

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARIN
BİRİNCİ DERECE YAKINLARINDA
İNSÜLİN DİRENCİ ve BETA HÜCRE FONKSİYONU
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Bilgehan Yollu

Tez yöneticisi
Doç. Dr. Engin Güney

AYDIN-2006
T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARIN
BİRİNCİ DERECE YAKINLARINDA
İNSÜLİN DİRENCİ ve BETA HÜCRE FONKSİYONU
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Bilgehan Yollu

Tez yöneticisi
Doç. Dr. Engin Güney

AYDIN-2006

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Taşkın Şentürk'e, Prof. Dr. Ali Zahit Bolaman'a, Prof. Dr. Ali Önder Karaoğlu'na, Prof. Dr. Hadi Yaşa'ya, Doç. Dr. Hulki Meltem Sönmez'e, Doç. Dr. Sabri Barutca'ya, Doç. Dr. Harun Akar'a, Doç. Dr. Vahit Yükselen'e, Doç. Dr. Yavuz Yeniçerioğlu'na, Doç. Dr. Gürhan Kadıköylü'ye, Yrd. Doç. Dr. Nezih Meydan'a teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca rotasyon eğitimimde katkılarından dolayı Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Orhan Çildağ'a, Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Tarkan Tekten'e, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Serhan Sakarya'ya, teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında değerli katkı ve önerilerini esirgemeyen Doç. Dr. Engin Güney, Yrd. Doç. Dr. Pınar Okyay ve beraber çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım. Desteklerinden dolayı eşime teşekkür ederim.

Dr. Bilgehan Yollu

Aydın, 2006

İÇİNDEKİLER	Sayfa
İÇİNDEKİLER	1
KISALTMALAR	6
ÖZET	7
ABSTRACT	9
1. GİRİŞ	11
2. GENEL BİLGİLER	11
2.1. Tip 2 Diabetes Mellitus Sınıflandırması	13
2.2. Tip 2 Diyabetin Genetiği	14
2.3. İnsülin Direnci ve Fizyopatolojisi	14
2.3.1. İskelet kasında oluşan insülin direnci	16
2.3.2. Serbest yağ asitleri ve insülin direnci	18
2.3.3. Obezite ve insülin direnci	18
2.3.4. İntramüsküler trigliserid ve insülin direnci	18
2.3.5. Hiperinsülinemi ve insülin direnci	19
2.3.6. İnsülin uyarılma sinyal sistemi	20
2.3.7. İnsülin reseptör fosforilasyonunun durdurulması	20
2.4. Tip 2 Diabetes Mellitus Kliniği	21
2.5. Tip 2 Diabetes Mellitus Tanısı	21
2.6. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri	22
2.6.1. Homeostasis Model Assessment (HOMA)	22
2.7. Tip 2 Diyabetin Önlenmesi	23
2.7.1. Egzersiz	23
2.7.2. Kilo kaybı	24
2.7.3. İlaç Tedavisi	24
3. AMAÇ	26
4. GEREÇ VE YÖNTEMLER	26
5. BULGULAR	29

6. TARTIŞMA	39
7. KAYNAKLAR	45

KISALTMALAR

Tip 2 DM: Tip 2 Diabetes mellitus

NGT: Normal glukoz toleransı

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

VKİ: Vücut kitle indeksi

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein

MODY: Gençlerde görülen erişkin başlangıçlı diyabet

HLA: İnsan lökosit antijeni

ADA: Amerikan Diyabet Cemiyeti

HOMA_{IR}: Homeostasis Model Assessment İnsülin Resistansı

HOMA_β : Homeostasis Model Assessment Beta Hücre Fonksiyonu

ÖZET

Amaç: Tip 2 Diabetes Mellitus gelişmesini önlemek günümüzde giderek önemi artan bir hedeftir. Diyabet gelişimi için bazı riskli gruplar bilinmektedir. Tip 2 DM olan kişilerin birinci derece yakınları bu gruplardan en iyi bilinenidir. Çalışmamızda bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) gelişmeden önceki evrelerde, erken dönemde saptanabilecek glukoz metabolizma bozukluğuna ait faktörlerin araştırılması planlandı. Tip 2 DM gelişme riskinin erken dönemde belirlenmesi ve henüz rutin tetkiklere göre normal glukoz toleransı olarak değerlendirildiği dönemde, riskli hastaların saptanabilmesi için yol gösterecek erken bulguların araştırılması hedeflendi.

Yöntemler: Çalışmaya Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran tip 2 DM tanılı hastaların birinci derece yakını olan 101 kişi çalışma grubu olarak ve birinci derece yakınında diyabet olmayan sağlıklı 97 kişi kontrol grubu olarak alındı. Glukoz metabolizması Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) kriterlerine göre değerlendirildi. İnsülin direnci ve beta hücre fonksiyonları ise Homeostasis Model Assessment (HOMA) yöntemi ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma grubunda normal glukoz toleransı (NGT) saptanan kişiler %69,3, BAG ve/ veya BGT %23,8 ve tip 2 DM %6,9 oranındaydı. Kontrol grubunda NGT saptanan kişiler %63,9, BAG ve/ veya BGT %32 ve tip 2 DM %4,1 oranında idi. NGT, BAG ve /veya BGT, tip 2 DM saptanması açısından çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($\chi^2=2.114$, $p=0,347$). Beta hücre fonksiyonları değerlendirildiğinde çalışma grubunda ortalama $123,03 \pm 78,11$; kontrol grubunda $94,73 \pm 39,98$ olarak bulundu. Çalışma grubunda beta hücre fonksiyonu değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. İnsülin direnci ortalaması çalışma grubunda $3,3 \pm 3,4$, kontrol grubunda $2,3 \pm 1,6$ saptandı. İnsülin direnci çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek değerlendirildi ($t=2.514$, $p=0.013$). Çalışma grubunda %47,5; kontrol grubunda %32 oranında insülin direnci bulundu.

NGT olan kişilerin beta hücre fonksiyonları değerlendirildiğinde, çalışma grubunda HOMA $_{\beta}$ ortalamaları $137 \pm 81,6$; kontrol grubunda $101,5 \pm 44,2$ hesaplandı.

Çalışma grubunda NGT olan kişilerde beta hücre fonksiyonu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış olarak saptandı ($t=3.106$, $p=0.003$). $HOMA_{IR}$ ortalaması çalışma grubunda $2,8\pm2,2$; kontrol grubunda $1,9\pm1,2$ olarak hesaplandı. Çalışma grubunda insülin direnci istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($t=3.027$, $p=0.003$).

Çalışma grubunda BGT saptanan kişilerin $HOMA_{\beta}$ ortalamaları $HOMA_{IR}$ ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($t=3.106$, $p=1,113$). Tip 2 DM tanısı alan kişilerde $HOMA_{\beta}$ ve $HOMA_{IR}$ ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.130$).

Sonuç: Çalışmamızda birinci derece yakınlarında diyabet öyküsü olan ve olmayan kişilerde saptanan BAG ve/ veya BGT ve tip 2 DM oranında anlamlı fark saptanmamıştır. NGT, BGT ve/ veya BAG safhalarında artmış insülin direncine paralel olarak beta hücre fonksiyonlarında artış saptandı. Tip 2 DM saptanan kişilerde ise beta hücre fonksiyonu kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalmıştı. Birinci derece yakınlarında diyabet öyküsü olanlarda aile öyküsü olmayanlara göre insülin direncinin daha yüksek oranda görüldüğü ve bu bulgunun kişilerin normal glukoz toleransına sahip olduğu dönemden itibaren geçerli olduğu saptanmıştır. Birinci derece yakınında tip 2 diyabet öyküsü olması gibi risk taşıyan kişilerin erken dönemde glukoz metabolizma bozukluğunun tanınması için açlık plazma glukoz düzeyleri ve OGTT ile değerlendirmesi yeterli görülmemektedir. Bu kişilerde glukoz metabolizma bozukluğunun erken dönemde saptanması DM gelişme riskini önlemek için gerekli önlemlerin alınmasında yol gösterecektir. NGT saptanan risk grubu bu kişilerde insülin direncine yönelik araştırma yapılmasının ve güvenilir, kolay uygulanabilir bir test olması nedeniyle HOMA testinin kullanılmasının uygun olacağı düşünülmektedir.

Abstract

Aim: Recently, to prevent the development of type 2 Diabetes Mellitus (type 2 DM) is an improving goal. Some individuals, especially the first grade relatives of patients with type 2 DM, have been known as risk groups. In our study, we have planned to research if there are any factors to find out the risk of diabetes earlier also the glucose tolerance test was normal.

Methods: 101 persons who are first degree relatives of the patients diagnosed as type 2 DM at Adnan Menderes University hospital, were taken in to the study group. The control group was 97 healthy individuals who have no diabetic relatives. Glucose levels were evaluated according to the American Diabetes Association criterias. Insulin resistance and functions of beta cells were evaluated with Homeostasis Model Assessment (HOMA).

Results: In the study group, the percentage of normal glucose tolerance (NGT) was %69,3, impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance were %23,8; type 2 DM was %6,9. In the control group, NGT was %63,9; IFG and IGT were %32, type 2 DM was %4,1. There was no statistically significant difference between study and the control groups ($\chi^2=2.11$, $p=0.347$). Functions of beta cells were 123.03 ± 78.11 in the study group, and 94.73 ± 39.98 in the control group. In the study group, there was significant increase statistically. Insulin resistance was 3.3 ± 3.4 in the in the study group, and was 2.3 ± 1.6 in the control group. Insulin resistance was higher in the study group statistically ($t=2.514$, $p=0.013$). The percentage of insulin resistance was found %47,5 in the study group and %32 in the control group.

Functions of beta cells with normal glucose tolerance were evaluated. $HOMA_{\beta}$ results were 137 ± 81.6 in the study group and 101.5 ± 44.2 in the control group. There was significant increase of beta cell function in people with NGT statistically ($t=3.106$, $p=0.003$). In the study group, $HOMA_{IR}$ was 2.8 ± 2.2 and 1.9 ± 1.2 in control group. There

was significant increase in insulin resistance statistically ($t=3.106$, $p=0.003$) and no difference between $HOMA_{\beta}$ and $HOMA_{IR}$ of patients with IFG and IGT in groups.

Conclusion: In our study, no difference was established between the rates of people with IFT and IGT and type 2 DM. At the stage of NGT, IFG and IGT, functions of beta cells increased with the insulin resistance. Functions of beta cells of patients with type 2 DM decreased significantly when compared to control group. When the people without family history for type 2 DM compared with first degree relatives of type 2 DM patients, it was seen that insulin resistance was found in higher rates in the latter. And these results were valid in the stage of NGT. In the risk groups it is not enough to search for impaired glucose metabolism with plasma glucose levels and glucose tolerance test. It is important to diagnose impaired glucose metabolism at an early stage for the prevention of diabetes formation. In these persons who have glucose intolerance and have risk factor for diabetes, HOMA is a reliable, reasonable test for the search of insulin resistance.

1. GİRİŞ

Bilinen en eski hastalıklardan olmasına rağmen Diabetes Mellitus (DM), etyoloji ve patolojisi hala tam olarak açıklanamayan metabolik bir hastalıktır. İlk olarak Kapadokyalı Arataeus, çok idrar yapan ve kilo kaybeden insanları sifonlu fiçıya benzeterek hastalığa “Diabetes” adını vermiştir. Diyabet 21. yüzyılın en önemli halk sağlığı problemlerinden biridir. Diyabet olgularının yaklaşık %90’nını tip 2 diyabet oluşturmaktadır. Tip 2 DM gelişiminde bozulmuş glukoz metabolizması, pankreasta beta hücre harabiyetine neden olmaktadır¹. Erken diyabet gelişim evresi, hastalığın doğal seyri, evrelerinin ilerleme parametreleri yeterli anlaşılamamıştır. Tip 2 DM gelişimi safhalarında insülin sekresyonunda bozukluk ve insülin direnci glukoz metabolizmasının bozulmasına katkıda bulunan faktörlerdir. Bu nedenle insülin direnci ve beta hücre fonksiyon değerlendirilmesi ile diyabet riski taşıyan popülasyonda normoglisemi döneminde erken metabolik bozukluğun tespit edilmesi ve bu yönde alınacak tedbirlerle diyabetin önlenmesi önemli bir hedef haline gelmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Diabetes mellitus insülin eksikliğinden, insülin etkisinin bozulmasından veya her ikisinden kaynaklanan hiperglisemi ile seyreden bir grup metabolik ve endokrinolojik bozukluktur. Tip 2 DM, dünya çapında diyabetin en sık görülen formudur. Uluslararası Diyabet Federasyonu verilerine göre günümüzde 150 milyon olarak hesaplanan diyabetik hasta sayısının 2010 yılında 220 milyona, 2025 yılında ise 300 milyona yükseleceği öngörülmektedir². Diyabet prevalansı ülkeler arasında ve etnik gruplar arasında farklılıklar göstermektedir. Eskimolar’da veya Çin’de %1 oranında gözlenirken Arizona’daki Pima Kızılderili’lerinde %20-45’e oranına kadar çıkmaktadır³. Ülkemizde TURDEP (Turkish Diabetes Epidemiology Study) çalışma verilerine göre 20 yaş ve üzeri erişkinlerde diyabet %7.2 oranında ve bozulmuş glukoz toleransı %6.7 oranında saptanmıştır⁴. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışmada kişinin yaşamı

boyunca diyabet gelişime riski erkeklerde %33, kadınlarda %39 olarak tahmin edilmektedir⁵.

Tip 2 DM heterojen bir hastalıktır. Karaciğer, kas, yağ dokusunda insülin duyarlılığının azalması ve β hücre fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. İnsülin aktivitesinde ve sekresyonunda bozulma bu ilerleyişin en önemli metabolik nedenidir⁶. Tip 2 diyabet, genellikle 30 yaşından sonra görülmekteyse de her yaşta ortaya çıkabilmektedir. Vakaların %80-90'ı obezdir. Görülme sıklığı yaş ve obezite ile paralel olarak artış gösterir. Tip 2 diyabet ile HLA tipleri arasında bir ilişki gösterilememiştir. Bu açıdan tip 2 diyabet heterojen bir çok genin sorumlu olduğu bir metabolik hastalıktır. Sorumlu genler, hastalığın sadece bazı alt gruplarında tanımlanmıştır. Tip 2 DM gelişiminden çeşitli faktörler sorumludur. Bu faktörler tablo 1'de özetlenmiştir².

Tablo-1. Tip 2 diyabet için risk faktörleri

I.Genetik faktörler (Aile hikayesi)
II. Dermografik özellikler (Cins, yaş, etnik köken)
III. Alışkanlıklar ve yaşam tarzıyla ilişkili risk faktörleri (Obezite, fiziksel aktivite eksikliği, diyet, stres)
IV. Metabolik belirteçler ve orta dereceli risk faktörleri
A. Bozulmuş glukoz toleransı
B. İnsülin direnci
C.Gebelikle ilişkili durumlar (gestasyonel diyabet, intrauterin malnütrisyon veya overnütrisyon)

İnsülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı ve 2 diyabeti olan hastalar koroner arter hastalığı, inme, periferik arter hastalığı açısından artmış risk altındadır². Bu nedenle tip 2 diyabet önemli bir toplum sağlığı problemidir. Tip 2 diyabet taramaları çok önemli, bir o kadar da maliyeti yüksek çalışmalarlardır. Bu nedenle taramalar için risk faktörlerini iyi tanımlamak gerekmektedir. Tablo-2'de asemptomatik erişkinlerde tip 2 DM için test yapma kriterleri gösterilmiştir^{7,8,9}.

Tablo-2. Asemptomatik erişkinlerde tip 2 DM için test yapma kriterleri

1. 45 yaş ve daha yaşlı bireyler; eğer test normalse her 3 yılda bir testi tekrarla
2. Daha genç yaşlarda test yapılacak kişiler:
 - VKİ ≥ 25 kg/m² olan kişiler
 - Gestasyonel diyabet ya da >4.5 kg doğum ağırlığında bebek öyküsü olanlar
 - Birinci derece yakınlarında diyabet öyküsü olanlar
 - Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg olanlar
 - HDL kolesterol <35 mg/dl ve/ veya trigliserid düzeyinin >250 mg/dl olan kişiler
 - Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olanlar ($100 \leq$ açlık glukoz düzeyi <126 mg/dl ve $140 \leq$ 2. saat plazma glukoz düzeyi <200 mg/dl)
 - Polikistik over hastalığı
 - Vasküler hastalık öyküsü

2.1. Tip 2 Diabetes Mellitus Sınıflandırması

2004 yılında Amerikan Diyabet Cemiyeti etyolojisine göre DM sınıflandırmasını tekrar tanımlamıştır¹⁰.

Etyolojisine göre Diabetes Mellitus Sınıflaması:

- I. Tip 1 DM (β hücre harabiyeti ve sonuçta genellikle insülin yetmezliği olan)
 - A. İmmün aracılıklı
 - B. İdiopatik
- II. Tip 2 DM
- III. Diğer özel diyabet tipleri
 - A. β hücre fonksiyonlarında genetik defektlere neden olan mutasyonlar
 1. Hepatosit nükleer transkripsiyon faktör (HNF) 4 α (MODY 1)
 2. Glukokinaz (MODY 2)
 3. HNF-1 α (MODY 3)
 4. İnsülin promotör faktör (IPF) 1 (MODY 4)
 5. HNF-1 β (MODY 5)
 6. Nöro D1 (MODY 6)
 7. Mitokondriyal DNA
 8. Proinsülin ya da insülin dönüşümü
 - B. İnsülin aktivitesinde genetik defektler
 1. Tip A insülin direnci
 2. Leprechaunism
 3. Rabson-Mendenhall sendromu
 4. Lipodistrofi sendromları

C. Ekzokrin pankreas defektleri (pankreatit, pankreatektomi, neoplazi, kistik fibrozis, hemakromatozis)

D.Endokrinopatiler (akromegali, Cushing Sendromu, glukagonoma, feokromasitoma, hipertiroidi, somatostatinoma, aldosteronoma)

E. İlaç ya da kimyasal maddelere bağlı (steroid, tiroid hormonları, diazoksid, β -adrenerjik agonistler, tiyazidler, fenitoin)

F. Enfeksiyonlar (konjenital Rubella, Sitomegalovirüs, Cocksakie virüs)

G. Nadir görülen immün aracılı diyabet (antiinsülin reseptör antikorları)

H. Diyabetle ilişkili sendromlar (Down sendromu, Klinefelter sendromu, Turner sendromu)

IV. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)

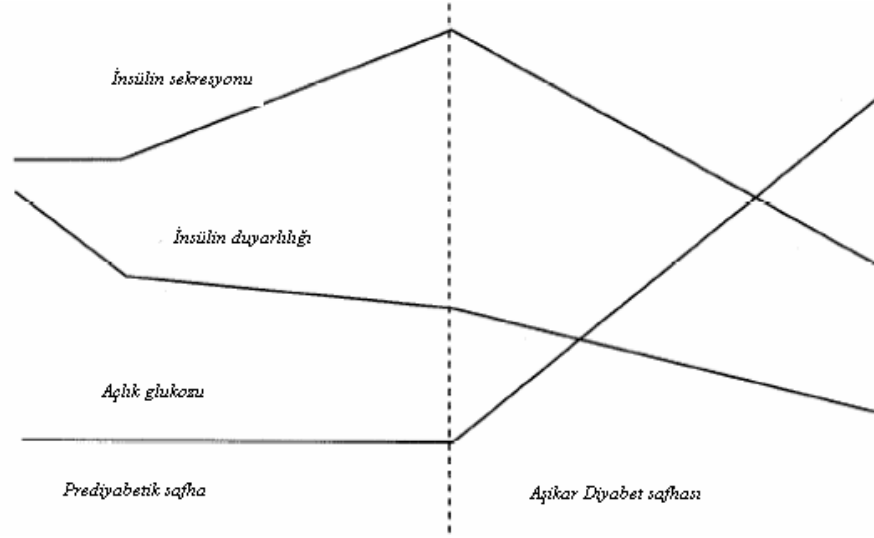
2.2. Tip 2 Diyabetin Genetiği

Aile ve ikiz çalışmaları tip 2 diyabetin genetik komponentlerinin güçlü olduğunu göstermiştir. Ancak bu riske neden olan genlerin haritasını çıkarmak zor olmaktadır. Tip 2 diyabette genetik etyoloji yer almakla birlikte en sık rastlanan formlarının nedeni belirsizdir. Buna karşılık tip 1 diyabet riski %50 oranında tek bir major lokus insan histokompatibilite antijeni tarafından belirlenir.

Tip 2 diyabet patogeneğinde genetik yatkınlığın önemli rol oynadığı düşündüren nedenler vardır. Çeşitli toplumlarda örneğin beyaz ırk ve sarı ırkta %5, Pima ırkında %45'e kadar artan tip 2 diyabet oranı tespit edilmiştir¹¹. Bir başka neden de tek yumurta ikizlerinde ömür boyu konkordansın %100'e yaklaşıyor olmasıdır.

2.3. İnsülin Direnci ve Fizyopatolojisi

İnsülin direnci, tip 2 diyabet patogeneğinde anahtar bir parametredir. İnsülin direnci eksojen verilen veya endojen sekrete edilen insüline biyolojik cevabın bozulması olarak tanımlanmaktadır. İnsülin direnci, iskelet kasında ve yağ dokusunda insülinle uyarılmış glukoz transportunda ve metabolizmasında bozulma olması; karaciğerde glukoz yapımının baskılanmasında yetersizlik olmasıyla sonuçlanır. Klinik ve laboratuvar bulgularla tip 2 diyabetin doğal seyrinin şematik sunumu şekil-1'de gösterilmiştir¹².



Şekil-1: Klinik ve laboratuvar bulgularla tip 2 diyabetin doğal seyri

İnsülin reseptörlerinin uyarılmasından sonra insülin uyarılma kaskadındaki postreseptör defekte bağlı olarak direnç gelişir. İnsülin bir büyüme faktörüdür ve karbonhidrat, lipid, protein metabolizmasına, büyümeye, diferansiyasyona, DNA sentezine, gen transkripsiyonu üzerine etki eder. Klinik olarak insüline duyarlı periferik dokularda (yağ dokusu, kaslar, vs) glukoz alımını uyarır. Tip 2 diyabet gelişiminden yıllarca önce açlık glukoz düzeyinin normal olduğu safhalarda saptanan en erken metabolik bozukluk insülin direncidir. Öglisemi oluşturan hiperinsülinemi, kompensasyonunun insülin direncini aşamadığı zamana kadar devam edebilir. Beta hücreleri insülin direncini telafi etmede yetersiz kaldıklarında, dekompanse hiperglisemi evresi ve klinik tip 2 diyabet ortaya çıkar. Tip 2 diyabet gelişiminde insülin düzeyi, obezite ya da bel çevresinden bağımsız olarak daha önemlidir¹³.

İnsülin direncinin, iskelet kası ve yağ hücresinde insülinle uyarılmış glukoz metabolizma ve transportunda azalmayla ve artmış hepatik glukoz yapımı sonucu olduğu gösterilmiştir. İnsülin duyarlılığı ise yaş, kilo, etnik köken, vücut yağı (özellikle abdominal bölge), fiziksel aktivite ve ilaçların dahil olduğu bir grup faktörün etkisi

altındadır. Tip 2 DM'lu hastaların birinci derece yakınlarında obez olmasalar bile insülin direnci için güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur².

İnsülin duyarlılığı ile beta hücre işlevi birbiriyle yakından ilişkilidir. Tip 2 diyabette beta hücre disfonksiyonu nedenleri insan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda araştırılmıştır. Ancak bu çalışmalardan hiç biri beta hücre disfonksiyonunu patofizyolojik olarak tanımlayacak faktör saptaması yapamamıştır. Beta hücre disfonksiyonu için düşünülen nedenler şunlardır:

1. Azalmış beta hücre kitlesi
2. Beta hücrelerinde rejenerasyonun azalması buna karşın apoptozun artması
3. Uzun dönemde beta hücrelerinin insülin direncine bağlı aşırı yorulması (beta hücre dekompanzasyonu, bozulmuş glukoz toleransından diyabete dönüşümle karakterizedir¹⁴)
4. Beta hücre desensitizasyonuna neden olan glukoz ve lipid toksisitesi
5. Beta hücrelerinde amiloid birikmesi gibi nadir nedenler

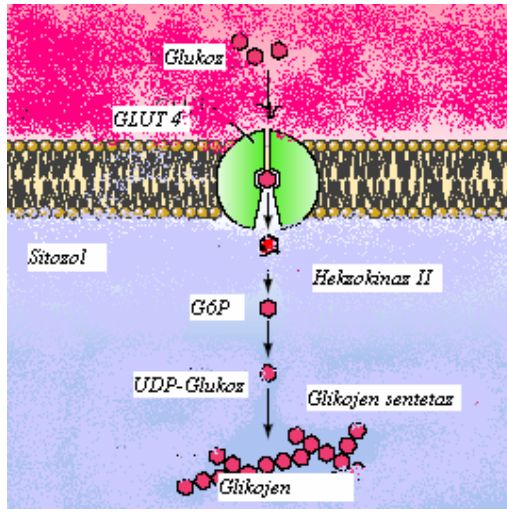
UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) çalışmasında tip 2 diyabetli hastalara tanı konulduğunda beta hücre fonksiyonlarının %50 oranında azaldığı saptanmıştı¹⁵.

Pima Hintlilerinde 1998 yılında yayınlanan bir çalışmada tip 2 diyabet gelişmesinde obezite, insülin direnci, insülin sekresyon disfonksiyonu, artmış hepatik glukoz yapımı gibi faktörler değerlendirilmiştir. Araştırmanın sonucunda tip 2 diyabet gelişiminde insülin direncinin major risk faktörü olduğu vurgulanmıştır¹⁶.

2.3.1. İskelet kasında oluşan insülin direnci

Yemek sonrasında glukozun öncelikli dağılım bölgesi iskelet kasıdır. Glukoz burada glikojene dönüştürülerek depo edilir. İnsülin direnci olan kişilerde, tip 2 diyabet olmasa da glukozun nonoksidatif reaksiyonunda yetersizlik oluşması glikojen sentezinde defekte neden olur².

Yapılan noninvaziv bir çalışmada tip 2 diyabetli ebeveynlerin insülin dirençli çocuklarında, insülinle uyarılmış glukoz metabolizma hızında %50 azalma tespit edilmiştir. Kas hücresi içindeki glukoz konsantrasyonunun glukoz taşıyıcılarının (özellikle GLUT4) ve hegzokinaz II'nin aktivitesini yansıttığı düşünülmektedir. İnsülinle uyarılmış kas glukoz transport ve fosforilasyon aktivitesinde defektlerin tip 2 diyabet patogenezinde çok erken olaylar olduğu gösterilmiştir. İnsülinle uyarılmış kas hücresinde glikojen sentezinin potansiyel hız kısıtlayıcı basamakları şekil-2'de özetlenmiştir¹⁷.



Şekil 2: İnsülinle uyarılmış kas hücresinde glikojen sentezinin potansiyel hız kısıtlayıcı basamakları: Glukoz miyozit içine glukoz transporter (GLUT4) aracılığı ile geçer. Hegzokinaz-II aracılığı ile glukoz 6 fosfata (G6P) fosforillenmektedir. G6P ise UDP-glukoza dönüşür, daha sonra glikojen sentaz enzimi yardımıyla glikojene dönüşür.

Pratipanawatr ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada normoglisemik ve ailesinde diyabet öyküsü olan kişilerde insülin direnci oluşma mekanizmaları değerlendirilmiştir. Çalışmada insülinin insan kas hücresinde subsellüler GLUT4 reseptörlerinin lokalizasyonunda değişikliğe neden olduğu vurgulanmıştır. Bu etki insülin direnci olan kişilerde diyabet olsa da olmasa da oluşabilmektedir. Bu durum GLUT4 reseptörlerinin translokasyonundaki defekt nedeniyle kas hücrelerinin membranında gösterilebilen

anormal GLUT4 toplanmasıyla ilişkilendirilmiştir. İnsülin direnci burada obeziteden bağımsız olarak değerlendirilmiştir^{18,19}.

2.3.2. Serbest yağ asitleri ve insülin direnci

Artmış serbest yağ asitleri bozulmuş glukoz toleransına ve diyabete neden olur. Normal şartlarda periferdeki serbest yağ asitleri karaciğer ve iskelet kası tarafından etkili bir şekilde dolaşımdan alındığı için serbest yağ asitlerinde artış gözlenmez. Artmış visseral lipoliz nedeniyle kas hücrelerine serbest yağ asitlerinin girişinde artış, glukoz girişini baskılar. Randle ve arkadaşlarının rat kalbi ve diyafram kasında yaptıkları deneylerinde yağ asitlerinin glukoz ile oksidasyon için yarıştığı gösterilmiştir. Randle hipotezinde artmış yağ asitlerinin intramitokondriyal Asetil koenzim A artışı ve nikotin amid dinükleotid oranında azalmayla piruvat kinaz enziminin baskılanmasına neden olduğunu açıklamıştır. Piruvat kinazın inaktive olması glikolizin hız kısıtlayıcı enzimi olan fosfofruktokinaz aktivitesini baskılamaktadır. Artmış hücre içi glukoz 6 fosfat konsantrasyonu hekzokinaz aktivitesini inhibe ederek intrasellüler glukoz konsantrasyonunu baskılar ve glukoz girişine engel olur.

2.3.3. Obezite ve insülin direnci

Yapılan çalışmalarda özellikle abdominal bölgedeki yağ dokusu artışının insülin direnci riskini artırdığı gösterilmiştir. İnsülin direnci ve abdominal yağ dokusu artışının patofizyolojideki rolü net açıklanamamakla birlikte savunulan hipotezler şunlardır: Abdominal yağ dokusu subkutan yağ dokusuna göre daha fazla adrenerjik reseptör bulundurması nedeniyle insülinin antilipolitik etkisine dirençlidir ve artmış lipaz aktivitesi serbest yağ asitlerinin dolaşıma salınmasında artışa neden olmaktadır²⁰.

2.3.4. İntramüsküler trigliserid ve insülin direnci

İntramüsküler trigliserid miktarı ile insülinle uyarılmış glukoz alımı ters ilişkilidir. Bilgisayarlı tomografi eşliğinde yapılan kas biyopsilerinde trigliserid konsantrasyonu ile insülin direnci arasında güçlü bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Bu

bulgular intramyosellüler ve ekstramyosellüler trigliseridi ayırabilen magnetik rezonans görüntüleme ile de desteklenmektedir².

Obez ve insülin dirençli kişilerde iskelet kasında trigliserid artması, hücrede serbest yağ asitleri ile oksidasyon reaksiyonlarının dengesiz karşılaştırılmasına neden olmaktadır. Absorbsiyon sonrasında yağ asitlerinin %30'u oksidasyona uğrarken; %70'i dokuların oksidatif maddelere ihtiyaç duyacağı zamana kadar fizyolojik rezervi oluşturur. Kaslardaki reesterifikasyon ve oksidasyon arasındaki dengeyi dokulardaki serbest yağ asitleri tayin etmektedir.

İnsanlarda serbest yağ asitleri ile arttırılmış insülin direncinin hız kısıtlayıcı basamağını glukoz transportu oluşturur. Artmış intraselüler glukoz 6 fosfat ve glukoz konsantrasyonu sonucu oluşmaktadır. İntrasellüler glukoz konsantrasyonu glukoz transport ve hegzokinaz II arasında ara metabolittir. İntrasellüler glukoz konsantrasyonu bu iki basamağın göreceli aktivitesini göstermektedir. Hekzokinaz II hızında azalma, insülinle uyarılmış kas glikojen sentezinin azalmasıyla sonuçlanarak intraselüler glukoz oranını arttırmaktadır.

Serbest yağ asiti infüzyonu ile yapılan deneysel çalışmalarda biyopsi ve Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS) inceleme sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmada artmış serbest yağ asitlerinin direkt olarak glukoz transporter 4 (GLUT4) üzerine etki etmesi veya insülin sinyal sisteminde değişiklik oluşturmasıyla plazma membranına GLUT4'ün yer değiştirmesinde azalmaya neden olmaktadır. Bunun glukoz transport aktivitesini bozduğu kanıtlanmıştır²¹.

2.3.5. Hiperinsülinemi ve insülin direnci

Artmış insülin seviyesi, insülin reseptörlerinin down regülasyonuna ve postreseptör yolun duyarsızlaşmasına neden olarak insülin direncine katkıda bulunmaktadır. Artmış insülin seviyesinin baskılanması insülin duyarlılığı ile sonuçlanmaktadır. Del Prato ve arkadaşları normal kişilerde 24-72 saatlik fizyolojik

hiperinsülineminin devam etmesi durumunda insülinle uyarılmış glikojen sentez aktivitesinde aksama olduğunu göstermişlerdir².

2.3.6. İnsülin uyarılma sinyal sistemi

Hemen hemen her dokuda insülinin hücre yüzeyindeki reseptörünün uyarılması sonrasında fosforilasyon, defosforilasyon olayları ve ikincil mesaj yolağı başlar. İnsülin reseptörleri 2 α ve 2 β subünitesinden oluşur. İnsülin ekstraselüler α subünitesine bağlanarak intraselüler tirozin kinaz bağlanma bölgesinde bulunan β subünitesini aktifler. Aktive olmuş β subünitesini diğer β subünitesini aktifleştirerek spesifik hücresel fonksiyonları başlatmaktadır. Hücre içi organellerin fonksiyonlarını düzenleyen sinyal molekülleri Shc, Grb, insülin reseptör substrat aile üyeleri (IRS1, 2, 3, 4), Shc adaptör protein izoformları ve SIRP (sinyal düzenleyici protein) aile üyeleri mitojenleri ve reseptör internalizasyonunu uyarmaktadır.

Hayvan ve insan modellerinde, serin-treonin reseptörlerinin otofosforilasyonunu, insülin artışını sağlayan protein kinaz C üyelerinin aktivasyonu izlemektedir. Azalmış serin-treonin otofosforilasyonu ise insülin reseptörlerinde azalma ile sonuçlanır. İnsülin reseptörlerinin uyarılmasının sonlandırılması da protein-tirozin fosforilasyonunun defosforilize edilmesiyle sağlanmaktadır. İnsülin sinyal sistemini negatif olarak etkileyen iki protein, tirozin fosfataz 1 (PTP1) ve lökosit antijeniyle ilişkili protein (LAR) hastalarda artmış insülin direncinden sorumludur.

İnsülin reseptörlerinde oluşan mutasyonlar da insülin direnciyle ilişkilidir. Bu mutasyonlar reseptör sayısını, bağlanmasını, düzenini, fosforilasyonunu etkiler. İlgili mutasyonlar Tip A Sendromu, Lipoatrofik Diyabet vb sendromlarda tanımlanmıştır².

2.3.7. İnsülin reseptör fosforilasyonunun durdurulması

İnsülin reseptörü, tirozin kinaz tarafından aktifleştirildikten sonra multifonksiyonel proteinler gibi davranır. Fosfoinozitol 3 kinazın insülin reseptörleri arasında düzenleyici görevi vardır. Fosfoinozitol 3 kinaz aktivitesinin wortmann

(antifungal inhibitör) ile deneysel olarak baskılanması, insülin aracılıklı glukoz alımının, glikojen sentezinin, trigliserid akümülyasyonunun, gen ekspresyonunun düzenlenmesinin baskılanmasıyla sonuçlanır. Sonuçta bozulmuş kinaz yolağıyla insülin direnci oluşmaktadır.

İnsülinin primer etkisi, glukoz taşıyıcısı GLUT4'ün intraselüler havuzdan hücre yüzeyine translokasyonunu uyarmaktır. İnsülin dirençli kişilerde iskelet kaslarında glukoz taşıyıcılarının sayısının değişmemiş; ancak translokasyonunu sağlayan insülinin bu yeteneğinin azalmış olduğu görülmektedir².

2.4. Tip 2 Diabetes Mellitus Kliniği

Tip 2 diyabetli hastalarda gözlenen semptomlar poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk hissi, bulanık görme, vulvar kaşıntı gibi semptomlar olabileceği gibi hasta semptomsuz da olabilir.

2.5. Tip 2 Diabetes Mellitus Tanısı

Tip 2 diyabet tanısı plazma glukoz seviyesinin ölçümlerine göre yapılmaktadır. 1997 yılında tip 2 DM tanı kriterleri ADA tarafından yeniden düzenlenmiştir^{22, 23}. Tablo-3'de tip 2 DM tanı kriterleri gösterilmektedir.

Tablo-3. Tip 2 DM tanı kriterleri

	Normal	BAG	BGT	DM
APG *mg/dl	<100	100-126	<126	≥126
2. saat Tokluk Plazma Glukozu mg/dl	<140	<140	140-199	≥ 200

* APG= Açlık plazma glukozu

Semptomları olan bir kişide herhangi bir zamanda tetkik edilen plazma glukoz seviyesinin 200 mg/dl üzerinde tespit edilmesi ile tanı konabilmektedir. Diğer yandan açlık plazma glukozunun 126 mg/dl üzerinde olması diğer bir tanı kriteridir. APG 126

mg/dl altında olan hastalarda OGTT'nde 2. saat plazma glukozunun 200 mg/dl'nin üzerinde olması ile de DM tanısı konabilir⁹.

2.6. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri

Günümüzde radioimmünassay yönteminin gelişmesi ile daha hassas olarak ölçülebilen insülin ve C-peptid düzeyleri insülin direncinin kantitatif olarak ölçülebilmesine imkan sağlamıştır. Çalışmalarda insülin direncini değerlendirmek için kullanılan testler şunlardır²⁴.

1. İnsülin duyarlılık indeksleri
2. İnsülin/glukoz-C-peptid oranları
3. Oral glukoz tolerans testi (OGTT)
4. İnsulin tolerans testi (ITT)
5. Homeostasis Model Assessment (HOMA)
6. Continous Infusion of Glucose with Model Assessment (CIGMA)
7. Minimal Model
8. Hiperinsülinemik- Öglisemik Klemp Testi (HECT)

2.6.1. Homeostasis Model Assessment (HOMA)

Küçük çaplı çalışmalarda öglisemik klamp testi insülin direncini ölçmek için standart metoddur. Ancak popülasyon çalışmalarında pratik olmaması, maliyetinin yüksek olması nedeniyle uygulanması zordur.

HOMA yöntemi, insülin direncinin kantitatif ölçümüne izin veren matematiksel bir işlem yardımı ile yapılmaktadır. Diğer testlerin aksine bazal insülin direncini vermektedir²⁵. İlk defa Matthews ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. HOMA formülü ile insülin direnci ve beta hücre fonksiyonunu hesaplanabilmektedir. HOMA formülü hesaplanması aşağıdaki gibi yapılmaktadır²⁶:

İnsülin direnci ($HOMA_{IR}$)=[açlık insülini ($\mu U/ml$) x açlık glukozu ($mmol/l$)]/ 22.5

β hücre fonksiyonu($HOMA_{\beta}$)= $[20 \times \text{açlık insülini}(\mu\text{U/ml})]/\text{açlık glukozu (mmol/l)}-3.5$

2.7. Tip 2 Diyabetin Önlenmesi

Devam eden genetik ve farmakolojik tedavi çalışmalarına rağmen tip 2 diyabet gelişimini önlemede halen en değerli tedavi yöntemleri egzersiz, kilo kaybı ve ilaç tedavisidir. Bu doğrultuda 2001 yılında yapılan Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) sonuçlarında diyet ve egzersiz uygulanan BGT bulunan 522 kişi ortalama 3,2 yıl takip edilmiştir. Çalışma sonrasında bu kişilerin %58'inde diyabet riskinin azaldığı saptanmıştır²⁷. Çalışma sonuçlarına göre tip 2 diyabetin önlenmesinde en etkili yöntemin yaşam tarzı değişikliği olduğu belirtilmiştir.

2.7.1. Egzersiz

Fiziksel aktivite sırasında vücudun oksijen tüketimi artmaktadır. Bu özellikle aktif çalışan çizgili kaslar için geçerlidir. Kaslar çalışması sırasında gerekli enerjiyi iskelet kası glikojen ve trigliserid depolarından; yağ dokusunda depolanmış trgliseridlerin yıkımından; karaciğerde glukoneogenezden ve glukojenoliz ile oluşan glukozdan elde eder. Egzersizin insülin direncine olan etkisinin araştırıldığı pek çok çalışma yapılmıştır. Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) çalışmasında kişilere diyet ve egzersiz uygulaması sonrasında tip 2 diyabet gelişimi riskinin azaldığı gösterilmiştir. Diabetes Prevention Program (DPP) çalışmasında, Duncan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarla da benzer sonuçlar bildirilmiştir^{28, 29}.

Düzenli fiziksel aktivite, GLUT4'ün kas hücresi yüzeyine çıkışını artırarak glukozun hücre içine girişini kolaylaştırmaktadır. Bu etkisi ile glukoz metabolizması üzerine olumlu etkilerde bulunmaktadır. Kilo alımının önlenmesi için haftada 3-4 kez, düzenli olarak 45-60 dakika egzersiz yapılması önerilmektedir. Duncan ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları çalışmada 6 ay boyunca yapılan egzersiz sonrasında sedanter yaşayan 18 kişi değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda kişiler tekrar değerlendirildiğinde kilo kaybı olmadan insülin duyarlılığında artış olduğunu bulmuşlardır³⁰.

2.7.2. Kilo kaybı

İnsülin direnci obezite ile özellikle de abdominal obezite ile ilişkilidir³¹. Tip 2 diyabet tedavisinin köşe taşlarından olan kilo kaybı, tip 2 diyabet gelişiminin önlenmesine yönelik tedbirlerin başında gelmektedir^{12, 32}. İnsülin direnç artışı ve sekresyon azalmasının prediyabetik safhada aterosklerozdan sorumlu olduğunun tartışıldığı bir çalışma 2000 yılında yayınlanmıştır. Çalışmada kardiyovasküler potansiyel risklerden korunmak için insülin duyarlılığını artıracak tedbirler alınması gerektiği vurgulanmıştır^{33, 34}.

Diabetes Prevention Program (DDP) çalışmasında diyabet için yüksek risk taşıyan rastgele seçilmiş üç grup oluşturularak gruplardan birincisine diyet ve egzersiz içeren yoğun yaşam tarzı değişikliği; ikincisine metformin ile tedavi; üçüncü gruba plesabo verilmişti. Çalışmada metforminin %31, yaşam tarzı değişikliğinin %58 oranında diyabet gelişme riskini azalttığı saptanmıştır. Bu sonuçlar sağlıklı bir yaşam tarzı ile diyabet olgularının büyük bir kısmının önlenebileceğini göstermektedir^{35, 36}.

2.7.3. İlaç Tedavisi

Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan metformin, başlıca etkisini karaciğerden glukoz yapımının engellenmesi ile oluşturur. Karaciğerden glukoz çıkışı glukoneogenez ve glukojenoliz yoluyla olmaktadır. Metformin glukoneogenezi güçlü bir şekilde baskılayarak, glukojenolizi de daha az oranda baskılayarak açlıkta hepatik glukoz çıkışını önler. Kaslar insüline bağımlı olarak glukoz alımını gerçekleştirmektedir. Metformin GLUT4 üzerine etki ederek insülin direncini düzeltmektedir. İştahı azaltarak kilo kaybına da katkıda bulunmaktadır³⁷.

Glitazonlar ise nükleer bir reseptör olan “peroksizom proliferatör activated reseptör gama” (PPAR- γ) aktivasyonuna neden olarak insülin direncini azaltmaktadır. Bu reseptör sıklıkla yağ dokusunda, daha az oranda karaciğer ve kas dokusunda bulunmaktadır. Bu grup ilaçlar serbest yağ asitlerinin yağ dokusuna girişini uyarırlar, yağ dokusundan mobilizasyonunu inhibe ederler. Olgunlaşmış yağ dokusunda ve kas

dokusunda glukoz taşıyıcılarının translokasyonunu sağlamaktadırlar. Karaciğerde glukoneogenezi de azaltmaktadırlar³⁸.

Alfa-glukozidaz enzimi barsaklardan nişastayı daha küçük karbonhidrat birimlerine ayırmaktadır. Bu enzimin inhibe edilmesi ile yemek sonrasında kan şekerinin ani yükselmesi baskılanabilmektedir. Bir alfa glukozidaz enzim baskılayıcısı olan akarboz barsaklardan glukoz emilimini yavaşlatıp, azaltarak etkisini göstermektedir.

Bu ilaçlarla yapılan çalışmalarda diyabet gelişme riskini azalttıkları gösterilmiştir.

3. AMAÇ

Tip 2 diyabet önlenmesi önemli bir sağlık sorunudur ve önlenmesine yönelik çalışmalar giderek daha fazla önem kazanmaktadır. İnsülin sekresyonunda bozukluk ve insülin direnci glukoz toleransının bozulmasında, tip 2 diyabet gelişiminin her safhasında, bağımsız faktörlerdir. Tip 2 diyabet gelişmesinde aile hikayesinin önemi Finlandiya çalışmasında gösterilmiştir³⁹. İnsülin direnci tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir risk faktörüdür^{40, 41}. İnsülin direnci ve insülin sekresyonunda bozukluk, tip 2 diyabet ve komplikasyonlarının önlenmesinde ana hedefler olmalıdır⁴². Diyabet riski taşıyan popülasyonda, normoglisemi döneminde ana hedef, en erken metabolik bozukluğun tespit edilmesi; alınacak tedbirlerle diyabet ve komplikasyonlarının önlenmesi, uzun vadeli mortalite ve morbidite oranlarının azaltılmasıdır. Glukoz metabolizmasındaki erken metabolik bozukluğun saptanması için Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi polikliniklerine başvuran tip 2 diyabet hastalarının birinci derece yakınlarında HOMA yöntemi kullanılarak insülin direnci ve beta hücre fonksiyonlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla kesitsel, analitik, kontrollü bir çalışma yapılmıştır.

4. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Grubu: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi endokrinoloji, dahiliye ve iç hastalıkları polikliniklerine başvuran diyabetik hasta yakınları arasından ailesinde birinci derece en az bir yakınında (anne, baba veya kardeşler)⁴³ diyabet hikayesi olan sağlıklı kişilerden oluşturulmuştur. Her aileden sadece bir kişi çalışmaya kabul edilmiştir.

Kontrol Grubu: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi polikliniklerine başvuran ve ailesinde birinci derece yakınlarında diyabet hikayesi olmayan sağlıklı kişiler dahil edildi. Katılımcılar cinsiyet ve yaş grubu (2.,3.,4.,5. dekad) açısından çalışma grubu ile eşleştirilmiş kişilerden oluşmaktaydı.

Çalışma ve kontrol gruplarının seçimi:

Kesitsel analitik olarak planlanan çalışmamıza tip 2 diyabetik hastaların birinci derecede yakını olan 104 kişi çalışma grubu ve ailesinde diyabet öyküsü olmayan 102 kişi kontrol grubu olarak alındı. Ancak çalışma grubundan 3 kişi ve kontrol grubundan 5 kişinin verilerinde eksiklik olması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak çalışma grubuna 101 kişi; kontrol grubuna 97 kişi gönüllü olarak katıldı.

Çalışmaya katılan kişiler 18-60 yaşındaki gönüllülerdi. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi polikliniklerine Şubat 2005- Ekim 2005 tarihleri arasında başvuran hasta yakınları arasından rastgele seçildi. Tüm katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirildi ve sözlü onay alınarak katılımları kabul edildi.

Çalışmaya katılan kişilerin anamnez, fizik bakı ve laboratuvar bilgileri değerlendirildi. Bel çevresi ölçümleri umblikus hizasından alınan genişlik ölçülerek saptandı. Vücut kitle indeksi (VKİ) kg/m^2 formülü ile hesaplandı.

Bütün katılımcıların karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, kortizol düzeyi, açlık lipidleri, açlık plazma glukozu, açlık insülini ve 75 gram glukoz sonrası 2. saat plazma glukozu ölçüldü.

Çalışmanın dışlama kriterleri; hamilelik, gestasyonel diyabet hikayesi, hiperlipidemi tanısı olanlar, hipotiroidi, hipertiroidi, Cushing Hastalığı, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, akciğer hastalıkları ve glukoz metabolizmasında değişikliğe neden olan ilaçları kullanan kişiler olarak kabul edildi. Tip 2 diyabetli hastaların birinci derece yakınlarında genel popülasyonla karşılaştırıldığında BGT ve tip 2 DM gelişme prevalansı 60 yaşın üstünde belirgin farklılık göstermediği için çalışma grubuna 60 yaş üzeri kişiler dahil edilmemiştir²².

Mesleki günlük aktivite değerlendirilmesi:1. grup sedanter; 2. grup hafif aktiviteli; 3. grup orta dereceli aktiviteli; 4.grup ağır aktveli olarak değerlendirildi. Spor yapma durumu: 1. grup hiç spor yapmayanlar; 2. grup haftada 1-2 kezden az düzensiz

spor yapanlar; 3. grup haftada 1-2 kez düzenli spor yapanlar; 4. grup haftada 3 kez ve üzeri düzenli spor yapanlar olarak değerlendirildi⁴⁴. Sigara alışkanlığı sorgulandı.

Glukoz tolerans testi ve insülin duyarlılık testi

Testler için 12 saatlik açlığı takiben sabah saat 08.00-09.30 saatleri arasında kan alındı. 75 gram glukozun 250 cc su içinde eritilerek 4-6 dakika içersinde içilmesinden 2 saat sonra kan alındı. Bu iki saat süresince kişilerin fiziksel aktiviteleri kısıtlandı, sigara içimi engellendi.

Açlık plazma glukoz düzeyi ≥ 126 mg/dl olanlar ve 2. saat plazma glukoz değeri ≥ 200 mg/dl olan kişiler tip 2 diyabet, 2. saat plazma glukoz düzeyi ≥ 140 -199 mg/dl olan kişiler bozulmuş glukoz toleransı; açlık plazma glukozu 100-126 mg/dl arasında ve 2. saat plazma glukoz düzeyi < 140 mg/dl olan kişiler bozulmuş açlık glukozu olarak değerlendirildi^{15, 45}.

İnsülin direnci HOMA yöntemi ile Matthews ve arkadaşları tarafından geliştirilen matematiksel işlem ile değerlendirildi¹⁷. HOMA ölçümü değerlendirmesinde $HOMA_{IR} > 2,7$ olması insülin direnci olarak kabul edildi⁴⁶.

Laboratuvar ölçümleri lipidler ve glukoz düzeyleri ölçümleri Aeroset Sistem ve Architect c8000 Sistem, Abbott; tiroid fonksiyon testleri, kortizol ve insülin seviyesi ölçümleri elektrokemiluminesans immünoanaliz ("ECLIA", Roche Elecys 1010 ve 2010) yöntemleri ile değerlendirildi.

İstatistiksel analizler

Verilerin tanımlayıcı istatistikleri yüzdeler ve aritmetik ortalama ($\pm$) standart sapma olarak verilmiştir. Analitik analizde sayımların karşılaştırılmasında ki- kare testi, ölçümlerin karşılaştırılmasında parametrik testlerden student - t testi ve nonparametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Verilerin bilgisayara girilmesi,

hesaplanması ve istatistiksel analizler SPSS 11.0 programı yardımıyla yapılmıştır. İstatistiksel olarak $p<0,05$ olması anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Katılımcıların yaş ortalamaları; çalışma grubunda $41,40 \pm 11,03$ yıl; kontrol grubunda $41,29 \pm 11,01$ yıl idi ($t=0.134$, $p=0.893$). Cinsiyet dağılımı çalışma grubunda 66 (%65,3) kadın, 35 (%34,7) erkek ve kontrol grubunda 64 (%66) kadın ve 33 (%34) erkek idi. Yaş ve cinsiyet dağılımı bakımından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($t=0.09$, $p=0.925$). Çalışma grubundaki 101 ve kontrol grubundaki 97 kişinin VKİ, bel çevresi, trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri ortalaması tablo-1’de sunulmuştur. Çalışma ve kontrol grubunun temel antropometrik ve biyokimyasal parametreleri Tablo 1’de sunulmuştur.

Tablo-1: Çalışma ve kontrol grubunun temel antropometrik ve biyokimyasal parametreleri

	Çalışma grubu		Kontrol grubu		t	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD		
VKİ (kg/m^2)	27,15	3,78	27,28	3,65	-0,241	0,81
Bel çevresi(cm)	87,52	12,29	85,31	10,37	1,368	0,17
Trigliserid	125,94	79,35	132,26	61,61	-0,627	0,53
Total Kolesterol	200,80	52,13	196,23	41,77	0,680	0,49
LDL Kolesterol	124,73	39,15	117,35	34,60	1,404	0,16
HDL Kolesterol	50,81	13,74	55,14	14,98	-2,118	0,03

VKİ, çalışma grubunda ortalama $27,15 \pm 3,78$ kg/m^2 ; kontrol grubunda $27,28 \pm 3,65$ kg/m^2 idi. Bel çevresi ölçümleri çalışma grubunda $87,52 \pm 12,29$ cm, kontrol grubunda $85,31 \pm 10,37$ cm olarak değerlendirildi. VKİ ve bel çevresi ölçümleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (VKİ $t=-0,241$ ve $p=0,810$; bel çevresi $t=1,368$ ve $p=0,17$).

Çalışma grubunda trigliserid düzeyi ortalaması $125,94 \pm 79,35$ mg/dl; total kolesterol $200,8 \pm 52,13$ mg/dl; LDL kolesterol $124,73 \pm 39,15$ mg/dl; HDL kolesterol $50,81 \pm 13,74$ mg/dl idi. Kontrol grubunda trigliserid düzeyi ortalaması $132,26 \pm 61,61$

mg/dl; total kolesterol 196,23±41,77 mg/dl; LDL kolesterol 117,35±34,60 mg/dl; HDL kolesterol 55,14±14,98 mg/dl idi. Kişiler kan trigliserid, total kolesterol ve LDL kolesterol ortalama düzeylerine göre iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Trigliserid için; $t=-0.627$, $p=0.53$; total kolesterol için, $t=0.680$, $p=0.49$; LDL Kolesterol için, $t=1.404$, $p=0.16$). HDL-kolesterol düzeyi ortalaması istatistiksel olarak anlamlı kontrol grubunda yüksekti ($t=-2.118$, $p=0.03$).

Çalışma ve kontrol grubunun mesleki aktivitelerinin karşılaştırılması Tablo-2’de sunulmuştur.

Tablo-2: Mesleki aktivitelerinin karşılaştırması

	Çalışma grubu		Kontrol grubu	
	Sayı	%	Sayı	%
Hareketsiz	82	81,2	80	82,5
Az düzeyde hareketli	19	18,8	14	14,4
Orta düzeyde hareketli	-	-	2	2,1
Yüksek düzeyde hareketli	-	-	1	1.0
Toplam %	101	100	97	100

($\chi^2=2,657$ ve $p=0,265$)

Mesleki günlük aktivite bakımından değerlendirildiğinde çalışma grubundaki kişilerin %81,2’si hareketsiz bir işte çalışırken, %18,8’i az hareketli bir işte çalışmaktadır. Kontrol grubunda ise %82,5’i hareketsiz bir işte, %14,4’ü az hareketli bir işte, %2,1’i orta düzeyde hareketli, %1’i yüksek düzeyde hareketli bir işte çalışmaktadır. Çalışma grubu ve kontrol grubu katılımcıları mesleki aktivitelerine göre karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($\chi^2=2.657$, $p=0.265$).

Çalışma ve kontrol grubunun spor aktivitesi değerlendirilmesi tablo-3’de özetlenmiştir.

Tablo-3: Çalışma ve kontrol grubunun spor aktivitesi değerlendirmesi

	Çalışma grubu		Kontrol grubu	
	Sayı	%	Sayı	%
Hiç spor yapmıyor	86	85,1	86	88,7
Haftada 1-2’kezden az düzensiz	13	12,9	10	10,3
Haftada 1-2 kez, düzenli	1	1,0	-	-
Haftada 3’den fazla düzenli	1	1,0	1	1,0
Toplam	101	100	97	100

$$(\chi^2=1.352, p=0,717)$$

Grupların spor aktivitesi değerlendirildiğinde çalışma grubunda, hiç spor yapmayan kişiler %85,1; haftada 1-2’den az düzensiz spor yapanlar %12,9; haftada 1-2 kez düzenli spor yapanlar %1; haftada 3 kezden fazla düzenli spor yapanlar %1 oranında idi. Kontrol grubunda, hiç spor yapmayan kişiler %88,7; haftada 1-2’den az düzensiz spor yapanlar %10,3; haftada 3 kezden fazla düzenli spor yapanlar %1 oranında idi. Gruplar arasında spor aktivitesi açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu ($\chi^2=1.352$, $p=0,717$).

Çalışma ve kontrol grubunun sigara kullanma alışkanlığı oranları tablo-4’de gösterilmiştir.

Tablo-4: Çalışma ve kontrol grubunun sigara kullanma oranları

	Çalışma grubu		Kontrol grubu	
	Sayı	%	Sayı	%
Sigara içenler	37	36	25	26
Sigara içmeyenler	64	64	72	74
Toplam	101	100	97	100

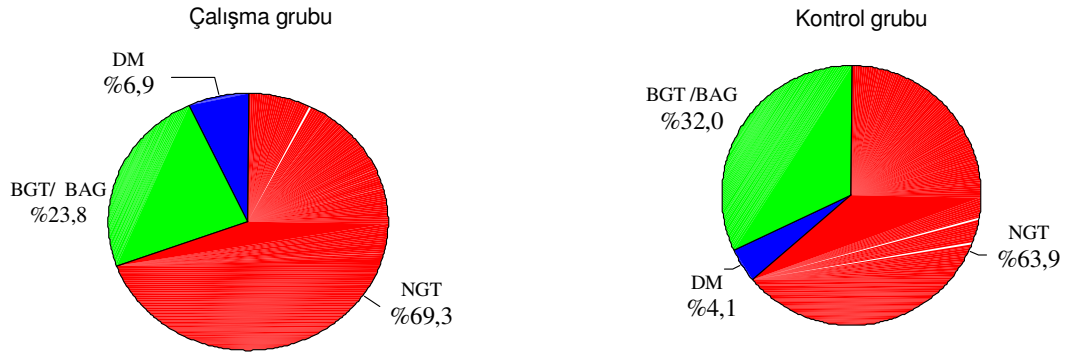
Çalışma grubunda sigara içme alışkanlığı olanlar %36, içmeyenler %64 oranında, kontrol grubunda sigara içenler %26, içmeyenler %74 oranında idi. Sigara içenlerle içmeyenler karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ($\chi^2=3.035$, $p=0,081$).

Çalışma ve kontrol grubunun glukoz metabolizma bozukluğu oranları tablo-5'te sunulmuştur.

Tablo-5: Glukoz metabolizması değerlendirilmesi

	Çalışma grubu		Kontrol grubu	
	Sayı	%	Sayı	%
NGT	70	69,3	62	63,9
BGT /BAG	24	23,8	31	32
DM	7	6,9	4	4,1
Toplam	101	100	97	100

Grafik-1: Glukoz metabolizması değerlendirilmesi



Glukoz metabolizmasına göre değerlendirildiğinde, çalışma grubunda %69,3 oranında NGT, %23,8 oranında BGT, %6,9 oranında tip 2 diyabet; kontrol grubunda %63,9 oranında NGT, %32 oranında BGT, %4,1 oranında tip 2 diyabet saptandı. Çalışma ve kontrol grubunda NGT, BGT, tip 2 diyabet görülmesi bakımından

karşılaştırıldıklarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($\chi^2=2.114$, $p=0,347$).

Beta hücre fonksiyonu ve insülin direnci değerlendirmesinin gruplara göre dağılımı tablo-6 ve tablo-7'deki gibidir.

Tablo-6:Beta hücre fonksiyonu ve insülin direnci değerlendirmesi

	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		T	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD		
HOMA_{β}	123,03	78,112	94,73	39,977	3.189	0.002
HOMA_{iR}	3,23	3,37	2,34	1,61	2,514	0,012

Tablo-7 : İnsülin direnci oranlarının gruplara göre dağılımı

	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		χ^2	p
	Dirençli (n=48)	Duyarlı (n=53)	Dirençli (n=31)	Duyarlı (n=66)		
HOMA _{iR} %	47,5	52,5	32	68	5.00	0.025

Çalışma grubunda ortalama beta hücre fonksiyonu $123,03 \pm 78,112$; kontrol grubunda $94,73 \pm 39,98$ idi. Çalışma grubunda beta hücre fonksiyonu değerlendirmesi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştı ($t=3.189$, $p=0.002$). İnsülin direnci, çalışma grubunda ortalama $3,23 \pm 3,37$ (%47,7); kontrol grubunda $2,34 \pm 1,61$ (%32) bulundu. Çalışma grubunda insülin direnci görülme olasılığı daha yüksekti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($\chi^2=5.00$, $p=0.025$).

Çalışma ve kontrol grubunda NGT olan kişilerin temel antropometrik ve biyokimyasal parametreleri Tablo-8’de sunulmuştur.

Tablo-8: NGT olan kişilerin antropometrik ve biyokimyasal parametreleri

	Çalışma grubu		Kontrol grubu		χ^2	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD		
Yaş (yıl)	42,76	9,22	45,00	8,92	2,522	0,471
VKİ (kg/m ²)	26,05	3,31	26,63	3,78	4,377	0,357
Bel çevresi (cm)	84,43	11,64	84,50	10,96	1,216	0,270
Trigliserid	116,11	71,99	127,13	61,21	0,058	0,908
Total Kolesterol	196,20	56,13	191,85	39,79	0,000	0,987
LDL Kolesterol	118,80	40,36	118,17	28,08	1,507	0,220
HDL Kolesterol	52,11	15,26	54,95	14,75	0,724	0,395
HOMA _{IR}	2,8	2,2	1,9	1,2	*	
HOMA _{β}	137,59	81,59	101,45	44,17	**	

*HOMA_{IR} için t=3,027 ve p=0,003

**HOMA _{β} için t=3,106 ve p=0,002

NGT olan kişilerin yaş ortalaması çalışma grubunda 42,76±9,22 yıl; kontrol grubunda 45,00±8,92 yıl idi. Gruplar yaşa göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($\chi^2=2.522$, p=0.471). VKİ’leri ortalaması çalışma grubunda 26,05±3,31 kg/m², kontrol grubunda 26,63±3,78 kg/m² idi. Gruplar arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($\chi^2=4.377$, p=0.357). Bel çevreleri değerlendirildiğinde çalışma grubunda ortalama 84,43±11,64 cm ve kontrol grubunda 84,5±10,96 cm idi. Gruplar arasında bel çevresi ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($\chi^2=1.216$, p=0.270). Çalışma grubunda trigliserid ölçümü ortalaması 116,11±71,99 mg/dl, total kolesterol 196,20±56,13 mg/dl, LDL kolesterol 118,80±40,36 mg/dl, HDL kolesterol 52,11±15,26 mg/dl ve kontrol grubunda trigliserid ölçümü ortalaması 127,13±61,21 mg/dl, total kolesterol 191,85±39,79 mg/dl, LDL kolesterol 118,17±28,08 mg/dl, HDL kolesterol 54,95±14,75 mg/dl idi. Trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

NGT saptanan kişilerin $HOMA_{IR}$ ortalamaları çalışma grubunda $2,8 \pm 2,2$ ve kontrol grubunda $1,9 \pm 1,2$ idi. Gruplar insülin direnci açısından karşılaştırıldıklarında çalışma grubunda insülin direnci istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($t=3,027$ ve $p=0,003$). $HOMA_{\beta}$ değerlendirilmesi yapıldığında çalışma grubunda beta hücre fonksiyonu ortalama $\%137,59 \pm 81,59$ ve kontrol grubunda $\%101,45 \pm 44,17$ idi. Beta hücre fonksiyonu çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış bulundu ($t=3.106$, $p=0.002$).

NGT olan kişilerin insülin direnci oranlarının değerlendirmesi tablo-9'da sunulmuştur.

Tablo-9: NGT olan kişilerde $HOMA_{IR}$ değerlendirmesi

	Çalışma grubu (70)		Kontrol grubu (62)		χ^2	p
	Dirençli (n=30)	Duyarlı (n=40)	Dirençli (10)	Duyarlı (52)		
$HOMA_{IR}$ %	42,9	57,1	16,1	83,9	11.121	0.001

NGT saptanan kişilerde $HOMA_{IR}$ hesaplamaları değerlendirildiğinde çalışma grubunda %42 oranında dirençli, %57,1 normal; kontrol grubunda %16 dirençli, %83,9 oranında normal değerlendirildi. İnsülin direnci oranı çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($\chi^2=11.121$, $p=0.001$).

Çalışma ve kontrol grubunda BGT olan kişilerin antropometrik ve biyokimyasal parametreleri tablo-10'da özetlenmiştir.

Tablo-10: BGT/ BAG olan kişilerin antropometrik ve biyokimyasal parametreleri

	Çalışma grubu		Kontrol grubu		t	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD		
VKİ (kg/m ²)	29,62	3,47	28,29	3,213	1.469	0.148
Bel çevresi(cm)	94,63	11,07	87,35	8,581	2.746	0.08
Trigliserid	120,96	72,89	142,16	57,36	-1.208	0.232
Total kolesterol	206,04	28,36	205,55	46,09	0.046	0.963
LDL	134,38	23,75	116,16	46,39	1.751	0.086
HDL	48,04	9,63	54,74	16,07	-1.805	0.077
HOMA _{IR}	4,40	5,57	2,72	1,46	0.009	0.925
HOMA _β	107,88	54,09	82,48	27,92	2.258	0.028

BGT saptanan kişilerin sırasıyla çalışma ve risk grubunda yaş ortalaması 47,29±9,59; 45,48±9,60 yıl (t=0.693, p=0.492), VKİ 29,62±3,48; 28,29±3,21 kg/m² (t=1.469, p=0.148), bel çevresi 94,63±11,06; 87,35±8,58 cm (t=2.746, p=0.08), trigliserid 120,96±72,88; 142,16±57,36 mg/dl (t= -1.208, p=0.232), total kolesterol 206,04±28,36; 205,55±46,09 mg/dl (t=0.046, p=0.963), LDL-kolesterol 134,38± 23,75; 116,16±46,39 mg/dl (t=1.751, p=0.086), HDL-kolesterol 48,04±9,63; 54,74±16,07 mg/dl (t=-1.805, p=0.077) ve HOMA_{IR} ortalama 4,40±5,57 ve 2,72±1,46 (t=0.009, p=0.925); HOMA_β ortalama %107,88±54,09 ve %82,48±27,91 idi. Ölçümler arasında beta hücre fonksiyon hesaplamaları dışında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Beta hücre fonksiyonu çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (t=2.258, p=0.028).

Tablo-11: BGT/ BAG kişilerin insülin direnci oranları

	Çalışma grubu				Kontrol grubu			
	Dirençli		Duyarlı		Dirençli		Duyarlı	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
HOMA _{IR}	13	54,2	11	45,8	17	54,8	14	45,2

BGT ve/ veya BAG saptanan kişiler insülin direnci görülme oranına göre değerlendirildiğinde, çalışma grubunda %54,2, kontrol grubunda %54,8 olarak bulundu.

İki grup arasında insülin direnci görülme bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($\chi^2=0.002$, $p=0.960$).

NGT, BGT ve/ veya BAG ve tip 2 diyabet saptanan kişilerde HOMA_{IR} ortalamalarının değerlendirilmesi tablo-12’de sunulmuştur.

Tablo-12: NGT, BGT ve/ veya BAG ve tip 2 DM göre HOMA_{IR} ortalamaları

	Çalışma grubu (n=101)		Kontrol grubu (n=97)		t	p
	ortalama	SD	ortalama	SD		
NGT(n=132)	2,8	2,2	1,9	1,2	3,027	0,003
BGT (n=55)	4,4	5,6	2,7	1,5	3,106	1,113
Tip2DM(n=11)	4,0	3,0	6,1	3,0		0,130

NGT, BGT ve/ veya BAG ve tip 2 DM saptanan kişilerde HOMA_{IR} ortalamaları değerlendirildiğinde çalışma grubunda NGT olan kişilerin HOMA_{IR} ortalamaları $2,8\pm2,2$; kontrol grubunun $1,9\pm1,2$ olarak hesaplandı. Çalışma grubunda insülin direnci istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($t=3.027$, $p=0.003$). Çalışma grubunda BGT olan kişilerin HOMA_{IR} ortalamaları $4,4\pm5,6$ ve kontrol grubunda $2,7\pm1,5$ idi. HOMA_{IR} ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($t=3.106$, $p=1,113$). Tip 2 diyabet tanısı alan kişilerde HOMA_{IR} ortalamaları çalışma grubunda $4,0\pm3,0$ ve kontrol grubunda $6,1\pm3,0$ idi. HOMA_{IR} ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.130$).

NGT, BGT ve/ veya BAG ve tip 2 diyabet saptanan kişilerde HOMA_β ortalamalarının değerlendirilmesi tablo-13'te sunulmuştur.

Tablo-13: NGT, BGT ve DM göre HOMA_β ortalamaları

	Çalışma grubu (n=101)		Kontrol grubu (n=97)		t	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD		
NGT(n=132)	137,6	81,6	101,5	44,2	3,106	0,003
BGT (n=55)	107,9	54,1	82,5	27,9	2,258	0,028
DM(n=11)	29,4	17,6	85,5	32,8		0,008

NGT, BGT ve tip 2 DM saptanan kişilerde beta hücre fonksiyonları değerlendirildiğinde çalışma grubunda NGT olan kişilerin HOMA_β ortalamaları % 137±81,6; kontrol grubunun %101,5±44,2 hesaplandı. NGT saptanan çalışma grubunda HOMA_β ortalamaları karşılaştırıldığında beta hücre fonksiyonu artmıştı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (t=3.106, p=0.003). Çalışma grubunda BGT saptanan kişilerin HOMA_β ortalamaları % 107,9±54,1 ve kontrol grubunda 82,5±27,9 idi. HOMA_β ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak çalışma grubunda beta hücre fonksiyonu artmıştı (t=2.258, p=0.028). Tip 2 DM tanısı alan kişilerde HOMA_β ortalamaları çalışma grubunda % 29,4±17,6 ve kontrol grubunda 85,5±32,8 idi. Çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı beta hücre fonksiyon azalması saptandı (p=0.008).

6. TARTIŞMA

Diabetes mellitus, yol açtığı mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar nedeniyle ciddi bir sağlık problemi oluşturmaktadır. Günümüzde diyabetli kişilerin 1/3'ü komplikasyonlar oluşuncaya kadar tanı konmadan hayatlarına devam etmektedir¹⁵. Ülkemizde ise TURDEP çalışmasında %2.8 oranında teşhis edilmeyen diyabet hastası, %7.6 oranında BGT olan kişi olduğu saptanmıştır⁴. Tip 2 diyabetli hastaların tanısı sırasında retinopati gibi komplikasyonların bulunmasının nedeni çoğu hastanın geç tanı almasından kaynaklanmaktadır. Dikkate değer oranlarda geç dönemde tanı konulmuş tip 2 diyabetik hasta mevcuttur. Bu nedenle teşhis edilmemiş bu kişiler günümüzde önemli bir halk sağlığı sorununu oluşturmaktadır. Tip 2 diyabetik hastalara erken tanı konması ve iyi metabolik kontrol sağlanması ile komplikasyonların önlenmesi amaçlanırken; tip 2 diyabetin gelişmesini önlemek günümüzde giderek önemi artan bir hedeftir. Gerçek anlamda hastalık önleyici, geciktirici tedbirlerle erken dönemde müdahale ile sorunun kökten çözümü; hastalığın mortalite ve morbidite oranlarının azaltılması gerekmektedir. En son Amerika Diyabet Birliği (ADA) bildirisinde prediyabetik safha olarak BGT ve bozulmuş açlık glukozu safhaları tanımlanmıştır¹⁵. Yapılan çalışmalarda BGT olan kişilerde uygulanan yaşam tarzı değişiklikleri ve çeşitli ilaçlarla diyabet gelişiminin önlenebildiği saptanmıştır. Bunun yanı sıra diyabet gelişimi için bazı riskli gruplar bilinmektedir. Tip 2 diyabeti olan kişilerin birinci derece yakınları bu gruplardan en iyi bilinenidir. Ancak bu kişilerde BAG ve BGT gelişiminden önce risk artışı gösterecek bulgular ve bu aşamada alınabilecek önlemler hakkında yeterli bilgi yoktur.

Çalışmamıza, birinci derece yakınında tip 2 diyabet olan sağlıklı 101 kişi ve kontrol grubu olarak birinci derece yakınında tip 2 diyabet olmayan sağlıklı 97 kişi alındı. Bu gruplarda bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı gelişmeden önceki evrelerde, erken dönemde saptanabilecek glukoz metabolizma bozukluğuna ait faktörlerin araştırılması planlandı. Bu amaçla diyabet gelişimi için risk altında olan tip 2 diyabetlilerin birinci derece yakınlarında ve kontrol grubunda insülin direnci ve beta hücre fonksiyonları incelendi.

Weyer ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, başlangıçta NGT saptanan kişilerin %31'inde ortalama 3.4 yıl sonrasında tekrar değerlendirildiğinde BGT ortaya çıktığı bildirilmiştir. BGT saptananların ise %44'ünde tip 2 diyabet geliştiği bildirilmiştir⁴⁷. Bu çalışmada glukoz metabolizması bozukluğunun ilerlemesinde insülin direnci ve insülin salgısı bozulmasının bağımsız göstergeler olduğu ileri sürülmüştür. 1998 yılında Costa ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir başka çalışmada tip 2 diyabetli hastaların birinci derece yakınlarında, HOMA yöntemi ve OGTT kullanılarak yapılan ölçümlerde, %20.5'inde BGT, %10.2'sinde tip 2 diyabet saptanmıştır. Çalışmada normal glukoz metabolizması bulunan kişilerin bozulmuş glukoz metabolizması olan kişilere göre daha genç yaş grubunda oldukları görülmüştü. Birinci derece diyabet yakını olan normal glukoz toleranslı grupta insülin direnci yüksek bulunmuş ve bu kişilerde glukoz metabolizması bozukluğu oranının genel popülasyona oranla yüksek olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada gruplar arasında bel çevresi, VKİ gibi diğer risk faktörleri göz önüne alınmamıştır⁴⁸. Bizim çalışmamızda da tip 2 diyabetik hastaların birinci derece yakınlarında insülin direnci ve beta hücre fonksiyonları araştırılmıştır. Ayrıca çalışma grubu ve kontrol grubu arasında glukoz metabolizmasına etki edebilecek diğer faktörlerin etkisinin dışlanması amaçlanmıştır. Çalışmamızda yer alan her iki gruptaki katılımcılarda yaş, VKİ, bel çevresi, serum lipid düzeyleri, günlük mesleki ve spor aktivitesi ve sigara içme alışkanlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Kumar ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada tip 2 diyabetlilerin birinci derece yakınlarında BAG çalışma grubunda %37, kontrol grubunda %11,6; BGT çalışma grubunda %34,3, kontrol grubunda %11,2 ve tip 2 diyabetli kişiler çalışma grubunda %11,05, kontrol grubunda %3,37 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda katılımcıların glukoz metabolizmaları değerlendirildiğinde çalışma grubunun %69.3'ünde NGT, %23,8'inde BGT, %6,9'unda tip 2 diyabet saptanırken; kontrol grubunda %63,9'unda NGT, %32'inde BGT, %4,1'inde tip 2 diyabet saptandı. İki grup arasında NGT, BGT ve tip 2 diyabet görülmesi açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Genel olarak birinci derece yakınlarında diyabet öyküsü olanlarda diyabet gelişme riskinin daha yüksek olduğunun bilinmesine karşın, çalışmamızda birinci derece yakınlarında diyabet öyküsü olan ve

olmayan kişilerde saptanan glukoz metabolizma bozukluğu oranında anlamlı fark saptanmaması, riskli kişilerin değerlendirilmesi için açlık plazma glukoz düzeyi ölçümü ve oral glukoz tolerans yeterli olmadığını düşündürmektedir. Bu testler glukoz metabolizması bozukluğu oluşan kişilerin tanınmasını sağlar. Buna karşın, primer tip 2 diyabet yakını olmak gibi riskli kişilerin erken dönemde glukoz metabolizma bozukluğunun tanınması için başka testlere ihtiyaç olduğu öngörülmektedir.

Aile öyküsünün öneminin vurgulandığı bir başka çalışma da Straczkowski ve arkadaşlarının çalışmasıdır. Bu çalışmada ailesinde diyabet öyküsü olan kişilerin gelecekte tip 2 diyabet gelişimi için genetik yatkınlık gösterdiği; bu durumdan öncelikli olarak insülin aktivitesinde bozulmanın sorumlu olduğu ileri sürülmüştür⁴⁹. Çalışmamızda beta hücre fonksiyonlarını değerlendirdiğimizde çalışma grubunda ortalama beta hücre fonksiyonu $123,03 \pm 78,11$; kontrol grubunda $94,73 \pm 39,98$ olarak bulundu. Çalışma grubunda beta hücre fonksiyonu değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. İnsülin direnci açısından çalışma grubunda $47,5$; kontrol grubu 32 oranında insülin direnci bulundu. İnsülin direnci ortalaması çalışma grubunda $3,3 \pm 3,4$, kontrol grubunda $2,3 \pm 1,6$ saptandı. İnsülin direnci çalışma grubunda anlamlı istatistiksel olarak yüksek oranda değerlendirildi ($t=2.514$, $p=0.013$). Bu nedenle çalışmamızda elde edilen veriler, erken dönemde beta hücre fonksiyonlarında bozulmanın değil, insülin direncinin ön planda olduğunu, bunu kompanse etmek için beta hücre fonksiyonlarında artış olduğunu göstermektedir.

İnsülin duyarlılığı ve beta hücre fonksiyonları yakından ilişkilidir. NGT, BGT ve tip 2 diyabet tablosuna aşamalı ilerleme süreci, gelişen insülin direnci ile birlikte başlangıçta artan daha sonra azalan insülin salgılanması ile ilişkilidir. NGT saptanan çalışma grubunun $HOMA_{IR}$ değerlendirmesi ortalama $2,8 \pm 2,2$ ve kontrol grubunda $1,9 \pm 1,2$ idi. $HOMA_{\beta}$ değerlendirmesi ortalama $137 \pm 81,6$ ve kontrol grubunda $101,5 \pm 44,2$ olarak hesaplandı. BGT saptanan kişilerde $HOMA_{IR}$ değerlendirmesi ortalama $4,4 \pm 5,6$ ve kontrol grubunda $2,7 \pm 1,5$ idi. $HOMA_{\beta}$ değerlendirmesi ortalama $107,9 \pm 54,1$ ve kontrol grubunda $82,5 \pm 27,9$ idi. Tip 2 diyabet saptanan kişilerde

HOMA_{IR} değerlendirmesi ortalama $4,0\pm3,0$ ve kontrol grubunda $6,1\pm3,0$ idi. HOMA _{β} değerlendirmesi ortalama $\%29,4\pm17,6$ ve kontrol grubunda $\%85,5\pm32,8$ olarak değerlendirildi. NGT, BGT ve tip 2 diyabet tablosuna aşamalı ilerleme sürecinde, artan insülin direncine paralel olarak NGT ve BGT dönemlerinde artmış beta hücre sekresyon yanıtı insülin direncini yenmeye çalışan beta hücre çalışmasını desteklemektedir. Öte yandan tip 2 diyabet tespit edilen kişilerde artmış insülin direncine rağmen yeterli beta hücre yanıtı oluşmamış ve aşıkar diyabet meydana gelmiştir. Çalışmamızın sonuçlarını destekleyen Nauck ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada tip 2 diyabetik hastaların birinci derece yakınlarının 25 yıllık takibi sonrasında yapılan değerlendirmelerinde $\%49$ 'unda NGT bulunurken, $\%20$ 'sinde BGT, $\%31$ 'inde tip 2 DM geliştiği bildirilmiştir. Bu çalışmada hesaplanan beta hücre fonksiyonu NGT olan kişilerde ortalama $\%153$, BGT olanlarda $\%148$, tip 2 diyabet tanısı alan kişilerde $\%93$ olarak sunulmuřtur⁵⁰.

Kinmen çalışmasına katılan, ailesinde diyabet hikayesi olmayan 481 hastanın 131'inde BGT tespit edilmişti. BGT olan bu kişiler 2 yıl takip edildikten sonra tekrar değerlendirildiklerinde 23'nde ($\%17,6$ 'sında) tip 2 diyabet geliştiği gözlenmiştir. Yıllık diyabet gelişme oranı ise $\%8,8$ olarak hesaplanmıştı. NGT olan 255 kişide ise $\%3,5$ oranında diyabet geliştiği saptanmıştır. NGT olan kişilerin yıllık diyabet gelişme oranı ise $\%1,8$ olarak hesaplanmıřtır⁵¹. Bruneck çalışmasında ise normal popülasyonda metabolik bir bozukluk olmasa da insülin direnci olabileceği; hipertrigliseridemi, düşük HDL-kolesterol olması durumunda ise tip 2 diyabet kadar insülin direnci görülebileceğine dikkat ekilmiřtir⁵². Sağlıklı popülasyonda normal glukoz metabolizması olsa bile $\%25$ oranında insülin direnci mevcuttur⁵³. Çalışmamızda da erken dönemdeki glukoz metabolizma bozukluğunun saptanması amaçlandığından, NGT saptanan kişilerin verileri ayrıtılı olarak yeniden değerlendirildi. Bu kişilerde yaş, VKİ, bel çevresi, serum lipid düzeyleri gibi insülin direnci görülme riskini etkileyen faktörler karşılaştırıldı. Çalışma grbunda ve kontrol grubundaki NGT olan kişilerde bu risk faktörleri yönünden anlamlı fark olmadığı görüldü. Çalışma grubunda NGT olan kişilerin HOMA_{IR} ortalamaları $2,8\pm2,2$; HOMA _{β} değerlendirmesi ortalama $\%137\pm81,6$ ve kontrol grubunda HOMA_{IR} ortalamaları $1,9\pm1,2$; HOMA _{β} değerlendirmesi ortalama $\%101,5\pm44,2$ idi. NGT

saptananlarda çalışma grubunda %42,9 kontrol grubunda %16 oranında insülin direnci saptandı. Çalışma grubunda insülin direnci görülme oranı kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti. Beta hücre fonksiyonu değerlendirilmesi çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. NGT saptanan çalışma grubu kişilerinde kontrollere göre beta hücre fonksiyonu artmıştı ve daha yüksek oranda insülin direnci saptanmıştı. Bu bulgu, bazı çalışmaların aksine insülin direncinin başlatıcı faktör olduğunu; glukoz metabolizmasında bozulmaya neden olan olaylar zincirini başlattığını göstermektedir^{54, 55}.

İnsülin direnci ile birlikte artmış beta hücre fonksiyonunun da NGT ve BGT döneminde glukoz metabolizmasında bozukluğun ilerleyişi ile paralel olduğu; diyabet geliştiği dönemde ise çalışma grubunda insülin sekresyonunun kontrol grubuna göre belirgin azaldığı saptandı.

NGT olan birinci derece diyabetli yakınlarında diğer risk faktörleri dışlandığında insülin direncine etki edecek faktörün araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Pratipanawatr ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ailesinde tip 2 diyabet hikayesi olan kişilerde insülin direncine, normal insülin reseptör fosforilasyonuna rağmen postreseptör insülin sinyalinin azalmasının neden olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada aile hikayesi olan bu kişilerde insülin reseptör substrat 1'in (IRS-1) insülinle uyarılması sonrasında tirozin fosforilasyonunun azalması ve fosfotidil inozitol 3 kinaz aktivitesi ile IRS-1'in ilişkisinin azalması insülin direncinden sorumlu tutulmuştur¹⁸.

Pimenta ve arkadaşları Kuzey Hindistanda ve normal glukoz toleranslı ve tip 2 diyabet aile hikayesi olan kişilerde, insülin direnci ve insülin sekresyonunu değerlendirilmiştir. Çalışmada daha önce bahsedilen çalışmaların aksine birinci derece yakınında tip 2 diyabeti olan kişilerle aile hikayesi olmayan kişiler arasında insülin sekresyonu ve insülin direnci açısından fark bulunmamıştır. Sonucun bizim çalışmamızdan farklı olması genetik farklılıktan kaynaklanıyor olabilir⁴⁴.

Sonuç olarak insülin direnci, tip 2 diyabet için kuvvetli bir öncü belirleyici ve major risk faktörüdür¹⁶. İnsülin direnci ve insülin sekresyonunda defekt olması tip 2

diyabetin başlangıcında her safhada ilerleme için risk faktörüdür. Bu nedenle hastalığın primer önlenmesinde ana hedef olmalıdır⁵⁰. Önleyici hekimlik hizmetleri her dönemde geçerliliğini koruyan bir yaklaşımdır. Tip 2 diyabet için yeni tedavi yaklaşımları geliştirilmesine devam edilirken, diyabet gelişimini önleme çalışmaları da giderek artan bir şekilde sürmektedir. Bu çalışmalar, genel olarak bozulmuş glukoz toleransı olan hastaları kapsamaktadır. Ancak çalışmamızda diyabet önleme çalışmalarına ışık tutmak amacıyla diyabet gelişme riskinin erken dönemde belirlenmesi ve henüz rutin tetkiklerde normal glukoz toleransı olarak değerlendirildiği dönemde riskli hastaların saptanabilmesi için yol gösterecek erken bulguların araştırılması hedeflenmiştir. Elde edilen veriler birinci derece yakınlarında diyabet öyküsü olanlarda aile öyküsü olmayanlara göre insülin direncinin daha yüksek oranda görüldüğü ve bu bulgunun kişilerin normal glukoz toleransına sahip olduğu dönemden itibaren geçerli olduğunu göstermiştir. Bu nedenle diyabet gelişme riski yüksek kişilerin erken dönemde saptamak, gerekli önlemlerin alınabilmesi için birinci derece yakınlarında diyabet öyküsü olan kişiler ya da diğer risk faktörleri olanlarda, insülin direncine yönelik araştırma yapılmasının yararlı olacağı görülmüştür. Riskli kişilerde açlık kan şekeri düzeyi ölçümü ve OGTT uygulaması yaygın olarak kullanılmasına karşın, bu kişilerden NGT saptananlarda ileri tetkik önerilmemektedir. Oysa çalışmamızda elde edilen sonuçlar ışığında bu kişilerde insülin direncine yönelik araştırma yapılmasının ve bu amaçla güvenilir ve kolay uygulanabilir bir test olması nedeniyle HOMA testinin kullanılmasının uygun olacağı düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

¹ Defronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 1991; 14: 173-194.

2 Buse JB, Polonsky KS, Burant CF. Type 2 Diabetes Mellitus. In Williams Textbook of Endocrinology. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds). 10th edition. Philadelphia. Elsevier Science 2003: 1427-1485.

3 King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impairing glucose tolerance. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. Diabetes Care 16:157-177.

⁴ Satman I, Yilmaz T, Sengul A , Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I et al. Population based study of Diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care 2002 ; 25:1551- 1556.

⁵ Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Sorenson SW, Williamson DF. Lifetime risk for Diabetes mellitus in United States. JAMA 2003; 290: 1884-1890.

⁶ Christian W, Clifton B, Davit M, Richard EP: The naturel history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. J Clin Invest 1999; 104:787-794.

⁷ The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2002; 25:5-20.

⁸ Screening for Type 2 Diabetes. American Diabetes Association. Diabetes Care 2004; 27:11-14.

⁹ Gerich JE. Contributions of Insülin-Resistance and Insülin-Secretory Defects to the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. Mayo Clin Proc. 2003; 78: 447-456.

-
- ¹⁰ Powers AC. Diabetes Mellitus. In: Harrison's Principle of Internal Medicine. Kasper DL, Braunwarld E, Hauser SL, Fauci AS, Jameson JL, Lango DL (eds). 16th Edition. New York. McGraw-Hill Medical Publishing Division 2005; 2152-2185.
- ¹¹ Knowler WC, Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH. Diabetes Mellitus in the Pima Indians: Incidence, risk factors and pathogenesis. *Diabetes Metab Rev* 1990; 6: 1-27.
- ¹² Cefalu WT. Insulin Resistance: Cellular and Clinical Concepts. *E.B.M.* 2001; 226:13–26.
- ¹³ American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Insulin Resistance 1997. *Diabetes Care* 1998; 21:310-314.
- ¹⁴ Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Nakai Y, Taniguchi A, Matsuura T, Suzuki H, Kurose T, Yamada Y, Seino Y. Insulin Secretion and Insulin Sensitivity at Different Stages of Glucose Tolerance: A Cross-Sectional Study of Japanese Type 2 Diabetes. *Metabolism* 2004; 53: 831-835.
- ¹⁵ American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002; 25: S28-S32.
- ¹⁶ Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, Knowler WC, Bennett PH, Bogardus C. Insulin Resistance and Insulin Secretory Dysfunction as Precursors of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: Prospective Studies of Pima Indians. *N Engl J Med.* 1993; 329: 1988-1992.
- ¹⁷ Shulman GI. Unraveling the Cellular Mechanism of Insulin Resistance in Humans: New Insights from Magnetic Resonance Spectroscopy. *Physiology* 2004; 19: 183–190.
- ¹⁸ Pratipanawatr W, Pratipanawatr T, Cusi K, Berria R, Adams JM, Jenkinson CP, Maezono K, DeFronzo RA, Mandarino LJ. Skeletal Muscle Insulin Resistance in

Normoglycemic Subjects With a Strong Family History of Type 2 Diabetes Is Associated With Decreased Insulin-Stimulated Insulin Receptor Substrate-1 Tyrosine Phosphorylation. *Diabetes* 2001; 50: 2572–2578.

¹⁹ Garvey WT, Maianu L, Zhu JH, Brechtel-Hook G, Wallace P, Baron AD. Evidence for Defects in the Trafficking and Translocation of GLUT4 Glucose Transporters in Skeletal Muscle as a Cause of Human Insulin Resistance. *J Clin Invest* 1998; 11: 2377–2386.

²⁰ Aus TA, Crowther NJ . Body fat distribution and insulin resistance. *SAMJ* 2005;11 :878-880.

²¹ Int. Union Physiol. Sci./Am. Physiol. Soc. Unraveling the Cellular Mechanism of Insulin Resistance in Humans: New Insights from Magnetic Resonance Spectroscopy. *Physiology* 2004;19: 183-190.

²² Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-1197.

²³ American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2006. *Diabetes Care* 2006; 29: S4-S34.

²⁴ Ferrannini E, Mari A. How to measure insulin sensitivity. *J Hypertens* 1998; 16:895–906.

²⁵ Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet. Med.* 2002; 19: 527-534

²⁶ Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.

-
- ²⁷ Lindstro J, Eriksson J, Louheranta A, Uusitupa M, Mannelin M, Tuomilehto J, Rastas M. The Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 3230-3236.
- ²⁸ Hu G, Lindstrom J, Valle TT. Physical activity, body mass index and risk of type 2 Diabetes in patient with normal or impaired glucose regulation. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 892.
- ²⁹ Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346: 393.
- ³⁰ Duncan GE, Perri MG, Theriaque DW, Hutson AD, Stacpoole PW. Exercise Training, Without Weight Loss, Increases Insulin Sensitivity and Postheparin Plasma Lipase Activity in Previously Sedentary Adults. *Diabetes Care* 2003; 26:557-562.
- ³¹ Wagenknecht LE, Langefeld CD, Scherzinger AL, Norris JM, Haffner SM, Saad MF, Bergman RN. Insulin Sensitivity, Insulin Secretion, and Abdominal Fat. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Family Study. *Diabetes* 2003; 52:2490-2496.
- ³² Eriksson KF, Lindgarde F. Prevention of type 2 diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6 years Malmo feasibility study. *Diabetologia*, 1991; 34; 891.
- ³³ Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, Burke PJ, Stern PM. Insulin resistance prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin sensitive prediabetic subjects. *Circulation* 2000; 101: 975-980.
- ³⁴ Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: A Global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 295-300.
- ³⁵ Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ et al. Diet, lifestyle and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med.* 2001; 345: 790.

-
- ³⁶ Tuomilehto T, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Saakso M, Mouheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343-1350.
- ³⁷ Orchard T. J, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S, and Diabetes Prevention Program Research Group. The Effect of Metformin and Intensive Lifestyle Intervention on the Metabolic Syndrome: The Diabetes Prevention Program Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2005;142:611-619.
- ³⁸ Peter P, Nuttall SL, Kendall MJ. Insulin resistance- the new goal! *Journal of Pharmacy and Therapeutics* 2003; 28: 167-174.
- ³⁹ Li H, Isomaa B, Taskinen MR. Consequences of family history of type 2 diabetes on the phenotype of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:589.
- ⁴⁰ Antohony JG, Williams K, Stern MP, Haffner SM. Homeostasis model assessment (HOMA) of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1177-1184.
- ⁴¹ Haffner M. S, D'agostino R, Mykkänen L, Tracy R, Howard B, Rewers M, Selby J, Savage P. J, Saad M. F. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 1999; 22:562–568.
- ⁴² Christian W, Clifton B, Davit M, Richard EP: Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of Type 2 Diabetes development. *Diabetes Care* 2000; 24: 89-94.
- ⁴³ Kumar A, Tewari P, Sahoo SS, Srivastava AK. Prevalence of insulin resistance in first degree relatives of type-2 diabetes mellitus patients: a prospective study in North Indian population. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2005; 20: 10-17.

-
- ⁴⁴ Diabetes and Noncommunicable Disease Risk Factor Surveys. Genova : World Healty Organization 1999; 52.
- ⁴⁵ WHO Consultation: Geneva, Switzerland : Definition, Diagnosis and clasification of Diabetes Mellitus and it's complication. Part 1. World Healt Organization 1999
- ⁴⁶ Korugan Ü, Özyazar M. İnsulin Direnci. In Cerrahpaşa İç Hastalıkları Yazıcı H. Hamuryudan V, Sosuz A. (Eds) İstanbul. İstanbul Medikal Yayıncılık 2005; 1148-1150.
- ⁴⁷ Weyer C, Clifton B, Tataranni PA, Pratley RE. Insulin Resistance and Insulin Secretory Dysfunction are Independent Predictors of Worsening of Glucose Tolerance During Each Stage of Type 2 Diabetes Development. Diabetes Care 2000; 24:89-94.
- ⁴⁸ Costa A, Rios M, Casamitjana R, Gomis R, Conget I. High prevalence of abnormal glukose tolerance and metabolic disturbances in firt degree relatives of NIDDM patient. Diabetes Res Clin Pract 1998; 41: 191-196.
- ⁴⁹ Strackowski M, Kowalska I, Stępień A, Dzienis-Strączkowska S, Szelachowska M, Kinalska I, Krukowska A, Konicka M. Insulinresistance in the first-degree relatives of persons with type 2 diabetes. Med Sci Monit 2003; 9: 238-242.
- ⁵⁰ Nauck MA, Meier JJ, • Wolfersdorff AV, Tillil H, Creutzfeldt W, Köbberling JA. 25-year follow-up study of glucose tolerance in first-degree relatives of type 2 diabetic patients: association of impaired or diabetic glucose tolerance with other components of the metabolic syndrome. Acta Diabetol 2003; 40:163–172.
- ⁵¹ Chia-Lin L, Shih-Tzer T, Chou P. Relative role of insulin resistance and beta cell dysfunction in the progression to type 2 diabetes. The Kinmen Study. Diabetes Res Clin Pract 2003; 59: 225-232.

⁵² Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB, Bonadonna RC, Muggeo M. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders. The Bruneck Study. Diabetes 1998; 47: 1643-.1649.

⁵³ Metabolik Sendrom Klavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu. www.semt.org.tr

⁵⁴ Bogardus C, Tataranni PA. Reduced Early Insulin Secretion in the Etiology of Type 2 Diabetes Mellitus in Pima Indians. Diabetes 2001; 25: 262–264.

⁵⁵ Donath MY, Maedler JA. Schumann DM, Ellingsgaard H, Eppler E, Reinecke M. Mechanisms of Beta Cell Death in Type 2 Diabetes. Diabetes 2005; 54: 108-118.