

165795

T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

METABOLİK SENDROMU, BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI VEYA TİP 2
DİABETİ OLANLARDA İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN METABOLİK
PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Dr. Taha Erdinç ATAMAN
UZMANLIK TEZİ

SİVAS
2005

T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

METABOLİK SENDROMU, BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI VEYA TİP 2
DİABETİ OLANLARDA İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN METABOLİK
PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Dr. Taha Erdinç ATAMAN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. H.Sebla DÖKMETAS

SİVAS
2005

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Bu çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN:.....Prof.....Dr.....Ferhan Candan.....

ÜYE :Prof.....Dr.....Saniye Topcu.....

ÜYE :Prof.....Dr.....H. Sebila Dökmetaş.....

ÜYE :Prof.....Dr.....Esin Özyılkan.....

ÜYE :Yrdel.....Doc.....Dr.....Serhat İcağasıoğlu.....

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu
onaylarım.

.../.../2005

Prof. Dr. Reyhan Eğilmez
DEKAN

M. Ceylan



Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte Kurulu'nun 12/03/2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlü'ğünün 28/03/2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen tez yazım klavuzuna göre hazırlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY).....	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	vi
TABLolar.....	vii, viii
ŞEKİLLER.....	ix
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 DİABETES MELLİTUS.....	3
2.2 TİP 1 DİABETES MELLİTUS.....	5
2.3 TİP 2 DİABETES MELLİTUS.....	6
2.4 BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI.....	8
2.5 TİP 2 DİABETES MELLİTUS ETİOPATOGENEZİ.....	9
2.6 İNSÜLİN DİRENCİ.....	12
2.7 METABOLİK SENDROM.....	20
2.8 İNSÜLİN DİRENCİ ÖLÇÜM METODLARI.....	29
2.9 İNFLAMASYON, DİABETES MELLİTUS ve METABOLİK SENDROM...	31
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	42
4.BULGULAR.....	46
5.TARTIŞMA.....	59
6.SONUÇLAR.....	70
7.KAYNAKLAR.....	74

ÖZET

Diabetes mellitus (DM) sıklığı giderek artan kronik bir hastalıktır. Bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ve metabolik sendrom (MS) prediyabet olarak kabul edilmektedir. Yakın zamanda inflamasyonun MS parametreleri ile ilişkili olduğu ve tip 2 diyabet gelişiminde etkili olabileceği ileri sürülmüştür.

DM gelişiminde inflamasyonun etkisini araştırmak üzere yeni ya da son 5 yıl içinde tip 2 DM tanısı almış 51, 28 MS ve 26 IGT tanısı koyduğumuz hasta ile 21 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı. Çalışmadaki bireylerde metabolik parametreler yanında inflamasyon belirteci olarak yüksek duyarlı CRP (hsCRP), fibrinojen, ferritin ve beyaz küre çalışıldı. Bu dört grupta ve bunların tümünde inflamatuvar belirteçler ile MS parametreleri arasındaki ilişki araştırıldı.

HsCRP ve fibrinojen DM, IGT ve MS gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Diabetiklerde hsCRP diğer tüm gruplardan daha yüksek, ferritin ise diabetiklerde kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. DM grubunda hsCRP değerleri ile bel çevresi, vücut kitle indeksi (VKİ), insülin, trigliserit (TG), kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) arasında pozitif, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ile negatif yönlü, IGT grubunda hsCRP ile bel çevresi, VKİ, TG, kolesterol, LDL ile pozitif, HDL ile negatif yönlü, MS grubunda hsCRP ile TG arasında pozitif yönlü, çalışmaya alınan hastaların toplamında hsCRP ile VKİ, bel çevresi, insülin, HOMA, tokluk kan şekeri (TKŞ), açlık kan şekeri (AKŞ), TG, kolesterol, LDL arasındaki pozitif, HDL ile negatif yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır. hsCRP değeri 3 mg/l' nin üstünde olanlarda 3mg/l'nin altında olanlara göre; DM grubunda bel çevresi, VKİ, insülin, TG, kolesterol, LDL, HDL değerleri, IGT grubunda VKİ, bel çevresi, insülin, HOMA, TG, kolesterol değerleri, MS grubunda VKİ, hastaların toplamında ise VKİ, bel çevresi, HOMA, TKŞ, AKŞ, TG, kolesterol, LDL, HDL değerleri daha yüksek bulunmuştur.

Sonuçta inflamatuvar belirteçler, özellikle hsCRP düzeyindeki artışlar diyabet ve MS parametreleri ile çok sıkı bir ilişki içindedir diyebiliriz.

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, glukoz intoleransı, metabolik sendrom, hsCRP, fibrinojen, ferritin, inflamasyon

SUMMARY

Diabetes mellitus (DM) is a chronic disorder with a constantly increasing incidence. Impaired glucose tolerance (IGT) and metabolic syndrome (MS) is considered as the pre-diabetic stages. Recently, it has been suggested that inflammation is associated with the components of MS and it may also have a role in the development of type II DM. The aim of this study was to investigate the effects of inflammation in the pathogenesis of DM.

The study groups consisted of 51 patients with type II DM, 28 patients with MS, and 26 patients with IGT. DM patients had either initial diagnosis or recent history with the ultimate period of 5 years. A total of 21 healthy person was included as the control group. The parameters associated with MS were investigated. Highly sensitive CRP (hsCRP), fibrinogen, ferritin and white cells were utilized as the markers for inflammation. The relationships between the inflammation markers and parameters of MS were investigated in all groups.

The levels of hsCRP and fibrinogen were significantly higher in DM, IGT, and MS than control group. The level of hsCRP was highest in the DM group. On the other hand, ferritin was found to be higher in the DM group than the controls. In DM group hsCRP level had positive correlations with waist circumference (WC), body mass index (BMI), insulin, triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL), while it had a negative correlation with high density lipoprotein (HDL). In the IGT group hsCRP similarly showed positive correlations with WC, BMI, TG, cholesterol, LDL and a negative correlation with HDL. However in the MS patients hsCRP had a positive association with TG. When the whole study group was considered, hsCRP had positive correlations with WC, insulin, BMI, TG, HOMA, postprandial glucose (PPG), fasting blood glucose (FBG), cholesterol, LDL, and a negative correlation with HDL. In the DM group the patients with a hsCRP level higher than 3 mg/l had higher WC, BMI, insulin, TG, cholesterol, LDL, HDL values than the ones with a hsCRP level lower than 3 mg/l. In the IGT group when the same cut-off value was considered, the patients with hsCRP level higher than 3 mg/l had higher values of BMI, WC, insulin, HOMA, TG, cholesterol. However in the MS group only BMI was found to be higher in patients whose hsCRP level were higher than 3 mg/l. When the whole group was considered BMI, WC, HOMA, PPG, FBG, TG, cholesterol, LDL, and HDL were all detected to be higher in patients with hsCRP level higher than 3 mg/l.

In conclusion results of the current study suggests that inflammation parameters particularly elevated levels of hsCRP were strongly associated with DM and features of MS

Key words: Diabetes Mellitus, metabolic syndrome, glucose intolerance, hsCRP, fibrinogen, ferritin, inflammation



SİMGELER ve KISALTMALAR

DM	= Diabetes Mellitus
WHO	= Dünya Sağlık Örgütü
OGGT	= Oral Glukoz Tolerans Testi
ADA	= Amerikan Diabet Birliği
AKŞ	= Açlık Kan Şekeri
TKŞ	= Tokluk Kan Şekeri
IFG	= Bozulmuş Açlık Glukozu
IGT	= Bozulmuş Glukoz Toleransı
KVH	= Kardiovasküler Hastalık
IRS	= İnsülin Rezistansı Sendromu
TG	= Trigliserid
HDL	= Yüksek Dansiteli Lipoprotein
LDL	= Düşük Dansiteli Lipoprotein
VLDL	= Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
hsCRP	= “High Sensitive C-ReactiveProtein”
MS	= Metabolik Sendrom

TABLolar

Tablo 2.1: DM'un sınıflaması.....	3
Tablo 2.2 : DM ve glukoz intoleransı tanı kriterleri.....	5
Tablo 2.3 : İnsülin direncine yol açan nedenler.....	16
Tablo 4.1: Diabet, İGT, MS, kontrol gruplarının bel çevresi, VKİ, insülin, HOMA değerlerinin karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.2: Diabet, IGT, MS; Kontrol gruplarının TKŞ, AKŞ, TG, T.Kolesterol, HDL, LDL değerlerinin karşılaştırılması.....	47
Tablo 4.3: Diabet, IGT, MS, Kontrol gruplarının hsCRP, fibrinojen, beyaz küre, ferritin değerlerinin karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.4: Diabet, IGT, MS, Kontrol ve tüm hasta gruplarında hsCRP ile VKİ, bel çevresi, insülin, HOMA, TKŞ, AKŞ TG, kolesterol, HDL, LDL parametrelerinin ilişkisi.....	49
Tablo 4.5: hsCRP düzeyi 3'ün altı ve üstü diabetik hastaların VKİ, bel çevresi, insülin, HOMA, TKŞ, AKŞ, TG, kolesterol, HDL, LDL parametrelerinin karşılaştırılması....	51
Tablo 4.6: hsCRP düzeyi 3'ün altı ve üstü IGT hastaların VKİ, bel çevresi, insülin, HOMA, TKŞ, AKŞ , kolesterol, HDL, LDL parametrelerinin karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.7: hsCRP düzeyi 3'ün altı ve üstü MS hastaların VKİ, bel çevresi, insülin, HOMA, TKŞ, AKŞ, TG, kolesterol, HDL, LDL parametrelerinin karşılaştırılması.....	53
Tablo 4.8: Diabet, glukoz intoleransı, metabolik sendrom hastaların toplamda hsCRP düzeyi 3'ün altı ve üstü olarak VKİ, bel çevresi, insülin, HOMA, TKŞ, AKŞ, TG, kolesterol, HDL, LDL parametrelerinin karşılaştırılması.....	54

Tablo 4.9:Diabet, IGT, MS, Kontrol ve tüm hasta gruplarında fibrinojen ile VKİ , bel çevresi, insülin, HOMA, TKŞ, AKŞ, TG, kolesterol, HDL, LDL parametrelerinin ilişkisi..... 55

Tablo 4.10:Diabet, IGT, MS, Kontrol ve tüm hasta gruplarında ferritin ile VKİ, bel çevresi, insülin,HOMA, TKŞ, AKŞ, TG, kolesterol, HDL, LDL parametrelerinin ilişkisi..... 56

Tablo 4.11: Diabet, IGT, MS, Kontrol ve tüm hasta gruplarında beyaz küre ile VKİ, bel çevresi, insülin, HOMA, TKŞ, AKŞ, TG, kolesterol, HDL, LDL parametrelerinin ilişkisi..... 57

Tablo 4.12: Diabet, IGT, MS, Kontrol ve tüm hasta gruplarında hipertansiyon tespit edilen ve edilmeyen hastalarda hsCRP düzeylerinin karşılaştırılması 58

ŞEKİLLER

Şekil 2.1	İnsülin reseptör sinyal iletimi.....	13
Şekil 2.2	İnsülin reseptör sinyal iletimi.....	14
Şekil 2.3	Tip 2 DM gelişimi ve insülin direnci	25



GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus(DM), insülin salgısının mutlak veya göreceli eksikliği ve/veya insülin direnci ile oluşan hiperglisemi ile kendini gösteren, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizma bozukluğudur (1). İnsanların yaşam sürelerinin giderek uzaması fiziksel aktivitelerinin azalması ve obezitenin artması, tüm dünyada DM'un görülme sıklığında bir patlamaya neden olmuştur. Bu artış özellikle tip 2 DM'daki artış yüzündendir (1-2) Tüm diabetiklerin %90'dan fazlası tip 2 DM' dur. Dünya sağlık örgütü, diabetin sıklığının 150 milyondan 2025 yılında tahminen 300 milyona çıkacağını yani gelecek 22 yıl içinde iki kat artacağını öngörmektedir (2).

Tip 2 diabet arttıkça bunun yol açtığı morbidite ve mortalite de artmaktadır. Elde edilen verilere göre diabetik hastalar kardiovasküler hastalık (KVH) için belirgin bir risk altındadır. Diabetik hastalarda ölümlerin yaklaşık % 80'i kardiovasküler hastalık yüzündendir (2). Diabete bağlı gelişen komplikasyonlarının oluşumunun geciktirilmesi ile ilgili bir çok gelişme sağlansa da hastalık ilerleyici bir seyir izlemekte ve hastalık sürecinde bu komplikasyonlar gelişmektedir. Bu nedenle tip 2 DM gelişimindeki belirleyicileri saptayıp, hastalık gelişmeden önce bu risk faktörlerini ortadan kaldırmak ve tedavisine yönelmek mantıklı bir yaklaşım gibi görülmekte ve bu konuda birçok çalışma yapılmaktadır (3).

Tip 2 diabetin etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Heterojen bir hastalık olduğu düşünülmektedir ve çoğu bireyde genetik ve çevre rol oynamaktadır (4).

Bozulmuş açlık glukozunun (açlık plazma glukozunun 100-125 mg/dl arasında olması) ve bozulmuş glukoz toleransının (75 gr oral glukoz tolerans testi (OGGT)' nin 2. saat ölçümü 140-199 mg/dl olması) normalden yüksek kan şekeri olan fakat diabet tanısı için düşük kan şekerini tanımlamaktadır. Bu kategoriler gelecekte diabet ve KVH için birer risk faktörü olarak alınmaktadır (5).

Obezite, dislipidemi, yüksek kan basıncı, hiperglisemi, KVH ve tip 2 diabet gelişimi için risk faktörleridir ve bu risk faktörleri kümesi de metabolik sendrom (MS) olarak tanımlanmıştır. Metabolik sendromu oluşturan faktörlerin her biri KVH ve DM gelişimi için risk faktörleridir (6). Metabolik sendrom özellikleri sergileyen kişilerdeki diabet riski, diabete ait aile öyküsünden bağımsız gibi gözükmemektedir. Hiperinsülinemi ile birlikte vücut kitle indeksi, hipertansiyon ve yüksek trigliserid (TG) düzeyleri, ailesinde diabet öyküsü olan ve olmayan kişilerde diabet gelişiminin önceden tahmininde belirleyicidir (7). Son zamanlarda MS tanısı almış olan hastalar ile bozulmuş açlık glukozu (IFG) ve bozulmuş glukoz toleransı (IGT) saptanan hastalar birlikte pre-diabetik olarak değerlendirilmektedir (5).

İnsülin direncinin yada insülin sekresyonundaki yetmezliğin tip 2 diabet patogenezinde ana mekanizmalar olduğu bilindiği halde bunların nasıl ortaya çıktığı ve tip 2 diabetle sık görülen birçok klinik ve biyokimyasal özellikler ile nasıl bir ilişki içinde olduğu net olarak açıklanamamıştır. Doğal bağışıklık sisteminin aktivasyonu tip 2 diabet ve MS patogenezi için yeni bir model ortaya koymaktadır. Bu konudaki araştırmalar diabet öngörüsü ve tedavisinde yeni yaklaşımlar ortaya koyabilir (8). Diğer taraftan, inflamasyonun; tip 2 diabet, santral yağ birikimi, insülin direnci, dislipidemi ile önemli derecede ilişkili olduğu bildirilmiştir (9). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığı ve tip 2 diabet oluşumunda C-reaktif protein (CRP), plazminojen aktivatör inhibitor-1 (PAI-1), fibrinojen, ferritin, beyaz küre ve diğer inflamasyon ve fibrinoliz belirteçleri gibi rutin olarak kullanılmayan risk faktörlerinin bu hastalıkların öngörüsünde kullanılabileceğini düşündüren birçok çalışma yapılmıştır (3).

Bu çalışmada normal bireyler ile MS, IGT ve tip 2 diabet teşhisi koyduğumuz hastalarda hsCRP, fibrinojen, ferritin, beyaz küre gibi inflamatuvar değişkenleri belirleyip, bunların metabolik parametreler ile ilişkilerini araştırarak, diabet etyopatogenezinde inflamasyonun rolü hakkında bilgi edinmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

2.1 DİABETES MELLİTUS

2.1.1 Tanım

Diabetes mellitus, insülin salgısının mutlak veya göreceli eksikliği ve/veya insülin direnci ile oluşan hiperglisemi ile kendini gösteren, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizma bozukluğudur (1). İnsülin yetersizliği insülin salınımının tam yada kısmi salınım kusuruna yada göreceli olarak insülin direncine bağlıdır (4,10). Hastalığın seyrinde retinopati, nöropati, nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar ve miyokard infarktüsü (MI), inme, periferik arter hastalığı gibi makrovasküler komplikasyonlar sıklıkla gelişmektedir (5).

2.1.2. Sınıflama

Amerika Diabet Birliği (ADA)'nin 1997'deki toplantısında DM'un sınıflandırılması yenilenmiştir ve yeni sınıflamada etiyoloji ön planda tutulmuştur (11).

Tablo 2.1: DM'un sınıflaması

1.TİP 1 DM

A. Otoimmün

B.İdyopatik

2.TİP 2 DM

A.Periferik insülin direnci

B.İnsülin salınımı yetersizliği

3.Diğer özel tipler

A.Beta hücre fonksiyonu ile ilgili genetik bozukluklar

B.İnsülin etkisi ile ilgili genetik bozukluklar

- C.Egzokrin pankreas hastalıkları
- D.Endokrinopatiler
- E.İlaçlar ve kimyasal maddeler
- F.Enfeksiyonlar
- G.İmmün kökenli diyabetin diğer türleri
- H.Diyabetle ilgili diğer genetik sendromlar

4.Diğerleri

2.1.3 Epidemiyoloji

Dünya sağlık örgütü, diyabetin sıklığının 150 milyondan 2025 yılında tahmini 300 milyona çıkacağını yani gelecek 22 yıl içinde iki kat artacağını öngörmektedir (12).

NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey= Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi)' e göre. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' nde 1976-1994 yılları arasında diyabet prevalansı %6.6'dan %7.8'e yükselmiştir (13,14). Yine aynı dönemde IGT % 6.5'dan % 9.7'e çıkmıştır (4,15). Diyabet ve IGT yaşla birlikte artar. ABD'de 50 yaş üstünde DM oranı %10-15'lere varmıştır (10). NHANES verilerine göre, günümüzde ABD'de erişkinlerin %5-6' sında diyabet vardır ve her yıl yaklaşık 625.000 yeni tanı alan olgu bildirilmektedir (15).

Türkiye'de ise 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi çalışmalarına göre, 20-80 yaş grubunda DM sıklığı % 7.2 ve glukoz tolerans bozukluğu sıklığı % 6.7 bulunmuştur (16). Bu çalışmada bilinen her diyabetliye karşın 3 gizli diyabetli olduğu saptanmıştır.

2.1.4 Tanı

Diabetes Mellitusta tanı, anamnez, fizik muayene ve laboratuvar testleri ile konur. Diabetes Mellitus ve glukoz intoleransı tanı kriterleri ADA ve WHO (World Health

Organization=Dünya Sağlık Örgütü) tarafından yeniden gözden geçirilmiştir (17).

Tablo 2.2 :DM ve glukoz intoleransı tanı kriterleri

	<u>ADA (1997)</u>	<u>WHO (1999)</u>	<u>ADA(2004)</u>
<u>DİABET M</u>			
*Açlık	≥126 mg/dl veya	≥126 mg/dl ve	
**OGTT 2.st	≥200 mg/dl	≥200 mg/dl	
<u>BOZULMUŞ AÇLIK GLUKOZU</u>			
Açlık	110-125 mg/dl	110-125 mg/dl	100-125 mg/dl
OGTT 2.st	-	<140 mg/dl	
<u>BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI</u>			
Açlık	-	<126 mg/dl	
OGTT 2.st	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	

*Açlık en azından son 8 saattir kalori alınmamasıdır.

**OGTT (Oral glukoz tolerans testi): Dünya Sağlık Örgütünün tanımladığı şekilde 75 gr glukoz ile yapılır (11).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada WHO kriterleri ile karşılaştırıldığında, ADA'nın açlık glukozunu temel alan kriterleri, yaşlı kişilerde olan glukoz anomalilerini tespit etmede yetersiz kalmaktadır (18,19). Kardiovasküler sağlık çalışmasında (The Cardiovascular Healthy Study) WHO ile karşılaştırıldığında ADA kriterlerinin yaşlılarda (>65 yaş) diabet sıklığını %50 daha düşük tespit ettiği bildirilmiştir (20).

2.2 TİP 1 DİABETES MELLİTUS

İnsülin sekresyon kapasitesinde belirgin azalma ya da insülin sekresyon yokluğu ile karakterizedir (10,21). Tip 1 diabetiklerde ciddi insülinopeni vardır ve ketoasidoza meyillidirler. Tanı anında tip 1 diabetikler genelde zayıf, yakın zamanda artmış kilo kaybı, susama, idrara çıkma semptomları olduğu gibi, ketonürik veya ketoasidozda

olabilirler (5). Bu hastalarda yaşamın devamı ve metabolik dekompanasyon semptomlarının önlenmesi için dışarıdan insülin tedavisi gereklidir (5,10, 22).

2.2.1 Sınıflama:

Tip 1 diabet başlıca 2 gruba ayrılır (4,5,10,21,22).

A) İmmün mekanizma ile oluşan tip 1 DM

B) İdiopatik tip 1 DM

Tip 1A DM otoimmün olarak beta hücre harabiyetine dayalı gelişen insülin yokluğu ile karakterizedir (4,22). Harabiyet %80'i bulunca DM ortaya çıkar (10). İmmün mekanizma ile oluşan tip 1 DM ile insan lökosit antijenleri arasında güçlü bir bağ vardır ki, bu durum hastalığın kalıtsal yatkınlığını göstermektedir (5). Bu tip diabetle adacık hücrelerine karşı antikor (ICA), hastanın kendi insülinine karşı antikor (IAIA), glutamik asid dekarboksilaza karşı antikor bulunur (5,21,22).

İdiopatik diabet tip 1, insülinopeni ile birliktedir. Ancak bu hastalarda beta hücre yıkımına ait immünolojik deliller yoktur (4,22).

Kuzey Amerika'da diabetlilerin %9' unu, İskandinav ülkelerde %20' sini tip 1 diabetliler oluşturur (23). Türkiye'de yaklaşık tüm diabetiklerin %10'unu tip 1 DM oluşturur ve tip 1 diabet 11-13 yaş arasında pik yapar (22).

2.3 TİP 2 DİABETES MELLİTUS

Tip 2 diabet, iskelet kası ve karaciğerde artan insülin direnci, karaciğerden glukoz çıkışının artması ve lipotoksisite ve glikotoksisite sonucu pankreasın beta hücresinde insülin salgısının giderek azalması gibi faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkar (22,24). Tip 2 diabet, daha önce insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM) veya erişkin başlangıçlı diabet olarak adlandırılmakta idi. Bu hastaların büyük çoğunluğunda eninde sonunda hipergliseminin kontrolü için insülin tedavisi gerektirmektedir (4,5,23). Bu yüzden insülin bağımlılığı temeli üzerine kurulan bu

sınıflama artık kullanılmamaktadır (4,5).

Tip 2 diabetiklerin çoğunluğu erişkin yaşta, %2-4 gibi bir bölümü çocuklukta başlar (22). Tip 2 diabet en sık 40 yaşından sonra görülür. Erkeklerde 65-69, kadınlarda 70-74 yaşlarında doruğa çıkar (22).

2.3.1 Sınıflama:

Tip 2 DM obezite mevcudiyeti dikkate alınarak 2 alt gruba ayrılmıştır (23).

1-Obez tip 2 diabet

2- Obez olmayan tip 2 diabet

2a) Geç çocukluk, erken erişkinlikte oluşan tip 2 diabet

1. Otozomal dominant (MODY-Maturity Onset Diabetes of Young)
2. Erken başlayan tip 2 diabet
3. Mitokondrial DNA' nın mutasyonu ile birlikte tip 2 diabet

2b) Mutasyona uğramış insülinler

1. Proinsülin anormallikleri
2. İnsülin anormallikleri

2.3.3 Tip 2 diabet için risk faktörleri:(18)

Değiştirilebilir

- Obezite
- Santral obezite
- Yetersiz fiziksel aktivite
- sigara
- Alkol kullanmama
- Düşük lifli gıdalarla beslenme

Değiştirilemez

- Etnik köken
- Yaş
- Cinsiyet
- Genetik faktörler
- Aile öyküsü
- Glukoz intoleransı öyküsü
- Hipertansiyon öyküsü
- Dislipidemi öyküsü
- Düşük doğum ağırlığı

2.4 BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI

Son 20 yıl içinde tip 2 diabetin tanısı önemli ölçüde değişmiştir. Halen diabeti tanımlayan kan şekeri değerleri, ister OGTT ile, ister açlık kan şekeri (AKŞ) ile bakılarak olsun retinopati gibi mikrovasküler komplikasyon gelişme riskinin fazla olduğu kan şekeri sınırına göre belirlenmektedir (24,25). Makrovasküler yapı üzerinde zararlı etki oluşturan anormal glukoz derecesi henüz bilinmemektedir (25). Elde edilen veriler diabetle ilişkili makrovasküler komplikasyonların plazma glukozu prediabetik düzeyde iken geliştiğini göstermektedir (25).

DM ve glukoz intoleransı kriterleri yakın zamanda yeniden gözden geçirilmiştir (18). Açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl arasında olması IFG, 75 gr oral glukoz tolerans testinde 2. saat ölçülen kan şekeri değerinin 140-199 mg/dl olması IGT olarak değerlendirilmiştir ve bu hastalar normalden yüksek kan şekeri olan fakat diabet tanısı için düşük kan şekeri değeri olan bireyler olarak tanımlanmıştır (5).

Yeni tanımlamada; IFG ve IGT saptanan hastalar birlikte prediabetik olarak değerlendirilmektedir (5).

Pek çok popülasyonda OGTT sonrası plazma glukoz düzeyleri bimodel dağılım göstermekte olup diabetik ve non diabetikleri birbirinden ayırmaktadır (24,18.). Buna karşın OGTT sonrası plazma glukoz değerlerinde NGT ve IGT arasında sınır değeri belirten bir bimodellik mevcut değildir (24). Üstelik böyle bir sınır değerinin diabetik ile nondiabetik arasında olduğu kadar belirgin bir patofizyolojik temeli de bulunmamaktadır (24). Yine de üst sınır olarak seçilen kan glukozu değeri, intravenöz glukoz uygulamasına verilen ve diabetteki önemli patofizyolojik eksikliği ifade eden akut faz insülin yanıtının bozulduğunu ifade eden bir düzeydir (26).

IFG ve IGT klinik birer antite olmaktan çok gelecekte olası bir diabet ve/veya kardiovasküler hastalık açısından risk kategorilerini ifade eder (18). Son çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre tip 2 diabete gidişi belirlemede, IGT' nin IFG' ye göre daha yüksek bir duyarlılığa sahip olduğu belirtilmektedir (18). DECODE çalışması (18) ve

Tominege ve arkadaşlarının yaptığı çalışma (25), IGT' si olan vakaların, IFG' ye göre daha yüksek KVH mortalitesine sahip olduğunu göstermiştir.

Kardiovasküler hastalık riski açısından IFG ve IGT durumları arasındaki bu farklılık, diabete gidiş basamaklarının sınıflandırılmasının farklı metabolik durumları yansıttığını düşündürmektedir (25). IFG hastalarının bazılarının glukoz yükleme testine normal cevaplar verebilmesi yüzünden KVH mortalite riski IFG' de IGT' ye göre daha düşük gözükmemektedir (25). NHANES III çalışması sonuçları IFG hastalarının homojen olmayan bir grup olduğunu göstermiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre IFG hasta grubunun %43'ünde NGT, %39'unda IGT ve %18'inde diabet saptanmıştır (25,27).

Yine genel olarak açlık glukoz değeri kriterleri ile diabet tanısı konan vakalar, OGTT' nin 2. saat kriterleri ile diabet tanısı konan vakalardan farklıdır (23). DECODE çalışmasında açlık veya 2. saat glukoz değeri kriterlerine göre diabet teşhisi konan vakaların sadece %29'unda her iki kriterle de diabet tanısının doğrulandığı bildirilmiştir (28).

Yapılan çalışmalar OGTT ' nin tek başına açlık glukoz kullanımına göre diabet ve KVH riskini öngörmeye daha etkili olduğunu göstermektedir (29). "San Antonia Heart Study"de IGT olanlarda ırk ve cinsiyete göre fark etmekle birlikte, tip 2 diabet gelişme riskinin 4.3-7 kat arasında değiştiği bulunmuştur (24). Bazı hesaplamalarda, IGT olan kişilerin yarısına yakını 10 yıllık takip süresinde diabetik olmaktadır (30). Bu diabetin yaygın olduğu toplumlarda daha yüksektir (24).

2.5 TİP 2 DM ETYOPATOGENEZİ

Tip 2 diabet karaciğer, kas ve yağ dokularının insüline duyarlılığının azalması ve bunların üzerine eklenmiş beta hücresi sekretuar fonksiyonlarında bozulma ile karakterize kronik bir hastalıktır (5). Bu metabolik bozukluk genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkar (31).

2.5.1 Genetik ve çevresel faktörler

Bir çok kanıt tip 2 DM' un genetik hastalık olduğunu göstermektedir. Bu hastalığa yol açan genler henüz belirlenememiş olsa da bu hastalığın poligenik ve multifaktöryel olduğu açıktır (4). Çoğunlukla genetik risk birçok genin etkileşimi ile olur ve her bir gen bireyi artmış yemek alımı ve azalmış fiziksel aktivitelerin sonuçlarına karşı korur veya duyarlaştırır (5). Her iki ebeveyni tip 2 DM olan bireylerin DM riski %40'lara ulaşır. Farklı sosyal çevrelerde büyütölseler bile, monozigot ikizlerden birinde tip 2 diabet göröldüğünde diğesinde de sonraki yıllarda klinik olarak belirgin tip 2 diabet gelişme olasılığı çok yüksek olduğu gösterilmiştir (32).

Diabet gelişmesi için toplam kalori alımından bağımsız olarak karbonhidrat, yağ veya protein türü gıdanın hangisinin daha zararlı olduğunu gösteren veriler yoktur (5). Obezite ve fiziksel inaktivite tip 2 DM gelişimini arttıran en önemli iki çevresel faktördür (17).

2.5.2 Patofizyoloji

Tip 2 DM 3 ana patolojik anomali ile karakterizedir (4):

- 1) Bozulmuş insölin sekresyonu
- 2) Çevresel insölin direnci
- 3) Karaciğerde glukoz üretiminin artışı

2.5.2.1 Karaciğeri glukoz üretiminde artış:

Diabetli olmayan bir kişide 12 saatlik bir açlıktan sonra sabah kan şekerinin düşük olmamasını sağlayan %70' i glikojenoliz ile %30' u ise glikoneogenez ile karaciğerde üretilen glukozdur (33). İnsölin sekresyonunun erken fazı bozulduğunda, portal vendeki insölin konsantrasyonu yemek yedikten sonra düşük kalır ve hepatik glukoz yapımı baskılanamaz (5). Karaciğerde glikoneogenez ve bunun sonucunda da karaciğeri glukoz üretimi artar (18).

2.5.2.1 Göreceli insülin yetersizliği ile birlikte pankreas beta hücrelerinin fonksiyon bozukluğu:

İnsülin duyarlılığı, beta hücresinde insülin cevabının belirlenmesinde önemli rol oynar (5). Tip 2 DM hastalarında normal glukoz toleransını sağlamak için insülin sekresyonu ilk başta artar (4). Tip 2 diabetin gelişmesinde insülin direnci ve insülin salgısı birbirini dengelemeye çalışır. İnsülin salgısı direnç karşısında yetersiz kaldığında IGT ve sonunda DM ortaya çıkar (22). Glukoz tarafından uyarılan pankreas beta hücrelerinin insülin sekresyonu sürecinde biri hızlı ve kısa, diğeri yavaş ve uzun süreli insülin salgısı fazı olmak üzere iki faz dikkati çeker (18). Diabetiklerde insülin salınımının ilk fazı belirsiz veya ortadan tamamen kalkmış iken ikinci fazı hiperinsülinemiyle sonuçlanacak şekilde artmış ya da uzamıştır (5). Birinci faz insülin cevabı yokluğu, postprandial erken dönemde plazma glukozunun regüle edilmesinde zorluk yaratmaktadır. Geç hiperinsülinemi ise hastalığın klinik olarak aşikar hale gelmesinden önceki dönemlerde gözlenen reaktif hipoglisemi nedenidir (33).

İnkretin hormonları (glukagon benzeri peptid: GLP-1, gastrik inhibitör peptidler: GIP-1 ve GIP-2) yemeği takiben ince bağırsaktan salınırlar. Bunlar beta hücrelerini doğrudan uyararak glukoz duyarlılığını artırırlar (5). Tip 2 DM’de GLP-1, GIP-1, GIP-2 konsantrasyonları düşük bulunmuşlar. Bu da patogeneizde etkili olabilir (33).

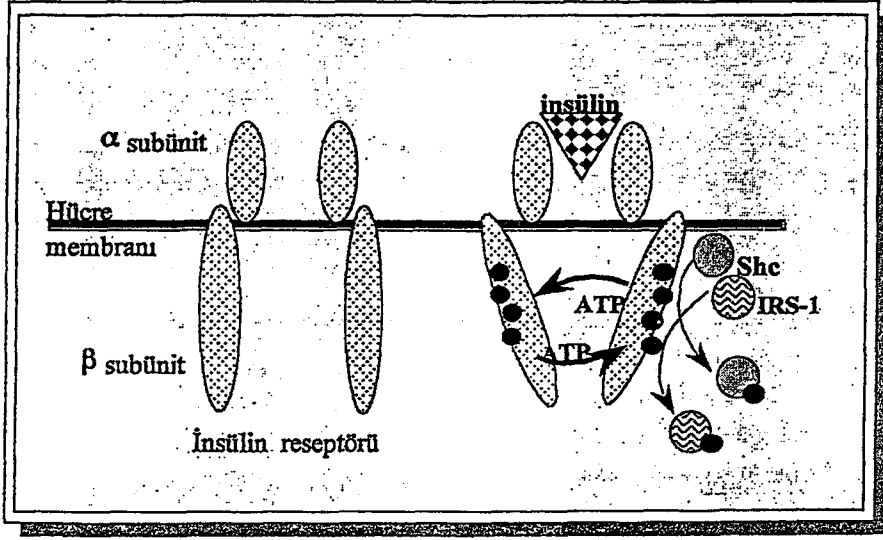
Zaman içerisinde beta hücresinde azalma hastalığın gidişini etkileyen bir faktördür (33). Tip 2 diabet tanısı konulduğunda beta hücre fonksiyonunun yaklaşık %50 si kaybolmuştur (5). Uzun süreli tip 2 DM’ da amylin (adacık amyloid polipeptid) beta hücreleri tarafından salınır ve pankreas adacıklarında yoğun bir şekilde birikir (4). Bu birikim beta hücresi kaybına neden olabilir (33).

Sürekli kanda glukoz ve serbest yağ asidlerinin yüksekliği beta hücresi üzerine etki ederek, yaygın adı ile glikotoksisite ve lipotoksisite yolu ile tip 2 DM oluşumuna katkıda bulunmaktadır (4,5,33).

2.6 İNSÜLİN DİRENCİ

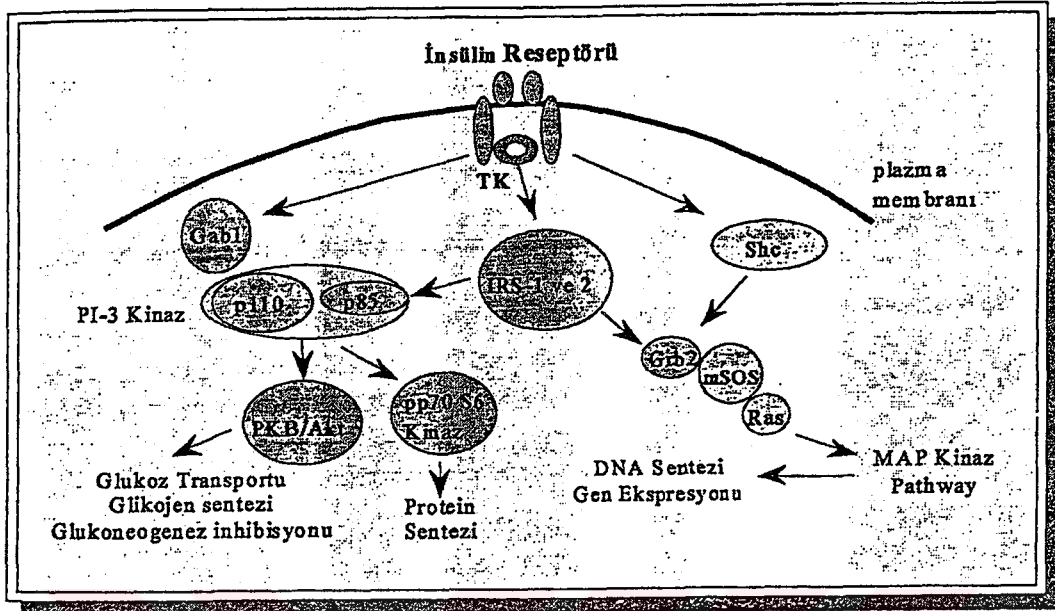
İnsülin direnci, insülinin etkisinin azalması ve belirli miktarda insülin ile beklenenin altında cevap alınmasıdır. Mutlak insülin direnci yaşamla bağdaşmayacağından bu nisbi bir dirençtir (17). Plazma insülini belirli kan şekeri düzeyine göre bulunması gereken konsantrasyonunun çok üzerinde ise hiperinsülinemi ve insülin direncinden bahsedilir (34). İlk olarak 1939 yılında Himswart tarafından “diabetik hastalarda dokuların insülin etkilerine karşı duyarlılığını kaybetmesi” şeklinde tanımlanan insülin direnci, bugün egzojen ve endojen insüline vücudun bozulmuş biyolojik cevabı olarak tanımlanmaktadır. Bozulan bu biyolojik cevap, metabolik (karbonhidrad, lipid ve protein metabolizması) veya mitojenik (büyüme, farklılaşma, DNA sentezinde yavaşlama ve gen transkripsiyonunda bozulma gibi) olabilir (35). İnsülin salınışından etkilerinin ortaya çıkmasına kadar geçen her basamakta oluşabilecek bozukluk insülin direncine yol açabilir (36).

2.6.1 İnsülin reseptörü ve sinyal iletimi: Hücresel düzeyde insülin etkisinin başlamasında ilk basamak hormonun hücre reseptörüne bağlanmasıdır. İnsülin reseptörünün kendisi, hücrenin plazma membranında bulunan 2 alfa 2 beta subünitinden meydana gelen tetramerik proteindir. Alfa subünitleri insülinin bağlanma noktasını oluşturan bölümdür (37). Alfa ve beta subünitleri birbirine disülfid bağı ile bağlıdır. Beta subünitinin transmembran bölümü sinyal iletiminden, intraselüler bölümü ise tirozin kinaz aktivitesinden sorumludur. İnsülinin bağlanmasıyla, beta sübünitine bağlı tirozin kinaz aktive olur.



Şekil 2.1: İnsülin reseptörü sinyal iletimi. (Shc:SH2 BAĞLAYAN protein , IRS: İnsülin reseptör substrat) (37).

Oluşan bir grup fosfotirozin artışı sinyalin etkili proteinlere iletimini sağlar. Sinyal iletiminde rol alan anahtar proteinler: IRS-1 (İnsülin reseptör substrat -1) IRS-2 (insülin reseptör substrat -2), Shc(SH2 bağlayan protein) ve Gab 1 (reseptöre bağlı growth faktör bağlayıcı protein -1)' dir. Bu moleküller istenen metabolik etkiye göre iletiyi diğer intrasellüler moleküllere aktarır. Tirozin fosforile olan IRS molekülü de hedef hücre tipi ve istenen etkiye göre farklı yollara yönelmek üzere farklı proteinlere bağlanır (38) (şekil 2). Metabolik etkiler majör olarak fosfatidil inositol -3 (PI-3) kinaz ve mitojen aktivatör protein (MAP) kinaz yollarının aktivasyonu ile olur (39). Bu yolların aktivasyonuna göre glikojen sentezi hücre büyümesi ve glukoz transport proteini (GLUT) 4'ün myozit ve adiposit plazma membranlarına girmesi sağlanır. Sinyal tamamlanınca ise insülin reseptörü otofosforile olur ve insülin reseptörü ile beraber hücre içine alınarak yıkılır (37). Dokuya özgü farklı etkilerinin saptanması nedeni ile insülin pleotropik bir mesaj ileticisi olarak değerlendirilmekte ve kabul edilmektedir (36).



Şekil 2.2: İnsülin Reseptör Sinyal İletimi (PI-3: Fosfatidylinositol 3 kinaz, İRS: İnsülin reseptör substrat, TK: Tirozin kinaz, Shc: SH2 bağlayan protein, Grb2: Growth faktör reseptör bağlı protein 2. Gab1: Grb2- aracılı bağlayıcı 1. mSOS: protein mammalian son of sevenless, MAP= mitojen aktivatör protein) (36).

İnsülin direnci gelişen kişilerde glukozun, kas ve karaciğerde glikojen olarak depolanması bozulmuştur. Bozukluğun temel mekanizması glukoz transport ve fosforilasyon aşamasındaki blokajdır (39). Glukozun hücre içine girmesini sağlayan taşıyıcı proteinlere GLUT proteinleri denir. GLUT proteinlerinin insülin duyarlılığı ve bulundukları dokular farklılık gösterir (40). İnsülin direncinde esas olarak insülin etkilerine kas ve yağ dokusunda direnç gelişimi söz konusu olduğundan bu dokularda glukozun hücre içine taşınmasında görev alan GLUT 4 proteini çok büyük önem taşır. İnsülin direnci varlığında GLUT 4'ün özellikle kas hücrelerinde translokasyonu çok azalmıştır. Yapılan hücre kültürlerinde GLUT 4 translokasyonu için İRS-1 fosforilasyonu ile aktive olan PI-3 kinaz yolunun gerekli ve yeterli olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle IRS-1' in insülin tarafından uyarılan GLUT4 translokasyonu için asıl rol oynadığı düşünülmektedir. İnsülin direnci multifaktoriyal ve bireysel değişkenleri olan kompleks mekanizmanın sonucunda oluşan sinyal iletişim sistemindeki bir veya birkaç

bozukluğun sonucudur. İnsülin direncinin çevresel komponenti, artmış yağ asiti ve glukozun ortaya çıkardığı glikotoksiteyi içerir. Glikotoksiteden iki mekanizma sorumlu tutulmaktadır: İlk teoriye göre, hücreye aşırı miktarda giden glukoz, glukozamin yoluna döner ve karaciğerde yağa çevrilir, artmış yağ asitleri kas dokusunda glukoz transport ve fosforilasyonunu regüle eden proteinleri açılleyerek veya protein kinaz C'yi aktive eden diaçil gliserol düzeyini artırarak bozarlar. Diğer teoriye göre hipergliseminin aktive ettiği protein kinaz C izoformları serin fosforilasyonuna giderek insülin reseptöründe IRS-1 aktivitesinin azalmasına ve insülin direncinin ortaya çıkmasına yol açarlar (35).

2.6.2 İnsülin Direnci Etiyolojisi:

İnsülin direnci ve patogenezi üzerinde birçok faktör rol oynamaktadır. Bugün için bilinen tüm nedenler aşağıda sıralanmıştır (tablo 2.3). Ancak insülin direncine daha genel bir yaklaşım ile bakmak anlaşılabilirliği arttıracaktır (36).

2.6.2.1 Kalıtsal Faktörler

İnsülin direncine neden olan genetik bozukluklar tam olarak tanımlanmamış olmakla beraber poligenik bozukluk olma ihtimali yüksektir. İnsülin direnciyle ilişkili nokta mutasyonları tanımlanmış olmakla beraber ender görülürler. Bu mutasyonlar arasında leptin reseptörü, insülin reseptör substrat -1 (IRS-1) geni ve peroksizom proliferatör aktivatör reseptör gamma [PPAR-gamma] sayılabilir (41). İnsülin direnci ailesel özellik gösterir. Tip 2 diabetli hastaların 1. derece akrabalarında insülin direnci oranı %45 iken ailesinde diabet olmayanlarda bu oran %20' dir (42). Pima yerlilerinde insülin direnci kalıtımla alınmış bir durumdur ve Pima yerlilerindeki tip 2 diabet sıklığında majör belirleyicilerin insülin direnci olduğu düşünülmektedir (43).

Son yıllarda, insülin direncine yol açan önemli faktörlerden biri olan obezitenin de genetik bir temeli olduğu düşünülmektedir. Halen insandaki obezitenin spesifik genetik temeli tam olarak bulunamamışsa da bu konudaki iki gelişme ilgi çekmeye başlamıştır. Bunlardan birisi insandaki ob geni ve leptin; bir diğeri ise tip 2 DM ile obeziteye yatkınlık oluşturan beta-3 adrenerjik reseptör genindeki mutasyondur (43).

Tablo 2.3: İnsülin direncine yol açan nedenler (36)

Tablo-1: İnsülin Direncine Yol Açan Nedenler
I. İnsülin Direncine Eşlik Eden Durumlar
A. Kazanılmış nedenler :
1. İnsülin etkisinin antagonizması
a) Akut kontregülatur hormon fazlalığı
(1) Travma
(2) Sepsis
(3) Akut myokardiyal infarktüs
(4) Diyabetik ketoasidoz
b) Bazı ilaçlar
(1) Kortikosteroidler
(2) Beta blokerler
(3) Diüretikler
c) Tirotoksikoz
d) Polikistik over sendromu
e) Akromegali
f) Feokromositoma
g) Cushing sendromu
h) İnsülinoma
i) Glukagonoma
2. Kardiyolojik sendromlar
a) Konjestif kalp yetmezliği
b) Ateromatöz hastalık
c) Mikrovasküler anjina
3. Diğer major organ yetmezlikleri
a) Hepatik siroz
b) Kronik böbrek yetmezliği
B. Genetik nedenler
1. Myotonik distrofi
2. Prader-Willi sendromu
3. Alstrom sendromu
4. Laurence-Moon-Biedl sendromu
5. Werner sendromu
6. Friedreich ataksi
II. Ciddi İnsülin Direnci Durumları :
A. İnsülin reseptör mutasyonları
1. Leprechaunism
2. Rabson-Mendenhall sendromu
3. Tip A insülin direnci
B. İnsülin reseptör antikorları
1. Tip B insülin direnci
C. İnsülin etkisinde post-reseptör bozukluklar
1. Lipodistrofik diyabet sendromları
2. Tip C insülin direnci

2.6.2.2 Edinsel Faktörler

Kontrinsüliner sistem hormonlarının aşırı artışı, insülin etkilerini antagonize ederek zayıflatır. Bu hormonlar, temel olarak post reseptör olayları etkiler ve akut insülin direncine yol açarlar (37). İnsülin direnci glikokortikoidler, beta blokörler ve yüksek doz tiazid diüretikler tarafından da oluşturulabilirler (44). İnsülin direncinin belirlenmesinde fiziksel aktivitelerin önemli rolü vardır. Sedanter yaşam biçimi ile hipertansiyon, tip 2 diabet ve kardiovasküler hastalık arasında kuvvetli bir ilişki vardır (45).

Puberte ve gebelik ile ilgili hormonal değişim ve yaşlanmanın da insülin duyarlılığı üzerine etkisi vardır (46).

2.6.3 İnsülin direncinin hücre yapısı bazında sınıflaması

İnsülin direnci hücresel olarak; prereseptör, reseptör ve postreseptör olmak üzere 3 şekilde sınıflandırılır. İnsülin direncinin oluşmasında prereseptör düzeyindeki defektler daha az önemli olup postreseptör düzeyinde defektler daha fazla rol oynar (47).

2.6.3.1 Prereseptör düzeyinde insülin direnci: 5 başlık altında sınıflandırılabilir (48):

a) Anormal beta hücre salgı ürünleri

b) Dolaşan insülin antagonistleri

c) İskelet kası morfoloji ve kan akımında ve kapiller endotel hücrelerinde bozukluklar.

İnsülin geninde yapısal mutasyonlar sonucu anormal defektif insülin modelleri oluşabilir. Anormal beta hücre salgı ürünlerinden doku düzeyinde istenen sonuç sağlanamaz (49).

Kortizol, büyüme hormonu, glukagon, katekolaminler, serbest yağ asitleri, anti insülin antikorları ve insülin reseptör antikorları gibi insülin antagonistleri de insülin direncine katkıda bulunur (47).

İskelet kası kapiller dansitesi ve fiber tipinin insülin sensitivitesi ile çok yakın ilişki göstererek tip 2 diabetiklerde insülin direncine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Tip 1 fiberler insüline duyarlıdır. Tip 2b Fiberler ise daha az kapillere sahiptir ve insüline duyarlı değildir. Tip 2b fiberlerinin artışının insülin direncine yol açtığı gösterilmiştir (45).

2.6.3.2 Reseptör düzeyinde insülin direnci

Reseptör düzeyinde insülin direncinden reseptör sayısında azalma ve reseptör mutasyonları sorumludur. Tip 2 diabetiklerde reseptör afinitesinde herhangi bir değişiklik olmaksızın insülin reseptör sayısında azalma söz konusudur. Ayrıca insülin reseptör internalizasyonu ve işlenmesinde de çok sayıda eksiklikler tanımlanmıştır (50).

2.6.3.3 Postreseptör düzeyinde insülin direnci

Son yıllarda insülin direnci oluşumunda en önemli katkıyı bu düzeyde defektlerin sağladığı ileri sürülmektedir (51):

- a) İnsülin tirozin kinaz aktivitesinin azalması
- b) Reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler
- c) Glukoz transportunda azalma
- d) Glukoz fosforilasyonunda azalma
- e) Glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma
- f) Glikoliz veya glukoz oksidasyonunda defektler.

Hem yağ dokusunda hem de kas dokusunda en önemli taşıyıcı olan GLUT 4

ekspresyonunun azalması insülin direncine yol açar. İnsülin ile glukoz kullanımının %20' sinden yağ dokusu, %80' inden iskelet kası sorumlu olduğundan iskelet kasındaki GLUT 4' ün önemi açıktır (52).

Hem obezitede hem de tip 2 diabetiklerde insülinin glukozun depolanması (glikojen sentezini) uyarma süreci bozulmuştur. Yeni yapılan çalışmalarda ileri yaşlarda tip 2 DM gelişebilecek normal glukoz toleranslı bireylerde insülin direncinden sorumlu en erken saptanabilecek metabolik defektin bozulmuş glikojen sentezi olduğu gösterilmiştir (53).

2.6.4 İNSÜLİN DİRENCİNİN ANOTOMİ-PATOJENİK SINIFLAMASI

2.6.4.1 İskelet Kasındaki İnsülin Direnci

Konuyla ilgili pek çok çalışmada tip 2 DM'de insülin ile uyarılmış glukoz kullanımındaki defektin en fazla olduğu yerin iskelet kası olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden kas insülin direncinin primer yeridir ve iskelet kasındaki insülin direnci post reseptör düzeydedir. İskelet kasındaki insülin direnci non-diabetiklerde de görülmektedir (54,55).

2.6.4.2 Yağ Dokusunda İnsülin Direnci

Yağ dokusu bir endokrin organ olarak görev yapmaktadır. Yağ hücresinin; leptin, adiponektin, tümör nekrotizan faktör (TNF)- α , adipsin, interlökin (IL)-6, PAI-1, transforming büyüme faktörü, anjiotensinojen, melatonin, rezistin gibi birçok proteinleri salgıladığı saptanmıştır (56). Salgılanan bu hormonların çoğu kan glukoz hemostazında görev alır. Obezlerde leptin, rezistin, TNF- α ' nın plazma düzeyi artarken adiponektin azalmaktadır.

Rezistin ve TNF- α glukozu karşı toleransı bozarken, leptin ve adiponektin hipoglisemi oluşturmaktadır (56). Diabetes mellitus ve obezitede insülinin antilipolitik etkisine direnç gelişir (47). İnsülin direnci olan kişilerde hormon sensitif lipaz aktivitesi artışı sonucu kanda esterleşmemiş yağ asidi düzeyi artar (57). Artan esterleşmemiş yağ asidi düzeyi DM gelişimi için risk faktörüdür. Yağ dokusundaki insülin direnci post reseptör

düzeyindedir (58).

2.6.4.3 Karaciğerde İnsülin Direnci

Diabetes mellitusta karaciğerin insülin etkisine dirençli olduğu kabul edilir. Hepatik glukoz çıkışı diabetik olmayanlara göre 2-3 kat daha yüksektir ve bu açlık glukoz düzeyini doğrudan etkiler (47). Bu düzeydeki insülin direnci post reseptör birçok mekanizmayı ilgilendirmektedir (59).

2.6.5 İnsülin Direnci Prevelansı

Normal glukoz toleransı olan kişilerde erkek ve kadında %25, IGT veya IFG olan kişilerde erkekte %58, kadında %59 ve DM' u olan kişilerde erkekte %87, kadında %89 oranında insülin direnci görülmektedir (60). İnsülin direnci prevelansı yaşla birlikte artmakta iken DM' da bu farklılık ortadan kalkmıştır (60).

2.7 METABOLİK SENDROM

Metabolik Sendrom olarak da bilinen insülin direnci sendromu (IRS) sıklıkla obeziteyle ilişkili kardiovasküler risk faktörleri kümesidir. İlk olarak Reaven ve arkadaşları 1988 yılında insülin direnci, obezite , tip 2 DM, yüksek plazma TG' i ve düşük plazma HDL kolesterolü arasında ilişkiye dikkat çekmiştir (18). Reaven henüz sendromun tüm elemanları bilinmediği için bilinmeyi ifade eden X ile adlandırarak bu metabolik hastalığa Sendrom X adını vermiştir (61). Sonradan bu sendrom IRS veya MS olarak isimlendirilmiştir (54). Metabolik sendromun primer klinik sonucunun KVVH olduğunun belirlenmesine rağmen bu sendromlu birçok hastada insülin direnci saptanması, bu hastalarda aynı zamanda artmış tip 2 DM riskini de göstermektedir (62). Bu grup hastalarda sendromu oluşturan risk faktörlerinin hepsi KVVH için risk oluşturmakla birlikte, kardiovasküler riskin bireysel risk faktörlerinden fazla olduğu bilinmektedir (54). Kardiovasküler hastalık ve diabetin ötesinde MS' lu hastalar, polikistik over sendromu (PKOS), non-alkolik steatohepatit (NASH), safra taşları, astım, uyku bozukluğu ve bazı kanser formları ile ilişkilendirilebilir (54). Bu sendromun birleşenlerinin birbirinden

bağımsız olarak mı geliştiği yoksa bir grup genetik bozukluğun ortak havuzundan mı doğduğu bilinmemektedir (18). İnsülin rezistansı sendromu tanısında çeşitli kriterler ve değerlendirmeler vardır. Bunların en bilinenleri; Dünya Sağlık Örgütü (WHO), The European Group for The Study of İnsülin Resistance (EGIR) ve Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Tedavi Paterni III, (NCEP ATP III) ve American Association of Clinical Endocrinologist (AACE) tarafından yapılan tanımlamalardır (63).

WHO tanımı oral glukoz tolerans testi üzerine kurulmuştur. Obezitenin tanımı ya vücut kitle indeksi ya da bel kalça oranına dayandırılarak yapılmıştır. Mikroalbuminürinin, sendromun 4 komponentinden biri olduğu belirtilmiştir. Normal glukoz toleransı olan kişiler için sendromun mevcudiyetinin değerlendirilmesi amacıyla insülin direncinin ölçümü gerekmektedir. ATP III' e göre tanı için kan basıncı üst sınırı daha yüksek alınmıştır (62).

The European Group for The Study of Insulin Resistance (EGIR), WHO tanımını eleştirmiştir. EGIR grubu insülin direnci tanımını önermekte ve bu tanımı diabetik olmayan kişilere sınırlandırmakta ve obezitenin ölçümü olarak sadece bel çevresini kullanmaktadır (64).

National Cholesterol Education Program (NCEP) tanımı oral glukoz tolerans testi olmaksızın uygulanabilir ve birkaç laboratuvar parametresi (TG, HDL, açlık plazma glukozu), bel çevresi ve kan basıncı ölçümüne dayalıdır. Klinikte kolaylıkla uygulanabilir bir tanımdır (65).

American Association of Clinical Endocrinologist (AACE), ATP III ve WHO tanımlarının bir karışımıdır. Bununla beraber belirli sayıda risk faktörü teşhis için belirlenmemiştir. Teşhis klinik değerlendirmeye bağlıdır. Diabet gelişen hastalar tanımlamaya alınmaz. Bozulmuş açlık glukozu saptanmayan hastalar için 2 saatlik glukoz tolerans testi oranları eğer klinik şüphe var ise yapılır (62). WHO, EGIR, AACE ve ATP III kriterleri aşağıda topluca gösterilmiştir (63).

WHO kriterleri: 1) İnsülin direnci (glukoz uptake normalden %25 az)

ve/veya Açlık plazma glukozu >110 mg/dl veya 2.saat plazma glukozu > 140 mg/dl

2) Alttakilerden 2 veya daha fazlasının pozitifliği

- Kan basıncı >140/90 mmHg
- TG >150mg/dl
- HDL < 40mg/dl (erkek)
- HDL <50mg/dl/ (Kadın)
- Bel/Kalça oranı >0.9 (erkek)
- Bel/Kalça oranı >0.8 (kadın)
- Mikroalbumin >20 mikrogram/dk

**NCEP ATP III-
kriterleri**

Alttakilerden en az üçünün pozitifliği

- Bel çevresi >102cm (erkek)
- Bel çevresi >88cm (kadın)
- HDL <50 mg/dl (kadın)
- HDL <40 mg/dl (erkek)
- TG >150 mg/dl
- kan basıncı >130/85 mmHg
- Serum açlık glukozu >110 mg/dl

AACE kriterleri

Alttakilerden birinin pozitifliği

- KVH, Hipertansiyon , PKOS
- Akantozis Nigrikans tanısı
- Tip 2 DM, HT, KVH aile hikayesi
- Gestasyonel diabetes ve bozulmuş glukoz toleransı öyküsü
- Beyaz ırk dışı etnik köken
- Sedanter yaşam
- Yaş >40

Altakilerden ikisinin pozitifliği

-TG>150mg/dl

-HDL<40mg/dl (erkek)

-HDL<50mg/dl (kadın)

-kan basıncı>135/85mmHg

-Açlık plazma glukozu (APG) 110-125 veya 2.saat plazma glukozu 140-200 mg/dl

EGIR kriterleri-Hiperinsülinemi (açlıkta nondiabetiklerden %25 fazla)

alttakilerden iki veya daha fazlasının pozitifliği

-Açlık plazma glukozu>110 mg/dl

-kan basıncı>140/90mmHg

-TG>200 mg/dl

-HDL<50 mg/dl

-Bel çevresi >94cm (erkek)

-Bel çevresi >80cm (kadın)

2.7.1 İnsülin Rezistansı Sendromunda Klinik Sonuçlar

2.7.1.1 IRS ve Tip 2 diabet

Tip 2 diabet, pankreasın beta hücreleri tarafından yapılan insülin sekresyonunun azalma ve insülin direnci ile ilişkilidir (4). Glukoz metabolizmasındaki intoleransının klinik diabete ilerleme sürecinde, insülin direncinin mi yoksa beta hücre yetmezliğinin mi baskın olduğu halen tartışma konusudur. Ancak yapılan çalışmalarda normal glukoz toleransı evresinden bozulmuş glukoz toleransı ve klinik diabete kadar uzanan süreçte her iki faktörün de önemli olduğu gösterilmiştir (66,67). Tip 2 DM gelişim evreleri bir yapı içinde ele alınacak olursa hastalığın semptomatik olduğu evre diabetin yalnızca görülen kısmını oluşturmaktadır (Şekil 2.3), (59).

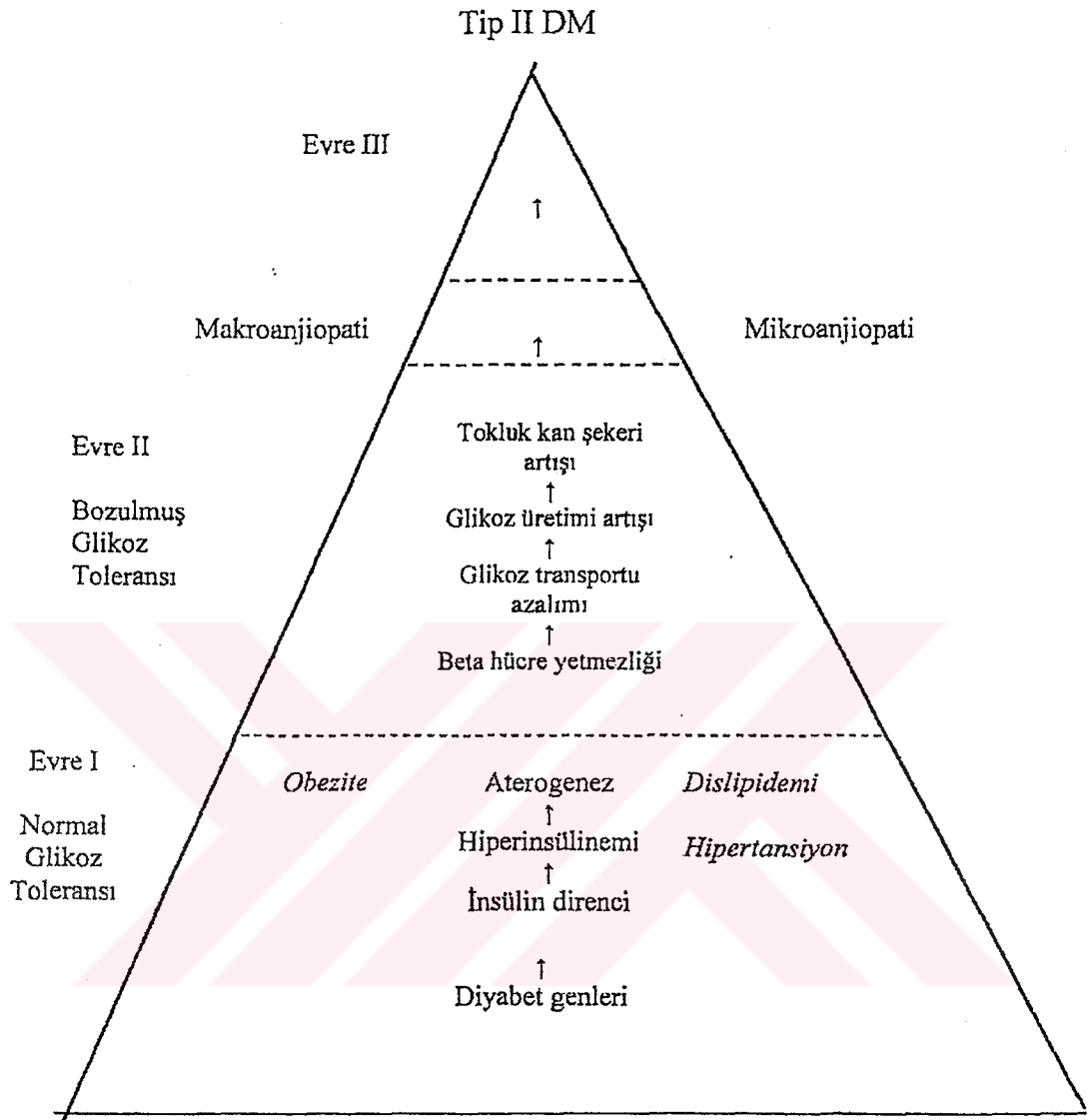
Metabolik sendrom ile glukoz toleransı arasında güçlü bir birliktelik vardır. Batnia çalışmasında normal glukoz toleransı olan kişilerde MS prevalansı %10 iken IGT olan kişilerde bu oran %50 ve tip 2 diabeti olanlarda da %80 olarak bulunmuştur (60). Metabolik sendrom özellikleri sergileyen kişilerdeki diabet riski, diabete ait aile öyküsünden bağımsız gibi gözükmemektedir. Hiperinsülinemi ile birlikte vücut kitle indeksi, hipertansiyon ve yüksek TG düzeyleri, ailesinde diabet öyküsü olan ve olmayan kişilerde diabet gelişiminin önceden tahmininde belirleyicidir (7). Yine Finlandiya’da yapılan bir başka gözlemsel çalışmada WHO ve EGIR kriterlerine göre MS’ u bulunan 1005 erkekte tip 2 diabet gelişim riski olmayanlara göre 7-9 kat fazla bulunmuştur (63).

2.7.1.2 IRS ve KVH

Birçok sayıda prospektif çalışmada MS ve KVH arasındaki ilişki incelenmiştir (62). Yaşları 42-60 arasında değişen 1209 Finli erkekte yapılan çalışma ATP III kriterlerini karşılayan MS’ lu hastalarda 2.1 kat ve WHO kriterlerini karşılayan metabolik sendromlu hastalarda 2.5 kat KVH risk artışı saptanmıştır (59). Batnia çalışmasında WHO’ya ait IRS kriterlerini karşılayan hastalarda 1.8 kat artmış KVH riski saptanmıştır (60).

Helsinki’li polislerde diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak hiperinsülinemi, tüm vakalarda artış göstermiş ve kardiovasküler mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (68). İnsülinin diğer risk faktörleri ile ilişkisi yorum yapmayı zorlaştırmaktadır. Helsinki polis çalışmasında risk faktörleri kümesi üzerinde çalışmak için faktör analizi yapılmıştır. Yalnızca IRS’ nin ana komponentleri risk faktörü değişkeni olarak kabul edildiğinde, faktör analizi, KAH ve inme riskini diğer faktörlerden bağımsız olarak öngörebilmiştir.

Yeni yapılan meta analizlerle beraber diğer popülasyon çalışmaları da bu çalışmaları desteklemiştir (18). Tip 2 diabet başlamadan önce bu komponentlerin var olduğunu ve klinik olarak diabet başlamadan önce koroner kalp hastalığı için geri sayımın başladığını doğrulamışlardır (69). IRS tip 2 diabetin öncüsü ve KVH açısından bağımsız bir faktördür. Ama aynı zamanda insülin direnci diğer kardiovasküler risk faktörleriyle de ilişkilidir (18).



Şekil 2. 3 : Diyaberg: Tip 2 DM gelişimi ve insülin direnci (59)

2.7.1.3 IRS ve Obezite

Obezite, sıklıkla IRS'nin çeşitli komponentleri ile ilişkilidir ve sendromun gelişmesinde kritik bir önemi olabilir (18). İdeal kilonun %35-40'ı üzerine çıktığında insülin direnci oluşmaktadır (70). Obezite ve IRS arasındaki ilişkiye dair çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür (18). Bir çok prospektif çalışmada artmış KVVH riski ile obezite arasındaki ilişki gösterilmiştir (71). Bu ilişkinin birçok metabolik değişiklik ile ilişkili olduğu görülmektedir (70). Obezite lipid ve glukoz metabolizmasını, kan basıncı kontrolünü, trombotik ve fibrinolitik prosesi ve inflamatuvar reaksiyonları etkiler (71). İnsülin direnci obezlerde sık görülür. Ancak bazı obez olmayan bireylerde de hiperinsülinemi ve IRS'nin diğer komponentleri görülebilir (72). Dolayısıyla obezite sendromun görülmesi için kesin olarak gerekli olmamakla birlikte, obezite veya kilo artışının varlığı sendromla ilişkili patofizyolojik değişiklikleri belirgin hale getirir (18).

Vücut ağırlığından çok vücuttaki yağ dağılımı, insülin direnci ve KVVH riski açısından daha iyi bir göstergedir (73). İnsülin direnci, tip 2 diyabet ve hipertansiyon, yağ dokusunun santral dağılımıyla, yağ kitlesindeki genel artışa göre daha çok ilişkilidir. Bel çevresi, intra abdominal yağ dokusunun klinik göstergesi olarak kullanılır (18).

2.7.1.4 IRS ve Dislipidemi

Hipertrigliseridemi, insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilişkili lipid metabolizmasındaki ilk anomalidir (71). Plazmada yüksek TG ve düşük HDL konsantrasyonu sendroma özgü bulgulardır. İnsüline dirençli vakalarda, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) konsantrasyonları insüline duyarlı vakalardan farklı değildir (18). Ancak LDL konsantrasyonlarında kalitatif farklılıklar vardır. LDL partikülleri daha küçük ve oksidasyona yatkındırlar, dolayısıyla aterosjenik potansiyel taşırlar (74). IRS' u olanlarda kasta glukoz kullanımı ve yağ dokusundaki lipolizde eksiklikler mevcuttur (75). Kas ve yağ dokusundaki insülin direnci, insülin ve serbest yağ asitleri (SYA) düzeylerinde gün boyu yükselmelere yol açar ve bu değişiklik hepatik TG sekresyonunu uyarır ve bu da insülin dirençli bireylerde plazma TG konsantrasyonunda artışa yol açar (76). Yüksek insülin

düzeyleri normal insülin duyarlı karaciğere de gelen SYA'nın TG' e dönüşüm hızını artırır. Böylece plazma TG konsantrasyonu artar (71). Ayrıca karaciğerde de çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) sentezi ve salınımı da uyarılır. Plazmadaki VLDL trigliseridleri artınca HDL'deki kolesterol esterleriyle yer değiştirir, sonuç olarak da HDL kolesterolü düşer (18). Ayrıca dolaşımdaki SYA de IRS gelişiminde rol oynamaktadır (77).

2.7.1.5 IRS ve Hipertansiyon

Hipertansiyon (HT), insülin direnci ilişkisi komplekstir.

1. Esansiyel HT olan hastaların çoğunda insülin direnci ve hiperinsülinemi saptanır (78,79).
2. Esansiyel HT saptanan hastaların birinci derece yakınları ailesel HT hikayesi olmayan hasta grubu ile kıyaslandığında hiperinsülinemik ve insülin dirençlidir (71,80).
3. İnsülin direncinin bir göstergesi olarak hiperinsülinemi nüfus kaynaklı çalışmalarda çocuk ve erişkinlerde esansiyel HT öngörüsünde bir faktör olarak saptanmıştır (71,81).

Bu bulgular esansiyel HT'un patogeneğinde insülin direnci ve hiperinsülineminin rol oynadığını düşündürmekle birlikte esansiyel HT hastalarının %50'sinden azında insülin direnci saptandığını vurgulamak gerekir (82). İnsülin direncine sahip hastalarda esansiyel HT saptanması ve esansiyel HT olan hastalarda da insülin direnci olması bir kural değildir (71). Bununla birlikte insülin direnci saptanan esansiyel HT hastalarında diğer İRS anomalilerinin görülmesi ve KVVH açısından bu hastaların büyük risk altında oldukları konusunda kanıtlar mevcuttur (83,84). Hipertansiyon ile insülin direnci arasındaki ilişki obez deneklerde incelendiğinde, açlık plazma insülin konsantrasyonunda ki azalmaya paralel kan basıncında belirgin düşüşler kaydedilmiştir. Esansiyel HT'ü olan genç, normal kilolu bireylerde, plazma insülin konsantrasyonu daha yüksek ve insüline bağlı glukoz atılımı daha düşüktür (83). İnsüline bağlı glukoz atılımındaki bozukluk kan basıncındaki

artışla yakından ilişkilidir. İnsülin direncinin nasıl HT' a yol açtığı ile ilgili birçok mekanizma öne sürülmüştür (84). Bunlar; insüline bağlı vazodilatasyona direnç, bozulmuş endotel fonksiyonları, sempatik sinir sisteminin aşırı çalışması, sodyum tutulumu, büyüme faktörü aktivitesi ve presör aminlerin vazokonstrüktör etkisi, vasküler duyarlılığın artması ve sonucunda düz kasın proliferasyonu olmasıdır (84).

2.7.1.6 IRS ve Protrombotik durum

Fibrinolitik sistem kanın akışkanlığını sağlar. Fibrinolizin aşırı derecede inhibe olması koagülasyon ve trombozla sonuçlanır. Fibrinolitik fonksiyonun bozulması, hem diabetik hem de diabetik olmayanlarda MI açısından risk faktörüdür (85). Diabeti olan ve olmayanlarda plazma PAI-1 düzeyi artar. PAI-1'deki en yüksek artışlar, hiperinsülinemi, hiperglisemi ve SYA' nin hep beraber arttığı obez , insüline dirençli vakalarda görülür (86). Tromboza eğilim yaratan, insülin direnciyle ilgili diğer faktörler, trombosit aggregasyonunun artması, fibrinojen, von willebrand faktör artışı ve antitrombin III seviyesinin azalmasıdır (85).

2.7.1.7 IRS ve Endotel fonksiyonu ve vasküler bozukluklar:

Endotel, vasküler tonusu, vasküler yeniden şekillenmeyi, kanın akışkanlığını belirlemede önemli rol oynar (87). Bu fonksiyonu karşıt etkiler gösteren düzenleyiciler salgılayarak yapar. Nitrik oksit endotel hücrelerinden salgılanan en potent vazodilatördür. Endotelin-1 en potent vazokonstriktördür. Endotel disfonksiyonu, KVH için erken gelişen iyi bir göstergedir. Endotel disfonksiyonun insülin direncinin öncüsü olabileceği iddia edilmektedir (88). İnsülin nitrik oksit üzerinden vazodilatatör etki gösterir. İnsülin sağlıklı insanlarda nitrik oksit yoluyla iskelet kaslarına giden arteriollerde dilatasyon yapar. Endotel disfonksiyonu, damar duvarında nitrik oksit aktivitesinin kaybına bağlı olarak endotel bağımlı relaksasyonun bozulmasını anlatmak için kullanılır (89). Bir çalışmada LDL boyutu endotel disfonksiyonu ile en iyi korelasyon gösteren parametre olmuştur (90). Obezite ve tip 2 diabette insülinin vasküler etkileri bozulur. Endotel disfonksiyonu tip 2 diabetik olan hastaların birinci derece yakınlarında da saptanmıştır (91).

2.7.1.8 IRS ve mikroalbuminüri

Mikroalbuminüri WHO' nun insülin direnci sendromu için tanımlamada kullandığı kriterlerdendir. Kardiovasküler morbitide ve mortalitenin güçlü bir göstergesi olan mikroalbuminüri, transkapiller albumin sızıntısı ile ilişkilidir. Bu durum mikroalbuminürinin endotelial disfonksiyonunun bir ölçütü olduğunu düşündürmüştür (92).

2.8 İNSÜLİN DİRENCİ ÖLÇÜM METODLARI

İnsülin direncinin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler aşağıda verilmiştir (93):

1. İndirekt metodlar (insülin direncinin kalitatif değerlendirilmesi)
 - a-Açlık insülin düzeyi
 - b-Açlık insülin/glisemi oranı
 - c-Açlık insülin/C peptit oranı
 - d-OGGT'de 1. saat insülin düzeyi
2. Direkt metodlar (insülin direncinin kantitatif değerlendirilmesi)
 - a-İnsülin direncini ve sekresyonunu birlikte ölçen metodlar
 1. "Homeostasis model assesment -HOMA"
 2. "Continuous infusion of glucose with model assesment –CIGMA"
 3. Minimal model (sık aralıklı IVGTT)
 4. Hiperglisemik klemp
 - b-Sadece insülin direncini ölçen metodlar
 - 1.öglisemik hiperinsülinemik klemp
 - 2.İnsülin tolerans testi

İnsülin direnç ve sekresyonunu belirlemeye yönelik hiperinsülinemik öglisemik

klemp, insülin supresyon testi, sık örneklemeli intravenöz glukoz tolerans testi (IVGGT) gibi testler gösterilmişse de bu testler pahalı olmaları ve uygulamadaki zorluklar nedeni ile kolaylıkla kullanılamazlar. Bunun yanı sıra sık örneklemeli intravenöz glukoz tolerans testi dışındakiler insülin sekresyonu konusunda bilgi vermemektedirler. Açlık plazma insülin konsantrasyonu büyük oranda glukoz konsantrasyonu tarafından belirlenmekte ve diabetteki bazal hiperglisemi karaciğer ve beta hücreleri arasındaki “feedback” mekanizma sonucu meydana gelmektedir. Böylece karaciğerde ve periferde insülin etkinliği sağlanmaktadır. Bazal hipergliseminin derecesi, beta hücre fonksiyonu ve insülin direncinin kombinasyonu ile belirlenmektedir. Azalmış, normal veya artmış bazal plazma insülin konsantrasyonları ile birlikte hipergliseminin ortaya çıkması için gerekli olan beta hücre yetersizliği ve insülin direnci kombinasyonlarını saptamak için glukoz insülin etkileşiminin matematiksel bir modeli olan HOMA testinde hastanın açlık plazma insülin ve glukoz konsantrasyonlarından insülin direnci ve beta hücre fonksiyon yetersizliği saptanmaktadır. Bu modelden elde edilen bilgilerin insanda bilinen veriler ile uyumlu olduğu saptanmıştır (47).

HOMA ilk defa 1985’ de Matthews ve arkadaşları tarafından tarif edilmiştir. Fizyolojik dozlarda verilen glukoz, bireyin endojen insülin sekresyon yanıtını değerlendirmek için kullanılan öglisemik klemp tekniği ve intravenöz glukoz testine alternatif olarak kullanılır. HOMA ile elde edilen insülin direnci ile ilgili veriler, öglisemik klemp ($R_s=0.88, P<0.0001$) açlık insülin konsantrasyonu ($R_s=0.81, P<0.0001$) ve hiperglisemik klemp ($R_s=0.69, P<0.01$) ile elde edilen verilerle, beta hücre fonksiyonu ile ilgili veriler ise hiperglisemik klemp ($R_s=0.061, P<0.01$) ve IVGTT ($R_s=0.64, P<0.05$) ile elde edilen veriler ile korelasyon göstermektedir (94). HOMA metodunda 10 saat açlığı takiben 0, 5 ve 10. dakikalarda serum glukoz ve insülin düzeylerinin ölçümü için üç kez kan örneği alınır. Örneklerden elde edilen değerlerin matematiksel ortalamaları alınarak, serum glukoz değerleri mmol/L, insülin değerleri ise mU/L birimine çevrilir. Elde edilen veriler insülin direnci ve beta hücre fonksiyonu ölçümü için hazırlanmış olan formüllere konularak sonuçlar elde edilir (94).

Açlık insülin (mU/mL) X Açlık glukoz (mmol/L)

$$\text{İnsülin direnci} = \frac{\text{Açlık insülin (mU/mL)} \times \text{Açlık glukoz (mmol/L)}}{22.5}$$

20 X Açlık insülin (mU/mL)

$$\text{Beta hücre fonksiyonu} = \frac{\text{Açlık glukoz (mmol/L)} - 3.5}{20 \times \text{Açlık insülin (mU/mL)}}$$

HOMA yöntemi uygulama kolaylığı, elde edilen sonuçların güvenilirliği ve düşük maliyet nedeniyle insülin direncinin ölçümünde kullanılan diğer yöntemlere üstünlük göstermektedir (95).

2.9 İNFLAMASYON, DM VE METABOLİK SENDROM

Düşük dereceli inflamasyon ve doğal bağışıklık sisteminin aktivasyonunun tip 2 diabetes patogenezinde rol oynadığı düşüncesi son zamanlarda artmıştır (8). Obezite, dislipidemi, yüksek kan basıncı, hiperglisemi, KVH ve tip 2 diabetes gelişimi için risk faktörleridir ve bu risk faktörleri kümesi de metabolik sendrom olarak tanımlanmıştır. Metabolik sendromu oluşturan faktörler bireysel olarak KVH ve DM gelişimi için bağımsız risk faktörleridir (6).

Diğer taraftan, inflamasyon ile tip 2 diabetes, santral yağ birikimi, insülin direnci, dislipidemi ile arasında önemli bir ilişki bildirilmiştir (9).

İnsülin direncinin yada insülin sekresyonundaki yetmezliğin tip 2 diabetes patogenezinde ana mekanizmalar olduğu bilindiği halde bunların etyopatogenezi ve tip 2

diabette sık görülen birçok klinik ve biyokimyasal özellikler ile nasıl bir ilişki içinde olduğu henüz açıklanamamıştır. Doğal bağışıklık sisteminin aktivasyonu tip 2 diabetes ve metabolik sendrom patogenezi için yeni bir model ortaya koymaktadır ve bu konudaki araştırmalar diabetes öngörüsü ve tedavisinde yeni yaklaşımlar ortaya koyabilir (8).

2.9.1 Doğal Bağışıklık

Doğal bağışıklık, vücudun çevresel tehditlere karşı (enfeksiyon, fiziksel ve kimyasal yaralanma) vücudun ilk hızlı savunma mekanizmasıdır (96).

Doğal bağışıklık sistemini bir grup nöbetçi hücreler oluşturur. Bunlar: makrofajlar, antijen sunan B hücreler, dentritik hücreler ve muhtemelen intestinal epitelyum hücreleri, endotel, karaciğer kupffer hücreleri, adipozit ve diğerleridir. Bu hücreler sorun saptayıcı olarak çalışırlar. Bu hücrelerin üzerinde ve içindeki kodlanmış model tanıma reseptörleri (Pattern recognition receptors-PRRs) zararlı ajanlara ait moleküler yapıları (patojenleri) tanırlar (96). Yine hücre içinde model tanıma reseptörleri mevcuttur. Örneğin virüslerdeki çift sarmallı RNA için PRR ile bağlanma nükleer faktör -KB (NF-KB) uyarıcı yolları aktive eder ve bu da özellikle inflamatuvar sitokinler için olan bağışıklık cevabını uyarır. Bu sitokinler inflamasyon ve akut faz cevabının ana mediyatörleridir. CRP ve mannon-bağlayıcı lekrin gibi salınmış ve dolaşan PRR' ler opsonin gibi görev yaparlar ve mikrobiyal hücre komponentlerine bağlanarak bunların komplement sistem ve fagositik sistem tarafından tanınmasını sağlarlar (96).

Son zamanlarda belirlenmiş doğal bağışıklığın ikinci görevi uygunluk bağışıklık cevabını kontrol etmektir (97,98). T hücreleri aktive olmak için sinyale ihtiyaç duyarlar. Bunlar, antijen sunan kompleks ve antijen sunan hücrelerin üzerindeki majör histokompatibilite kompleksi ve doğal bağışıklık sistemi tarafından görevlendirilen ko-stimulatör (CD80 ve CD86) ve patojen ilişkili moleküllere, örneğin PRRs'e bağlanmasıdır. Böylece doğal bağışıklık sistemi, zararlı antijen ve tanımlanan tehditlere cevap veren bağışıklık oluşumunu sağlar (8).

2.9.2 İnflamasyon

İnflamasyon, doku hasarına karşı lokal koruyucu cevaptır (8). Önemli bulguları kızarıklık, ısı artışı, şişme ve ağrıdır. Mikroskopik olarak bu özellikler vazodilatasyon, lökosit birikimi, artmış kapiller geçirgenlik ve artmış intertisyel sıvı ile sinir uçlarının substans P gibi medyatörlerle uyarımıdır (8).

2.9.3 Akut Faz Cevabı

İnflamasyonun lokal etkilerinin yanında akut faz cevabı olarak bilinen bir sistemik cevap da söz konusudur ve bu cevap bazı proteinlerin ve diğer maddelerin dolaşımdaki belirgin artışı ile karakterizedir. Bu maddelere akut faz reaktanları veya proteinleri denir (99,100). Akut faz proteinleri genelde inflamasyonda artarlar. Bunlar; CRP, komplemanlar, serum amyloid A, α_1 -asid glikoprotein, haptoglobulin, ferritin, fibrinojen vb.'dir. Albumin gibi bazı proteinlerin inflamasyonda miktarı azalır ve negatif akut faz reaktanları olarak isimlendirilirler. Akut faz proteinleri çoğunlukla karaciğer tarafından sentezlenirler ve bunların üretimi doğal bağışıklık cevabının, IL-6, TNF- α gibi sitokinleri ile uyarılır. Genelde akut faz proteinleri hücre hasarını kısıtlar ve iyileşmeye yardım eder (8).

İnflamatuvar sitokinler tarafından uyarılan birçok lökositöz, ateş, letarji gibi akut faz cevabı mevcuttur (8).

2.9.4 Stres Cevabı

Doğal bağışıklık sistemi ve akut faz cevabı nonendokrin sistem ile ilişki halindedir. Özellikle bu hipotalamik-hipofizer-adrenal aks (HPA) ile sempatik sinir sisteminin locus-coeruleus-norepinefrin (LCNE) sistemi aracılığı ile olur (101,102). İnflamasyon alanında makrofajlar tarafından salınan sitokinler, hipotalamustan kortikotropin releasing hormon, hipofizden adrenokortikotropik hormon ve adrenal korteksten kortizol salınımını sağlarlar. Bu hormonlar sitokin salınımını baskılayarak ve karaciğerden akut faz proteinlerinin sentezini uyatarak antiinflamatuvar negatif "feedback" etki sağlarlar. Fizyolojik stres HPA ve LCNE sistemini aktive ederek ve makrofajlardan IL-6, TNF- α ve diğer sitokinlerin

salınımını sağlayarak akut faz cevabı oluşturlar (103). Böylece beyin inflamasyonun medyatörlerini üretir ve inflamasyonu yönlendirir.

2.9.5 Aktive olmuş doğal immünitinin patogenezi

On yıl önce, diabet tanısı almamış bireylerle diabet gelişenler karşılaştırıldığında CRP, serum amyloid A, α_1 asid glikoprotein, sialik asid gibi akut faz reaktanlarının tip 2 diabet gelişen hastalarda yüksek olduğu görünmüş fakat bu tip 1 diabet hastalarında gözlemlenmemiştir (104). Tip 2 diabet ve diabetik olmayan bireylerde akut faz reaktanlarının obezite, KAH, HT, hipertrigliseridemi ve düşük HDL kolesterol gibi metabolik sendrom parametreleri ile korele olduğu gösterilmiştir (8).

Bazı araştırmacılar malignite ve enfeksiyon gibi hastalıklarda akut faz cevabının uyarımının total kolesterol, VLDL, TG, HDL-kolesterol gibi tip 2 diabet ve metabolik sendrom özellikleri ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (9).

2.9.6 İnflamasyon ve ateroskleroz

İnflamasyonun aterosklerozun tüm aşamalarında etkili olduğu kanıtlanmıştır (105). Genel nüfus çalışmalarında düşük dereceli dolaşan inflamatuvar belirteçlerin artışının, ileride inme, MI, periferik damar hastalıkları gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18). Bir inflamatuvar belirteç olan serum sialik asid tip 2 DM hastalarında koroner kalp hastalığıyla ilişkilidir (8).

Tip 2 diabet ile ilişkili olduğu gösterilen akut faz reaktanları, diabet hastalarında aterosklerozun neden fazla görüldüğü ile ilişkili anlamlı bir mekanizma açıklamada yardımcı olabilir. Bu olayda akut faz reaktanları kendileri bizzat aracı olabilirler. Örneğin fibrinojen , PAI-1 gibi pro-koagulanlar ve serum amyloid A, apolipoprotein A1'i HDL₃' den ayırır ve HDL kolesterolü yeniden dokulara yönlendirir ve makrofajlara bağlanmasını artırır (101). CRP, endotel adhezyon moleküllerinin ve kimyasal çekicilerin ekspresyonuna neden olur ve makrofajlar tarafından LDL alımına aracılık yapar (9). Bağlı CRP

komplement sistemini aktive eder ve akut MI sırasında kolonize olmasını sağlayarak infarkt boyutunu artırır (8). IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler birçok proaterosklerotik etkiye sahiptir. Bunlar adhezyon molekölü sentezini ve kimyasal çekici sentezini ve kapiller geçirgenliği artırarak lökositlerin endotelde birikimine neden olurlar (8).

2.9.7 Tip 2 diabet gelişiminde doğal bağışıklık sisteminin aktive olmasını sağlayan olası mekanizmalar:

2.9.7.1 İnsülin direnci. Aktive olmuş doğal bağışıklık sistemi sitokin ile uyarılmış insülin direnci, insülin salınım bozukluğu, artmış kapiller geçirgenlik, mikroalbuminüri, dislipidemi, hiperkortizolemi, hipertansiyon, santral obezite, hiperkoagulasyon gelişiminde etkili rol oynarlar. TNF- α gibi sitokinlerin insülin direncine nasıl yol açtıkları son zamanlarda daha iyi anlaşılmıştır. Prototip stres uyarılmış kinaz, C-Jun kinaz, sinyal görevi olan birçok kinazı IRS-1 ve IRS-2'yi fosforileze eder ve böylece insülin sinyalini inhibe eder. IRS-1 ve IRS-2'ye bağlanan SOCS (suppressor of signaling proteins)'u uyarır ve bunların yıkımında aracılık yapar. TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi sitokinler yine PPAR-lamda sunumunda azalmaya yol açarlar (8).

İnflamasyonda görev alan sitokinlerin insanda glukoz metabolizmasındaki etkileri hala kesin değildir. Örneğin, Steensber ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada IL-6' nın sağlıklı bir bireyde femoral arteriyel infüzyonu glukoz üretimi ya da yıkımında bir değişikliğe yol açmamıştır (106).

İlginç olarak insülin kendisi akut faz proteinlerinin sentezinde inhibitördür. Diabetin hayvan modellerinde akut faz cevabı insülin yetmezliği ile artar (107). Bu; tip 2 diabet hastalarında pozitif yönde bir karşılıklı etkileşim olduğunu gösterir: Sitokin aracılı insülin direncinin akut faz cevabında da bir artışa yol açtığını düşündürür. Tip 1 diabeteki göreceli normal akut faz cevapları, bu hastalarda insülin yerine koyma ve daha az oranda hepatik insülin direncin akut faz protein üretimini frenlediğini düşündürmektedir (8).

2.9.7.2 Fetal ve neonatal program: Kısa dönemde doğal bağışıklık hayati öneme

sahiptir ve çevresel stresler sonrası hemostaz sağlanmasında yardımcıdır. Fakat tip 2 diabetes ve IGT' de, uzun bu tür hayat tarzı ya da çevresel uyarılar strese karşı normal fizyolojik cevapta ters adaptasyona yol açarak onarım yerine hastalığa yol açarlar. Bazı kişilerde doğuştan doğal bağışıklık sisteminde aşırı cevap söz konusudur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda diabetes için risk grubu olarak kabul edilen düşük ağırlıklı doğum hikayesi olan bireylerde erişkin yaşamda fibrinojen, kortizol gibi akut faz reaktanlarında artış saptanmıştır (8).

2.9.7.3 Genetik ve ırk: TNF- α gen promoter, TNF- α reseptör geni ve IL-6 genindeki polimorfizm insülin direncinde ve duyarlılığında farklılıkla ilişkilidir. Tip 2 diabetes akraba hikayesi bulunan kişilerde, diabetes aile hikayesi olmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek CRP düzeyleri saptanmıştır (8). Irk ile akut faz reaktanları arasındaki ilişki yeteri kadar araştırılmamakla birlikte Londra'da yaşayan Asya kökenli tip 2 DM hastalarında Hindistan ve Kafkasya orijinli kişilerle karşılaştırıldığında serum sialik asit düzeyleri daha fazla miktarda saptanmıştır (8).

2.9.7.4 Beslenme: Genetik ve metabolik olarak programlanmış bireyde yağ, omega 3 / omega 6 yağ asit oranı gibi birçok faktör sitokin üretimi üzerinden doğal bağışıklığın aktivasyonuna yol açabilir. Öğün alımı yağ dokusu tarafından IL-6 üretimini beş kat artırır, bu da fazla beslenmenin hipersitokinemiye yol açabileceğini düşündürür (8). Yine vitamin E desteği plazma CRP düzeyini azaltmaktadır. AGE (advanced glycation end product) diabetes vücut proteinlerinin endojen glikolizasyon ürünüdür ve aynı zamanda yiyeceklerde de bulunur. Vlassara ve arkadaşlarının yakın zamanda yapılan çalışmasında tip 1 veya tip 2 diabetiklere yüksek AGE içeren diet verildiğinde plazma CRP ve TNF- α düzeylerinde artış saptanmıştır (108).

2.9.7.5 Yaş: Yaşla birlikte monosit ve makrofajlar dan sitokin üretiminde ve akut faz proteinleri TNF- α ve IL-6' da artış saptanır (8).

2.9.7.6 Sigara ve aktivite azlığı: Her iki etken de akut faz reaktanlarında artışa yol açar (8).

2.9.8 C-Reaktif Protein (CRP): CRP, moleküler ağırlığı 1.15 kilo dalton alan, karaciğerde sentezlenen bir proteindir. Beş alt üniteden oluşan bir pentamerdir. Bu alt üniteler birbirlerine kovalent olmayan bağlarla bağlanmıştır. CRP, insanlarda ana akut faz proteinidir. İnflamatuvar uyarıya cevap olarak hepatik yapımı artar. Kalsiyum bağımlı olarak mikrobik polisakkaritlere ve fosfaditilkoline bağlanır, fagositlerin aktivitesini artırır ve komplemanın klasik yolunu aktive eder (109).

CRP'nin plazma seviyelerinin, akut ve kronik uyarının neden olduğu değişik enfeksiyonlarda, yanıkta, operasyon esnasında, majör travmalarda ve diğer inflamatuvar durumlarda belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. Bu gibi durumlar çoğu akut faz proteinlerinin plazma seviyelerini iki kat arttırırken, CRP seviyesi yüz kat veya daha fazla artmaktadır (110,111).

Erkek ve kadın arasında serum seviyeleri açısından fark yoktur. Ortalama düzey, yaş artışı ile biraz artma eğilimindedir. Yine hamileliğin geç dönemlerinde CRP düzeyleri yüksek bulunmuştur ancak bu yükseklik oral kontraseptif kullananlarda saptanmamıştır (109).

CRP'nin klinik belirleyici olarak potansiyel avantajları, inflamatuvar durumlarda hızlı cevap vermesi ve yarılanma ömrünün kısa olmasıdır. Akut uyarıyı takiben altı saat içinde serum CRP düzeyi yükselir ve her sekiz saatte iki katına çıkabilir. Yaklaşık 50. saatte tepe değere ulaşır. Uyarının kesilmesiyle plazma CRP düzeyi hızla azalır. Dolaşımdaki yarılanma süresi 5-7 saattir (109,111,112).

CRP; akut ve kronik inflamasyonla ilişkili faktörlere cevap olarak hepatositlerde sentezlenir. CRP sentezini tetikleyen inflamatuvar mekanizmalar üzerine yeterli çalışma yapılmamıştır, ancak IL-1 ve IL-6'nın karaciğerde protein sentezini uyardığı bilinen bir durumdur (111).

CRP'nin enfeksiyon başlangıcında nötrofil sayısı ve ateşten daha önce yükseldiği gösterilmiştir, ancak bu genel bir bulgu değildir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve CRP arasındaki ilişki zayıftır. ESH daha yavaş yükselme eğilimindedir ve CRP'den daha uzun süre yüksek kalır. CRP inflamasyonun spesifik olmayan göstergesidir. Enfeksiyon ve nekroz gibi durumlarda ESH' dan daha hızlı artar ve kortikosteroid gibi ilaç kullanımı,

anormal serum protein varlığı, kırmızı hücre şekil değişiklikleri gibi diğer değişikliklerden etkilenmez (109).

CRP, akut inflamatuvar cevap esnasında trombosit aktivasyonunun düzenlenmesine neden olabilir. CRP, trombosit aktive edici faktör (PAF)'ün neden olduğu trombosit agregasyonunu zaman ve doz bağımlı olarak baskılar. CRP'nin esas fonksiyonlarından biri, apopitotik ve nekrotik hücrelerden salınan antijenlere bağlanarak onların dokularda depolanmasını azaltmak ve otoimmün reaktiviteyi sınırlandırmaktır (109).

İnflamasyon ile ilişkili hastalıkların değerlendirmesini yaparken standart ve yüksek duyarlılıklı CRP ölçümleri arasındaki farkı ortaya koymak önemlidir. Standart CRP (duyarlılık~5mg/dl) ölçümleri infeksiyon ile ilişkili akut inflamasyon ve artrit inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi CRP düzeyleri belirgin yüksek hastalıkların teşhis ve değerlendirmesine yardım eder. Bununla beraber standart CRP ölçümleri normalin üst sınırına doğru olan ve düşük derece inflamasyonu yansıtan artışları belirlemede yeterli duyarlılığa sahip değildir. "High sensitive CRP" standart ölçüme göre 20 kat daha fazla duyarlılığa sahiptir (duyarlılık~0,2 mg/dl). Vasküler inflamasyon ve kardiovasküler risk değerlendirmesinde normal sınırlar içindeki CRP düzey değişikliklerini ölçebilen hsCRP ölçümleri kullanılmaktadır (113).

2.9.8.1 CRP ve Kardiovasküler Hastalıklar:

Aterosklerozun patogeneğinde kronik inflamasyonun önemli bir rolü gösterilmiştir. Bir akut faz proteini olan hsCRP'nin KVVH' lar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (109,114,115).

Koroner arterlerde infeksiyöz ajanların neden olduğu inflamatuvar reaksiyona cevap olarak KVVH' da hsCRP düzeyi artabilir. Son yıllarda inflamasyonun aterosklerozda önemli bir faktör olduğu ortaya çıkmıştır ve inflamatuvar olaylarda monositlerin ve endotelial hücrelerin rolleri daha iyi anlaşılır hale gelmiştir (116). Sağlıklı erkek ve kadınlarda MI, iskemik inme, periferik arter hastalığı gibi durumlarda hsCRP düzeyinde 2-3 kat artış tespit edilmiştir (116).

HsCRP kalp krizi gelişebileceğini önceden haber veren bir risk faktörü olarak nitelendirilmektedir. HsCRP' nin kadınlarda KVVH için daha kuvvetli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Aspirin kullanımı MI riskini azaltmış ve bu olayın CRP düzeyi ile direk ilişkili olduğu belirtilmiştir (109,117).

HsCRP ile KVVH arasındaki ilişki tanımlanmış olmasına rağmen, buna neden olan mekanizma kesin belli değildir. Sitokinler muhtemel araçlardır, çünkü karaciğerdeki CRP sentezi sitokinlerle düzenlenmektedir. Özellikle TNF- α ve IL-6 proliferasyonu artırıcı ve prokoagulan etkileri olan çok kuvvetli proinflamatuardır. TNF- α ve IL-6'nın serum konsantrasyonları, CRP'ye benzer şekilde KVVH için risk faktörü olarak ortaya konmuştur. IL-6, yüksek CRP düzeyi olanlarda mortalite için ek bir risk faktörü olabilir. Sitokinlerin artmış düzeylerinin, arter duvarında inflamasyona ikincil olarak geliştiği düşünülmektedir (118,119).

MI'den altı ay sonraki yüksek hsCRP düzeyleri mortalite açısından bir risk taşımaktadır. Buna karşılık kreatinin kinaz düzeyinde veya CPK-MB izoenzim düzeyindeki yükseklik mortalite ile ilişkili bulunmamıştır (120).

Nekrotik insan aterosklerotik lezyonlarında immühistokimyasal boyalarla hem poliklonal, hem de monoklonal anti-CRP antikorları gösterilmiştir. Bu antikorlar aterosklerotik olmayan lezyonlarda gösterilememiştir (120).

Hormon replasman tedavisi (HRT) uygulanan postmenopozal kadınlarda CRP'nin yükseldiği saptanmıştır. HRT ve CRP arasındaki ilişki, özellikle VKİ yüksek olan kadınlarda daha belirgin olarak gösterilmiştir. Bu durum HRT uygulananlarda artmış kardiovasküler olay riskini açıklayabilir (121).

2.9.9 Fibrinojen: Fibrinojen 340.000 dalton ağırlığında, karaciğerde sentezlenen bir glikoproteindir. Kadınlardaki seviyesi erkeklerden daha yüksektir ve yaşla, menopozdan sonra ve artan yağ kitlesi ile artar. Yüksek fibrinojen seviyesi artmış üretim ve azalmış klirensle bağlı olabilmektedir (122).

Fibrinojen, disülfid bağlarıyla bağlı üç çift peptid zincirli glikoproteindir. Zincirler A α , B β ve γ olarak adlandırılır ve fonksiyonel farklılıkları yoktur. Fibrinojen daha azalarak da megakaryositlerde sentezlenir. Plazma dışında trombositlerde de fibrinojen bulunur.

Trombosit içindeki fibrinojen, megakaryositlerde sentezlenen ve fizik özellikleri plazma fibrinojeninden farklı olan fibrinojendir (1).

Akut faz cevabı fibrinojen düzeyini 2-20 kat artırır ve beraberinde bu artışla karşılaştırabilecek düzeyde mRNA artışı olur. IL-6, fibrinojen mRNA sentezini artırırken, IL-1 ve TNF- α baskılar. Akut fazda fibrinojen artışı 3-5 günde olur ve seviyesi inflamasyonun düzelmesi ile 3-5 günde normale döner. Plazma fibrinojen düzeyi birçok faktörün etkisiyle değişebilmektedir. 30 yaşın üzerindeki kişilerde, siyah ırkta, sigara içenlerde ve yaşlılarda daha yüksek fibrinojen düzeyleri saptanmıştır (123).

Plazma fibrinojen düzeyi üzerindeki genetik etki kalıtım çalışması ve bağlantılı çalışmalarla gösterilmiştir. KAH olanların akrabalarıyla normal insanların serum fibrinojen düzeyi karşılaştırılmış ve akrabaları KAH olanlarda daha yüksek bulunmuştur. Aynı sonuca akrabalarında esansiyel hipertansiyon ve tip 2 DM olanlarda da ulaşılmıştır (122).

Birçok prospektif çalışma ile serum fibrinojen düzeyi ile KAH arasındaki ilişki gösterilmiştir. Asıl olarak fibrinojen düzeyi ile belirlenebilen plazma vizkozitesi de KAH için bir risk faktörüdür ve her vizkozite düzeyinde fibrinojendeki artış, KAH riskinde artışa neden olur. Erkeklerde kan ve plazma vizkozitesi, hemotokrit ve fibrinojen düzeyi, aterosklerozun erken dönem belirtisi olan karotid intima media kalınlığı ile bağlantılıdır (123,124).

Fibrinojen; plak oluşumunu erken evresini başlatarak aterosklerotik lezyonların gelişimine neden olabilir. Yüksek fibrinojen düzeylerinin etkileri, kolesterol ve kan basıncının etkileriyle sinerjik olarak ortaya çıkar. Araştırmacılar, artmış kardiovasküler olaylardan fibrinojenin sorumlu olabileceğinden şüphelenmişlerdir. Yapılan çalışmalarda diyabetik hastalarda fibrinojen düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu yüksekliğin fibrinojen yapımındaki artıştan kaynaklandığı bulunmuştur (123,124,125).

Yine yapılan çalışmalarda TG düzeyi ile fibrinojen arasında bağımsız bir ilişki gösterilmiştir. Alkol alımının fibrinojen düzeyini düşürdüğü bulunmuştur. Ayrıca fibrinojen düzeyinin postmenopozal kadınlarda daha yüksek seyrettiği de tespit edilmiştir (126).

Yapılan bir çalışmada glukozun m-RNA transkripsiyonu düzeyinde IL-6 ve TNF- α sentezini artırdığı , bunun da karaciğerde fibrinojen üretiminde artışa yol açtığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, hipergliseminin sitokin bağımlı olarak diabetli hastalardaki hiperfibrinojeneminin nedeni olabileceğini akla getirmiştir. Bu fizyopatolojik cevap DM'lu hastalarda aterosklerozun hızlanması için artmış bir risk olabilir (126)

2.9.10 Ferritin: Ferritin 440.000 dalton ağırlığında karaciğer, dalak ve kemik iliğinde bulunan bir depo birleşimidir (127). Işık mikroskopisinde görülmeyen ve Prusya mavisi ile boyanmayan ferritin H(ağır) ve L(hafif) olmak üzere 2 formu vardır. H-ferritin kalp ve eritrositlerde, L-ferritin ise karaciğer, dalak ve plesentada daha yüksek oranlarda bulunur. Serumda bulunan ferritinin tamamı L-ferritin subünitesinden oluşmaktadır (128). Klinikte demir metabolizması bozukluklarında, karaciğer hastalıklarında, inflamatuvar hastalıklar ve malignitelerde yüksek ferritin (doku-serum) düzeyleri saptanır (127).

Epidemiolojik çalışmalar , fazla demir alan erkeklerde serum ferritin ile birlikte koroner kalp hastalığı riskinin arttığını ortaya koymuştur. Fazla demir alan diabetik kişilerde, daha az miktarda demir alanlara göre koroner kalp hastalığı riski 7.3 iken, bu oran diabetik olmayan kişilerde 1.36 gibi oldukça düşük bir değer olarak tespit edilmiştir (128).

Salonen ve arkadaşları 1992 yılında yayınlanan çalışmalarında serum ferritin ve insülin direnç sendromunun komponentlerinden olan kan glikozu, serum TG ve apo B konsantrasyonları arasında anlamlı pozitif korelasyon ve serum HDL ile negatif korelasyon varlığını ortaya koymuştur (129).

Toumainen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada artmış serum depoları ile glukoz homeostaz göstergeleri arasında ilişki saptanmıştır (130).

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışmanın Şekli.

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 01/11/2005 tarih ve 2004-7/3 nolu yazı ile izni ile yapılan bu çalışma vaka kontrollü, kesitsel bir çalışmadır.

3.2.Olgu Seçimi

Bu çalışma Kasım 2004-Nisan 2005 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma bölümünde yapıldı. Olgular Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine başvuran yeni yada en fazla beş yıl içinde tip 2 DM tanısı almış olan 51 hasta, 75 gr oral glukoz tolerans testinin 2'inci saat kan şekeri ölçümü 140-199 mg/dl arasında bulunan bozulmuş glukoz toleranslı 28 hasta, NCEP (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı), kriterleri esas alınarak, metabolik sendrom olarak değerlendirilen 26 hasta olarak belirlendi. Kontrol grubu aynı bölgede yaşayan, coğrafik ve kültürel olarak benzer beslenme alışkanlığı olan ve hastalar ile yaşları benzer 21 birey olarak belirlendi. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı gönüllülere, çalışma öncesi bilgi verilerek, katılımları için onay alındı.

Hasta seçiminde şu özelliklere dikkat edildi:

1. 18 yaşından büyük olmak
2. Çalışmaya başlamadan en az üç ay önce lipid düşürücü tedavi almamış olmak
3. İnsülin ve aspirin kullanan hastalar çalışmaya alınmadı.
4. Akut ve kronik hastalığı olanlar, kronik alkol ve sigara kullanım hikayesi olanlar, malign hastalığı olanlar, inflamatuvar hastalığı tespit edilenler çalışmaya alınmadı.
5. Makro proteinürisi olan ya da elektrokardiogramında iskemi saptanan, angina pektoris tarifleyen, anemisi olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan 138 hastadan 12'si hsCRP düzeyleri ≥ 10 mg/L olanlar, bu düzeyin akut inflamasyonu göstermesi nedeni ile çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan olguların anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Fizik muayenede boy ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksleri (VKİ), ağırlığın boy uzunluğunun karesine oranlaması ile (kg/m^2) hesaplandı. Hastaların bel çevreleri (cm), kişiler aç iken 12.kosta alt sınırı ile iliak krest arasında kalan mesafenin tam ortasından yere paralel olarak ölçüldü.

Hipertansiyonun tespiti için öncelikle anemnezde hipertansiyon ve antihipertansif ilaç kullanımı sorgulandı. Hastaların kan basınçları 10 dakikalık istirahat sonrası ölçüldü. Sistolik kan basıncı 130 mmHg ye eşit yada büyük diastolik kan basınçları 85 mmHg ye eşit yada büyük olan hastalar ile antihipertansif ilaç kullanmakta olan hastalar hipertansif olarak kabul edildiler.

Hastalarda diyabet, glukoz intoleransı ve metabolik sendromun metabolik göstergelerini değerlendirmek için 12 saatlik açlığı takiben alınan kanda açlık kan şekeri, TG, kolesterol, HDL, LDL, VLDL değerlerine bakıldı. HOMA-IR testinde 12 saatlik açlık sonrası 0.5 ve 10. dakikalarda insülin ve eş zamanlı glukoz değerlerine bakıldı.

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve açlık kan şekeri 100-126mg/dl arasında olan hastalara OGTT yapıldı. Test öncesi hastalara günlük aktivitelerine devam etmesi ve testten en az üç gün önce günde 150 gramdan fazla glukoz içeren kısıtlanmamış diet önerildi. Test 12 saatlik açlık sonrası 5 dakikada 75 gr oral glukoz yüklemesi ile yapıldı. Venöz kan örneği glukoz yüklemesinden hemen önce ve 2 saat sonra alındı. İkinci saat sonundaki glukoz ölçüm değeri 140-199 mg/dl arasında bulunan hastalar IGT, 200 mg/dl ve üstü saptanan hastalar DM olarak değerlendirildi (29). Açlık kan şekeri değeri 126 mg/dl ve üstü saptanan hastalar, OGTT yapılmadan DM grubuna alındı.

Çalışmaya alınan bireyler ADA ve ATP III tanı kriterlerine göre diyabet, glukoz intoleransı, metabolik sendrom olarak üç gruba ayrıldı. Her 3 grup ve kontrol grubunda AKŞ, tokluk kan şekeri (TKŞ), TG, kolesterol, HDL, LDL, VLDL, insülin, hsCRP, beyaz

küre, fibrinojen, ferritin düzeylerine bakıldı. HOMA-IR ile insülin direnci bakıldı, VKİ, bel çevre ölçümleri alınarak tüm veriler kaydedildi. Hastaların TKŞ için venöz kan örnekleri yemekten 2 saat sonra alındı. Metabolik sendrom tanısı alan hastaların tümüne OGTT yapıldı. Test sonunda kan şekeri 140-199 mg/dl saptanan hastalar MS grubundan çıkarılarak IGT grubuna alındı. IGT grubuna alınan hastalar açlık kan şekeri değeri dikkate alınmaksızın OGTT sonucuna göre kan şekeri 140-199 mg/dl saptanan hastalardan seçildi.

Çalışmanın laboratuvar işlemleri, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nin Biokimya, Hematoloji, Mikrobiyoloji, Nükleer Tıp Laboratuvarlarında gerçekleştirildi.

3.3.AKŞ ve TKŞ ölçümü: Ilab 900/1800 test (USA) otoanalizatöründe, IL Test TM Glucose 182508-40 (Instrumentation Laboratory, Italy) kiti kullanılarak, glukoz oksidaz ölçüm yöntemi ile Biokimya Laboratuvarında çalışıldı.

3.4.Lipid parametreleri

Trigliserid, IL ab 90011800 (USA) otoanalizatöründe, IL test TM Triglycerid 182556-40 (Instrumentation Laboratory, Italy) kiti kullanılarak, enzimatik yöntemle çalışıldı.

Total kolesterol IL ab 90011800 (USA) otoanalizatöründe, IL test TM kolesterol 182505-40 (Instrumentation Laboratory, Italy) kiti kullanılarak, bichromatic analysis ölçüm yöntemi ile çalışıldı.

HDL kolesterol IL ab 90011800 (USA) otoanalizatöründe, IL test TM HDL kolesterol 182551-40 (Instrumentation Laboratory, Italy) kiti kullanılarak, direk ölçüm yöntemi ile çalışıldı.

VLDL kolesterol değeri olarak, ölçülen TG değerinin 1/5 i alındı.LDL kolesterol Friedwold Formülü (LDL kolesterol = Total kolesterol- HDL+VLDL kolesterol) ile hesaplandı.

3.5.Tüm kan sayımı

Advia 120 markalı cihazda Advia 120 kiti kullanılarak ölçüldü.

3.6.HOMA-IR Testi-İnsülin

İnsülin ölçümleri Nükleer Tıp Laboratuvarında immunoassay yöntemi ile Immulite 2000 otomatik analiz cihazında yapıldı. Bu amaçla duyarlılığı 2 mu/ml olan Diagnostic Products Corporation (ABD) kiti kullanıldı.

İnsülin direncini belirlemek için HOMA-IR testinde 0', 5', 10' dakikalarda alınan kanda belirlenen insülin ve glukoz sonuçlarının ortalamaları alındı ve HOMA-IR formülüne konularak insülin direnci hesaplandı (94).

$$\text{İnsülin direnci} = \frac{\text{Açlık insülin(mU/ml)} \times \text{Açlık glukoz(mmol/L)}}{22.5}$$

3.7.Fibrinojen

STA Compact (France) cihazında STA fibrinojen-5 (Diagnostica stago, France) kiti kullanılarak, clotting metodla hematoloji laboratuvarında çalışıldı.

3.8.High sensitive CRP (hsCRP)

Beckman-Coulter-Image tam otomatik cihazlarında nephelometric yöntemle tam kandan kantitatif olarak çalışıldı. Beckman-Coulter kiti (ABD) kullanıldı.

3.9.Ferritin.

Beckman-Coulter-Image tam otomatik cihazlarında tubulometric yöntemle tam kandan kantitatif olarak çalışıldı. Beckman-Coulter kiti (ABD) kullanıldı.

İstatistik:

Çalışmada D, IGT, MS ve kontrol gruplarında elde edilen veriler SPSS (veri 10.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde varyans analizi Tukey testi, 2 ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, Khi kare testi, Mann Whitney U testi ve kolerasyon analizi uygulanmıştır. Verilerimiz tablolarda ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde belirtilmiş olup, $p < 0.05$ anlamlılık sınırı olarak alınmış

BULGULAR

Çalışmaya toplam 126 birey alınmıştır. Diabetes mellitus (DM) grubundaki 51 bireyin yaş ortalaması 50.35 ± 8.02 yıl, glukoz intoleransı grubundaki 28 bireyin yaş ortalaması 47.44 ± 8.56 yıl, metabolik sendrom grubundaki 26 bireyin yaş ortalaması 47.57 ± 9.61 yıl, kontrol grubundaki 21 bireyin yaş ortalaması 44.76 ± 11.43 yıl idi. Yaş yönünden gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

DM grubundaki bireylerin 34'ü kadın (%66.7), 17'si erkek (%33.3); glukoz intoleransı grubundaki bireylerin 16'sı kadın (%55.2), 13'ü erkek (%44.8), metabolik sendrom grubundaki bireylerin 16'sı kadın (%61.5), 10'u erkek (%38.5), kontrol grubundaki bireylerin 12'si kadın (%57.1), 9'u erkek (%42.9) idi. Cinsiyet yönünden gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

DM grubundaki bireylerin diabet süreleri 1.71 ± 0.56 yıldır. Diabet grubundaki 51 hastanın 19' u yeni tanı diabet idi ve tanı sonrası hastalara tedavi başlandı.

Tablo 4.1: DM, IGT, MS, kontrol gruplarının bel çevresi, VKİ, insülin, HOMA değerlerinin karşılaştırılması.

Gruplar	Bel çevresi (cm)	VKİ (Kg/cm ²)	İnsülin (mIU/ml)	HOMA
DM	105.15±16.62	32.66±7.47	14.93±8.94	5.45±4.32
IGT	102.44±13.08	31.48±6.5	12.07±6.50	3.30±1.84
MS	107.42±12.07	32.53±5.31	14.44±6.72	3.38±1.44
Kontrol	81.42±9.28	23.85±2.98	9.72±6.18	2.73±1.69
	F= 16.81 P=0.000 P<0.005	F=10.83 P= 0.000 p<0.005	F=3.17 p=0.011 p<0.05	F= 5.85 P=0.001 p<0.05

MS: Metabolik sendrom, IGT: Bozulmuş glukoz toleransı, VKİ: Vucut kitle indeksi

Çalışmaya aldığımız gruplardaki bireylerin bel çevreleri, VKİ, insülin, HOMA-IR değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Gruplara ait bel çevreleri, VKİ ve insülin değerleri 2' şerli olarak karşılaştırıldığında bu üç parametrede aynı şekilde DM ile kontrol, IGT ile kontrol, MS ile kontrol grupları

arası farklılık önemli bulunurken ($p<0.05$), (DM, IGT, MS lehine), diğer gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

Gruplara ait HOMA-IR değerleri 2' şerli olarak karşılaştırıldığında ise HOMA-IR değerleri diabetiklerde glukoz intoleransı, metabolik sendrom ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Diğer gruplar arasında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 4.2: DM, IGT, MS, Kontrol gruplarının TKŞ, AKŞ, TG, Total Kolesterol, HDL, LDL değerlerinin karşılaştırılması.

	TKŞ (mg/dl)	AKS (mg/dl)	TG (mg/dl)	T.Kolesterol (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)
DM	278.29±73.72	181.41±60.94	227.74±48.99	217.74±48.99	34.72±7.92	133.87±27.53
IGT	159.00±16.43	108.75± 0.09	218.53±80.05	195.67±38.78	36.53±8.11	119.68±33.0
MS	113.23±14.6	97.03±11.6	249.07±72.93	219.15±36.53	34.80±5.20	140.20±35.51
Kontrol	107.38±11.16	93.42±782	91.19±30.99	168.09±47.79	39.76±7.8	100.71±21.45
	F=101.69 p= 0.000 p<0.05	F=40.69 p=0.00 P<0.05	F:17.84 p= 0.00 p<0.05	F: 7.55 p= 0.00 p< 0.05	F:2.87 p=0.049 p>0.05	F:8.62 p= 0.00 p<0.05

MS: Metabolik sendrom, IGT: Bozulmuş glukoz toleransı, AKŞ:açlık kan şekeri, TKŞ:Tokluk kan şekeri

Gruplar arası TKŞ, AKŞ, TG, kolesterol, HDL, LDL değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Gruplara ait TKŞ değerleri 2' şerli karşılaştırıldığında DM grubunda IGT, MS ve kontrol gruplarına göre, IGT grubunda kontrol grubuna göre istatistiki anlamlı olacak şekilde daha yüksek TKŞ değerleri bulunur iken ($p<0.05$) diğer gruplar arasında önemli farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Gruplara ait AKŞ değerleri 2' şerli olarak karşılaştırıldığında DM ile MS, IGT ve kontrol grubu arasında farklılık (diabet lehine) önemli bulunur iken ($p<0.05$), diğer gruplar arasında farklılık önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).

Gruplara ait TG değerleri 2' şerli olarak karşılaştırıldığında, DM- kontrol, glukoz intoleransı- kontrol, metabolik sendrom- kontrol grupları arasında farklılık önemli (DM,

IGT, MS lehine) bulunurken ($p<0.05$), diğer gruplar arasında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

Gruplara ait kolesterol ve LDL değerleri 2' şerli olarak karşılaştırıldığında bu parametrelerde DM ve metabolik sendrom grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek kolesterol ve LDL değerleri saptanmış ($p<0.05$) Diğer gruplar arasında önemli fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Gruplara ait HDL değerleri 2' şerli olarak karşılaştırıldığında DM ve metabolik sendrom grubunda kontrol grubuna göre istatistiki olarak daha düşük HDL değerleri bulunur iken ($p<0.05$), diğer gruplar arasında önemli farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.3: DM, IGT, MS, Kontrol gruplarının hsCRP, fibrinojen, beyaz küre, ferritin değerlerinin karşılaştırılması.

Gruplar	hsCRP (mg/L)	Fibrinojen (mg/dl)	Beyaz küre (mL)	Ferritin (ng/mL)
DM	4.17±2.29	330.13±73.84	9399.86±1172.85	59.42±44.49
IGT	2.75±1.80	311.92±49.48	7571.07±1547.82	50.34±36.35
MS	3.06±1.56	323.19±79.68	6796.30±1799.88	45.58±34.48
Kontrol	0.58±0.46	252.23±31.56	5979.84±1281.79	26.77±18.33
	F:16.6 p=0.00 p<0.05	F:7.46 p=0.00 p<0.05	F:1.72 p=0.166 p>0.05	F:3.86 p=0.01 p<0.05

MS: Metabolik sendrom, IGT: Bozulmuş glukoz toleransı

Gruplar arası hsCRP değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası fark önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Gruplara ait değerler 2' şerli gruplar olarak karşılaştırıldığında DM hasta grubunun IGT , MS ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek hsCRP düzeyine sahip oldukları görüldü ($p<0.05$). Glukoz intoleransı ve metabolik sendromu olanlarda, kontrol grubuna göre hsCRP düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$), diğer gruplar arasında önemli fark bulunmamıştır ($p>0.05$)

Gruplar arasında beyaz küre değerleri karşılaştırıldığında önemli farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Fibrinojen değerleri karşılaştırıldığında ise DM, metabolik sendrom, glukoz intoleransı grupları ile kontrol grubu arasında fark önemli (DM, glukoz intoleransı,

metabolik sendrom lehine) bulunur iken ($p<0.05$), diğer gruplar arasında önemli bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Ferritin değerleri 2' şerli karşılaştırıldığında DM ile kontrol grubu arasında fark (DM lehine) bulunur iken ($p<0.05$) diğer gruplar arasında önemli fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.4: DM, IGT, MS, Kontrol ve tüm hasta gruplarında hsCRP ile VKİ, bel çevresi, insülin, HOMA, TKŞ, AKŞ, TG, kolesterol, HDL, LDL parametrelerinin ilişkisi.

	DM hsCRP (mg/L)	IGT hsCRP(mg/L)	MS hsCRP (mg/L)	KONTROL hsCRP(mg/L)	TÜM HASTALAR hsCRP (mg/L)
VKİ (kg/m ²)	r=0.43 p<0.05	R=0.28 p>0.05	R=0.34 p>0.05	r=0.09 p>0.05	r=0.050 p<0.05
Bel Çevre (cm)	r=0.38 p<0.05	R=0.42 P<0.05	r=0.08 p>0.05	r=3.36 p>0.05	r=0.49 p<0.05
İnsülin (m IU/ml)	r=0.28 p<0.05	R=0.9 p>0.05	r=0.12 p>0.05	r=0.04 p>0.5	r=0.023 p<0.05
HOMA	r=0.08 p>0.05	R=0.08 p>0.05	r=0.11 p>0.05	r=0.15 p>0.05	r=0.24 p<0.05
TKŞ (mg/dl)	r=0.12 p>0.05	R=0.28 p>0.05	r=0.30 p>0.05	r=0.22 p>0.05	r=0.39 p<0.05
AKŞ (mg/dl)	r=0.13 p>0.05	R=0.24 p>0.05	r=0.04 p>0.05	r=0.11 p>0.05	r=0.32 p<0.05
TG (mg/dl)	r=0.64 p<0.05	R=0.5 P<0.05	r=0.53 p<0.05	r=0.4 p<0.05	r=0.67 p<0.05
Kolesterol (mg/dl)	r=0.72 p<0.05	R=0.66 P<0.05	r=0.339 p>0.05	r=0.37 p<0.05	r=0.49 p<0.05
HDL (mg/dl)	r=-0.53 p<0.05	R=-0.52 P<0.05	r=-0.17 p>0.105	r=0.37 p<0.05	r=-0.51 p<0.05
LDL (mg/dl)	r=0.47 p<0.05	R=0.43 P<0.05	r=0.38 p<0.05	r=0.34 p>0.05	r=0.43 p<0.05

MS: Metabolik sendrom, IGT: Bozulmuş glukoz toleransı, VKİ: Vücut kitle indeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, TKŞ: Tokluk kan şekeri

DM grubundaki bireylerde hsCRP değerleri ile bel çevresi, VKİ, insülin, TG, kolesterol, LDL, değerleri arasında önemli pozitif yönde ilişki katsayısı (korelasyon) bulunmuştur ($p<0.05$). Buna göre bu değerler arttığında hsCRP artmaktadır. DM grubunda

hsCRP ile HDL arasında negatif yönlü bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişki önemlidir ($p<0.05$). Buna göre hsCRP arttığında HDL azalmaktadır. hsCRP ile diğer değişkenler arasında ilişki katsayısı önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

- Glukoz intoleransı gruplarında hsCRP ile bel çevresi , VKİ, TG, kolesterol, LDL ve arasında aynı yönlü ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). HDL ile hsCRP arasında ise önemli negatif yönlü bir ilişki katsayısı bulunmuştur ($p<0.05$).

- Metabolik sendrom gruplarında hsCRP ile trigiserid arasında önemli ilişki katsayısı bulunmuştur ($p<0.05$). hsCRP ile diğer değerler arasındaki ilişki önemsizdir ($p>0.05$).

- Kontrol grubunda ise hsCP ile diğer değişkenler arasında aynı yönlü ilişki katsayıları bulunmasına rağmen bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemsizdir ($p>0.05$).

- Çalışmaya alınan DM, metabolik sendrom, glukoz intoleransı grupları birlikte incelendiğinde toplamda VKİ, bel çevresi, insülin, HOMA, TKŞ, AKŞ, TG, kolesterol, LDL, ile hsCRP arasındaki pozitif yönlü ilişki katsayısı saptanır iken HDL ile negatif yönlü önemli ilişki saptanmıştır ($p<0.05$).

- hsCRP 3mg/L üstü artmış yüksek KVVH risk düzeyini gösterdiğinden (9), gruplar ayrı ayrı ve hastaların tümü için hsCRP değeri 3mg/L'ün üstü ve altı olarak gruplar ikiye ayrıldı ve bu gruplarda açlık ve tokluk kan şekeri, TG, kolesterol, HDL, LDL, VLDL, insülin, HOMA-IR, VKİ, bel çevre ölçüm değerleri, düzeyleri arasında istatistiksel fark olup olmadığına bakıldı (tablo 4.5, 4.6, 4.7, 4.8).

Tablo 4.5: hsCRP düzeyi 3'ün altı ve üstü diabetik hastaların VKİ, bel çevresi, insülin, HOMA, TKŞ, AKŞ, TG, kolesterol, HDL, LDL parametrelerinin karşılaştırılması.

DM grubu	hsCRP<3mg/L (n=20)	hsCRP>3mg/L (n=31)	
Bel çevresi (cm)	95.60 ± 7.29	111.25±16.63	P=0.007 (p< 0.05)
VKİ (kg/m ²)	29.35±5.63	34.80±7.80	P=0.012 (p< 0.05)
İnsülin (m IU/ml)	12.55±5.63	18.27±9.01	P=0.012 (p< 0.05)
HOMA	3.81±1.53	5.86±3.64	P=0.148 (p< 0.05)
TKŞ (mg/dl)	264.40±56.89	287.25±81.02	P=0.79.9 (p> 0.05)
AKŞ (mg/dl)	123.60±60.64	174.83±58.43	P=0.00 (p>0.05)
TG (mg/dl)	190.40±85.72	272.90±71.40	P=0.00 (p< 0.05)
Kolesterol (mg/dl)	195.09±35.72	255.87±57.39	p=0.00 (p< 0.05)
HDL (mg/dl)	39.35±9.52	31.74±5.0	p=0.00 (p< 0.05)
LDL (mg/dl)	123.09±21.62	140.82±28.92	p=0.015 (p< 0.05)

DM: Diabetes mellitus VKİ: Vücut kitle indeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, TKŞ: Tokluk kan şekeri, TG: Trigliserid

DM grubundaki bireylerin parametreleri hsCRP düzeyleri 3 mg/L nin alt ve üstü olarak karşılaştırıldığında TKS, AKŞ yönünde 2 grup arasında fark bulunamaz iken (p>0.05), Diğer parametrelerde bu iki grup arasında istatistiki olarak önemli fark saptanmıştır (p<0.05).

Tablo 4.6: hsCRP düzeyi 3'ün altı ve üstü glukoz intoleranslı hastaların VKİ, bel çevresi, insülin, HOMA, TKŞ, AKŞ, TG, kolesterol, HDL, LDL parametrelerinin karşılaştırılması.

IGT Grubu	hsCRP<3mg/L (n=20)	hsCRP>3mg/L (n=8)	
Bel çevresi (cm)	93.90±8.23	110.82±8.63	p=0.00 (p< 0.05)
V.K.I (kg/m ²)	30.40±5.42	34.50±5.18	p=0.006 (p< 0.05)
İnsülin(m IU/ml)	10.03±5.42	1718±6.44	p=0.013 (p<0.05)
HOMA	2.82 ±1.67	4.44±1.83	p=0.199 (p> 0.05)
TKŞ (mg/dl)	161.95±15.29	151.62±1794	p=0.636 (p> 0.05)
AKŞ (mg/dl)	109.80±8.95	116.12±12.81	p=0.001 (p>0.05)
TG (mg/dl)	189.05±57.95	292.25±83.24	p=0.016 (p< 0.05)
Kolesterol (mg/dl)	184.40±34.27	223.87. ±36.61	p=0.07 (p<0.05)
HDL (mg/dl)	37.0±8.02	33.62±8.08	p=0.150 (p> 0.05)
LDL (mg/dl)	113.54±35.66	135.00±19.33	p=0.07 (p>0.05)

VKİ: Vücut kitle indeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, TKŞ: Tokluk kan şekeri, TG: Trigliserid

Glukoz intoleransı grubundaki hsCRP değerleri 3 mg/L' nin üstü ve altı olan bireylerin parametreleri karşılaştırıldığında TKS, AKS, HDL, LDL yönünden farklılık bulunamaz iken (p>0.05), bel çevresi, VKİ, insülin, HOMA, TG, kolesterol yönünden önemli farklılık bulunmuştur (p<0.05).

Tablo 4.7 : hsCRP düzeyi 3'ün altı ve üstü metabolik sendrom hastaların VKİ, bel çevresi, insülin, HOMA, TKŞ, AKŞ, TG, kolesterol, HDL, LDL parametrelerinin karşılaştırılması.

Metabolik Sendrom Grubu	hsCRP<3mg/L n=15	hsCRP>3mg/L n=11	
Bel çevresi (cm)	105.0±10.62	110.63±13.43	p=0.33 (p> 0.05)
V.K.I (kg/m ²)	30.20±4.36	35.72±4.96	p=0.002 (p<0.05)
İnsülin(m IU/ml)	13.48±6.75	13.75±6.77	p=0.5 (p>0.05)
HOMA	3.13 ±1.35	3.77±1.63	p=0.338 (p> 0.05)
TKŞ (mg/dl)	116.13±16.54	107.54±8.66	p=0.33 (p> 0.05)
AKŞ (mg/dl)	95.46±10.47	96.54±11.31	p=0.919 (p> 0.05)
TG (mg/dl)	227.73±62.04	278.18±76.33	p=0.109 (p> 0.05)
Kolesterol (mg/dl)	209.60±35.61	202.18±35.19	p=0.212 (p> 0.05)
HDL (mg/dl)	34.86±5.33	34.72±5.27	p=0.79 (p> 0.05)
LDL (mg/dl)	129.02±37.56	155.45±27.09	p=0.801 (p> 0.05)

VKİ: Vücut kitle indeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, TKŞ: Tokluk kan şekeri, TG: Trigliserid

Metabolik sendrom grubunda hsCRP düzeyleri 3 mg/L nin altı ve üstü olan bireylerin parametreleri karşılaştırıldığında VKİ yönünden bireyler arasında önemli farklılıklar bulunurken (p<0.05), diğer parametreler yönünden anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 4.8: Hastaların tümünde hsCRP düzeyi 3'ün altı ve üstü olarak VKİ, bel çevresi, insülin, HOMA, TKŞ, AKŞ, TG, kolesterol, HDL, LDL parametrelerinin karşılaştırılması.

Tüm hastalar	hsCRP<3mg/L n=55	hsCRP>3mg/L n=50	
Bel çevresi (cm)	99.56±9.74	111.02±14.73	t=5.56, p=0.00 (p<0.05)
VKİ (kg/m ²)	29.96±5.70	34.96±6.80	t=2.08, p=0.00 (p<0.05)
İnsülin (m IU/ml)	11.82±7.02	17.54±8.13	t=3.81, p=0.00 (p<0.05)
HOMA	3.25 ±1.56	5.20±3.16	t=3.98, p=0.00 (p<0.05)
TKŞ (mg/dl)	183.07±67.77	226.6±101.99	t=2.58, p=0.011 (p<0.05)
AKŞ (mg/dl)	129.09±50.36	146.62±58.99	t=1.64, p=0.104 (p>0.05)
TG (mg/dl)	200.09±71.13	280.26±73.64	t=4.08, p=0.00 (p<0.05)
Kolesterol (mg/dl)	195.12±35.94	245.54±51.43	t=5.86, p=0.00 (p<0.05)
HDL (mg/dl)	37.52±8.02	32.70±5.65	t=5.1, p=0.001 (p<0.05)
LDL (mg/dl)	121.24±31.96	143.11±27.66	t=24, p=0.00 (p<0.05)

VKİ: Vücut kitle indeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, TKŞ: Tokluk kan şekeri, TG: Trigliserid

Çalışmaya alınan DM, metabolik sendromu, glukoz intoleransı gruplarını oluşturan bireylerin tümü hsCRP düzeyi 3 mg/L altı ve üstü olarak iki gruba ayrılıp ve iki grup arasında bel çevresi, VKİ, insülin, HOMA, TKŞ, AKŞ, TG, kolesterol, HDL, LDL parametreleri karşılaştırıldığında AKS yönünden bireyler arasında önemli farklılık bulunamaz iken (p>0.05). Diğer parametrelerde anlamlı farklılıklar saptanmıştır (p<0.05).

Tablo 4.9: DM, IGT, MS, Kontrol ve tüm hasta gruplarında fibrinojen ile VKİ, bel çevresi, insülin, HOMA, TKŞ, AKŞ, TG, kolesterol, HDL, LDL parametrelerinin ilişkisi.

	DM Grubu Fibrinojen (mg/dl)	IGT Grubu Fibrinojen (mg/dl)	MS Grubu Fibrinojen (mg/dl)	Kontrol Fibrinojen (mg/dl)	Tüm hastalar Fibrinojen (mg/dl)
VKİ (kg/m ²)	r=0.35 p<0.05	r=0.05 p>0.05	r=0.48 p<0.05	R=0.17 p>0.05	r=0.42 p<0.05
Bel Çevre (cm)	r=0.33 p<0.05	r=0.12 p>0.05	r=0.37 p>0.05	R=0.06 p>0.05	r=0.42 p<0.05
İnsülin(m IU/ml)	r=0.18 p<0.05	r=0.01 p>0.05	r=0.09 p>0.05	r=0.52 p>0.05	r=0.23 p<0.05
HOMA	r=0.04 p>0.05	r=0.05 p>0.05	r=0.19 p>0.05	r=0.33 p>0.05	r=0.17 p>0.05
TKŞ (mg/dl)	r=0.04 p>0.05	r=0.09 p>0.05	r=0.43 p<0.05	r=0.25 p>0.05	r=0.21 p<0.05
AKŞ (mg/dl)	r=0.03 p>0.05	r=0.13 p>0.05	r=0.12 p>0.05	r=0.34 p>0.05	r=0.20 p<0.05
TG (mg/dl)	r=0.28 p<0.05	r=0.48 p<0.05	r=-0.24 p>0.05	r=-0.04 p>0.05	r=0.35 p<0.05
Kolesterol (mg/dl)	r=0.16 p>0.05	r=0.32 p>0.05	r=0.03 p>0.05	r=0.03 p>0.05	r=0.27 p<0.05
HDL (mg/dl)	r=-0.25 p>0.05	r=-0.45 p<0.05	r=-0.35 p>0.05	r=0.34 p>0.05	r=-0.19 p<0.05
LDL (mg/dl)	r=0.19 p>0.05	r=0.57 p>0.05	r=0.02 p>0.05	r=0.18 p>0.05	r=0.22 p<0.05

DM: Diabetes mellitus, MS: Metabolik sendrom, IGT: Bozulmuş glukoz toleransı, VKİ: Vücut kitle indeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, TKŞ: Tokluk kan şekeri, TG: Trigliserid

DM, glukoz intoleransı, metabolik sendrom ve çalışmaya alınan bu tüm bireylerde fibrinojen değerleri VKİ, bel çevresi, insülin, HOMA, TKŞ, AKŞ, TG, kolesterol, HDL, LDL değerleri ile karşılaştırıldığında DM grubunda, VKİ ve bel çevresi ile, glukoz intoleransı grubunda, TG ve HDL (negatif yönlü) ile , metabolik sendrom grubunda, TKŞ ve bel çevresi ile istatistiki olarak önemli korelasyon saptanmıştır (p<0.05). Tüm bireyler birlikte değerlendirildiğinde ise fibrinojen ile VKİ, bel çevresi, insülin, TKŞ, AKŞ, TG, kolesterol, HDL, LDL değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0.05).

Tablo 4.10: DM, IGT, MS, Kontrol ve tüm hasta gruplarında ferritin ile VKİ, bel çevresi, insülin, HOMA, TKŞ, AKŞ, TG, kolesterol, HDL, LDL parametrelerinin ilişkisi.

	DM Grubu Ferritin (ng/mL)	IGT Grubu Ferritin (ng/mL)	MS Grubu Ferritin (ng/mL)	Kontrol Ferritin (ng/mL)	Tüm hastalar Ferritin (ng/mL)
VKİ (kg/m ²)	R=-0.12 p>0.05	r=0.03 p>0.05	r=0.25 p>0.05	r=0.39 p>0.05	r=0.01 p>0.05
Bel çevre(cm)	r=0.12 p>0.05	r=0.09 p>0.05	r=0.02 p>0.05	r=0.24 p>0.05	r=0.07 p>0.05
İnsülin(mIU/ml)	r=0.04 p>0.05	r=0.02 p>0.05	r=0.21 p>0.05	r=0.22 p>0.5	r=0.07 p>0.05
HOMA	r=0.05 p>0.05	r=0.03 p>0.05	r=0.02 p>0.05	r=0.05 p>0.05	r=0.06 p>0.05
TKŞ (mg/dl)	r=0.22 p>0.05	r=0.25 p>0.05	r=0.46 p<0.05	r=0.27 p>0.05	r=0.29 p<0.05
AKŞ (mg/dl)	r=0.31 p<0.05	r=0.29 p>0.05	r=0.43 p<0.05	r=0.13 p>0.05	r=0.32 p<0.05
TG (mg/dl)	r=-0.02 p>0.05	r=-0.29 p>0.05	r=-0.29 p>0.05	r=0.04 p>0.05	r=0.23 p>0.05
Kolesterol (mg/dl)	r=0.09 p>0.05	r=0.09 p>0.05	r=0.03 p>0.05	r=0.17 p>0.05	r=0.04 p>0.05
HDL (mg/dl)	r=0.14 p>0.05	r=-0.28 p>0.05	R=-0.27 p>0.105	r=-0.26 p<0.05	r=-0.11 p>0.05
LDL (mg/dl)	r=0.17 p>0.05	r=0.37 p>0.05	r=0.17 p>0.05	r=0.11 p>0.05	r=0.03 p>0.05

DM: Diabetes mellitus, MS: Metabolik sendrom, IGT: Bozulmuş glukoz toleransı, VKİ: Vücut kitle indeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, TKŞ: Tokluk kan şekeri, TG: Trigliserid

DM, glukoz intoleransı, metabolik sendrom ve çalışmaya alınan bu tüm bireylerde ferritin değerleri VKİ, bel çevresi, insülin, HOMA, TKŞ, AKŞ, TG, kolesterol, HDL, LDL değerleri ile karşılaştırıldığında diabet grubunda AKŞ ile, metabolik sendrom grubunda TKŞ ve AKŞ ile istatistiki olarak önemli korelasyon saptanmıştır (p<0.05). Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde ise ferritin ile TKŞ, AKŞ, TG değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0.05).

Tablo 4.11: Diabet, IGT, MS, Kontrol ve tüm hasta gruplarında beyaz küre ile VKİ, bel çevresi, insülin, HOMA, TKŞ, AKŞ, TG, kolesterol, HDL, LDL parametrelerinin ilişkisi

	DM Grubu Beyaz küre (mL)	IGT Grubu Beyaz küre (mL)	MS Grubu Beyazküre (mL)	Kontrol Beyaz küre (mL)	Tüm hastalar Beyaz küre (mL)
VKİ (kg/m ²)	r=0.02 p>0.05	r=0.33 p>0.05	r=0.32 p>0.05	r=0.49 p>0.05	r=0.09 p>0.05
BelÇevre (cm)	r=0.04 p>0.05	r=0.25 p>0.05	r=0.04 p>0.05	r=0.02 p>0.05	r=0.11 p>0.05
İnsülin(mIU/ml)	r=0.03 p>0.05	r=0.18 p>0.05	r=0.01 p>0.05	r=0.38 p>0.5	r=0.09 p>0.05
HOMA	r=0.01 p>0.05	r=0.13 p>0.05	r=0.011 p>0.05	r=0.26 p>0.05	r=0.09 p>0.05
TKŞ (mg/dl)	r=0.25 p>0.05	r=0.13 p>0.05	r=0.26 p>0.05	r=0.28 p>0.05	r=0.29 p<0.05
AKŞ (mg/dl)	r=0.13 p>0.05	r=0.08 p>0.05	r=0.64 p<0.05	r=0.19 p>0.05	r=0.23 p<0.05
TG (mg/dl)	r=-0.08 p>0.05	r=-0.06 p>0.05	r=-0.07 p>0.05	r=0.94 p<0.05	r=0.03 p>0.05
Kolesterol (mg/dl)	r=0.02 p>0.05	r=0.22 p>0.05	r=0.16 p>0.05	r=0.20 p>0.05	r=0.07 p>0.05
HDL (mg/dl)	r=-0.153 p>0.05	r=-0.013 p>0.05	r=-0.02 p>0.105	r=-0.46 p<0.05	r=-0.15 p>0.05
LDL (mg/dl)	r=0.05 p>0.05	r=0.40 p<0.05	r=0.09 p>0.05	r=0.01 p>0.05	r=0.43 p>0.05

DM: Diabetes mellitus, MS: Metabolik sendrom, IGT: Bozulmuş glukoz toleransı, VKİ: Vücut kitle indeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, TKŞ: Tokluk kan şekeri

Beyaz küre değerleri diabet, IGT, MS ve çalışmaya alınan bu tüm bireylerde VKİ, bel çevresi, insülin, HOMA, TKŞ, AKŞ, TG, kolesterol, HDL, LDL değerleri ile karşılaştırıldığında sadece MS grubunda AKŞ ile istatistiki olarak önemli korelasyon saptanmıştır (p<0.05). Tüm bireyler birlikte değerlendirildiğinde ise beyaz küre ile sadece TKŞ, AKŞ değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0.05).

Tablo 4.12: DM, IGT, MS, Kontrol ve tüm hasta gruplarında hipertansiyon tespit edilen ve edilmeyen hastalarda hsCRP düzeylerinin karşılaştırılması

DM grubu hsCRP(mg/L)		IGT grubu hsCRP(mg/L)		MS grubu hsCRP(mg/L)		Kontrol grubu hsCRP(mg/L)		Tüm hastalar hsCRP(mg/L)	
HT var n=36	HT yok N=15	HT var n=16	HT yok n=12	HT var n=18	HT yok n=8	HT var n=0	HT yok n=21	HT var n=70	HT yok n=56
3.2±2.0	2.0±0.8	3.7±1.7	1.4±0.7	3.7±1.4	1.5±0.4	-	0.8±0.7	4.4±2.0	1.5±1.0
p<0.05		p<0.05		P<0.05				p<0.05	

DM: Diabetes mellitus, MS: Metabolik sendrom, IGT: Bozulmuş glukoz toleransı, HT: Hipertansiyon

Çalışmaya alınan hasta gruplarında bireylerin hipertansiyonu olup olmamasına göre hsCRP düzeyleri karşılaştırıldığında hipertansiyonu olanlarda hipertansiyon saptanmayanlara göre istatistiki olarak önemli hsCRP yüksekliği saptanmıştır (p<0.05). Kontrol grubunda ise hipertansiyon yoktur.

İnsülin direncini değerlendirmek üzere kullandığımız HOMA-IR metodunda; kontrol grubunda değerlerinin %95 güvenlik üst sınırı olan 3.05 değerini; diabet grubunun %84' ü, glukoz intoleransı grubunun %53.57' si, metabolik sendrom grubunun %53.84'ü geçiyor idi.

TARTIŞMA

Günümüzde giderek artan tip 2 DM' un; hipertansiyon, obezite, dislipidemi gibi bir grup hastalık ile birlikteliğinin de sık olduğu ve bunların birbiriyle sıkı ilişkiler içinde olduğuna dair klinik gözlem ve çalışma sonuçları elde edilmiştir. Sık görüldükleri için daha önce rastlantısal olarak bir arada bulundukları sanılmış ancak birbiri ile ilişkili olduklarının anlaşılması üzerine, bu birlikteliğin etyopatogenezinin aydınlatılması amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. İlk kez Reaven, 1988 yılında bu klinik birlikteliğe dikkat çekmiş ve bunu Sendrom X olarak adlandırmıştır. Daha sonra bu sendroma metabolik sendrom adı verilmiştir (54). Metabolik sendromun KVH için çok önemli bir sonlanım noktası olarak belirlenmesine rağmen bu sendromlu birçok hastada insülin direnci saptanması, bu hastalarda aynı zamanda artmış tip 2 DM riskinin de olduğunu göstermektedir (62). Bu grup hastalarda sendromu oluşturan faktörlerinin hepsi KVH için ayrı ayrı birer risk faktörü olsalar da birarada bulundukları bu sendromun oluşturduğu toplam KVH riski, tek tek oluşan risklerin toplamından daha fazladır (54). Birbiri ile ilişkili bu bozuklukları bir sendrom olarak gruplamanın yararı bilimsel bir model oluşturma yanında, bu sendromun gelişiminin önlenmesi ve tedavi konusunda yol gösterici olabilmesidir.

Diabetes mellitus ve glukoz intoleransı kriterleri yakın zamanda yeniden gözden geçirilmiştir (18). Açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl arasında ise IFG, 75 gr oral glukoz tolerans testinin 2. saat kan şekeri değerinin 140-199 mg/dl arasında ise IGT olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalar normalden yüksek kan şekeri olan fakat diabet tanısı almamış bireyler olarak tanımlanmıştır (5). IFG ve IGT klinik bir antite olmaktan çok gelecekte olası bir diabet ve/veya kardiovasküler hastalık açısından risk kategorilerini ifade eder (18). DECODE çalışması (18) ve Tominege ve arkadaşlarının yaptığı çalışma (25), IGT' si olan vakaların, IFG' ye göre daha yüksek KVH mortalitesine sahip olduğunu göstermiştir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) yeni tanımlamasında IFG ve IGT birlikte "bozulmuş tolerans" olarak tanımlanmıştır (29). Son çalışmalardan elde edilen sonuçlara

göre tip 2 diabetin seyrini tahmin etmede, IGT' nin IFG' ye göre daha yüksek bir duyarlılığa sahip olduğunu göstermiştir (18). DECODE çalışmasında açlık veya 2. saat kriterlerine göre diabet teşhisi konan vakaların sadece %29'unda her iki kritere göre de diabet tanısı doğrulandığı bildirilmiştir (28).

Metabolik sendrom özelliklerini taşıyan kişilerdeki diabet riski, diabete ait aile öyküsünden bağımsız gibi gözükmektedir. Hiperinsülinemi ile birlikte VKİ, hipertansiyon ve yüksek TG düzeyleri, ailesinde diabet öyküsü olan ve olmayan kişilerde diabet gelişimini önceden tahminde belirleyici bulunmuştur (7). Yine Finlandiya'da yapılan bir başka gözlemsel çalışmada WHO ve EGIR kriterlerine göre metabolik sendromu bulunan 1005 erkekte tip 2 diabet gelişim riski 7-9 kat fazla bulunmuştur (63). NCEP kriterleri kullanıldığında da metabolik sendromun diabet ve KVV öngörüsünde bulunduğu gösterilmiştir (8).

Son zamanlarda inflamasyonun glukoz bozukluklarının patogeneğinde rol oynadığını öne sürülmüştür. Bu hipotezi öne sürenler tezlerini şu dört kanıtı dayandırmaktadırlar:

1) Kilosu normal, daha önce glukoz anomalisi tespit edilmeyen kişilerde aniden hızlı bir şekilde diabet gelişebilir. Bu hastalarda beta hücrelerine karşı otoimmün inflamasyon göstergesi olan adacık hücre antikorları ve glutamik asid dekarboksilaz antikorları nadiren saptanır.

2) Yapılan çalışmalarda diabeti olmayanlarla karşılaştırıldığında; diabetli hastalarda inflamasyon belirteçleri artmıştır. Yine yapılan çalışmalar bazı inflamatuvar belirteçlerin bazal düzeyleri diabet olmayan hastalarda diabet oluşumunu önceden göstermiştir.

3) TNF- α gibi diabet öncesi mevcut olan inflamasyon medyatörleri insülin duyarlılığını azaltırlar ve böylece diabet gelişimine etki ederler.

4) Son veriler ışığında inflamasyon artık metabolik sendromun bir komponenti olarak değerlendirilmektedir (131).

İnsülin direncinin yada insülin sekresyonundaki yetmezliğin tip 2 diabet patogeneğinde ana mekanizmalar olduğu bilindiği halde bunların nasıl ortaya çıktığı ve tip 2 diabetle sık görülen birçok klinik ve biokimyasal özellikler ile nasıl bir ilişki içinde

olduğu henüz açıklanamamıştır. Doğal bağışıklık sisteminin aktivasyonu tip 2 diabet ve metabolik sendrom patogenezi için yeni bir model ve bu konudaki araştırmalar diabet öngörüsü ve tedavisinde yeni yaklaşımlar ortaya koymaktadır (8).

Çevresel ve herediter faktörlerin metabolik sendromun gelişiminde etkili olduğu bilinmekle birlikte altta yatan mekanizma tam olarak aydınlatılmamıştır. Yapılan çalışmalarda proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α ve IL-6'nın metabolik sendrom patogenezinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Aynı şekilde oldukça sensitif bir akut faz proteini olan CRP' nin, VKİ ve metabolik sendromun diğer birleşenleri ile korele olduğu, bunlardan bağımsız olarak koroner kalp hastalığı ve diğer aterotrombotik olaylarda önemli rol oynadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (132).

Deneyssel ve epidemiyolojik çalışmalarda kronik subklinik inflamasyonu gösteren yükselmiş akut faz proteinleri ile kardiovasküler hastalık arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Aterosklerotik kardiovasküler hastalık ile tip 2 diabetin aynı kaynaktan geldiği ve bu kaynak için de en muhtemel adayın subklinik inflamasyon olduğu hipotezi son zamanlarda ileri sürülmektedir (133).

Diabetin komplikasyonlarının oluşumunun geciktirilmesi ile ilgili bir çok gelişme sağlanmakla birlikte, hastalık ilerleyici bir seyir izlemekte ve hastalık sürecinde bu komplikasyonlar gelişmektedir. Bu nedenle tip 2 DM gelişimindeki belirleyicileri saptayıp, hastalık süresince ve hatta DM gelişmeden önce bu etkenlerle mücadele etmek hastalığa yaklaşımda en mantıklı bir yol olarak görülmekte ve bu konuda birçok çalışma yapılmaktadır (3).

Biz bu çalışmada diabet gelişim sürecinde inflamasyonun rolünü ve inflamatuvar belirteçlerin hangi aşamada kullanılabileceğini görebilmeyi amaçladık. Bunun için prediabet olarak değerlendirdiğimiz metabolik sendrom ve glukoz intoleransı tanısı koyduğumuz hastalar ile diabet ve kontrol grubundan oluşan bir çalışma grubu oluşturduk. Çalışmamızda bu hastalarda ve kontrol grubunda hsCRP ve ferritin, fibrinojen, beyaz küre gibi inflamatuvar belirteçler ile metabolik parametreler arasında ilişki olup olmadığını ve

hasta gruplarının kontroller ve birbirleri arasında bu ilişkiler açısından bir fark olup olmadığını araştırdık.

CRP, yaralanma ve enfeksiyona karşı bağışıklık cevabının bir parçası olan akut faz reaktanıdır. Sentezi makrofaj ve monosit aktivasyonu ile ilişkili IL-6 tarafından regüle edilir (131). Daha önce yapılan bir çalışmada CRP düzeylerinin kısa dönemde çok az oynama gösterdiği veya başka deyişle yükseldiği zaman bunun çok uzun süre kanda tespit edilebildiği bulunmuştur (134). Tek bir CRP ölçümünün klinik hastalık öngörüsünde kullanılabileceği diğer çalışmalarda gösterilmiştir (117,135). Klinik olarak normal sınırlarda olabilen hafif kronik hsCRP yükselmeleri ileride kardiovasküler olayların öngörüsünde bir parametre olduğu bulunmuştur (133). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda yükselmiş hsCRP düzeyleri ile abdominal yağlanma, hiperinsülinemi, insülin direnci, TG, kolesterol yüksekliği, HDL düşüklüğü gibi metabolik sendrom parametreleri arasında önemli korelasyonlar olduğu gösterilmiştir (9,131,132,133,136,137).

Diğer taraftan diyabet gelişimi ile hsCRP arasında da önemli bağlantı olduğunu düşündüren bulgular mevcuttur (138). Diyabet patogenezinde inflamasyon etkisini araştıran çalışmalarda çalışmaya alınan bireylerin bazal CRP düzeyleri belirlendikten sonra uzun süreli takipleri yapılmış ve takip sonucunda diyabet veya glukoz intoleransı gelişenlerde gelişmeyenlere göre bazal inflamasyon belirteçlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (131,138).

Biz bu çalışmamızda diyabet, glukoz intoleransı, metabolik sendrom ve kontrol grupları arasında bel çevresi, VKİ, insülin, HOMA-IR, AKŞ, TKŞ, TG, kolesterol, HDL, LDL gibi metabolik sendrom parametreleri arasındaki ilişkileri araştırdığımızda bel çevresi, VKİ ve insülin düzeyleri açısından her üç grup arasında bir farklılık bulunamaz iken, her üç grup da kontrol grubuna göre daha yüksek insülin düzeyine sahip idi, bel çevresi ve VKİ'leri daha yüksekti. Diğer bir deyişle her üç hasta grubumuz da kontrol grubundan daha obez ve daha hiperinsülinemik idiler. İnsülin direncini tespitite kullandığımız HOMA-IR değerlerine baktığımızda da diyabetik grubun diğer iki hasta grubu ve kontrol grubundan daha yüksek insülin direncine sahip olduklarını bulduk. Aslında metabolik sendrom ile IGT'li grupların da kontrol grubuna göre daha fazla insülin direncine sahip olması beklense

de bunu bu çalışmamızda bulamadık. Hasta sayılarımızın bu gruplarda az olmasına bağlı olabilir. Kontrol grubundaki HOMA-IR değerlerinin %95 güvenlik sınırının üst sınırı olarak saptadığımız 3.05 değerini diabetes grubunda vakaların %84' ü, glukoz intoleransı grubunda vakaların %53' ü, metabolik sendrom grubunda da vakaların %53' ü geçmekte idi.

Tokluk kan şekerleri gruplar arasında kıyaslandığında diabetes grubunda her üç gruba göre istatistiki bir fark mevcuttu. Yine glukoz intoleransı grubunda da TKŞ metabolik sendrom ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek idi. Bu sonuçlar beklenen bulgular olarak yorumlandı. Açlık kan şekerleri gruplar arasında kıyaslandığında diabetes grubunda her üç gruba göre istatistiki bir fark mevcuttu. Yine bu beklenen bir sonuç idi. Ortalama açlık kan şekeri değerlerine göre gruplar sıralandığında sıralamanın glukoz intoleransı > metabolik sendrom > kontrol grubu şeklinde olduğunu bulduk, ancak arada istatistiksel olarak fark yoktu.

Diabetes, glukoz intoleransı ile metabolik sendrom gruplarında gruplar arasında TG ve LDL değerlerinde fark yok iken her üç grup da kontrollere göre daha yüksek TG ve LDL düzeylerine sahip idiler. HDL ve kolesterol değerleri diabetiklerde ve metabolik sendromlularda kontrollere göre yüksek iken, hasta grupları arasında fark yok idi.

Gruplar arası hsCRP değerleri karşılaştırıldığında; diabetiklerde hsCRP düzeyinin glukoz intoleransı, metabolik sendrom ve kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğu bulundu. Diğer taraftan hem glukoz intoleransı hem de metabolik sendromu olan gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek hsCRP düzeyi olduğu bu çalışmada gösterilmiştir. Bu sonuç daha önceki çalışmalarda da işaret edildiği gibi; diabetes gelişiminde inflamasyonun rolü olduğunu düşündüren bir sonuçtur. Daha önce yapılan çalışmalarda metabolik sendrom parametreleri ile hsCRP ve diğer inflamatuvar belirteçler arasında ilişki saptanmıştır (139,140). Bu çalışmalarda özellikle bel çevresi, visseral yağlanma, hiperinsülinemi, insülin direnci, hipertrigliseridemi, düşük HDL düzeyi ile hsCRP arasında ilişkinin mevcut olduğu bulunmuştur (138). Tek tek metabolik sendromu oluşturan parametreler ve özellikle insülin direnci ile gösterilmiş olan bu ilişki bir tesadüf müdür, yoksa etyopatogeneizde inflamasyonun bizzat rol aldığı bir işareti mi olduğunun

aydınlatılmasının moleküler çalışmaların ilerlemesi ile mümkün olabileceğini düşünmekteyiz.

Diğer baktığımız inflamatuvar belirteçlerden fibrinojen düzeylerinin diyabet, glukoz intoleransı, metabolik sendrom gruplarında kontrol grubuna göre yüksek bulunduğu saptanır iken, ferritin düzeyleri sadece diyabet grubunda kontrol grubuna göre yüksek idi. Beyaz küre düzeylerinde gruplar arası istatistik anlamlı fark bulamadık.

Bu güne kadar inflamasyon ile metabolik sendrom parametreleri arasındaki ilişkiyi inceleyen en geniş çalışma NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) çalışmasıdır. Bu çalışmada ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı alan bireylerde almayanlara göre daha yüksek hsCRP, fibrinojen, lökosit sayısı saptanmıştır (139). Salonen ve arkadaşlarının 1992 yılında yayınlanan çalışmalarında serum ferritin ve insülin direnç sendromunun komponentlerinden olan kan glikozu, serum TG ve apo B konsantrasyonları arasında anlamlı pozitif korelasyon ve serum HDL ile negatif korelasyon varlığını ortaya koymuştur (129).

Metabolik anormallikler ile yükselmiş hsCRP düzeyleri güçlü ilişki göstermektedir ve en güçlü ilişki VKİ ile CRP arasında bulunmuştur (139). Bir çalışmada VKİ $>40 \text{ kg/m}^2$ olan hastalarda, VKİ $<25 \text{ kg/m}^2$ olan hastalara göre hsCRP düzeyleri altı kat daha fazla bulunmuştur (140). Gray ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada angina pectorisi olan 2121 olguda VKİ değerleri arttıkça hsCRP düzeyinin de artış gösterdiğini saptamışlardır (141).

Bel çevresi ölçümü intraperitoneal yağ dokusunu yansıtmaktadır. Bu bölgedeki yağlanma subkutan yağ dokusuna göre metabolik sendrom oluşumunda daha etkili olduğu bilinmektedir. Bel bölgesindeki yağ dokusu insüline diğer bölgelerden daha fazla direnç gösterir ve bu bölgedeki yağ dokusundan salınan ürünler portal sistem yolu ile karaciğere direk etki gösterirler (71). Vücuttaki yağ dokusunun fazlalığı insülin direnci gelişiminde en önemli faktörlerden biridir. Bununla birlikte uzak dokularda nasıl etki ettiği hala tam olarak anlaşılamamıştır (142). Yağ dokusundan salınan sitokinler karaciğer, iskelet kası ve vasküler endotel doku üzerine etki ederek insülin direnci ve kardiovasküler hastalığa yol açtığı öne sürülmüştür. Adipozitlerden salgılanan sitokinler özellikle de $\text{TNF-}\alpha$ ve IL-6 karaciğerde CRP sentezini artırır (143).

Bizim çalışmamızda diabetiklerde hsCRP ile VKİ ve bel çevresi arasında istatistiksel olarak önemli korelasyon saptandı. Glukoz intoleransı grubunda da hsCRP ile bel çevresi arasında istatistiksel olarak önemli korelasyon saptandı. Metabolik sendrom grubunda ise hsCRP ile bel çevresi arasında istatistiki olarak önemli korelasyon bulunamadı. Oysa grupları hiç ayırmadan tüm hasta grubunu incelemeye dahil ettiğimizde gördük ki VKİ, bel çevresi ve hsCRP arasında istatistiksel olarak önemli korelasyon mevcuttur. Bu durumu metabolik sendrom, glukoz intoleransı gruplarındaki hasta sayısının azlığı ile açıklayabiliriz. Metabolik sendrom grubunu seçerken AKŞ değeri 100-126 mg/dl arasında olan hastalara OGGT yapıp OGGT sonrası 140-199 mg/dl glukoz değeri saptanan hastaları metabolik sendrom grubundan çıkararak glukoz intoleransı grubunda değerlendirdik. Burada bizim hasta seçerken yaptığımız aykırı işlem metabolik sendrom tanı kriterlerinde yok iken AKŞ 100-126 arasında olanların 2. saat kan şekerlerine bakmamızdır. Böylece metabolik sendrom grubundan tüm IGT olanları ayıklamış olduk. Bu da muhtemelen daha düşük riskli bir metabolik sendrom grubu oluşmasına yol açmış oldu.

HsCRP' nin 3mg/L ve üstündeki değeri artmış kardiovasküler hastalık risk öngörüsü olarak değerlendirilmektedir (9). Bu değerlendirme esas alınarak; hasta gruplarını hsCRP değeri 3'ün üstünde olanlar ve 3' ün altında olanlar şeklinde gruplara ayırıp değerlendirdik. Bel çevresi ve VKİ değerleri, hsCRP düzeyleri 3'ün üstünde olanlarda altında olanlara göre diabetiklerde ve bozulmuş glukoz toleransı olanlarda ve hastaların tamamı bir grup olarak ele alındığında istatistiksel olarak da anlamlı biçimde daha yüksek bulunmuştur. Bu değerlendirmede metabolik sendrom grubunda bel çevresi ile bulduğumuz bu ilişki istatistiksel olarak önemsizdi.

Diğer inflamatuvar belirteçlerde ise fibrinojen diabet grubunda ve tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde VKİ ve bel çevresi ile metabolik sendrom grubunda sadece bel çevresi ile ilişki saptanır iken ferritin ve beyaz küre değerleri için hiçbir grupta VKİ ve bel çevresi ile istatistiki olarak anlamlı ilişki saptayamadık. Yağ dokusunun endojen TNF- α üretiminde en önemli kaynaklardandır. TNF- α ; muhtemelen serbest yağ asidi oksidasyonunu arttırarak, insülinin kontraregülatuar hormonlarını ya da sitokinleri

uyararak, endotel fonksiyonunu bozarak, glukoz taşıyıcı protein olan GLUT 4 sayısını azaltarak, insülin reseptör ve pankreas beta hücrelerinden glukoz uyarımlı insülin salınımına inhibitör etki yaparak insülin direncine yol açabilir (143).

İnsülinin kendisinin de bizzat anti inflamatuvar etkisi de mevcuttur. İnsülin karaciğerde CRP ve diğer akut faz proteinlerinin salgılanmasını azaltmakta ve albumin salgısını arttırmaktadır (144). İnsülin direnci durumunda insülinin bu etkisi azalıp CRP ve diğer akut faz proteinlerinde bir artışa yol açabilir (145).

Yapılan birçok çalışmada serum hsCRP düzeyi ile serum insülin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (145,146,147,148). Bizim çalışmamızda insülin ile hsCRP arasında sadece diabet grubunda istatistiksel olarak önemli korelasyon saptanmış iken tüm hastaları bir grup olarak alıp bu değerlendirmeyi tekrarladığımızda gerek insülin ile gerekse HOMA-IR ile elde ettiğimiz değerlerin hsCRP ile ilişkili olduğunu bulduk. Aslında bu tip çalışmalarda hasta sayısının mümkün olduğunca çok olması arzu edilse de biz zaman azlığı nedeniyle hasta sayısını yeterince çok alamadığımız için böyle bir sonuç bulduk diye düşünüyoruz. Diğer taraftan hsCRP değerleri 3'ün üstünde ve altında olanları ayırarak değerlendirme yaptığımızda; hsCRP düzeyleri 3'ün üstünde olan grupta insülin ve HOMA-IR değerleri, diabet, glukoz intoleransı gruplarında ve tüm hastaların bütün olarak alındığı grupta 3'ün altında olanlardan istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulundu. Sadece metabolik sendrom grubunda bu yükseklik anlamlı değildi.

Fibrinojen, ferritin, beyaz küre ile insülin ve HOMA-IR değerleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde sadece fibrinojen için tüm hastalar değerlendirildiğinde anlamlı ilişki saptadık.

Yapılan birçok çalışmada serum hsCRP düzeyi ile hipertansiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır (145,149,150). Festa ve arkadaşlarının yürüttükleri IRAS çalışmasında serum hsCRP düzeyi ile hipertansiyon arasında pozitif bir ilişki gösterilmiş olup, VKİ arttıkça bu ilişkinin de arttığı gösterilmiştir (145). Bizim çalışmamızda da tüm gruplarda hipertansif olguların hsCRP düzeylerinin ortalaması, hipertansif olmayan olguların hsCRP ortalamasından anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur..

Tip 2 diabet gelişiminde inflamasyon etkisi için hipergliseminin en önemli belirleyici olup olmadığı konusunda halen bir belirsizlik söz konusudur. Bu konunun lehine yada aleyhine yayınlar mevcuttur. Birkaç çalışmada tip 2 diabet hastalarında glikolize hemoglobin yüzdesi yada kan glukoz konsantrasyonu ile CRP ve IL-6 arasında önemli korelasyon saptanmıştır (151,152). Sitokin fazlalığı ve akut faz cevabı insülin direnci ile ilişkili olduğundan, hiperglisemi ile inflamasyon ilişkisi aslında beklenen bir durumdur. Tip 2 diabet hastalarında kan glukoz seviyesinin düşürülmesine inflamatuvar belirteçlerde de düşme eşlik eder (153). Yine diabet olmayan hastaların kan örneklerinde yüksek glukoz düzeylerinde in-vitro olarak monositlerden IL-6 üretilmiştir (154). İleri glikolizasyon son ürünlerinin makrofajlar üzerine benzer uyarıcı etkileri mevcuttur (155). Yine yapılan bir çalışmada akut hiperglisemi diabeti olmayan bireylerde ve bozulmuş glukoz toleransı olanlarda plazma IL-6 veTNF- α düzeyini arttırmıştır. Bu artışın bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda daha yüksek ve kalıcı olduğu bulunmuştur. Bu etkinin antioksidan glutathionin verilmesi ile azalması hiperglisemi aracılı sitokin oluşumunun reaktif oksijen türleri ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (156).

Diğer taraftan tip 2 diabetliler ile aynı süre ve miktarda glukozla maruz kalsalar bile tip 1 diabette akut faz reaktanları artmamaktadır (104). Yapılan klinik çalışmalarda diabeti olmayan hastalarda inflamatuvar belirteçlerin diabet gelişimini öngördüğü, yükselmiş inflamatuvar belirteçler ile glisemik düzeyin birbirinden bağımsız olduğu bulunmuştur (131,133). Bizim sonuçlarımızda da çalışmaya alınan diabet, metabolik sendrom, glukoz intoleransı gruplarında hsCRP ile tokluk ve açlık kan şekerleri değerleri arasında istatistiksel olarak önemli korelasyon bulunamamıştır. Bu gruplar birlikte ele alınıp incelendiğinde tokluk ve açlık kan şekerleri değerleri ile hsCRP düzeyi arasında istatistiksel olarak önemli korelasyon saptanmıştır.

Diğer çalıştığımız inflamasyon belirteçleri fibrinojen, ferritin, beyaz küre için çalışmaya alınan gruplar birlikte değerlendirildiğinde açlık ve tokluk kan şekeri ile istatistiki korelasyon saptanır iken fibrinojen metabolik sendrom grubunda tokluk kan şekeri ile, ferritin diabet grubunda açlık kan şekeri ile, metabolik sendrom grubunda açlık

ve tokluk kan şekeri ile beyaz küre ise metabolik sendrom grubunda açlık kan şekeri istatistiki önemli ilişkisi saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda serum hsCRP düzeyi ile serum TG düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (141,157). Festa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hsCRP ile TG, kolesterol, LDL arasında pozitif korelasyon bulunur iken HDL ile CRP arasında negatif korelasyon saptanmıştır (145). Yine Almanya’ da 1703 birey ile yapılan çalışmada hsCRP ile TG, kolesterol, LDL, glukoz ve ürik asid arasında pozitif korelasyon bulunur iken, HDL ile hsCRP arasında negatif korelasyon saptanmıştır (158). Yine Japonya’ da yapılan bir diğer çalışmada benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır (159). Foroughi ve arkadaşlarının çalışmasında serum hsCRP düzeyi ile TG düzeyi arasında pozitif korelasyon saptamış iken HDL ve ile hsCRP arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır (146). Koenig ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda hsCRP düzeyi ile TG düzeyi arasında pozitif korelasyon saptamasına rağmen total kolesterol ve hsCRP arasında aynı ilişki gösterilememiştir. Fakat hsCRP ile total kolesterol arasında U şeklinde bir ilişki olduğu yani sadece çok yüksek ve çok düşük total kolesterol seviyelerinde hsCRP ile pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (149).

Bizim çalışmamızda diabet ve glukoz intoleransı grubunda hsCRP ile TG, kolesterol, LDL arasında pozitif korelasyon bulunur iken HDL ile hsCRP arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Metabolik sendrom grubunda ise hsCRP ile TG, LDL arasında anlamlı korelasyon saptanır iken HDL, total kolesterol arasında ile hsCRP arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Hasta gruplarını ayrı ayrı değil de birlikte değerlendirmeye aldığımızda hsCRP ile TG, kolesterol, LDL arasında pozitif korelasyon çıkar iken, HDL ile hsCRP arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Diğer çalışmalarda da lipid düzeylerinin inflamasyon belirteçleri ile ilişkili olması diabet ve metabolik sendrom hastalarında görülen dislipideminin subklinik inflamasyonun sonucu olabileceğini düşündürmektedir (131). Çalışmamızda hsCRP düzeyleri 3’ün üstünde bulunan diabetiklerde ve hastaların toplamında TG, kolesterol, HDL, LDL değerleri hsCRP düzeyleri 3’ün altında olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Glukoz intoleransı grubunda da hsCRP

düzeyleri 3'ün üstünde olanlarda olmayanlardan TG, kolesterol değerleri daha yüksek idi. Metabolik sendrom grubunda ise benzer parametreler arasında bir ilişki bulunamadı.

HsCRP için bulunan ilişki fibrinojen için glukoz intoeransı grubunda TG için pozitif ve HDL için negatif yönlü ilişki saptanır iken tüm hastalar ele alındığında ile TG, kolesterol, LDL arasında pozitif korelasyon, HDL ile arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Ferritin değerlendirildiğinde ise tüm hasta grubunda TG arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.

Metabolik sendrom, bozulmuş glukoz intoleransı diyabetin ön bozukluğu olarak kabul edildiği düşünüldüğünde çalışmamızda, MS grubunda metabolik parametreler insülin direnci ve inflamasyon arasında bazı ilişki saptansa da hepsi ilişkili bulunamamıştır. IGT grubunda inflamasyon ile metabolik parametreler ilişkili MS grubuna göre çok daha belirgin olarak bulunmuştur. Diyabetik hasta grubunda asıl ilişkiler açığa çıkmış gibi görünmektedir. HsCRP'nin her üç grupta da diğer inflamasyon belirteçleri fibrinojen, beyaz küre, ferritine göre metabolik sendrom parametreleri ve diyabet ile daha iyi korelasyon sağladığı saptanmıştır.

Sonuçta inflamatuvar belirteçlerin özellikle hsCRP düzeyindeki artışlar diyabet ve metabolik sendrom gelişimi için artmış riski göstermektedir. Yükselmiş hsCRP düzeyleri ile diyabet gelişimi arasındaki ilişkinin kanıtlanması :

1) Tip 2 diyabet için yüksek riskli bireylerin belirlenmesine

2) Diyabet gelişimi öncesi hayat tarzı değişikliği ve farmakolojik müdahale için hedef kitlenin belirlenmesine yardım eder. Egzersiz, kilo kaybı hsCRP ve diğer inflamatuvar belirteçlerin azalmasında ve bozulmuş glukoz toleransı olan bireylerde diyabet gelişiminin önlenmesinde önemlidir (143). Yine statin ve ACE inhibitörleri ile tedavi hsCRP düzeylerini düşürmekte ve insülin duyarlılığını artırmaktadır (143). Diyabet gelişiminde inflamasyonun etkisinin kanıtlanması durumunda antiinflamatuvar etkisi olan ilaçların riskli gruplarda diyabetin önlenmesi için kullanılması söz konusu olabilecektir.

SONUÇLAR

1) Çalışmaya yeni yada en fazla beş yıl içinde tip 2 DM tanısı almış olan 51 hasta, 75 gr oral glukoz tolerans testinin 2'inci saat kan şekeri ölçümü 140-199 mg/dl arasında bulunan bozulmuş glukoz toleranslı 28 hasta, NCEP (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı), kriterleri esas alınarak, metabolik sendrom olarak değerlendirilen 26 hasta ve kontrol grubu olarak 21 sağlıklı birey dahil edildi.

2) Diabet grubundaki bireylerin 34'ü kadın (%66.7), 17'si erkek (%33.3); glukoz intoleransı grubundaki bireylerin 16'sı kadın (%55.2), 13'ü erkek (%44.8), metabolik sendrom grubundaki bireylerin 16'sı kadın (%61.5), 10'u erkek (%38.5), kontrol grubundaki bireylerin 12'si kadın (%57.1), 9'u erkek (%42.9) idi.

3) Çalışmaya toplam 126 birey alınmıştır. Diabet grubundaki 51 bireyin yaş ortalaması 50.35 ± 8.02 yıl, glukoz intoleransı grubundaki 28 bireyin yaş ortalaması 47.44 ± 8.56 yıl, metabolik sendrom grubundaki 26 bireyin yaş ortalaması 47.57 ± 9.61 yıl, kontrol grubundaki 21 bireyin yaş ortalaması 44.76 ± 11.43 yıl idi.

4) Gruplara ait bel çevreleri, VKİ ve insülin değerleri 2' şerli olarak karşılaştırıldığında bu üç parametrede aynı şekilde diabet – kontrol, glukoz intoleransı ile kontrol, metabolik sendrom ve kontrol grupları arası farklılık önemli bulunurken ($p < 0.05$), (diabet, glukoz intoleransı, metabolik sendrom lehine), diğer gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p > 0.05$).

5) Gruplara ait HOMA-IR değerleri 2 şerli olarak karşılaştırıldığında ise HOMA-IR değerleri diabetiklerde glukoz intoleransı, metabolik sendrom ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Diğer gruplar arasında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p > 0.05$).

6) Gruplara ait TKŞ değerleri 2' şerli karşılaştırıldığında diabet grubunda glukoz intoleransı, MS ve kontrol gruplarına göre, glukoz intoleransı grubunda kontrol grubuna

göre istatistiki anlamlı olacak şekilde daha yüksek TKŞ değerleri bulunur iken ($p<0.05$) diğer gruplar arasında önemli farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

7) Gruplara ait AKŞ değerleri 2' şerli olarak karşılaştırıldığında diyabet ile metabolik sendrom, glukoz intoleransı ve kontrol grubu arasında farklılık (diyabet lehine) önemli bulunur iken ($p<0.05$), diğer gruplar arasında farklılık önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).

8) Gruplara ait TG değerleri 2' şerli olarak karşılaştırıldığında, diyabet- kontrol, glukoz intoleransı- kontrol, metabolik sendrom- kontrol grupları arasında farklılık önemli (diyabet, glukoz intoleransı, metabolik sendrom lehine) bulunur iken ($p<0.05$), diğer gruplar arasında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

9) Gruplara ait kolesterol ve LDL değerleri 2' şerli olarak karşılaştırıldığında bu parametrelerde diyabet ve metabolik sendrom grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek kolesterol ve LDL değerleri saptanmış ($p<0.05$), diğer gruplar arasında önemli fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

10) Gruplara ait HDL değerleri 2' şerli olarak karşılaştırıldığında diyabet ve metabolik sendrom grubunda kontrol grubuna göre istatistiki olarak daha düşük HDL değerleri bulunur iken ($p<0.05$), diğer gruplar arasında önemli farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

11) Gruplara ait hsCRP değerleri 2' şerli gruplar olarak karşılaştırıldığında diyabetiklerin glukoz intoleransı, metabolik sendrom ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek hsCRP düzeyine sahip oldukları görüldü ($p<0.05$). Glukoz intoleransı olan ve metabolik sendrom gruplarında, kontrol grubuna göre hsCRP düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Diğer gruplar arasında önemli fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

12) Gruplara ait fibrinojen değerleri 2' şerli gruplar olarak karşılaştırıldığında ise diyabet, metabolik sendrom, glukoz intoleransı grupları ile kontrol grubu arasında fark önemli (diyabet, glukoz intoleransı, metabolik sendrom lehine) bulunur iken ($p<0.05$) diğer gruplar arasında önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

13) Gruplara ait beyaz küre değerleri 2' şerli gruplar olarak karşılaştırıldığında önemli farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

14) Ferritin değerleri 2' şerli karşılaştırıldığında diabet ile kontrol grubu arasında fark (diabet lehine) bulunur iken ($p<0.05$) diğer gruplar arasında önemli fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

15) Diabet grubundaki bireylerde hsCRP değerleri ile bel çevresi, VKİ, insülin, TG, kolesterol, LDL, değerleri arasında önemli pozitif yönde ilişki katsayısı (korelasyon) bulunmuştur ($p<0.05$). Diabet grubunda hsCRP ile HDL arasında negatif yönlü bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişki önemlidir ($p<0.05$). hsCRP ile diğer değişkenler arasında ilişki katsayısı önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

16) Glukoz intoleransı gruplarında hsCRP ile bel çevresi, VKİ, TG, kolesterol, LDL ve arasında aynı yönlü ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). HDL ile hsCRP arasında ise önemli negatif yönlü bir ilişki katsayısı bulunmuştur ($p<0.05$).

17) Metabolik sendrom gruplarında hsCRP ile TG arasında önemli ilişki katsayısı bulunmuştur ($p<0.05$). hsCRP ile diğer değerler arasındaki ilişki önemsizdir ($p>0.05$).

18) Çalışmaya alınan diabet, metabolik sendrom, glukoz intoleransı grupları birlikte incelendiğinde toplamda VKİ, bel çevresi, insülin, HOMA, TKŞ, AKŞ, TG, kolesterol, LDL, ile hsCRP arasındaki ilişki katsayısı saptanır iken HDL ile negatif yönlü önemli ilişki saptanmıştır ($p<0.05$).

19) Diabet grubundaki bireylerin parametreleri hsCRP düzeyleri 3 mg/L nin alt ve üstü olarak karşılaştırıldığında TKS, AKŞ yönünde 2 grup arasında fark bulunamaz iken ($p>0.05$), Diğer parametrelerde bu iki grup arasında istatistiki olarak önemli fark saptanmıştır ($p<0.05$).

20) Glukoz intoleransı grubundaki hsCRP değerleri 3 mg/L nin üstü ve altı olan bireylerin parametreleri karşılaştırıldığında TKS, AKS, HDL, LDL yönünden farklılık bulunamaz iken ($p>0.05$), bel çevresi, VKİ, insülin, HOMA, TG, kolesterol yönünden önemli farklılık bulunmuştur ($p<0.05$).

21) Metabolik sendrom grubunda hsCRP düzeyleri 3 mg/L nin altı ve üstü olan bireylerin parametreleri karşılaştırıldığında VKİ yönünden bireyler arasında önemli farklılıklar bulunurken ($p<0.05$), diğer parametreler yönünden anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

22) Çalışmaya alınan diyabet, metabolik sendromu, glukoz intoleransı gruplarını oluşturan bireylerin tümü hsCRP düzeyi 3 mg/L altı ve üstü olarak iki gruba ayrılıp ve iki grup arasında bel çevresi, VKİ, insülin, HOMA, TKŞ, AKŞ, TG, kolesterol, HDL, LDL parametreleri karşılaştırıldığında AKŞ yönünden bireyler arasında önemli farklılık bulunamaz iken ($p>0.05$). Diğer parametrelerde anlamlı farklılıklar saptanmıştır ($p<0.05$).

23) Diyabet, glukoz intoleransı, metabolik sendrom ve çalışmaya alınan bu tüm bireylerde fibrinojen değerleri VKİ, bel çevresi, insülin, HOMA, TKŞ, AKŞ, TG, kolesterol, HDL, LDL değerleri ile karşılaştırıldığında diyabet grubunda, VKİ ve bel çevresi ile, glukoz intoleransı grubunda, TG ve HDL (negatif yönlü) ile, metabolik sendrom grubunda, TKŞ ve bel çevresi ile istatistiki olarak önemli korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Tüm bireyler birlikte değerlendirildiğinde ise fibrinojen ile VKİ, bel çevresi, insülin, TKŞ, AKŞ, TG, kolesterol, HDL, LDL değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.05$).

24) Diyabet, glukoz intoleransı, metabolik sendrom ve çalışmaya alınan bu tüm bireylerde ferritin değerleri VKİ, bel çevresi, insülin, HOMA, TKŞ, AKŞ, TG, kolesterol, HDL, LDL değerleri ile karşılaştırıldığında diyabet grubunda AKŞ ile, metabolik sendrom grubunda TKŞ ve AKŞ ile istatistiki olarak önemli korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde ise ferritin ile TKŞ, AKŞ, TG, değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.05$).

25) Beyaz küre değerleri diyabet, glukoz intoleransı, metabolik sendrom ve çalışmaya alınan bu tüm bireylerde VKİ, bel çevresi, insülin, HOMA, TKŞ, AKŞ, TG, kolesterol, HDL, LDL değerleri ile karşılaştırıldığında sadece metabolik sendrom grubunda AKŞ ile istatistiki olarak önemli korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Tüm bireyler birlikte değerlendirildiğinde ise beyaz küre ile sadece TKŞ, AKŞ değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.05$).

26) Çalışmaya alınan gruplarda bireylerin hipertansiyon olup olmamasına göre hsCRP düzeyleri karşılaştırıldığında diyabet, glukoz intoleransı, metabolik sendrom grupları ve tüm gruplardaki bireyler karşılaştırıldığında hipertansiyonu olanlarda hipertansiyon saptanmayanlara göre istatistiki olarak önemli hsCRP yüksekliği saptanmıştır ($p<0.05$).

KAYNAKLAR

- 1) Gürlek A. Diabetes Mellitus: tipleri, sınıflandırılması ve tanısı. Eds:İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Süleymanlar G. Temel İç Hastalıkları Cilt: 2 (eki) . Güneş Kitabevi Ankara 1997;1-4
- 2) Darren KM, Rao SV. Diabetes mellitus ve kardiovaskuler hastalıkların epidemiyolojisi. Ed: Marso SP. Diabetes Mellitus ve Kardiovasküler Hastalıklar El Kitabı. Çeviri Editörü: Erdoğan MF. Türkiye Klinikleri Ankara 2003; 1-24
- 3) Hanley AJ, Festa A, D'Agostino RB, Wagenknecht LE, Savage PJ, Tracy RP, Saad MF, Haffner SM. Metabolic and Inflammation Variable Clusters and Prediction of type 2 Diabetes: Factor Analysis Using Directly Measured Insulin Sensitivity. Diabetes 2004; 53(7): 1773-1781
- 4) Powers AC. Diabetes mellitus. Eds: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15'th edition (vol 2) McGraw-Hill Company USA 2001; 2109-2137
- 5) Burant F C. Tip 2 Diabetin Tıbbi Tedavisi. Ed: Özata M Çeviri: Uzel B. 5. Baskı Sigma Publishing Danışmanlık ve Organizasyon İstanbul 2004;1-29
- 6) Kaplan NM. The deadly quarter: Upper body adiposity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. Arch Intern Med 1989; 149: 1514-1520
- 7) Kekalainen P, Sarlund H, Pyorola K. Hyperinsulinemia cluster predicts the development of type 2 diabetes independently of familial history of diabetes. Diabetes Care 1999; 22: 86-9
- 8) Pickup JC, Frcpath D. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 813-823
- 9) Romero FG, Moran MR. Relation of C-reactive protein to features of the metabolic syndrome in normal glucose tolerant, impaired glucose tolerant, and newly diagnosed type 2 diabetic subjects. Diabetes Metab 2003; 29: 65-71

- 10) Sherwin RS. Diabetes Mellitus. Eds: Goldman LJ, Bennett JC. Cecil Textbook of Medicine. 21'th edition W.B.Saunders Company Philadelphia USA 2000;1263-1285
- 11) American Diabetes Association, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2004; (27): 55-58
- 12) Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002; 287: 356-9
- 13) Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation 1995; 91:979-89
- 14) Van Belle E, Bauters C, Hubert E et al. Restenosis Rates in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. Circulation 1997; 96: 1454-1456
- 15) Haris MI, Flegal KM, Cowie CC et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in US adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994. Diabetes Care 1998; 21:518-24
- 16) Satman I, Yılmaz T, Şengül A. Population based study of diabetes and risk characteristic in Turkey: result of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25 (9): 1551 – 1556
- 17) Reaven G, Strom T. Tip 2 Diabet Sorular ve Cevaplar. Çeviri: Satman İ. Merit Publishing International İstanbul 2003; 54-55
- 18) Laakso M. Tip 2 diabetin epidemiyolojisi ve tanısı. Ed: Goldstein JB, Wieland DM. Tip 2 Diabet. Çeviri: Dursun AN, Akman M, Akdeniz Z, Sucaklı B, Aksan AD. AND Danışmanlık ve Yayıncılık İstanbul 2003; 1-28
- 19) Resnick HE, Harris MI, Brock DB, Haris TB. American Diabetes Association diabetes diagnostic criteria, advancing age, and cardiovascular disease risk profiles. Results from the Third Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes Care 2000; 23: 176-80

- 20) Whal PW, Savage PJ, Psaty BM et al. Diabetes in older adults: comparison of 1997 American Diabetes Association classification of diabetes mellitus with 1985 WHO classification. *Lancet* 1998; 352:1012-15
- 21) Bağrıaçık N, Diabet ve Metabolizma Hastalıkları. Türk Diabet ve Obezite Vakfı Yayınları İstanbul 1999; 55-57
- 22) İmamoğlu Ş. Beta hücre fonksiyonu. Ed: Kabalak T, Yılmaz C. *Endokrinoloji El Kitabı*, Güven Kitabevi İzmir 2004; 597-642
- 23) Masharani U, Karan HJ. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. Ed: Greenspan FS, Gardner DG. *Basic and Clinical Endocrinology*. Mc Graw Hill Company USA Sixth edition 2000; 633-697
- 24) Willa A. Hsueh, Lisa Moore. Tip 2 Diabet Güncel Tanı ve Tedavi. Ed: Hakan Karpuz Çeviri:K Taşcılar, N Kahraman, M.T Ağaç, E Duygu. Mart Matbaacılık Sanatları Ltd İstanbul 2004; 21-31
- 25) Perry R, Clark DO, Baron AD. Impaired Glucose Tolerance: Why not a disease: *Diabetes Care* 1999; 22 (6) : 883-885
- 26) Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26 (suppl 1):5-20
- 27) Haris MI, Eastman RC, Cowie CC, Flegal KM: Comparison of diabetes diagnostic categories in the U.S population according to 1997 American Diabetes Association and 1980-1985 World Health Organization diagnostic criteria. *Diabetes Care* 1997; 20:1859-1862
- 28) DECODE Study Group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. *Diabetologia* 1999; 42: 647-654
- 29) Ho JP, Turtle JR. Establishing the diagnosis. Ed: Alan J. Sinclair, Paul Finucane. *Diabetes in Old Age*. John Wiley & sons Chichester, 2nd edition 2000: 28-33
- 30) Alberti K.G: Impaired glucose tolerance: What are the clinical implications. *Diabetes Respiratory Clinic Practice* 1998; 40 (suppl) :3-8
- 31) Lyssenko V, Almgren P, Anevski D, Perfekt R, Lahti K, Nissen M, Isomaa B et al.

Predictors of and Longitudinal Changes in insulin Sensitivity and Secretion Preceding Onset of Type 2 Diabetes 2005; 54 (1) :166-174

32) Medici F, Hawa M, Ianari A, Leslie REG. Concordance rate for type 2 diabetes mellitus in monozygotic twins: actuarial analysis. *Diabetologica* 1999; 42: 145-50

33) Yasevul Ü. Hacettepe İç Hastalıkları Ders Kitabı. Selçuk Kitapevi Ankara 2000; 495-530

34) Simonson DC, Rosetti L, Giaccari A. Glucose toxicity. Eds: Alberti KG, De Fronzo RA, Keen H, Zimmet P. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. John Wiley & Sons, Chichester 1992; 23(1): 635-667

35) Consensus Development Conference Report on Insulin Resistance. American Diabetes Association 5-6 November 1987. *Diabetes Care* 1998; 21: 310-314

36) Krentz Y.K, Fortnightly Review: Insulin Resistance. *BMJ* 1993; 313: 1385-1389

37) Stone K.D. Receptors: Structure and Function. *Am J Med* 1998; 105: 244-250

38) Velleo L.A, Carvalho C.R.O, Fernande A.R, Folli F. Insulin Signalling in Heart Involves Insulin Receptor Substrates-1 and 2 Activation of Phosphatidylinositol 3-kinase and JAK2-growth Related pathway. *Cardiovasc Res* 1998; 40: 96-102

39) Tritos N.A, Mantzoros C.S. Clinical Review 97: Syndromes of Severe Insulin Resistance. *Clin Endocrinol Metab* 1998; 9: 3025-3030

40) Mueckler M. Facilitative Glucose Transporters. *Eur J Biochem* 1994; 219: 713-725

41) Barsh GS, Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. *Nature* 2000; 404: 644-51

42) Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M. Metabolic consequences of family history of NIDDM (The Botnia Study): evidence for sex-specific parental effects. *Diabetes* 1996; 45: 1585-593

43) Lillija S, Mott DM, Hovard B. In vivo insulin action in familial characteristic in Pima Indians. *Diabetes* 1987; 36: 1329-35

44) Reaven G.M, Lithell H, Landsberg L Hypertension and Associated Metabolic Abnormalities. The Role of Insulin Resistance and the Sympatoadrenal system. *N. Eng.J.Med.* 1996; 344: 378-381

- 45) Nuutila P, Raitaka M, Lorne H. Role of blood flow in regulating insulin – stimulated glucose uptake in humans. *J Clin Invest* 1996; 97: 1741 – 47
- 46) Ferrannini E, Vich S, Beek NH, Loakso M, Paolisso G, Smith U. European group for the study of insulin resistance (EGIR) insülin action and age. *Diabetes* 1996; 945-947
- 47) Altıntaş Y. Tip 2 diabetes mellitusun patogenezi. Ed:Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus, Nobel Tıp Kitabevi İstanbul 2001; 839-849
- 48) Jorvinen H. Pathogenesis of non – insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1994; 343: 91-95
- 49) DeFronzo RA, Banodonra PS, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM; A balanced overview. *Diabetes Care* 1992; 15 (3): 318-68
- 50) Olefsky JM, Reven GM. Insulin binding in diabetes. Relationships with plasma insulin levels and insulin sensitivity. *Diabetes*, 1997; 26: 680-88
- 51) Robbins CC. Temel Patoloji Altıncı baskı Nobel Tıp Kitabevi İstanbul 2000; 964-576
- 52) Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. İ.Ü Basımevi ve Film Merkezi İstanbul 1997; 839-852
- 53) Gulli G, Ferrannini E, Stern M, Haffner S, DeFronzo RA. The metabolic profile of NIDDM is fully established in glucose-tolerant offspring of two Mexican-American NIDDM parents. *Diabetes* 1992; 41: 1575-1586
- 54) Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607
- 55) Yki-Jarvinen H. Role of insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM. *Diabetologica* 1995; 38: 1378-1388
- 56) Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology Metabolism* 2002; 13(1): 18-23
- 57) Howard BW. Lipoprotein metabolism in diabetes. *Curr Opin Lipid* 1994; 5: 216-20
- 58) Swislocki ALM, Chen Y-DI, Golay A. Insulin suppression of plasma FFA concentration in normal individuals and patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 1987; 30: 622-26
- 59) Periferik İnsülin Direnci Çalışma Gurubu: 38. Ulusal Diabet Kongresi Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu Notları

- 60) Isomaa B, Almgren P, Tuomi T. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-89
- 61) Davidson MB. Metabolic Syndrome/Insulin Resistance/Pre-Diabetes: New section in *Diabetes Care*. *Diabetes Care* 2003; 26(11):3179
- 62) Scutt M, Grundy H, Bryan Brewer, Cleeman JI. Definition of metabolic syndrome. *Circulation* 2004; 109: 433-438
- 63) Gedik O. İnsülin Direnci Sendromu. 14-19 eylül 2004 İç Hastalıkları Kongresi Konferansı kitabı: 46
- 64) Balkau B, Charles MA. Comments on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance. *Diabetes Medicine* 1999; 16: 442-43
- 65) Grundy SM, National Cholesterol Education Program (NCEP)- The National Cholesterol Guidelines in 2001. Adult Treatment Panel (ATP) III. Approach to lipoprotein management in 2001 National Cholesterol Guidelines. *Am J Cardiol* 2002 ; 90(8A): 11-21
- 66) Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Charles MA, Bennet PH: A two-step model for development of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1991; 90: 229-235
- 67) Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE: The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J Clin Invest* 1999; 104: 787-794
- 68) Pyorola M, Miettinen H, Laakso M, Pyorola K. Plasma insulin and all cause, cardiovascular and noncardiovascular mortality: the 22 year follow up Helsinki policeman study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1097-1102
- 69) Gaffner SM, Stern MP, Hazuda HP et al. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock coronary hearth disease start ticking before onset of clinical diabetes? *J Am Med Assoc* 1990; 263: 2893-2898
- 70) National institutes of health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes Res* 1998; 6 (suppl 2): 51S-209S

- 71) Devaraj S, Rosenson RS, Jialal I. Metabolic syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant factors. Ed: Gardler RG. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. Metabolic syndrome part 1 . The Curtis Center, Philadelphia 2004; (33): 432-436
- 72) Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. Diabetes 1998; 47: 699-713
- 73) Abate N, Garg A, Peshock RM et al. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men with NIDDM. Diabetes 1996; 45: 1684-93
- 74) Reaven GM, Chen YD, Jeppesen J et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. J Clin Invest 1993; 92: 141-6
- 75) Abbasi F, McLaughlin T, Lamendola C, Reaven GM. The relationship between glucose disposal in response to physiological hyperinsulinemia and basal glucose and free fatty acid concentrations in healthy volunteers. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1251-1254
- 76) Olefsky JM, Farquar JW, Reaven GM. Reappraisal of the role of insulin in hypertriglyceridemia. Am J Med 1974; 57: 551-560
- 77) Boden G, Lebed B, Schatz M et al. Effects of acute changes of plasma free fatty acids on intramyocellular fat content and insulin resistance in healthy subjects. Diabetes 2001; 50: 1612-17
- 78) Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R. Insulin resistance in essential hypertension . N Engl J Med 1987; 317: 350-357
- 79) Shen DC, Shieh SM, Fuh M, Wu DA, Chen YD, Reaven GM. Resistance to insulin stimulated glucose uptake in patients with hypertension. J Clin Endocrinol Metab 1988; 66: 580-583
- 80) Alleman Y, Horber FF, Colombo M, Ferrari P. Insulin sensitivity and body fat distribution in normotensive offspring of hypertensive parents. Lancet 1993; 341: 327-331
- 81) Skarfors ET, Lithell HO, Selinus I. Risk factors for the development of hypertension: a 10-year longitudinal study in middle-aged men. J Hypertens 1991; 9: 217-223

- 82) Zavoroni I, Mazza S, Dall'Aglio E, Gasparini P, Passari M, Reaven GM. Prevalence of hyperinsulinemia in patients with high blood pressure. *J Intern Med* 1992; 231: 235-240
- 83) Pyorola M, Miettinen H, Halonen P et al. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle aged men: the 22 year follow up Helsinki policeman study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 538-544
- 84) DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-94
- 85) Sobel BE. Insulin resistance and thrombosis: a cardiologist's view. *Am J Cardiol* 1999; 84: 37-41
- 86) Calles-Escandon J, Mirza SA, Sobel BE. Induction of hyperinsulinemia combined with hyperglycemia and hypertriglyceridemia increases plasminogen activator inhibitor 1 in blood in normal human subjects. *Diabetes* 1998; 47: 290-3
- 87) Calles-Escandon J, Cippola M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocrinol Rev* 2001; 22: 36-52
- 88) Pinkney JH, Stehouwer CD, Coppack SW. Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 1997; 46: 9-13
- 89) Makimattilla S, Yki-Jarvinen H. Endothelial dysfunction in human Diabetes. *Current Diabetes Reports* 2002; 102: 716-21
- 90) Vakkilainen J, Makimattilla S, Seppala-Lindros A. Endothelial dysfunction in men with small LDL particles. *Circulation* 2000; 102: 716-21
- 91) Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation* 2000; 101: 1780-84
- 92) Pinkney JH, Denver AE, Mohamed-Ali V. Insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus is associated with microalbuminuria independently of ambulatory blood pressure. *J Diabetes Compl* 1995; 9: 230-3

- 93) Jensen JS, Borch-Johnsen K, Jensen G. Microalbuminuria reflects a generalized transvascular albumin leakiness in clinically healthy subjects. *Clinical science* 1995; 88: 629-33
- 94) Haffner SM, Miettinen H, Sten MP. The homeostasis Model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1997; 20 (7): 1087- 92
- 95) Katsuki A, Sumida Y, Gobozzo EC, Mucahima S, Furuta M, Araki-Saseki R Horf Y. Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow – up of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 362-365
- 96) Metzhitov R, Janeway C: Innate immunity. *N Engl J Med* 2000; 343: 338-344
- 97) Fearon DT: Seeking wisdom in innate immunity. *Nature* 1997; 388: 323-324
- 98) Metzhitov R: Toll-like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2001; 1: 135-145
- 99) Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994; 15: 74-80
- 100) Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-454
- 101) Sternsberg EM. The stress response and the regulation of inflammatory disease. *Ann Intern Med* 1992; 117: 854-866
- 102) Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. *JAMA* 1992; 267: 1244-1252
- 103) Black PH. Stress and the inflammatory response: a review of neurogenic inflammation. *Brain Behav Immun* 2002; 16: 622-653
- 104) Crook MA, Tutt P, Simpson H, Pickup JC. Serum sialic acid and acute phase proteins in type 1 and 2 diabetes. *Clin Chim Acta* 1993; 219: 131-138
- 105) Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and arteriosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-1143
- 106) Steensberg A, Fischer CP, Sacchetti M, Keller C, Osada T. Acute interleukin-6 administration does not impair muscle glucose intake or whole body glucose disposal in healthy humans. *J Physiol* 2003; 548: 631-638
- 107) Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995; 311:171-174

- 108) Vlassara H, Cai W, Crandall J, Goldberg T. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 15596-15601
- 109) Young B, Gleeson M, Cripps AW. C-reactive protein: A critical review. *Pathology* 1991; 23:118-124
- 110) Dale M, Foreman M, John C. The acute phase response. *Textbook of immunopharmacology* .third edition 1994: 269-276
- 111) Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981; 8221: 653-657
- 112) Gewurz H, Mold C, Siegel J, Fiedel B. C-reactive protein and acute phase response. *Adv Intern Med* 1982; 27: 345-372
- 113) Nesto R. C-reactive protein, its role in inflammation, Type 2 diabetes and cardiovascular disease and the effects of sensitizing-sensitizing treatment with thiazolidinediones. *Diabetic Medicine* 2004; 21: 810-817
- 114) Mendall MA, Patel P, Balam L. C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors. *BMJ* 1996; 312: 1061-1065
- 115) Ford ES, Giles WH. Serum C-reactive protein and self-reported stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 10552-10558
- 116) Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 1194-1197
- 117) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 14:973-979
- 118) Mendall MA, Patel P, Asente M, Balam L. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular disease. *Heart* 1997; 79: 273-277
- 119) Haris YB, Ferrucci L, Tracy RP. Association of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999; 106: 5
- 120) Westhuyzen J, Healy H. Review: Biology and relevance of C-reactive protein in cardiovascular and renal disease. *Annals of Clinical Laboratory Science* 2000: vol.30 no. 2

- 121) Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N. Hormone replacement therapy and increased plasma concentrations of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100: 713-716
- 122) Braunwald E. Heart disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine. 5'th edition 1997: 1150-11
- 123) Vague P, Vague JJ. Fibrinogen, fibrinolysis and diabetes mellitus. *Diabetologia* 1997; 40: 738-740
- 124) Ceriello A. Fibrinogen and diabetes mellitus: is it time for interventional trials? *Diabetologia* 1997; 40: 731-734
- 125) Graziella B, Paolo CP, Guiseppa B. Association of fibrinogen with glycemic control and albumin excretion rate in patients with non sensitizing dependent diabetes mellitus. *Annals of internal medicine*. 12 (8): 653-657
- 126) Gary TC, Vincent K, Yeung TF. Plasma fibrinogen concentration in a Chinese population. *Atherosclerosis* 1997; 131: 211-217
- 127) Baynes R.D. Assessment of iron status. *Clin Biochem* 1996; 29(3): 209-215
- 128) Ascherio A, Willett W.C, Rimm E.B, Giovannucci E.L, Stampfer M.J. Dietary Iron Intake and Risk of Coronary Heart Disease among Man. *Circulation* 1994; 89: 969-974
- 129) Salonen JT, Nyssönen K, Korpela H, Toumilehto J. High Stored Iron Levels are associated with excess Risk of Myocardial Infarction in Eastern Finnish Men. *Circulation* 1992; 86: 803-811
- 130) Toumainen T.P, Nyssönen K, Salonen R, Tervahauta A, Korpela H, Laka T. Body Iron Stores are Associated with Serum Insulin and Blood Glucose Concentrations. *Diabetes Care* 1997; 20: 426-428
- 131) Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, Cushman M, Kuller LH, Resnick HE. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly. the Cardiovascular Health Study. *Diabetes* 2001; 50(10): 2384-2389
- 132) Sargın M, Sargın H, Kuruner D, Altuntaş Y, Orbay E, Gündüz H. C-reaktif proteinin fibrinojen düzeyleriyle korelasyonu ve metabolik sendrom birleşenleri ile ilişkisinin araştırılması. *Endokrinolojide Yönelişler* 2004; 12(2): 48-52

- 133) Festa A; D'Agostino R Jr. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: The insulin Resistance Atherosclerosis Study Diabetes 2002; 51(4): 1131-1137
- 134) Macy E, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. Clin Chem 1997; 43: 52-58
- 135) Ridker PM, Hennekens CH, Buring CH, Rifai N. C-reactive protein and other inflammatory markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in woman. N Engl J Med 2000; 342: 836-843.
- 136) Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population based study. Diabetes Care 2000; 23: 1835-39
- 137) K Tamakoshi, H Yatsuya, T Kondo, Y Hori. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. International Journal of Obesity 2003; 27: 443-449
- 138) Han ST, Sattar N, Williams K, Villalpando CG, Lean EJ, Haffner SM. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City diabetes study. DiabetesCare 2002; 25: 2016-2021
- 139) Ford ES. The Metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. Atherosclerosis 2003; 168(2): 351-58
- 140) Colwell JA. Inflammation and Diabetic Vascular Complications. Diabetes Care 1999; 22(12): 1927-1928
- 141) Gray RS, Fabsitz RR, Cowan LD, Lee ET, et al. Risk factor clustering in the insulin resistance syndrome: the strong Heart Study. Am J Epidemiol 1998; 148: 869-878
- 142) Das UN: Is obesity inflammatory condition? Nutrition 2001; 17: 953-966
- 143) Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in woman. Diabetes 2004; 53(3): 693-700

- 144) Duncan BB, Schmidt IM, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, Hoogeveen R, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: The atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2003; 52(7): 1799-1805
- 145) Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42-47
- 146) Forouhi NG, Sattar N, McKeigue PM. Relation of C-reactive protein to body fat distribution and features of the metabolic syndrome in Europeans and South Asians. *International Journal of obesity* 2001; 25: 1327-1331
- 147) Juhan VI, Alessi MC. PAI-1, obesity, sensitizing resistance and risk of cardiovascular events. *Thromb Haemost* 1997; 78: 656-660
- 148) Pannacciulli N, Cantatore FP, Minenna A, Bellacicco M, et al. C-reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and sensitizing resistance in adult women. *International Journal of Obesity* 2000; 25: 1416-1420
- 149) Koenig W, Frohlich M, Sund M, Döring A, et al. C-reactive protein predicts risk of coronary heart disease in healthy middle aged man: results from MONICA-Augsburg cohort study, 1984-1992. *Circulation* 1999; 99: 237-242
- 150) Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations of obesity, sensitizing resistance, and role for cytokines originating from adipose tissue. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972-978
- 151) Rodriguez MM, Guerro RF. Increased levels of C-reactive protein in non controlled type 2 diabetic subjects. *J Diabetes Complications* 1999; 13: 211-215
- 152) Leinonen E, Hurt Camejo E, Wiklund O, Hultén LM, Hiukka A, Taskinen M.R. Insulin resistance and adiposity correlate with acute-phase reaction and soluble cell adhesion molecules in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2003; 166: 387-394
- 153) Arnalich F, Hernanz A, Lopez-Maderuelo D, Camacho J, Madero R. Enhanced acute phase response and oxidative stress in older adults with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2000; 32: 407-412

- 154) Morohoshi M, Fujisava K, Uchimura I, Numano F. Glucose dependent interleukin-6 and tumor necrosis factor production by human peripheral blood monocytes in vitro. *Diabetes* 1996; 43: 954-959
- 155) Vlassara H, Brownlee M, Montague KR. Cachectin/TNF and IL-1 induced by glucose modified proteins: role in normal tissue modeling. *Science* 1988; 240: 1546-1548
- 156) Esposito K, Noppo F, Marfella R, Giugliano G, Guiglaino F. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulations* 2002; 106: 2067-2072
- 157) Tracy RP, Psaty BM, Macy E, Bowill EG, et al. Life time smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2167-2176
- 158) Frohlich M, Imhof A, Berg G, et al. Association between C-reactive protein and features of metabolic syndrome: a population based study. *Diabetes Care* 2000; 23:1835-1836
- 159) Ridker PM. Clinical applications of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107(3): 363-369