=0,21$ $p= 0,08$) ile anlamlılık eğiliminde pozitif korelasyon saptanmıştır. Çalışma sonundaki hs-CRP düzeyi ile çalışma sonu kilo ($r=0,54$ $p= 0,001$), BKİ ($r=0,50$ $p= 0,001$), bel çevresi ($r=0,60$ $p= 0,001$), AKG ($r=0,31$ $p= 0,02$), HOMA-IR ($r=0,43$ $p= 0,001$), TG ($r=0,40$ $p= 0,001$), visfatin ($r=0,30$ $p= 0,02$) düzeyleri arasında anlamlı, total-k ($r=0,25$ $p= 0,06$) ve LDL-k ($r=0,24$ $p= 0,06$) düzeyleri arasında anlamlılık eğiliminde pozitif korelasyon saptanmıştır. Çalışmanın sonunda hs-CRP'nin daha fazla değişken ile korelasyon gösterdiği görülmektedir.

Tablo-4-12: Çalışma Grubunda Başlangıç ve Çalışma Sonundaki ADMA'nın Başlangıç ve Çalışma Sonundaki Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulguları ile Korelasyon Analizleri				
Pearson Testi				
(Sayı=67)				
	0. Ay		24. Ay	
	r	p	r	p
Kilo (kg)	-0,02	0,85	0,05	0,70
BKİ (kg/m ²)	-0,04	0,73	0,09	0,44
Bel çevresi (cm)	-0,06	0,60	0,11	0,38
Sistolik KB (mmHg)	0,03	0,59	0,10	0,20
Diastolik KB (mmHg)	0,05	0,16	0,14	0,25
AKG (mg/dl)	-0,10	0,38	0,02	0,84
2-sa KG (mg/dl)	-0,27*	0,02	-0,10	0,41
Açlık insülin (mU/ml)	-0,10	0,41	0,09	0,47
HOMA-IR	-0,11	0,38	0,10	0,44
HOMA-%β	-0,02	0,83	-0,05	0,67
HOMA-%S	0,04	0,71	-0,12	0,34
Total-k (mg/dl)	0,01	0,93	-0,18	0,14
HDL-k (mg/dl)	-0,04	0,70	0,02	0,83
LDL-k (mg/dl)	-0,03	0,78	-0,20	0,11
TG (mg/dl)	0,15	0,22	-0,18	0,14
hs-CRP (mg/L)	0,01	0,92	0,06	0,96
Visfatin (ng/ml)	-0,18	0,13	0,07	0,58
* Korelasyon 0.05 seviyesinde anlamlıdır (2-tailed)				
** Korelasyon 0.01 seviyesinde anlamlıdır (2-tailed)				
AKG: Açlık kan glukozu, 2-sa KG: 2. saat kan glukozu, T kolesterol: Total kolesterol, TG: Trigliserid, LDL-k: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL-k: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, hs-CRP: Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein, ADMA: Asimetrik dimetiltarjinin				

Çalışma başı ve sonu ADMA, visfatin düzeyleri ile yaş ve cinsiyet arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. **Tablo 4-12'**de başlangıç ve çalışma sonu ADMA düzeyleri ile başlangıç ve çalışma sonu fizik muayene ve laboratuvar bulguları

karşılaştırılmıştır. Başlangıç ADMA düzeyi ile 2.sa KG ($r=-0,27$ $p= 0,02$) arasında anlamlı ve negatif korelasyon saptanmıştır. Çalışma sonu ADMA düzeyi ile hiçbir parametre arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Tablo-4-13: Çalışma Grubunda Başlangıç ve Çalışma Sonundaki Visfatinin Başlangıç ve Çalışma Sonundaki Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulguları ile Korelasyonu

Pearson Testi (Sayı=67)				
	0. Ay		24. Ay	
	r	p	R	p
Kilo (kg)	0,05	0,64	0,22	0,07
BKİ (kg/m ²)	0,13	0,27	0,26*	0,03
Bel çevresi (cm)	0,13	0,27	0,33*	0,001
Sistolik KB (mmHg)	0,16	0,18	0,02	0,86
Diyastolik KB (mmHg)	0,13	0,27	0,13	0,30
AKG (mg/dl)	0,13	0,26	0,07	0,58
2-sa KG (mg/dl)	-0,005	0,97	0,03	0,81
Açlık insülin (μU/ml)	-0,04	0,71	0,16	0,22
HOMA-IR	-0,02	0,83	0,15	0,23
HOMA-%β	-0,05	0,64	0,15	0,23
HOMA-%S	0,04	0,75	-0,06	0,62
Total-k (mg/dl)	-0,02	0,83	0,11	0,36
HDL-k (mg/dl)	0,07	0,54	-0,02	0,85
LDL-k (mg/dl)	-0,01	0,89	0,03	0,78
TG (mg/dl)	-0,07	0,56	0,18	0,15
hs-CRP (mg/L)	0,24*	0,04	0,16	0,24
ADMA (umol/L)	-0,18	0,13	0,07	0,58

* Korelasyon 0.05 seviyesinde anlamlıdır (2-tailed)

** Korelasyon 0.01 seviyesinde anlamlıdır (2-tailed)

AKG: Açlık kan glukozu, 2-sa KG: 2. saat kan glukozu, T kolesterol: Total kolesterol, TG: Trigliserid, LDL-k: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL-k: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, hs-CRP: Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein, ADMA: Asimetrik dimetilarginin

Tablo 4-13'te başlangıç ve çalışma sonu visfatin düzeyi ile başlangıç ve çalışma sonu fizik muayene ve laboratuvar bulguları karşılaştırılmıştır. Başlangıç visfatin düzeyi ile başlangıç hs-CRP ($r=0,24$ $p=0,04$) düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon görülmektedir. Çalışma sonu visfatin düzeyi ile çalışma sonu BKİ ($r=0,26$ $p=0,03$), bel çevresi ($r=0,33$ $p=0,001$) arasında anlamlı, kilo ile anlamlılık eğiliminde ($r=0,22$ $p=0,07$) pozitif korelasyon görülmektedir.

Tablo 4-14: Çalışmada Diyabet ve KGB Gelişenlerde Başlangıç hs-CRP, ADMA ve Visfatinin Başlangıç Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulguları ile Korelasyonu

SpearmanTesti (Sayı=18)						
	hs-CRP		ADMA		Visfatin	
	r	p	r	p	r	p
Kilo (kg)	0,56*	0,01	0,02	0,91	-0,34	0,16
BKİ (kg/m ²)	0,52*	0,02	-0,23	0,35	-0,22	0,36
Bel çevresi (cm)	0,47*	0,04	-0,20	0,41	-0,18	0,45
Sistolik KB (mmHg)	-0,01	0,94	-0,16	0,52	-0,90	0,72
Diyastolik KB (mmHg)	-0,03	0,90	-0,15	0,55	0,16	0,52
AKG (mg/dl)	0,15	0,53	-0,26	0,28	0,31	0,20
2-sa KG (mg/dl)	-0,06	0,79	-0,03	0,88	-0,10	0,66
Açlık insülin (µU/ml)	0,43	0,20	-0,24	0,32	-0,34	0,15
HOMA-IR	0,51	0,03	-0,28	0,26	-0,31	0,22
HOMA-%β	0,41	0,09	-0,06	0,80	-0,47	0,05
HOMA-%S	-0,14	0,30	0,27	0,29	0,31	0,22

Total-k (mg/dl)	0,15	0,55	0,16	0,50	-0,19	0,44
HDL-k (mg/dl)	-0,30	0,21	-0,03	0,88	0,22	0,37
LDL-k (mg/dl)	0,05	0,82	0,13	0,58	-0,23	0,34
TG (mg/dl)	0,30	0,22	-0,02	0,91	0,14	0,57
hs-CRP (mg/L)	--	--	-0,21	0,39	-0,06	0,80
ADMA (μmol/L)	-0,21	0,39	--	--	-0,53*	0,02
Visfatin (ng/ml)	-0,06	0,80	-0,53*	0,02	--	--
* Korelasyon 0.05 seviyesinde anlamlıdır (2-tailed) ** Korelasyon 0.01 seviyesinde anlamlıdır (2-tailed) AKG: Açlık kan glukozu, 2-sa KG: 2. Saat kan glukozu, T kolesterol: Total kolesterol, TG: Trigliserid, LDL-k: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL-k: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, hs-CRP: Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein, ADMA: Asimetrik dimetilarginin						

Tablo 4-14'te diyabet ve KGB tanısı alan katılımcılarda hs-CRP, ADMA ve visfatin düzeylerinin çalışma başı fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile korelasyonu düzeylendirilmektedir. Hs-CRP ile kilo ($r=0,56$ $p=0,01$), BKİ ($r=0,52$ $p=0,02$), bel çevresi ($r=0,47$ $p=0,04$), HOMA-IR ($r=0,51$ $p=0,03$) arasında anlamlı, HOMA-%β ile anlamlılık eğiliminde ($r=0,41$ $p=0,09$) pozitif korelasyon saptanmıştır. ADMA düzeyi ile visfatin ($r=-0,53$ $p=0,02$) düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Visfatin ile ADMA düzeyi ($r=-0,53$ $p=0,02$) düzeyi arasında anlamlı, HOMA-%β ile sınırda anlamlı ($r=-0,47$ $p=0,05$) negatif korelasyon saptanmıştır.

Tablo 4-15'te diyabet ve KGB tanısı alan katılımcılarda çalışma sonu hs-CRP, ADMA ve visfatin düzeylerinin çalışma sonu fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile korelasyonu düzeylendirilmektedir. Hs-CRP düzeyi ile kilo ($r=0,70$ $p=0,001$), BKİ ($r=0,66$ $p=0,01$), bel çevresi ($r=0,66$ $p=0,001$), ADMA ($r=0,62$ $p=0,01$) düzeyleri arasında anlamlı, HOMA-IR ile anlamlılık eğiliminde ($r=0,44$ $p=0,06$) pozitif korelasyon saptanmıştır. ADMA düzeyi ile bel çevresi ($r=0,49$ $p=0,04$), hs-CRP ($r=0,62$ $p=0,01$) ve visfatin ($r=0,49$ $p=0,04$) düzeyleri arasında anlamlı, BKİ ile anlamlılık eğiliminde ($r=0,45$ $p=0,06$) pozitif korelasyon saptanmıştır. Visfatin düzeyi ile kilo ($r=0,50$ $p=0,02$), BKİ ($r=0,59$ $p=0,001$), bel çevresi ($r=0,63$ $p=0,001$), ADMA ($r=0,49$ $p=0,04$) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tablo 4-16: Normal Glukoz Toleransı Durumuna Dönenlerde Başlangıç hs-CRP, ADMA ve Visfatin Düzeylerinin Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulguları ile Korelasyonu						
Spearman Testi						
(Sayı =18)						
	hs-CRP		ADMA		Visfatin	
	r	p	r	p	r	p
Kilo (kg)	0,48	0,08	-0,05	0,84	0,56*	0,03
BKİ (kg/m²)	0,69**	0,001	0,12	0,68	0,61*	0,01
Bel çevresi (cm)	0,48	0,08	-0,48	0,86	0,60*	0,02
Sistolik KB (mmHg)	0,20	0,48	-0,28	0,32	0,24	0,40
Diyastolik KB (mmHg)	0,08	0,78	-0,33	0,91	-0,29	0,30
AKG (mg/dl)	0,29	0,30	0,14	0,56	0,45	0,05
2-sa KG (mg/dl)	0,43	0,11	-0,25	0,29	0,36	0,13
HOMA-IR	0,56*	0,04	0,11	0,97	0,18	0,52
HOMA-%β	0,31	0,28	-0,22	0,43	0,30	0,28
HOMA-%S	-0,15	0,24	-0,36	0,22	0,39	0,18
Total-k (mg/dl)	0,68	0,81	-0,34	0,25	0,49	0,08

HDL-k (mg/dl)	0,22	0,43	0,37	0,20	0,29	0,33
LDL-k (mg/dl)	0,45	0,20	-0,28	0,32	0,20	0,51
TG (mg/dl)	0,06	0,83	-0,50	0,67	0,36	0,21
hs-CRP (mg/L)	-	-	-0,21	0,45	-0,01	0,95
ADMA (μmol/L)	-0,21	0,46	-0,07	0,80	-0,20	0,49
Visfatin (ng/ml)	0,41	0,14	-0,21	0,46	0,41	0,14
* * Korelasyon 0.05 seviyesinde anlamlıdır (2-tailed) ** Korelasyon 0.01 seviyesinde anlamlıdır (2-tailed) AKG: Açlık kan glukozu, 2-sa KG: 2. saat kan glukozu, T kolesterol: Total kolesterol, TG: Trigliserid, LDL-k: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL-k: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, hs-CRP: Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein, ADMA: Asimetrik dimetilarginin						

Tablo 4-16'da NGT durumuna dönen katılıcılarda başlangıç hs-CRP, ADMA ve visfatin düzeylerinin başlangıç fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile korelasyonu düzeylendirilmektedir. Hs-CRP düzeyi ile BKİ ($r=0,69$ $p=0,001$), HOMA-IR ($r=0,56$ $p=0,04$) düzeyleri arasında anlamlı, kilo ile anlamlılık eğiliminde ($r=0,48$ $p=0,08$) pozitif korelasyon saptanmıştır. ADMA düzeyi ile hiçbir düzey arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Visfatin düzeyi ile kilo ($r=0,56$ $p=0,03$), BKİ ($r=0,61$ $p=0,01$), bel çevresi ($r=0,60$ $p=0,02$) arasında anlamlı ve pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tablo 4-17: Normal Glukoz Toleransı Durumuna Dönerlerde Çalışma Sonu hs-CRP, ADMA ve Visfatin Düzeylerinin Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulguları ile Korelasyonu						
Spearman Testi (Sayı=18)						
	hs-CRP		ADMA		Visfatin	
	r	P	r	p	r	p
Kilo (kg)	0,35	0,21	0,29	0,33	0,40	0,17
BKİ (kg/m ²)	0,43	0,11	0,15	0,61	0,56*	0,04
Bel çevresi (cm)	0,47	0,08	0,37	0,21	0,15	0,61
Sistolik KB (mmHg)	-0,78	0,79	-0,17	0,57	-0,44	0,12
Diastolik KB (mmHg)	-0,48	0,86	-0,35	0,23	0,08	0,79
AKG (mg/dl)	0,29	0,30	0,14	0,56	0,45	0,25
2-sa KG (mg/dl)	0,43	0,11	0,25	0,29	0,36	0,13
HOMA-IR	0,77	0,001**	0,56	0,04*	0,37	0,21
HOMA-%β	0,18	0,51	0,38	0,90	0,19	0,52
HOMA-%S	-0,04	0,12	-0,09	0,18*	-0,33	0,26
Total-k (mg/dl)	0,56**	0,03	0,14	0,63	0,20	0,51
HDL-k (mg/dl)	0,22	0,43	0,19	0,52	0,36	0,21
LDL-k (mg/dl)	0,45	0,15	0,06	0,84	-0,01	0,95
TG (mg/dl)	0,06	0,83	-0,29	0,32	-0,20	0,49
hs-CRP (mg/L)	-	-	0,48	0,09	0,28	0,35
ADMA (μmol/L)	0,48	0,09	-	-	0,02	0,94
Visfatin (ng/ml)	0,28	0,35	0,02	0,94	-	-

* * Korelasyon 0.05 seviyesinde anlamlıdır (2-tailed)

** Korelasyon 0.01 seviyesinde anlamlıdır (2-tailed)

AKG: Açlık kan glukozu, 2-sa KG: 2. saat kan glukozu, T kolesterol: Total kolesterol, TG: Trigliserid, LDL-k: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL-k: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, hs-CRP: Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein, ADMA: Asimetrik dimetilarjinin

Tablo 4-17'de NGT durumuna dönen katılımcılarda çalışma sonu hs-CRP, ADMA ve visfatin düzeylerinin çalışma sonu fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile korelasyonu düzeylendirilmektedir. Hs-CRP ile HOMA-IR ($r=0,77$ $p=0,001$) ve total-k ($r=0,56$ $p=0,03$) arasında anlamlı, bel çevresi ($r=0,47$ $p=0,08$) ve ADMA ($r=0,48$ $p=0,09$) ile anlamlılık eğiliminde pozitif korelasyon saptanmıştır. ADMA ile HOMA-IR ($r=0,56$ $p=0,04$) arasında anlamlı, hs-CRP ile anlamlılık eğiliminde ($r=0,48$ $p=0,09$) pozitif korelasyon saptanmıştır. Visfatin ile BKİ arasında ($r=0,56$ $p=0,04$) anlamlı ve pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tablo 4- 18: Katılımcıların Çalışma Hedeflerine Uyum Oranları (%)

	≥ 5 Kilo	Beslenme	Egzersiz
Aktif	35,1	21,7	63,3
Kontrol	10,1	19,4	50,0
Tüm grup	34,3	20,7	59,7

Çalışma grubumuzda ≥ 5 kilo kaybı hedefine %34,3 (23 kişi), beslenme hedefine %20,7 (20 kişi), egzersiz hedefine %59,7 (40 kişi), oranında ulaşılmıştır. Aktif grupta ≥ 5 kilo kaybı hedefine kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha fazla ulaşılmıştır ($p=0,02$). Beslenme (aktif %21,7 kontrol %19,4) ve egzersiz (aktif %63,3 kontrol %50,0) hedefleri açısından iki grup arasında anlamlı fark olmamakla birlikte aktif grupta başarıma yüzdeleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksektir

Yüzde değişim oranlarına göre korelasyon

Katılımcıların hs-CRP, ADMA, visfatin değişim yüzdeleri ile fiziksel ve laboratuvar bulgularının değişim yüzdeleri arasındaki korelasyon bakılmıştır. Hs-CRP değişim yüzdesi ile kilo ($r=0,479$ $p=0,001$), BKİ ($r=0,457$ $p=0,001$), bel çevresi ($r=0,487$ $p=0,001$) değişim yüzdeleri arasında anlamlı ve pozitif korelasyon saptanmıştır. ADMA'nın değişim yüzdesi ile kilo ($r=0,344$ $p=0,001$), BKİ değişim

yüzdesi ($r=0,369$ $p=0,003$) arasında anlamlı, HOMA-IR değişim yüzdesi ($r=0,222$ $p=0,09$) ile anlamlılık eğiliminde pozitif, visfatin değişim yüzdesi anlamlılık eğiliminde negatif ($r=-0,244$ $p=0,07$) korelasyon saptanmıştır. Visfatin değişim yüzdesi ile hs-CRP değişim yüzdesi arasında anlamlılık eğiliminde negatif ($r=-0,244$ $p=0,07$) korelasyon saptanmıştır.

Çoklu regresyon analizi

Tüm katılımcılar birlikte düzeylendirildiğinde ya da NGT durumuna dönenler, KGB gelişenler, diyabet gelişenler alt gruplarına ayrılarak dikkate alındığında her bir grupta başlangıca göre ADMA düzeyinde azalma, visfatin düzeyinde artış görülmüştür. Fakat bu gruplar arasında bu iki parametrenin değişimi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. ADMA ve visfatinin yüzde değişimlerine bakıldığında da gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Korelasyon analizlerinde visfatinin çalışma sonu düzeyi ile çalışma sonu BKİ ve bel çevresi düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Lineer regresyon analizlerinde BKİ ayıklandı, visfatinin çalışma sonu düzeyinin çalışma sonu bel çevresi ile anlamlı şekilde korele olduğu saptandı ($p=0,001$).

Parsiyel korelasyon

Visfatin yüzde değişiminin HOMA-IR ve hs-CRP'deki yüzde değişime göre düzeltilmiş (parsiyel) korelasyonu alındığında kilodaki yüzde değişimin etkili olmadığı görülmüştür ($r=-0,202$ $p=0,15$). ADMA'nın yüzde değişiminin HOMA-IR ve hs-CRP'deki yüzde değişime göre düzeltilmiş parsiyel korelasyonu alındığında kilodaki yüzde değişimin etkili olduğu görülmüştür ($r=0,397$ $p=0,001$). Kilo yüzdesindeki değişime göre düzeltildiğinde HOMA-IR'deki değişim yüzdesinin ADMA ($r=0,139$ $p=0,33$) ve visfatinin ($r=0,133$ $p=0,35$) çalışma sonu düzeylerine etkili olmadığı görülmüştür.

Diyabet riski

Diyabet gelişen ve gelişmeyen katılımcılara bakıldığında çalışma sonu BKİ ve HOMA-IR düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır. Diyabet gelişen katılımcılarda BKİ ortalaması $40,17 \pm 6,18$ iken diyabet gelişmeyen tüm grupta BKİ ortalaması $30,47 \pm 4,82$ ($p=0,001$) olarak saptanmıştır. Diyabet gelişenlerde çalışma

sonu HOMA-IR ortalaması $2,35 \pm 0,53$ iken gelişmeyenlerde $1,63 \pm 0,61$ ($p=0,01$) olarak saptanmıştır (**Tablo 4-10**). Diyabet gelişen katılımcılar için geriye doğru adimsal çoklu lojistik regresyon analizi yapıldığında HOMA-IR ayıklanmıştır. İkinci adımda çalışma sonu BKİ düzeyinin diyabet gelişimi açısından anlamlı olduğu saptanmıştır ($OR=1,38$ %95 GA $1,11-1,72$, $p=0,004$). Bu analize göre BKİ'deki her bir artış diyabet gelişme riskini %38 artırmaktadır.

5. TARTIŞMA

Diyabet, dünya genelinde artan hatta bazı bölgelerde epidemik halini almış olan bir halk sağlığı problemidir. Bu artışa en çok katkısı olan faktörler obezite, fiziksel inaktivite ve sağlıksız beslenmedir. Prediyabet olarak da adlandırılan BAG ve BGT, glukoz metabolizmasının NGT ve aşikar diyabet arasında bulunan ara dönemleridir (54). Tüm dünyada prediyabetikler diyabet açısından risk grubunda kabul edilmektedirler. Önlem alınmazsa prediyabetiklerin bir kısmı diyabete ilerlemektedir. Dünya genelinde yoğun yaşam tarzı değişimi ile prediyabetiklerde diyabetin önlenilebileceği ya da geciktirilebileceğini gösteren çalışmalar vardır (137, 140, 141). Ülkemizde bu amaçla yapılmış olan çalışmalar kısa süreli ve gözlemsel çalışmalardır, inflamatuvar süreç ve oksidatif stres parametrelerinin yaşam tarzı değişimi ile nasıl değiştiği ve glukoz metabolizması ile ilişkisi ayrıntılı olarak incelenmemiştir (104). Biz bu çalışmada yaşam tarzı değişiminin glukoz tolerans durumuna ve CRP, ADMA ve visfatin gibi proinflamatuvar protein ve sitokinlerin profiline etkisini araştırmayı hedefledik.

Çalışma dizaynı katılımcıların başlangıça göre çalışma sonundaki yaşam tarzı değişimi önerilerine uyum durumu, kilo ve bel çevresindeki değişimler ile glukoz toleransı ve diğer laboratuvar parametrelerinin değişimini belirlemek şeklinde planlanmıştır. Çalışmaya, 62 kadın ve 5 erkek olmak üzere toplam 67 kişi katılmıştır. Çalışmamızda kadın katılımcıların çoğunlukta olmasının, kadınların genelde diyabet konusunda toplumu bilinçlendirme adına yapılan çeşitli toplantılara daha çok iştirak etmeleri ve bu toplantıların gündüz olması sebebi ile genelde ev hanımı ve emekli kadınların katılabilmesinden kaynaklandığını sanıyoruz.

Çalışmamız $BKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan, hiperinsülinemi (26 kişi), BAG (12 kişi), BGT (14 kişi), KGB (15 kişi) tanılı 67 kişi ile yapılmış prospektif bir çalışmadır. Katılımcıların hepsine çalışmanın başında yoğun yaşam tarzı değişikliği eğitimi verilmiş ve 2 yıl süre ile takip edilmişlerdir. Çalışmaya katılan 67 katılımcının hepsi prediyabetik ya da hiperinsülinemik ve $BKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olduğu için başlangıcında etik nedenlerden dolayı kontrol grubu alınmamış ve katılımcıların tümüne eğitim verilmiştir. Çalışmanın sonunda elde edilen sonuçlar (fiziksel ve laboratuvar parametrelerdeki

değişimlerin vizitlere katılım oranları ile ilişkili olup olmadığını araştırmak için), çalışma grubu vizitlerin 1/3'ü ya da daha azına katılanlar (18 kişi) ve vizitlerin 1/3'ünden fazlasına katılanlar (49 kişi) olmak üzere iki altgruba ayrılarak düzeylendirilmiştir. İlk grup kontrol, ikinci grup ise aktif çalışma grubu olarak kabul edilmiş ve tüm istatistiksel analizler tekrar yapılmıştır. Aktif grup vizitlerin ortalama olarak %84,31'ine, kontrol grubu ise %28,23'üne katılmıştır.

Çalışma grubumuzda birinci yılda ortalama kilo $2,81 \pm 5,71$ kg (yüzde $3,34 \pm 6,52$), bel çevresi $5,35 \pm 6,84$ cm (yüzde $3,08 \pm 2,63$) azaldı ($p=0,001$). AKG ve 2.sa KG'de birinci yılda anlamlı değişiklik olmadı. İkinci yılda kilo aktif grupta $4,7 \pm 2,1$ kg (yüzde $4,9 \pm 3,2$), kontrol grubunda $2,2 \pm 1,5$ kg (yüzde $3,1 \pm 1,1$) ($p<0,05$), tüm grupta $3,11 \pm 5,68$ kg (yüzde $3,69 \pm 6,48$); bel çevresi aktif grupta $7,1 \pm 3,2$ cm (yüzde $9,0 \pm 4,1$), kontrol grubunda $3,2 \pm 1,2$ cm (yüzde $4,1 \pm 2,2$) ($p<0,05$), tüm grupta $5,83 \pm 7,09$ cm (yüzde $7,49 \pm 6,87$) azaldı. İkinci yılda AKG aktif grupta $13,2 \pm 3,1$ mg/dl, kontrol grubunda $9,20 \pm 2,1$ mg/dl, tüm grupta $9,92 \pm 15,7$ mg/dl; 2.sa KG aktif grupta $9,10 \pm 4,6$ mg/dl, kontrol grubunda $6,4 \pm 1,2$ mg/dl ($p>0,05$), tüm grupta $6,69 \pm 2,36$ mg/dl yükseldi (Tablo 4-4).

Finlandiya'da yapılan DPS'de yoğun yaşam tarzı değişikliği uygulanan BGT'li çalışma grubunda birinci yılda ortalama kilo $4,2 \pm 5,1$ kg (yüzde $4,7 \pm 5,4$), kontrol grubunda $0,8 \pm 3,7$ kg (yüzde $0,9 \pm 4,2$) ($p<0,001$); AKG çalışma grubunda 3 ± 11 mg/dl, kontrol grubunda 2 ± 07 mg/dl; 2.sa KG çalışma grubunda 12 ± 31 mg/dl, kontrol grubunda 0 ± 38 mg/dl azalmıştır ($p<0,001$). İkinci yılda kilo çalışma grubunda $3,5 \pm 5,5$ kg (yüzde $3,6 \pm 2,4$), kontrol grubunda $0,8 \pm 4,4$ kg (yüzde $0,9 \pm 3,4$) ($p<0,001$); AKG çalışma grubunda 3 ± 14 mg/dl, kontrol 2 ± 12 mg/dl; 2.sa KG çalışma grubunda 14 ± 37 mg/dl, kontrol grubunda 1 ± 44 mg/dl azalmıştır ($p<0,001$) (140).

Diyabeti Önleme Programı çalışmasında yaşam tarzı değişikliği uygulanan prediyabetik çalışma grubunda birinci yılda ortalama kilo $6,73 \pm 0,14$ kg (yüzde $7,2 \pm 2,1$), kontrol grubunda $0,32 \pm 0,14$ kg (yüzde $0,3 \pm 0,1$) ($p<0,001$); AKG çalışma grubunda $4,66 \pm 0,30$ mg/dl, kontrol grubunda $0,20 \pm 0,30$ mg/dl ($p<0,001$); 2.sa KG çalışma grubunda 30 ± 32 mg/dl, kontrol grubunda 1 ± 42 mg/dl azalmıştır. Otuz ayın sonunda kilo çalışma grubunda $6,76 \pm 0,17$ kg (yüzde $7,2 \pm 2,6$), kontrol grubunda $0,42 \pm 0,17$ kg (yüzde $0,4 \pm 0,02$) ($p<0,001$); AKG çalışma grubunda $4,94 \pm 0,36$ mg/dl, kontrol grubunda

0,63±0,36 mg/dl ($p<0,001$); 2.sa KG çalışma grubunda 40±32 mg/dl, kontrol grubunda 1±0,4 mg/dl azalmıştır ($p<0,001$) (141).

Da Qing çalışmasında diyet ve egzersiz uygulanan BGT'li çalışma grubunda 6 yılın sonunda ortalama kilo 1,88±0,28 kg (yüzde 3,2±1,1), kontrol grubunda 0,89±0,52 kg (yüzde 0,4±0,1) ($p<0,001$); AKG çalışma grubunda 18±2 mg/dl, kontrol grubunda 37±6 mg/dl; 2.sa KG çalışma grubunda 18±6 mg/dl, kontrol grubunda 54±22 mg/dl artmıştır ($p<0,05$) (137).

Çalışmamızda yaşam tarzı değişimi sonrası kilo ve bel çevresindeki azalma DPP, DPS ve Da Qing çalışmalarının sonuçları ile uyumludur. Çalışmamızdaki AKŞ ve 2.sa KG değerlerindeki artışlar Da Qing çalışması ile uyumludur. AKG ve 2.sa KG düzeylerindeki artışın katılımcıların beslenme hedeflerine uymamalarından kaynaklanmış olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışma grubumuzda ortalama HOMA-IR birinci yıl sonunda 0,17±0,91 ($p=0,16$), ikinci yılda 0,12±0,76 ($p=0,20$) azaldı. HOMA-IR'de sayısal azalma görülmesine rağmen istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Tablo 4-5). Çalışma sonunda HOMA-IR aktif grupta 0,25±0,11 ($p<0,01$), kontrol grubunda 0,04±0,01 ($p=0,20$) azaldı. Çalışmamızda aktif grupta HOMA-IR'deki azalma kontrol grubuna göre daha fazla oldu ($p=0,01$) (Şekil 4-6).

Finlandiya DPS'de HOMA-IR, çalışma grubunda 0,80±0,45 ($p<0,001$), kontrol grubunda 0,24±0,10 ($p=0,16$) azalmış, çalışma grubundaki azalma kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olmuştur ($p=0,022$) (140).

Diyabeti Önleme Programı'nda ise HOMA-IR yaşam tarzı değişimi grubunda 1,59±0,12 ($p<0,01$), kontrol grubunda 0,36±0,13 ($p=0,20$) azalmış, çalışma grubundaki azalma kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olmuştur ($p=0,01$) (141).

Da Qing Çalışmasında HOMA-IR diyet ve egzersiz grubunda 0,52±0,10 ($p<0,01$), kontrol grubunda 0,11±0,09 ($p=0,16$) azalmış, çalışma grubundaki azalma kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olmuştur ($p=0,01$) (137).

Çalışmamızın HOMA-IR sonuçları daha önceden yapılmış olan uzun süreli diyabeti önlemeyi hedefleyen her üç çalışmayla da uyumludur.

Çalışma grubumuzda başlangıçtaki hs-CRP ortalaması üst sınırdan saptandı ve ikinci yılda ortalama hs-CRP düzeylerinde anlamlı değişiklik görülmedi ($4,81 \pm 4,94$ mg/L iken $4,53 \pm 4,9$ mg/L, $p=0,35$) (Tablo 4-5). Çalışma sonunda ortalama hs-CRP aktif grupta (başlangıca göre ortalama fark $0,71 \pm 3,61$ mg/L), kontrol grubuna göre (ortalama fark $0,48 \pm 4,58$ mg/L) anlamlı derecede azaldı ($p<0,05$).

Başlangıç hs-CRP düzeyi ile kilo ($r=0,34$ $p=0,001$), BKİ ($r=0,32$ $p=0,001$), bel çevresi, ($r=0,31$ $p=0,001$) arasında anlamlı; çalışma sonu hs-CRP düzeyi ile kilo ($r=0,54$ $p=0,001$), BKİ ($r=0,50$ $p=0,001$), bel çevresi ($r=0,60$ $p=0,001$), HOMA-IR ($r=0,43$ $p=0,001$) düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Tablo 4-11).

Diyabet ve KGB gelişenlerde başlangıç hs-CRP düzeyi ile kilo ($r=0,56$ $p=0,01$), BKİ ($r=0,52$ $p=0,02$), bel çevresi ($r=0,47$ $p=0,04$), HOMA-IR ($r=0,51$ $p=0,03$) arasında anlamlı; çalışma sonu hs-CRP düzeyi ile kilo ($r=0,70$ $p=0,001$), BKİ ($r=0,66$ $p=0,01$), bel çevresi ($r=0,66$ $p=0,001$) düzeyleri arasında anlamlı, HOMA-IR ile anlamlılık eğiliminde ($r=0,44$ $p=0,06$) pozitif korelasyon saptandı (Tablo 4-14, 4-15).

NGT durumuna dönenlerde başlangıç hs-CRP düzeyi ile BKİ ($r=0,69$ $p=0,001$), HOMA-IR ($r=0,56$ $p=0,04$) düzeyleri arasında anlamlı, kilo ile anlamlılık eğiliminde ($r=0,48$ $p=0,08$); çalışma sonu hs-CRP düzeyi ile HOMA-IR ($r=0,77$ $p=0,001$) arasında anlamlı, bel çevresi ($r=0,47$ $p=0,08$) ile anlamlılık eğiliminde pozitif korelasyon saptandı (Tablo 4-16, 4-17).

Tüm grupta hs-CRP değişim yüzdesi ile kilo ($r=0,479$ $p=0,001$), BKİ ($r=0,457$ $p=0,001$), bel çevresi ($r=0,487$ $p=0,001$) değişim yüzdeleri arasında anlamlı ve pozitif korelasyon saptandı. Hs-CRP yüzde değişiminin ile kilo, BKİ, bel çevresi değişim yüzdelerine göre düzeltilmiş (parsiyel) korelasyonu alındığında en çok kilodaki yüzde değişimin etkili olduğu görülmüştür ($r=0,29$ $p=0,04$).

Finlandiya DPS’de hs-CRP düzeyinde çalışma grubunda (ortalama $1,24$ mg/L, $p<0,001$; kontrol grubunda $0,38$ mg/L, $p=0,12$; gruplar arası fark $p=0,053$) anlamlı azalma saptanmıştır. Hs-CRP’deki azalmanın kilo, bel çevresi, AKG’de azalma ve HOMA-IR’de düzelme ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Hs-CRP’nin en fazla kilo ile korele olduğu saptanmıştır (174).

Diyabeti Önleme Programı Çalışması’nda hs-CRP başlangıca göre çalışma grubunda %33 azalmış, kontrol grubunda %5 artmıştır. Başlangıç hs-CRP ile BKİ

($r=0,27$ $p=0,01$) ve bel çevresi ($0,42$ $p=0,01$) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Çalışma sonu hs-CRP düzeyi ile HOMA-IR ($r=0,11$ $p=0,01$), AKG ($r=0,09$ $p=0,01$) ve kilo ($r=0,31$ $p=0,05$) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Hs-CRP'deki değişimin en fazla kilo değişimi ile korele olduğu saptanmıştır (141).

Çalışmamızda da DPS ve DPP ile uyumlu olarak hs-CRP ile kilo, BKİ, bel çevresi, AKG'de azalma ve HOMA-IR'de düzelme arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Düzeltilmiş korelasyon analizinde hs-CRP'nin en çok kilo ile ilişkili olduğu görüldü.

Çalışma grubumuzda başlangıca göre çalışma sonunda ADMA düzeyinde anlamlı derecede azalma görüldü (başlangıca göre ortalama fark $0,63\pm0,53$ $\mu\text{mol/L}$, yüzde $68,47\pm22$ azaldı) ($p<0,001$) (Tablo 4-5).

Çalışma sonunda NGT döneminde bulunanlardaki azalma, çalışma sonunda ileri derecede karbonhidrat metabolizması bozukluğu gelişen (Diyabet + KGB) grubuna göre daha fazladır. Benzer şekilde kontrol vizitlerine daha çok katılan aktif grupta da ADMA'daki azalma oranı vizitlere daha az katılan kontrol grubundan daha fazla oldu. Ancak azalma oranları istatistiksel farklılık sınırında bulunmadı.

Tüm grupta başlangıç ADMA düzeyi ile 2.sa KG ($r=-0,27$ $p=0,02$) arasında anlamlı ve negatif korelasyon saptandı. Çalışma sonu ADMA düzeyi ile hiçbir parametre arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4-12).

Diyabet ve KGB gelişenlerde başlangıç ADMA düzeyi ile visfatin ($r=-0,53$ $p=0,02$) düzeyi arasında anlamlı negatif; çalışma sonu ADMA düzeyi ile bel çevresi ($r=0,49$ $p=0,04$), hs-CRP ($r=0,62$ $p=0,01$) ve visfatin ($r=0,49$ $p=0,04$) düzeyleri arasında anlamlı, BKİ ile anlamlılık eğiliminde ($r=0,45$ $p=0,06$) pozitif korelasyon saptandı (Tablo 4-14, 4-15).

Çalışma sonunda NGT durumuna dönenlerde başlangıç ADMA düzeyi ile hiçbir parametre arasında anlamlı korelasyon saptanmadı; çalışma sonu ADMA ile HOMA- IR ($r=0,56$ $p=0,04$) arasında anlamlı, hs-CRP ile anlamlılık eğiliminde ($r=0,48$ $p=0,09$) pozitif korelasyon saptandı (Tablo 4-16, 4-17).

Çalışmamızda ADMA'nın değişim yüzdesi ile kilo değişim yüzdesi arasında pozitif korelasyon ($r=0,344$ $p=0,001$) saptandı, HOMA-IR değişim yüzdesi ile pozitif

bir eğilim ($r=0,222$ $p=0,09$) görüldü. ADMA'nın yüzde değişiminin HOMA-IR'deki yüzde değişime göre düzeltilmiş parsiyel korelasyonu alındığında en çok kilodaki yüzde değişiminin ADMA değişimine etkisi olduğu görüldü ($p=0,001$).

McLaughlin ve ark'nın çalışmasında İD olan ve olmayan (insulin direnci hiperinsülinemik öglisemik klemp testi ile belirlenmiştir) 20 obez kadında diyet ve egzersiz ile kilo vermenin ADMA düzeyine etkisi araştırılmıştır. Bazal ADMA konsantrasyonları İD olanlarda, olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (İD olanlarda $1,69\pm0,44$ $\mu\text{mol/L}$ iken İD olmayanlarda $1,18\pm0,45$ $\mu\text{mol/L}$ $p=0,02$). Gruplar arasında kilo kaybı açısından anlamlı fark saptanmamasına rağmen İD olan grupta kilo kaybı ile ilişkili olarak ADMA konsantrasyonunda anlamlı azalma olmuştur ($1,20\pm0,22$ $\mu\text{mol/L}$ 'ye gerilemiştir, $p<0,001$), İD olmayan grupta ADMA konsantrasyonlarında değişiklik olmamıştır (154).

Stühlinger ve ark diyabeti olmayan fakat İD olan normotansif ve hipertansif kişilere 12 hafta süre ile roziglitazon vermişlerdir. Çalışma başında tüm İD olan katılımcılarda ADMA konsantrasyonu İD olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır. Çalışma sonunda İD olanlarda ortalama ADMA düzeyleri $1,50$ $\mu\text{mol/L}$ 'den $1,05$ $\mu\text{mol/L}$ 'ye gerilemiştir. HOMA-IR ile ADMA arasında pozitif anlamlı korelasyon saptamışlardır ($p=0,001$). İD olmayanlarda ADMA konsantrasyonlarında anlamlı değişiklik olmamıştır (149).

Eid ve ark 70 yaş üstü, hiperkolesterolemisi, diyabeti ve hipertansiyonu olan kişilerde ADMA'nın metabolik parametrelerden kilo ve HOMA-IR ile pozitif korele olduğunu saptamışlardır. ADMA değişimi ile en çok kilo arasında korelasyon saptanmıştır (189).

Çalışmamızda da yukarıdaki üç çalışmaya benzer olarak kilo ve İD ile ADMA arasında korelasyon görülmüş, ayrıca son çalışmaya uyumlu olarak ADMA'nın en çok kilodaki değişim ile korele olduğu saptanmıştır. Bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda başlangıç ADMA düzeyi ile 2.sa KG arasında anlamlı ve negatif bir korelasyon olduğu görülmüştür.

Çalışma grubumuzda başlangıca göre çalışma sonunda visfatin düzeyinde anlamlı derecede artış görüldü (ortalama fark $12,52\pm8,37$ ng/ml, yüzde 121 ± 50 arttı) ($p<0,001$) (Tablo 4-5).

Çalışma sonunda NGT döneminde bulunanlardaki artış, çalışma sonunda ileri derecede karbonhidrat metabolizması bozukluğu gelişen (Diyabet + KGB) grubuna göre

daha fazladır. Benzer şekilde kontrol vizitlerine daha çok katılan aktif grupta da visfatindeki artış oranı vizitlere daha az katılan kontrol grubundan daha fazla oldu. Ancak artış oranları istatistiksel farklılık sınırında bulunmadı.

Başlangıç visfatin düzeyi ile başlangıç hs-CRP ($r=0,24$ $p=0,04$) düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Çalışma sonu visfatin düzeyi ile çalışma sonu BKİ ($r=0,26$ $p=0,03$), bel çevresi ($r=0,33$ $p=0,001$) arasında anlamlı; kilo ile anlamlılık eğiliminde ($r=0,22$ $p=0,07$) pozitif korelasyon saptandı.

Dişabet ve KGB gelişenlerde başlangıç visfatin düzeyi ile ADMA düzeyi ($r=-0,53$ $p=0,02$) arasında anlamlı, negatif korelasyon; çalışma sonu visfatin düzeyi ile kilo ($r=0,50$ $p=0,02$), BKİ ($r=0,59$ $p=0,001$), bel çevresi ($r=0,63$ $p=0,001$) ve ADMA ($r=0,49$ $p=0,04$) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Tablo 4-14, 4-15).

NGT durumuna dönenlerde başlangıç visfatin düzeyi ile kilo ($r=0,56$ $p=0,03$), BKİ ($r=0,61$ $p=0,01$) ve bel çevresi ($r=0,60$ $p=0,02$) arasında anlamlı; AKG ile sınırda anlamlı ($r=0,45$ $p=0,05$) ve pozitif korelasyon; çalışma sonu visfatin düzeyi ile BKİ arasında ($r=0,56$ $p=0,04$) anlamlı ve pozitif korelasyon saptandı (Tablo 4-16, 4-17).

Çalışmamızın korelasyon analizlerinde visfatinin çalışma sonu düzeyi ile çalışma sonu BKİ ve bel çevresi düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptandı. Lineer regresyon analizlerinde BKİ ayıklandı, visfatindeki artışın çalışma sonu bel çevresi ile anlamlı şekilde korele olduğu saptandı ($p=0,001$).

Literatürde medikal ve cerrahi yaklaşımlar ile İD'yi azaltmaya yönelik çalışmalarda visfatinin azaldığını gösteren birkaç çalışma olmakla birlikte (185,187) çalışma sonuçlarımızı destekler nitelikte, visfatinin arttığını gösteren çalışmalar çoğunluktadır. Ancak bu veriler çoğunlukla kesitsel ya da kısa süreli girişimsel çalışmalara dayanmaktadır.

Botella ve ark'ın morbid obezlerde gastroplastik cerrahi sonrası kilo verme ile visfatin düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada çalışma grubu başlangıç kilosunun $30,3\pm 6,1$ 'ini kaybetmiş, buna karşılık visfatin düzeyinde $10\pm 6,8$ ng/ml artış olmuştur. Çoklu regresyon analizlerinde visfatindeki yüzde artışın kilo kaybı, daha önceki dişabet varlığı ve bel çevresindeki değişime bağlı olduğunu saptamışlardır. Visfatin değişiminin en çok bel çevresindeki değişimden etkilendiği görülmüştür. Visfatinin adiposit farklılaşması ve replikasyonuna yol açarak lokal obezitede etkili olduğunu, kilo verme ile serumda artan visfatin düzeylerinin kilo verme sırasında

nekroza uğrayan adipositlerde bulunan visfatinin dolaşıma salınması ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. (188).

Krzyzanowska ve ark çalışmasında, gastroplastik cerrahi sonrası katılımcılarda %26 kilo kaybı olmuş, visfatin düzeylerinde 15 ng/ml artış saptanmıştır. En çok HOMA-IR'deki azalmanın visfatindeki artışa etki ettiğini saptamışlardır. Bu ilişkiyi İD durumunda visfatinin, insülin reseptörlerine afinitesinin daha fazla olması ve İD azalması ile bu visfatinlerin dolaşıma geçmesi ile açıklamışlardır (187).

Takebayashi tarafından yapılan çalışmada 12 haftalık pioglitazon tedavisinin diyabetik çalışma grubunda visfatin düzeylerini etkilemediği görülmüş fakat kadın katılımcılarda visfatin düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır (kadın 0,5 ng/ml ($p=0,03$, erkek 0,4 ng/ml $p=0,90$). Kadınlarda visfatin ve AKG değişimi arasında korelasyon saptanmıştır. Pioglitazon tedavisinin kadınlarda visfatin düzeylerini anlamlı derecede artış sağlaması fakat erkeklerde visfatin düzeylerinde değişikliğe neden olmaması pioglitazonun daha önceden belirtilmiş olan kadınlarda glisemik kontrolü sağlamada daha etkili olması ile ilişkilendirilmiştir. Pioglitazonun visfatin, glukoz ve lipid düzeyleri üzerinde cinsiyete bağlı etkileri olabileceği hipotezi öne sürülmüştür (184).

Çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olarak visfatin ile kilo, bel çevresi arasında anlamlı korelasyon saptandı. Visfatin ile AKG arasındaki korelasyonun pioglitazon ile yapılmış olan çalışmaya benzer olarak katılımcıların %97'sinin kadın olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Çalışma grubumuzda ≥ 5 kilo kaybı hedefine %34,3 (23 kişi), beslenme hedeflerine %20,7 (20 kişi) ve egzersiz hedefine %59,7 (40 kişi) oranında ulaşılmıştır. Aktif grupta ≥ 5 kilo kaybı hedefine kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha fazla ulaşılmıştır ($p=0,02$). Beslenme (aktif %21,7 kontrol %19,4) ve egzersiz (aktif %63,3 kontrol %50,0) hedefleri açısından iki grup arasında anlamlı fark olmamakla birlikte aktif grupta başarı yüzdeleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksektir (Tablo 4-18).

Finlandiya DPS'de çalışma grubunda ≥ 5 kilo kaybı hedefine %43, kontrol grubunda %13; diyet (artmış lif alımı) hedefine çalışma grubunda %25, kontrol grubunda %12 ve egzersiz hedefine çalışma grubunda %86, kontrol grubunda %71 ulaşılmıştır. Tüm bu parametrelerde çalışma grubunda hedeflere ulaşma oranının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür (140).

Diyabeti Önleme Programı'nda $\geq$ %7 kilo kaybı hedefine çalışma grubunda %50, kontrol grubunda %6; beslenme hedefine çalışma grubunda %34, kontrol grubunda %12; egzersiz hedefine çalışma grubunda %74, kontrol grubunda %14 oranında ulaşılmıştır. Tüm bu parametrelerde çalışma grubunda hedeflere ulaşma oranının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür (141).

Çalışmamızda aktif grupta 5 (%10,2), kontrol grubunda 1 (%5,6) olmak üzere tüm çalışma grubunda 6 kişide (%9) diyabet gelişmiştir (Şekil 4-7). Aktif ve kontrol grupları arasında diyabet gelişim oranı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu kişilerin 4'ü KGB grubundan, 2'si BGT grubundandır. Diyabet gelişen vakaların hepsi başlangıçtan titbaren obezdir. Diyabet gelişenlerde çalışma sonu BKİ ortalaması $40,17 \pm 6,18 \text{ kg/m}^2$ iken diyabet gelişmeyenlerde BKİ ortalaması $30,47 \pm 4,82 \text{ kg/m}^2$ olarak saptanmıştır ($p=0,001$). Öte yandan diyabet gelişenlerde çalışma sonu HOMA-IR ortalaması $2,35 \pm 0,53$ iken gelişmeyenlerde $1,63 \pm 0,61$ bulunmuştur ($p=0,01$) (Tablo 4-10).

Diyabet gelişimini öngören faktörleri raştırmak için geriye doğru adimsal çoklu lojistik regresyon analizi yapıldığında HOMA-IR ayıklanmıştır. İkinci adımda çalışma sonu BKİ düzeyinin diyabet gelişimi açısından anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,004$ OR=1,38 %95 GA 1,11-1,72). Bu analize göre BKİ'deki her 1 kg/m^2 'lik artış diyabet gelişme riskini %38 artırmaktadır.

Finlandiya DPS'de ikinci yılda çalışma grubunda diyabet insidansı %6 iken kontrol grubunda %14 saptanmıştır. Dört yılın sonunda çalışma grubunda diyabet gelişme insidansı %11, kontrol grubunda %23 saptanmıştır. Regresyon analizinde çalışma grubunda kontrol grubuna göre diyabet insidansı %58 daha düşük saptanmıştır ($p<0,001$) (140).

Diyabeti Önleme Programı çalışmasında 2,8 yılın sonunda diyabet insidansı yaşam tarzı grubunda %4,8 iken kontrol grubunda %11 saptanmıştır. Yaşam tarzı değişimi grubunda diyabet insidansı kontrol grubuna göre %58 daha az saptanmıştır (141).

Da Qing çalışmasında 6 yılın sonunda diyabet insidansı diyet ve egzersiz grubunda %7,9, kontrol grubunda %14,1 saptanmıştır ($p < 0,05$). Diyabet riskinde diyet+egzersiz grubunda kontrol grubuna göre %42 rölatif azalma saptanmıştır (137).

Bizim çalışmamızda gerek çalışma verilerinin 2 yıl ile sınırlı olması gerekse katılımcı sayısının az olması nedeniyle yaşam tarzı değişimi ile diyabet riskinde azalma

gösterilememiştir. Ancak çalışma sonucunda KGB (%20) ve BGT (%71,3) oranlarında anlamlı azalma olması ve NGT durumuna dönenlerde (%21) anlamlı artış olması yaşam tarzı değişiminin karbonhidrat metabolizmasını iyileştirdiğini göstermektedir.

Yukarıda da işaret edildiği gibi, katılımcı sayısının az olması çalışmamızın zayıf yanlarından biri olarak kabul edilebilir. Çalışmamızdaki diğer bir sınırlılık ise etik nedenlerden dolayı çalışma başlangıcında diyabet riski olan bireyleri aktif ve kontrol grubu olarak ayırmayıp her iki gruba temel eğitimlerini vermemiz ve düzenli kontrole gelmeyenleri kontrol grubu olarak nitelendirmemizdi. Eğer kontrol grubuna hiç eğitim verilmemiş olsaydı iki grubun fizik muayene, laboratuvar bulguları ve beslenme alışkanlıkları arasında çok daha büyük farklar olabilirdi.

Sonuç olarak, tip 2 diyabetin önlenmesinde düşük yağlı ve yüksek lifli beslenmenin egzersiz ile birlikte önemini araştırdığımız çalışmamızda, başlangıçta prediyabetik süreçte bulunan kişilerin NGT durumuna dönebildiği veya sürecin daha hafif evrelerine gerilediği gözlenmiştir. Ayrıca aktif ve kontrol grupları arasındaki farkın az olması, süresi kısa da olsa diyabetten korunma yönünde bir eğitim alınmasının bireyler üzerinde olumlu değişiklikler yapabildiğini göstermektedir.

Tüm katılımcılarda çalışmanın sonunda kilo ve bel çevresinin anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. ADMA ve hs-CRP düzeylerinin kilo ile, visfatin düzeylerinin de bel çevresi ile korelasyon gösterdiği ortaya konulmuştur. Bu durum yaşam tarzı değişikliği ile prediyabetik sürece paralel olarak proinflamatuvar sürecin de kısmen olumlu yönde değiştiğini düşündürmektedir. Halen devam eden çalışmamızın bundan sonraki verileri konuya daha fazla ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization, Definition And Diagnosis Of Diabetes Mellitus And Intermediate Hyperglycemia, Report of a WHO/IDF Consultation (internette), Geneva 2006
2. Satman İ, Çakmakçı C. Tip 2 Diyabetin Önlenmesinde Yüksek Lifli ve Düşük Yağlı Beslenmenin Önemi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları AD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul 2009
3. Rainer H. Boger. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. 2003 European Society of Cardiology. 26 June 2003
4. Dogru T, Sonmez A, Tasci I, Bozoglu E, Yilmaz MI, Genc H, Erdem G, Gok M, Bingol N, Kilic S, Ozgnurtas T, Bingol S. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Research and Clinical Practice* 76 (2007) 24–29
5. Li L., Li G. Yang Q., Tang Y., Yang M., Li K.. Changes and Relations of Circulating Visfatin, Apelin, and Resistin Levels in Normal, Impaired Glucose Tolerance, and Type 2 Diabetic Subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 544–548
6. Satman İ, Yılmaz MT, Şengül A, Salman S, Salman F, Uygur S ve ark. Population-based study of diabetes risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* [serial online] 2002, **25**(9).1551-56. Erişim 06.01.2009, <http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/25/9/1551>.
7. Williams G, Pickup JC. Diyabet El Kitabı. Blackwell Publishing. 2004
8. Opara E. Nutrition and Diabetes. Pathophysiology and Management. Taylor and Francis Group. 2006
9. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*.2004;27:1047–53.
10. World Health Organization. Fact sheet number 311. Accessed at www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html, April 22, 2009.
11. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Joslin's Diabetes Mellitus. Lippincott Williams and Wilkins. Fourteenth Edition, 2005
12. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 2008;31(1):S12–S54.
13. American Diabetes Association, Economic costs of diabetes in the U.S. in 2002. *Diabetes Care*, 2003; 26(2):917–932.

14. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. In 2007. *Diabetes Care*,2008;31(3):596-615.
15. Dogru T, Sonmez A, Tasci I, Bozoglu E, Yilmaz MI, Genc H, Erdem G, Gok M, Bingol N, Kilic S, Ozgnurtas T, Bingol S. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Research and Clinical Practice*,2007;76 (1) 24–29.
16. Li L., Li G. Yang Q., Tang Y., Yang M., Li K.. Changes and Relations of Circulating Visfatin, Apelin, and Resistin Levels in Normal, Impaired Glucose Tolerance, and Type 2 Diabetic Subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*,2006; 114(2): 544–548
17. Satman İ, Yılmaz MT, Şengül A, Salman S, Salman F, Uygur S ve ark. Population-based study of diabetes risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* [serial online] 2002, **25**(9).1551-56.
18. Williams G, Pickup JC. *Diyabet El Kitabı*. Blackwell Publishing. 2004
19. Opara E. *Nutrition and Diabetes. Pathophysiology and Management*. Taylor and Francis Group. 2006
20. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*.2004;27:1047–53.
21. World Health Organization. Fact sheet number 311. Accessed at www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html, April 22, 2009.
22. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Joslin's Diabetes Mellitus*. Lippincott Williams and Wilkins. Fourteenth Edition, 2005
23. Scheen AJ, Lefebvre PJ. Insulin action in man. *Diabetes Metab*.1996;22:105–10.
24. Aronoff SL. Glucose metabolism and regulation: beyond insulin and glucagon. *Diabetes Spectrum*. 2004;17:183–9.
25. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. 2004;88:787–835
26. U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes*. 1995;44:1249–58.
27. Department of Health. Pre-diabetes.
28. Leahy JL. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res*.2005;36:197–209.
29. Gerich JE. Is insulin resistance the principal cause of type 2 diabetes? *Diabetes Obes Metab*. 1999;1:257–63
30. TEMD Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem klavuzu. Yenilenmiş 4. Baskı. Ekim 2009. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

31. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes*. 1998;47:1643–9.
32. Virally M, Blickle JF, Girard J, et al. type 2 diabetes mellitus: epidemiology, pathophysiology, unmet needs and therapeutical perspectives. *Diabetes Metab*. 2007;33:231–44.
33. Campbell RK. Fate of the beta-cell in the pathophysiology of type 2 diabetes. *J Am Pharm Assoc*. 2009;49(suppl 1):S10–5.
34. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160-3167
35. Balkau B, Hillier T, Vierron E, D’Hour A, Lépinay P, Royer B, Born C. Comment to: Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B et al. *Diabetologia* 2004; 47:1396-1402. Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. *Diabetologia* 2005; 48: 801–802.
36. American Diabetes Association. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes (Diabetes Care 20:1183–1197, 1997, and Diabetes Care 26:3160–3167
37. American Diabetes Association, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care* [serial online] 2008, 31:S55-S60. Erişim 06.01.2009, http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/31/Supplement_1/S55
38. P. Narendran, E. Estella, S. Furlanos. Immunology of type 1 diabetes. *Q J Med* [serial online] 2005, 98:547–556. Erişim 08.01.2009, <http://qjmed.oxfordjournals.org/cgi/content/full/98/8/547>
39. DIAMOND Project Group, Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* [serial online] 2006, 23(8):857-66. Erişim 08.01.2009, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16911623>
40. Devendra D, Liu E, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: recent developments. *BMJ* [serial online] 2004, 328(7442):750-4. Erişim 08.01.2009
41. Hogan A, Pileggi A, Ricordi C. Transplantation: current developments and future directions; the future of clinical islet transplantation as a cure for diabetes. *Front Biosci* [serial online] 2008, 13:1192-205. Erişim 08.01.2009.
42. Rodbard HW. Diabetes Screening, Diagnosis, and Therapy in Pediatric Patients With Type 2 Diabetes. *Medscape J Med* [serial online] 2008, 10(8):184. Erişim 10.01.2009
43. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus *J Clin Invest* [serial online] 2005, 115(3):485-91. Erişim 10.01.2009
44. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* [serial online] 2004, 27:S88-90. Erişim 10.01.2009

45. Fisman EZ, Motro M, tenenbaum A. Non-insulin antidiabetic therapy in cardiac patients: current problems and future prospects. *Adv Cardiol.*2008;45:154–70.
46. Cowie CC, Rust KF, Ford ES, Eberhardt MS, Byrd-Holt DD, Li C, Williams DE ve ark . Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006. *Diabetes Care.* [serial online] 2009, 32(2):287-94. Erişim 01.06.2009. <http://care.diabetesjournals.org/content/32/2/287>.
47. Bloomgarden ZT. Approaches to Treatment of Pre-Diabetes and Obesity and Promising New Approaches to Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* [serial online] 2008, 31:1461-1466. Erişim 10.01.2009, <http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/31/7/1461>
48. DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European Cohorts. *Diabetes Care* 2003; 26: 61–69.
49. DECODA Study Group. Age- and sex-specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 11 Asian Cohorts. *Diabetes Care* 2003; 26:1770–1780.
50. Haffner SM, Lehto S, Ronnema t, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339:229–34.
51. Soderberg S, Zimmet P, Tuomilehto J, De courten M, Dowse GK, Chitson P, Stenlund H, Gareeboo H, Alberti KG, Shaw J. High incidence of type 2 diabetes and increasing conversion rates from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in Mauritius. *Journal of Internal Medicine* 2004; 256: 37–47.
52. McMaster university Evidence Based Practice Center. Diagnosis, prognosis and treatment of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. Evidence Report 128. www.ahrq.gov.
53. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D ve ark. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract.* [serial online] 2007, 78(3):305-12. Erişim 13.05.2009.
54. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry R.R, Pratley R ve ark. Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance: Implications for Care, *Diabetes Care* [serial online] 2007, 30:753–759. Erişim 10.01.2009, <http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/30/3/753>
55. Field AE, Coakley EH, Must A, et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med.* 2001;161:1581–6.
56. Diabetes Atlas. Accessed at www.eatlas.idf.org, April 30, 2009.
57. Hart CL, Hole DJ, Lawlor DA, vey Smith G. How many cases of type 2 diabetes mellitus are due to being overweight in middle age? Evidence from the Midspan

- prospective cohort studies using mention of diabetes mellitus on hospital discharge or death records. *Diabet Med.* 2007;24:73–80.
58. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in white individuals: the Bruneck study. *Diabetes.* 2004;53:1782–9.
 59. Ford ES, Williamson DF, Liu S. Weight change and diabetes incidence: findings from a national cohort of US adults. *Am J Epidemiol.* 1997;146:214–22.
 60. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet, 2007. Accessed at www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2007.pdf, July 1, 2009.
 61. American Diabetes Association. Complications of diabetes in the United States. Accessed at www.diabetes.org/diabetes-statistics/complications.jsp, April 23, 2009
 62. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA.* 2002;287:2570–81.
 63. American Diabetes Association. total prevalence of diabetes & pre-diabetes. Accessed at www.diabetes.org/diabetes-statistics/prevalence.jsp, April 22, 2009.
 64. Schramm tK, Gislason GH, Kober L, et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation.* 2008;117:1945–54.
 65. Booth GL, Kapral MK, Fung K, tu Jv. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet.* 2006;368:29–36.
 66. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension.* 2001;37:1053–9.
 67. Gress tW, Nieto FJ, Shahar E, et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med.* 2000;342:905–12.
 68. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837–53.
 69. Ford ES, Li C, Little RR, Mokdad AH. trends in A1C concentrations among U.S. adults with diagnosed diabetes from 1999 to 2004. *DiabetesCare.* 2008;31:102–4.
 70. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321:405–12.
 71. Brown JB, Nichols GA, Perry A. the burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:1535–40.

72. Campbell RK, White JR Jr. More choices than ever before: emerging therapies for type 2 diabetes. *Diabetes Educ.* 2008;34:518–34.
73. AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 2007;13(suppl 1):1–68.
74. National Committee for Quality Assurance. State of health care report, 2007. Accessed at www.ncqa.org/Portals/0/Publications/Resource%20Library/SOHC/SOHC_07.pdf, April 23, 2009.
75. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006;355:2427–43.
76. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, Gunderson EP, Herman WH, Hoffman LD, Inturrisi M, Jovanovic LB, Kjos SI, Knopp RH, Montoro MN, Ogata ES, Paramsothy P, Reader DM, Rosenn BM, Thomas AM, Kirkman MS: Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 31:1060–1079, 2008
77. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zoupas C: Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 30 (Suppl. 2):S251–S260, 2007
78. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 329:977–986, 1993
79. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:193–203.
80. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. the Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333:541–9.
81. Choy CK, Rodgers JE, Nappi JM, Haines St. type 2 diabetes mellitus and heart failure. *Pharmacotherapy.* 2008;28:170–92.
82. Bolen S, Feldman L, vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2007;147:386–99.
83. Misbin RI, Green L, Stadel Bv, et al. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med.* 1998;338:265–6.

84. Glucophage [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb; 2008.
85. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA*. 2002;287:360–72.
86. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the StOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003;290:486–94.
87. Johnston PS, Coniff RF, Hoogwerf BJ, et al. Effects of the carbohydrase inhibitor miglitol in sulfonylurea-treated NIDDM patients. *Diabetes Care*. 1994;17:20–9.
88. Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, et al. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose response study. the Pioglitazone 001 Study Group. *Diabetes Care*. 2000;23:1605–11.
89. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457–71.
90. Marbury t, Huang WC, Strange P, Lebovitz H. Repaglinide versus glyburide: a one-year comparison trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;43:155
91. Hermansen K, Davies M, Derezinski t, et al. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1269–74.
92. Williams B. the obese hypertensive: the weight of evidence against beta-blockers. *Circulation*. 2007;115:1973–4.
93. Siegel D, Swislocki AL. Effects of antihypertensives on glucose metabolism. *Metab Syndr Relat Disord*. 2007;5:211–9.
94. Drucker DJ. the biology of incretin hormones. *Cell Metab*. 2006;3:153
95. Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J, et al. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Care*. 2004;27:1335–42.
96. Drucker DJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action. *Diabetes Care*. 2007;30:1335–43.
97. Neumiller J. Differential chemistry (structure), mechanism of action, and pharmacology of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *J Am Pharm Assoc*. 2009;49(suppl 1):S16–29.
98. White J. Efficacy and safety of incretin-based therapies: clinical trial data. *J Am Pharm Assoc*. 2009;49(suppl 1):S30–40.

99. Blonde L, Klein EJ, Han J, et al. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8:436–47.
100. Vilsboll t, Zdravkovic M, Le thi t, et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:1608
101. Aschner P, Kipnes MS, Luncford JK, et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:2632–7.
102. Mistry GC, Maes AL, Lasseter KC, et al. Effect of sitagliptin, a dipeptidylpeptidase-4 inhibitor, on blood pressure in nondiabetic patients with mild to moderate hypertension. *J Clin Pharmacol.* 2008;48:592–8.
103. Cowie CC, Rust KF, Ford ES, et al. Full accounting of diabetes and prediabetes in the U.S. population in 1988–1994 and 2005–2006. *Diabetes Care.* 2009;32:287–94.
104. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implication of the diabetes epidemic. *Nature* [serial online] 2001, 414:782–787. Erişim 10.01.2009, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11742409>.
105. Powers AC. Diabetes Mellitus İçinde Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL editrler. Harrison İ Katılımcılıkları Prensipleri. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004, s 2109-2137.
106. IDF, International Diabetes Federation, Diabetes Atlas Executive Summary Second Edition. World Diabetes Foundation (internette) 2003, Erişim 08.01.2009, <http://www.eatlas.idf.org/webdata/docs/Atlas%202003-Summary.pdf>.
107. Morgan CL, Currie CJ, Peters JR, Relationship between diabetes and mortality: a population study using record linkage. *Diabetes Care* [serial online] 2000, 23:1103–1107. Erişim 10.01.2009, <http://care.diabetesjournals.org/cgi/reprint/23/8/1103>.
108. Wild S, Roglic G, Green A. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* [serial online] 2004, 27:1047-1053. Erişim 06.01.2009, <http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/27/5/1047>.
109. Powers AC. Diabetes Mellitus İçinde Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL editrler. Harrison İ Katılımcılıkları Prensipleri. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004, s 2109-2137.
110. Sisson E, Kuhn C. Pharmacist roles in the management of patients with type 2 diabetes. *J Am Pharm Assoc.* 2009;49(suppl 1):S41–5.

111. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* [serial online] 1998, 21:1414–31. Erişim 08.01.2009, <http://care.diabetesjournals.org/cgi/reprint/21/9/1414>.
112. Onat A, Hergenç G, Uyarel H, Can G, Ozhan H. Prevalence, incidence, predictors and outcome of type 2 diabetes in Turkey. *Anadolu Kardiyol Derg* [serial online] 2006, 6(4):314-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=17162275>.
113. Ogden CL, Carroll MD, McDowell MA, Flegal KM. Obesity among adults in the United States—no statistically significant change since 2003–2004. *NCHS Data Brief*. 2007;1–8.
114. Ogden CL, Carroll MD, Flegal KM. High body mass index for age among US children and adolescents, 2003–2006. *JAMA*. 2008;299:2401–5.
115. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics—2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2007;115:e69–171.
116. Ong KL, Cheung BM, Man yB, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004. *Hypertension*. 2007;49:69–75.
117. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care*. 2003; 26: 917-932
118. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of overweight and obesity among adults with diagnosed diabetes—United States, 1988–1994 and 1999–2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53:1066–8.
119. Narayan KM, Boyle JP, thompson tJ, et al. Effect of BMI on lifetime risk for diabetes in the U.S. *Diabetes Care*. 2007;30:1562–6.
120. Resnick HE, valsania P, Halter JB, Lin X. Relation of weight gain and weight loss on subsequent diabetes risk in overweight adults. *J Epidemiol Community Health*. 2000;54:596–602.
121. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* [serial online] 2005, 366(9492):1197-209. Erişim 10.01.2009, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16198769>.
122. Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* [serial online] 2004, 89(6):2583-9. Erişim 10.01.2009
123. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults: Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. *Am J Clin Nutr* [serial online] 1998, 68(4): 899–917. Erişim 10.01.2009, <http://www.ajcn.org/cgi/reprint/68/4/899>.

124. Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, Camacho-Hubner C, Chiarelli F, Eliakim A ve ark. Obesity Consensus Working Group. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* [serial online] 2005, 90(3):1871-87.
125. Hainer V, Toplak H, Mitrakou A. Treatment modalities of obesity: what fits whom? *Diabetes Care* [serial online] 2008, 31:S269-77. Erişim 10.01.2009, http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/31/Supplement_2/S269.
126. Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML Health economics of weight management: evidence and cost. *Asia Pac J Clin Nutr* [serial online] 2007, 16:329-38. Erişim 10.01.2009, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17392129>.
127. Thompson D, Brown JB, Nichols GA, Elmer PJ, Oster G. Body mass index and future healthcare costs: a retrospective cohort study. *Obes Res* 2001, 9:210-8. Erişim 10.01.2009, <http://www.nature.com/oby/journal/v9/n3/full/oby200123a.html>.
128. Hatemi H, Yumuk VD, Turan N, Arik N. Prevalence of overweight and obesity in Turkey. *Metab Syndr Relat Disord* [serial online] 2003, 1(4):285-90. Erişim 10.01.2009, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18370653>
129. Sansoy V, Onat A. Türk Erişkinlerde Obezite, Abdominal Obezite, Belirleyicileri ve Sonuçları. İçinde Onat A, editör. *TEKHARF Türk Halkının Kalp Sağlığı Gizemine Çözüm, Evrensel Tıbbı Katkı*. İstanbul: Yelken Basım (internette); 2007. s 92-103. Erişim 10.01.2009, <http://tekharf.org/images/bolum8.pdf>.
130. Oğuz A, Temizhan A, Abaci A, Kozan O, Erol C, Ongen Z ve ark. Obesity and abdominal obesity; an alarming challenge for cardio-metabolic risk in Turkish adults. *Anadolu Kardiyol Derg* [serial online] 2008, 8(6):401-6. Erişim 10.01.2009, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19103534>
131. Rao G. Insulin resistance syndrome. *Am Fam Physician* [serial online] 2001, 63(6):1159-63, 1165-6.
132. Sesti G. Pathophysiology of insulin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [serial online] 2006, 20(4):665-79.
133. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest* [serial online] 2008, 118(9):2992-3002. Erişim 10.01.2009, <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=18769626>.
134. 158. Kashyap SR, Defronzo RA. The insulin resistance syndrome: physiological considerations. *Diab Vasc Dis Res* [serial online] 2007, 4(1):13-9. Erişim 10.01.2009, http://www.dvdres.com/pdf/2660/Vol4_Num1_March_2007_p13-19.pdf?sid=f39fc9810b6747a1.

135. Szoke E, Shrayyef MZ, Messing S, Woerle HJ, van Haeften TW, Meyer C ve ark. Effect of aging on glucose homeostasis: accelerated deterioration of beta-cell function in individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* [serial online] 2008, 31(3):539-43.
136. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [serial online] 2008, 294(1):E15-26. Erişim 10.01.2009, <http://ajpendo.physiology.org/cgi/content/full/294/1/E15>.
137. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of β -Cell Dysfunction and Insulin Resistance to the Pathogenesis of Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose. *Diabetes Care* [serial online] 2006, 29:1130-1139. Erişim 10.01.2009, <http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/29/5/1130>.
138. Kamp BJ, Wellman NS. Nutrition in Aging. İinde, Mahan LK, Escott-Stump S. *Krause's Food & Nutrition Therapy*. 12th ed. Philadelphia: Saunders; 2008, s 286-308.
139. Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes* [serial online] 2007, 56(11):2655-67. Erişim 11.01.2009, <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/content/full/56/11/2655>.
140. Schuler G. [Primary prevention: physical activity] *Z Kardiol* [serial online] 2004, 93 :II8-15
141. O'Gorman DJ, Krook A. Exercise and the treatment of diabetes and obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* [serial online] 2008, 37(4):887-903. Erişim 11.01.2009, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19026938>.
142. Guthold R, Ono T, Strong KL, Chatterji S, Morabia A. Worldwide variability in physical inactivity a 51-country survey. *Am J Prev Med* [serial online] 2008, 34(6):486-94. Erişim 11.01.2009
143. Katzmarzyk PT, Janssen I. The economic costs associated with physical inactivity and obesity in Canada: an update. *Can J Appl Physiol* [serial online] 2004, 29(1):90-115. Erişim 11.01.2009, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15001807>.
144. Colditz GA. Economic costs of obesity and inactivity. *Med Sci Sports Exerc* [serial online] 1999, 31(11):S663-7. Erişim 11.01.2009
145. Chiasson JL. Prevention of Type 2 diabetes: fact or fiction? Expert Opin Pharmacother [serial online] 2007, 8(18):3147-58. Erişim 11.01.2009, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18035959>
146. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q ve ark. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention

- Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*. [serial online] 2008, 371(9626):1783-9. Erişim 11.05.2009.
147. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX ve ark. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing BGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* [serial online] 1997, 20(4):537-44. Erişim 11.01.2009, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9096977>.
 148. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P ve ark; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* [serial online] 2001, 344(18):1343-50. Erişim 11.01.2009
 149. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA ve ark; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* [serial online] 2002, 346(6):393-403. Erişim 11.01.2009, <http://content.nejm.org/cgi/content/full/346/6/393>.
 150. Codario RA. Tip 2 Diyabet, Pre-Diyabet ve Metabolik Sendrom. Humana Press, 2005
 151. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* [serial online] 2008, 31:S61-78. Erişim 11.01.2009
 152. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A ve ark. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* [serial online] 2002, 25(1):148-98. Erişim 11.01.2009, <http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/25/1/148>.
 153. Dietary Reference Intakes: Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids [web page on the internet] 2002. Erişim 11.01.2009, Institute of Medicine: <http://www.iom.edu/Object.File/Master/4/154/MACRO8pgFINAL.pdf>.
 154. Karsten Sydow, Carl E Mondon ve John P Cooke. Insulin resistance: potential role of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor ADMA *Vasc Med* 2005; 10; S35
 155. Belinda Spoto, Rosa M. Parlongo, Giovanna Parlongo, Edoardo Sgro', Carmine Zoccali. The enzymatic machinery for ADMA synthesis and degradation is fully expressed in human Adipocytes. *JNEPHROL* 2007; 20: 554-559
 156. Konukoglu D, Firtina S, Serin O. The relationship between plasma asymmetrical dimethyl-L-arginine and inflammation and adhesion molecule levels in subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Metabolism Clinical and Experimental* 57 (2008) 110–115
 157. Markus C. Stühlinger, Fahim Abbasi, James W. Chu, Cindy Lamendola, Tracey L. McLaughlin, John P. Cooke, Gerald M. Reaven, Philip S. Tsao. Relationship Between

- Insulin Resistance and an Endogenous Nitric Oxide Synthase Inhibitor. Vol 287 No.1, 20 Mart 2002. JAMA. 2002;287:1420-1426.
158. Rainer H. Boger. Asymmetric Dimethylarginine, an Endogenous Inhibitor of Nitric Oxide Synthase, Explains the “L-Arginine Paradox” and Acts as a Novel Cardiovascular Risk Factor. J. Nutr. 134: 2842S–2847S, 2004
 159. Paiva H, Lehtimäki T, Laakso J, Ruukonen I, Rantalahti V, Wirta O, Pasternack A ve Laaksonen R. Plasma Concentrations of Asymmetric-Dimethyl-Arginine in Type 2 Diabetes Associate With Glycemic Control and Glomerular Filtration Rate But Not With Risk Factors of Vasculopathy. Metabolism, Vol 52, No 3 (Mart), 2003: pp 303-307
 160. Onat A, Hergenç G, Can G, Karabulut A. Serum asymmetric dimethylarginine levels among Turks: association with metabolic syndrome in women and tendency to decrease in smokers Halkımızda serum asimetrik dimetilarginin düzeyleri: Kadında metabolik sendromla ilişki ve sigara içicilerde düşük düzeylere eğilim Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2008;36(1):7-13
 161. Kielstein JT, Philip S. Tsao. From Zanius to ADMA: ADMA – a new “adipocytokine” and its potential role in metabolic syndrome. NEPHROL 2007; 20: 515-517
 162. McLaughlin T, Stuhlinger M, Lamendola C, Abbasi F, Bialek J, Reaven GM ve Tsao PS. Plasma Asymmetric Dimethylarginine Concentrations Are Elevated in Obese Insulin-Resistant Women and Fall with Weight Loss. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 91(5):1896–1900
 163. De Luis DA, Sagrado MG, Aller R, Conde R, Izaola O. Circulating visfatin in obese non-diabetic patients in relation to cardiovascular risk factors, insulin resistance, and adipocytokines: A contradictory piece of the puzzle. Nutrition xx (2009) xxx. Article in press
 164. De Luis DA, Sagrado MG, Aller R, Conde R, Izaola O, Romero E. Effect of a hypocaloric diet on serum visfatin in obese non-diabetic patients. Nutrition 24 (2008) 517–521
 165. De Luis DA, Sagrado MG, Aller R, Conde R, Izaola O, Romero E. Relation of visfatin to cardiovascular risk factors and adipocytokines in patients with impaired fasting glucose. Nutrition Jan 2009, Epub ahead of print
 166. Sommer G, Garten A, Petzold S, Beck-Sickeinger AG, Bluher M, Stumvoll M, Fasshauer M. Clinical Science (2008) 115, 13–23 Visfatin/PBEF/Nampt: structure, regulation and potential function of a novel adipokine.
 167. Yeh ET. CRP as a mediator of disease. Circulation. [serial online] 2004, 109(21):II11-4. Erişim 03.06.2009. http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/109/21_suppl_1/II-11

168. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* [serial online] 2003, 111(12):1805-12. Erişim 04.06.2009
169. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol.* [serial online] 2005, 98(4):1154-62. Erişim 03.06.2009. <http://jap.physiology.org/cgi/content/full/98/4/1154>.
170. Pitsavos C, Tampourlou M, Panagiotakos DB, Skoumas Y, Chrysohoou C, Nomikos T ve ark. Association Between Low-Grade Systemic Inflammation and Type 2 Diabetes Mellitus Among Men and Women from the ATTICA Study. *Rev Diabet Stud.* [serial online] 2007, 4(2):98-104. Erişim 03.06.2009
171. Doi Y, Kiyohara Y, Kubo M, Ninomiya T, Wakugawa Y, Yonemoto K ve ark. Elevated C-reactive protein is a predictor of the development of diabetes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Diabetes Care* [serial online] 2005, 28(10):2497-500. Erişim 19.04.2009
172. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM: C-Reactive Protein, Interleukin 6, and Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA.* [serial online] 2001, 286:327-334. Erişim 19.04.2009, <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/286/3/327>.
173. Rybka J. Prediabetes-2009. *Vnitr Lek.* 2009 Sep;55(9):819-26. Erişim http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19785383?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=1
174. Valensi P, Schwarz P, Hall M, Felton AM, Maldonato A, Mathieu C. Pre-diabetes essential action: a European perspective. *Diabetes & Metabolism.* Aralık 2005. Vol 31(6):606-620
175. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D ve ark. Trials for the Hypertension Prevention Research Group. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med.* [serial online] 2001, 2;134(1):1-11. Erişim 09.05.2009, <http://www.annals.org/cgi/content/full/134/1/1?ijkey=285112cfd89b38b49d7325314395f36b4c1e20a2>.
176. Song Y, Manson JE, Tinker L, Howard BV, Kuller LH, Nathan L ve ark. Insulin sensitivity and insulin secretion determined by homeostasis model assessment and risk of diabetes in a multiethnic cohort of women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Diabetes Care.* [serial online] 2007, 30(7):1747-52. Erişim 25.04.2009

177. Osei K, Rhinesmith S, Gaillard T, Schuster D. Impaired insulin sensitivity, insulin secretion, and glucose effectiveness predict future development of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in pre-diabetic African Americans: implications for primary diabetes prevention. *Diabetes Care*. [serial online] 2004, **27**(6):1439-46. Erişim 25.04.2009, <http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/27/6/1439?ijkey=23bdc3c852a796bb117ec31de33b274a25ab8b21>.
178. Ratner R, Goldberg R, Haffner S, Marcovina S, Orchard T, Fowler S ve ark. Diabetes Prevention Program Research Group. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program. *Diabetes Care*. [serial online] 2005, **28**(4):888-94. Erişim 04.05.2009, <http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/28/4/888>.
179. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. [serial online] 2000, **102**(1):42-7. Erişim 19.04.2009
180. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Liang L, Reaven G, Schaaf P ve ark. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation*. [serial online] 2002, **106**(23):2908-12. Erişim 20.04.2009, <http://www.circ.ahajournals.org/cgi/content/full/106/23/2908>.
181. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, Vidal H, Hainque B. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* [serial online] 2000, **85**(9):3338-42. Erişim 19.04.2009, <http://jcem.endojournals.org/cgi/content/full/85/9/3338>.
182. Herder C, Peltonen M, Koenig W, Sütters K, Lindström J, Martin S ve ark; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Anti-inflammatory effect of lifestyle changes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia*. [serial online] 2009, **52**(3):433-42. Erişim 05.06.2009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19130041?ordinalpos=1&itool=EntrezSyst>

em2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

183. Jae SY, Fernhall B, Heffernan KS, Jeong M, Chun EM, Sung J ve ark. Effects of lifestyle modifications on C-reactive protein: contribution of weight loss and improved aerobic capacity. *Metabolism*. [serial online] 2006, **55**(6):825-31. Erişim 05.06.2009. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16713444?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
184. Oda E, Kawai R. Very low levels of high-sensitivity C-reactive protein are not bimodally distributed but are significantly related to other metabolic risk factors in Japanese. *Intern Med*. [serial online] 2009, **48**(12):953-8. Erişim 05.06.2009. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19525580?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
185. Yuan G, Zhou L, Tang J, Yang Y, Gu W, Li F ve ark. Serum CRP levels are equally elevated in newly diagnosed type 2 diabetes and impaired glucose tolerance and related to adiponectin levels and insulin sensitivity. *Diabetes Res Clin Pract*. [serial online] 2006, **72**(3):244-50. Erişim 05.06.2009. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16377022?ordinalpos=17&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
186. Kadoglou NP, Sailer N, Moutzouoglou A, Kapelouzou A, Tsanikidis H, Vitta I, Karkos C, Karayannacos PE, Gerasimidis T, Liapis CD. Visfatin (NAMPT) and ghrelin as novel markers of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009 epub ahead of print
187. Kadoglou NP, Tsanikidis H, Kapelouzou A, Vrabas I, Vitta I, Karayannacos PE, Liapis CD, Sailer N. Effects of rosiglitazone and metformin treatment on apelin, visfatin and ghrelin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2009, epub ahead of print

188. Pfützner A, Marx N, Walcher D, Löbig M, Seidel D, Forst T. Impact of rosiglitazone on visfatin and adiponectin plasma concentrations in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Clin Lab*. 2008;54(7-8):237-41.
189. Pfützner A, Hanefeld M, Lübken G, Weber MM, Karagiannis E, Köhler C, Hohberg C, Forst T. Visfatin: A putative biomarker for metabolic syndrome is not influenced by pioglitazone or simvastatin treatment in nondiabetic patients at cardiovascular risk-results from the PIOSTAT study. *Horm Metab Res*. 2007 Oct;39(10):764-8.
190. Wang Y, Yu P. Clinical significance and changes of serum visfatin, adiponectin and leptin levels in patients with polycystic ovarian syndrome. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2009 Jan;34(1):72-5.
191. Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, Ranard B, Stepanova M, Bennett C, Fang Y, Elariny H, Goodman Z, Chandhoke V, Younossi ZM. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Mar 1;27(5):412-21. Epub 2007 Dec 10.
192. Takebayashi K, Suetsugu M, Wakabayashi S, Aso Y, Inukai T. Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2007 Apr;56(4):451-8.
193. Haider DG, Schindler K, Schaller G, Prager G, Wolzt M, Ludvik B. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Apr;91(4):1578-81. Epub 2006 Jan 31.
194. Costford SR, Bajpeyi S, Pasarica M, Albarado DC, Thomas SC, Xie H, Church T, Jubrias SA, Conley KE, Smith SR. Skeletal Muscle NAMPT is Induced by Exercise in Humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009 Nov 3. [Epub ahead of print]
195. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Krugluger W, Kopp HP, Schernthaner G. Increase in visfatin after weight loss induced by gastroplastic surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2006 Nov;14(11):1886-9.
196. Botella-Carretero JJ, Ramirez ML, Blasco FA, Peromingo R, San Millan JL, Escobar HF, Morreale E. Increase In Serum Visfatin After Bariatric Surgery in

Morbidly Obese Women is Modulated By Weight Loss, Waist Circumference and Presence of Diabetes Before Surgery. *Obes Surg* 2008, 18:1000-6

197. Eid Hilde, Arnesen H, Hjerkin E, Lyberg T, Seljeftot I. Relationship between obesity, smoking and endogenous nitric oxide synthase inhibitor, asymmetric dimethylarginine. *Metabolism* 53(12):1574-9,2004

FORMLAR

FORM 1: Tip 2 Diyabet Risk Anketi

1. Yaş

0 puan: <45

2 puan: 45-54

3 puan: 55-64

4 puan: >64

2. Beden kütle indeksi (BKİ)

0 puan: <25 kg/m²

1 puan: 25-30 kg/m²

3 puan: >30 kg/m²

3. Bel çevresi

	ERKEK	KADIN
0 puan:	<94 cm	<80 cm
3 puan:	94-102 cm	80-88 cm
4 puan:	>102 cm	>88 cm

4. Ekseri günlerde işte veya boş zamanlarınızda çoğunlukla günde en az 30 dakika egzersiz yapıyor musunuz?

0 puan: Evet

2 puan: Hayır

5. Hangi sıklıkta sebze-meyva tüketiyorsunuz?

0 puan: Her gün

2 puan: Her gün değil

6. Kan basıncı yüksekliği için hiç ilaç kullandınız mı veya sizde yüksek tansiyon bulundu mu?

0 puan: Hayır

2 puan: Evet

7. Hekim veya herhangi bir sağlık personeli tarafından (check-up, katılımcılık veya gebelik sırasında) kan şekerinizin yüksek veya sınırda olduğu söylendi mi?

0 puan: Hayır

5 puan: Evet

8. Aile bireylerinizden herhangi birinde diyabet tanısı konulmuş muydu?

0 puan: Hayır

3 puan: Evet, amca, hala, dayı, teyze, kuzen ya da yeğen (2. derece yakınlar)

5 puan: Evet, biyolojik baba ya da anne, kardeşler, ya da çocuğunuzda (1. derece yakınlarda)

FORM 2: Yazılı Onam

Proje Başlığı: Prediyabetik bireylerde yaşam tarzı değişimi ile klinik diyabetin önlenmesi: inflamatuvar belirteçlerin (CRP,ADMA,visfatin) prediktif düzeyi ve önemi

Katılan merkezler: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi İç Katılımcılıkları Anabilim Dalı Diyabet BD

Proje Genel Ko-ordinatörü: Prof.Dr.İlhan satman

Yardımcı: Dr.Fatma Kural Aydın

Araştırmanın dayanakları ve amacı: Tip 2 diyabet sıklığı, obezite ve yaşam tarzındaki değişim nedeniyle dünyada tüm yaş gruplarında artmaktadır. Öyle ki bu durum, en hızlı artan salgın olarak nitelenmektedir. Katılımcılığın giderek artması ve yüksek maliyeti, tip 2 diyabetin önlenmesini sağlık çalışanlarının ana yükümlülüklerinden biri haline getirmiştir. Maliyet yüksekliği, diyabetin tedavisi, komplikasyonların tedavisi ve yaşam süresinin kısılmasından kaynaklanmaktadır. Çok şükür ki, diyabetin önlenmesi mümkündür. Yaşam tarzı değişimini hedefleyen girişimler hastalığın ortaya çıkışını önemli ölçüde azaltabilir. Tip 2 Diyabetin Yaşam Tarzı Değişikliğiyle Önlenmesinde Yüksek Lifli ve Düşük Yağlı Beslenmenin Önemi projesi İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Diyabet BD polikliniğinde planlanan tek merkezli bir projedir. Projenin amaçları prediyabetik katılımcılarda tip 2 diyabeti primer önleme stratejilerini uygulamak ve takip belirteçlerini belirlemektir.

Çalışmanın uygulanması: “Diyabet Risk Anketi” uygulaması sonucu belirlenecek yüksek riskli kişiler, diyabeti önleme çalışmasına katılmak üzere davet edilecektir. Çalışmaya katılmayı kabul eden kişiler, ayrıntılı fizik muayene ve laboratuvar incelemelerinden geçirildikten sonra bireylere beslenme anketi uygulanacaktır. Bireyler yoğun yaşam tarzı değişimi (sağlıklı ve dengeli beslenme, fiziksel aktivitenin artırılması, kilo verilmesi) için eğitim alacaklar, daha sonra 0.,1.,2.,3.,4.,6.,8. haftalarda ve 3.,4.,5.,6.,9. aylarda periyodik görüşmeler yapılacak ayrıca 0.,3.,6. ve 9. aylarda bireylerin besin tüketimleri, boy/kilo oranı, bel çevresi, kalça çevresi ölçümleri, vücut yağ miktarları ve kan basıncı düzeyleri ölçülecektir. 0., 6. ve 9. aylarda açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri ve açlık insülin düzeyleri ölçülecektir. 0. ve 9. aylarda OGTT uygulanacak ve kan lipid profili düzeylendirilecektir. Bu çalışma kapsamında katılımcılara herhangi bir ilaç uygulanmayacaktır.

Araştırma verileri ve gizliliğinin korunması: Çalışmaya katılacak kişilere ait veriler çalışma merkezlerinde elektronik ortamda saklanacak gereğinde, kimlik bilgileri verilmeden, araştırma amaçlı olarak diğer merkezler tarafından da kullanılabilir.

Çalışmaya katılmanın yararları ve sonuçların katılımcılara bildirilmesi: Finlandiya ve Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan benzer çalışmalara göre yaşam tarzı değişimi ile yeni diyabet gelişimi %58 oranında azaltılabilmektedir. Ayrıca uygulanacak yaşam tarzı değişimi diyabet ile birlikte kalp-damar hastalıklarının önlenmesinde de yardımcı olacaktır.

Çalışma örneklerinin muhafazası ve kullanılması: Çalışmanın sıkıntıları kan örneği verilmesindeki gibidir. Çalışma kapsamında katılımcılardan alınacak kan/idrar/tükürük örnekleri çalışma merkezleri tarafından uygun koşullarda saklanacak, gereğinde diğer merkezlerin kullanımına sunulabilecektir.

Çalışmaya katılmaktan vazgeçme: Çalışmaya katılım, tamamiyle gönüllülük esasına dayanmaktadır, çalışmaya katılan herhangi bir kişi, çalışma sorumlusu Dr.Fatma Kural Aydın'ı bilgilendirmek şartıyla, istediği zaman çalışmadan çıkabilir. Çalışmadan çıkmış olma, kişinin halihazırdaki veya daha sonraki tedavisini ya da sonraki çalışmalara katılma olasılığını etkilemeyecektir.

Çalışmada iletişim kurulacak kişiler: Çalışma ile ilgili ilave bilgiler

Dr.Fatma Kural Aydın

tel.0506 294 03 67

ve

Prof.Dr.İlhan Satman

tel. 0212 414 20 00

alınabilir.

Sayın Dr.Fatma Kural Aydın tarafından İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Endokrinoloji ve Metabolizma BD Diabet Bölümü'nde "Prediyabetik bireylerde yaşam tarzı değişimi ile klinik diyabetin önlenmesi: inflamatuvar belirteçlerin (hs-CRP,ADMA,visfatin) prediktif düzeyi ve önemi" başlıklı projeye katılmaya davet edildim. "Prediyabetik bireylerde yaşam tarzı değişimi ile klinik diyabetin önlenmesi: inflamatuvar belirteçlerin (hs-CRP,ADMA,visfatin) prediktif düzeyi ve önemi" , İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Diyabet Bölümü BD' da tek merkezli bir projedir. Projenin amacı, yüksek riskli kişilerde yaşam tarzı değişimi ile tip 2 diyabet ve komplikasyonlarının önlenmesi, ayrıca ulusal toplum-bazlı ve maliyet-etkin önleme programlarının geliştirilmesidir. Tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte,Dr.Fatma Kural Aydın'ı Türkali m Mısırlıbahçe s Gül Ap 95/2 Beşiktaş İstanbul 0506 294 03 67' den arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. “Prediyabetik bireylerde yaşam tarzı değişimi ile klinik diyabetin önlenmesi: inflamatuvar belirteçlerin (hs-CRP,ADMA,visfatin) prediktif düzeyi ve önemi” projesine katılmayı istiyorum, ayrıca araştırma amacıyla şahsımla ilgili tıbbi bilgilerin toplanması ve saklanması kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-soyadı, İmzası

ETİK KURUL KARARI

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Fatma	Soyadı	Kural Aydın
Doğ.Yeri	İstanbul	Doğ.Tar.	13.04.1980
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	24385864224
Email	kuralfatma@yahoo.com	Tel	0506 2940367

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi	2009
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (İngilizce Bölümü)	2004
Lise	Sakıp Sabancı Lisesi	1998

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	İyi	Çok iyi	-	-

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak düzeylendirin

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Office	İyi