



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**TİP 2 DİABETES MELLİTUS TANISI OLAN HASTALARDA  
TRİGLİSERİD GLUKOZ İNDEKSİNİN GLİSEMİK KONTROL  
İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. OĞuzcan Culla**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL-2024**





**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**TİP 2 DİABETES MELLİTUS TANISI OLAN  
HASTALARDATRİGLİSERİD GLUKOZ İNDEKSİNİN  
GLİSEMİK KONTROL İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Oğuzcan Culla**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Yalçın Hacıoğlu**

**Yardımcı Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Hasan Zerdali**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL-2024**

## TEŞEKKÜR

*Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, aile hekimliği temel ilkelerini öğrendiğim, çalışma prensibiyle yol gösteren değerli hocam sayın Prof. Dr. Zuhâl Aydan SAĞLAM'a,*

*Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerinden istifade ettiğim, desteklerini her zaman hissettiren değerli hocalarım Doç. Dr. Yalçın HACIOĞLU ve Uzm. Dr. İsmail Gökhan KALAYCI'ya,*

*Tezimin her aşamasında ilgisi ve sabrıyla destek olarak tecrübeleri ve fikirleriyle bana yol gösteren değerli yardımcı tez danışman hocam Doç. Dr. Yalçın HACIOĞLU'na*

*Kendisine her danıştığım da değerli zamanını ve bilgilerini benimle paylaşan, her zaman yanımda olan ve samimiyetini benden esirgemeyen kıymetli hocam ve aynı zamanda yardımcı tez danışmanım Uzm. Dr. Hasan ZERDALI'ye*

*Asistanlık süresince birlikte çalıştığım hem mesleğime hem hayatıma değer katan tüm asistan doktor arkadaşlarıma,*

*Hayatımın her anında desteklerini ve sevgilerini eksiksiz hissettiğim, seçtiğim her yolda arkamda durup güvenle ilerlememi sağlayan ve beni güçlü kılan annem Nilüfer CULLA'ya, babam Mehmet CULLA'ya, kardeşim Cansu CULLA'ya ve sevgili eşim Bahar CULLA'ya*

*Sonsuz teşekkür ederim.*

*Dr. Oğuzcan CULLA*

*İstanbul 2024*

# İÇİNDEKİLER TABLOSU

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR .....	v
TABLOLAR DİZİNİ .....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT .....	xii
1.GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Diyabetes Mellitus'un Tanımı ve Tarihçesi.....	2
2.2. Diyabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi .....	4
2.3. Diyabetes Mellitusun Semptomları ve Tanı Kriterleri .....	5
2.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus .....	8
2.5. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Patofizyolojisi.....	8
2.6. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Risk Faktörleri .....	12
2.6.1. Beslenme Tarzı.....	12
2.6.2. Genetik.....	13
2.6.3. Fiziksel Hareketsizlik.....	14
2.6.4. Sigara Tüketimi.....	14
2.6.5. Vücut Kitle İndeksi.....	14
2.6.6. Düşük Doğum Ağırlığı.....	15
2.7. İnsülin Direnci.....	16
2.7.1. İnsülin Direnci Tanımı.....	16
2.7.2. İnsülin Direnci Klinik Özellikleri.....	17

2.7.3. İnsülin Direncinin Ölçülmesinde Kullanılan Yöntemler.....	18
2.7.3.1. İnsülin Direncini Dolaylı Bir Şekilde Ölçen Teknikler.....	18
2.7.3.2. İnsülin Direncini Doğrudan Bir Şekilde Ölçen Teknikler.....	19
2.7.3.2.1. İnsülin Salgılanmasını ve Direncinin Beraber Ölçüldüğü Teknikler....	19
2.7.3.2.2. Yalnızca İnsülin Direncini Ölçen Teknikler.....	20
2.7.4. İnsülin direnci ve Dislipidemi.....	22
2.7.5. İnsülin Direncinin Tedavisi.....	23
2.7.5.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri.....	23
2.7.5.2. Farmakolojik Tedavi.....	24
2.7.5.3. Cerrahi Tedavi.....	25
2.8. Diyabette Glisemik Kontrol Hedefleri.....	25
2.9. Trigliserid/Glukoz İndeksi.....	29
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	31
3.1. Araştırmanın Biçimi, Zamanı ve Yeri.....	31
3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklem Seçimi.....	31
3.3. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri.....	32
3.4. Araştırma Verilerinin Toplanması.....	32
3.5. Araştırma Verilerinin Analizi.....	33
3.6. Etik Onay.....	33
4.BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	43
6.ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	48
7. SONUÇLAR.....	49



## KISALTMALAR

**TyG indeks:** (Trigliserid Glukoz İndeksi)

**HbA1c:** Glikozillenmiş hemoglobin

**IDF:** Uluslararası Diyabet Federasyonu

**T2DM:** Tip 2 Diyabet

**ABD:** Amerika Birleşik Devletleri

**QUİCKİ:** Kantitatif İnsülin Duyarlılığı Kontrol İndeksi

**CİGMA:** Sürekli Glikoz İnfüzyonu Modeli Değerlendirmesi

**VKI:** Vücut Kitle İndeksi

**İVGTT:** İntravenöz Glukoz Tolerans Testi

**TURDEP:** Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinoloji Hastalık Prevalans Çalışması

**HT:** Hipertansiyon

**HECT:** Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**ADA:** Amerika Diyabet Derneği

**BAG:** Bozulmuş Açlık Glukozu

**BGT:** Bozulmuş Glukoz Toleransı

**APG:** Açlık Plazma Glukozu

**OGTT:** Oral Glukoz Tolerans Testi

**YRG:** Yüksek Riskli Grup

**GDM:** Gestasyonel Diyabetes Mellitus

**HDL:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein

**LDL:** Düşük Dansiteli Lipoprotein

**SYA:** Serbest Yağ Asitleri

**GLUT-4:** Glukoz Transporter-4

**EGP:** Endojen Glukoz Üretimi

**RBP-4:** Retinol Bağlayıcı Protein-4

**GIP:** Glukoza Bağımlı İnsülinotropik polipeptit)

**GLP-1:** Glukagon Benzeri Peptit-1

**MI:** Miyokart Enfarktüsü

**SVO:** Serebrovasküler Olay

**KVH:** Kardiyovasküler hastalık

**FDA:** Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

**ASKVH:** Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık

**GİA:** Geçici İskemik Atak

**OAD:** Oral Antidiyabetik İlaçlar

**SGLT-2:** Sodyum Glukoz Kotransporter-2

**AGİ:** Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

**PPAR:** Peroksizom Prolifator Aktivatör Reseptör

**GA:** Güven Aralığı

**DPP-4:**Dipeptitil peptidaz inhibitörleri-4

**IR:** İnsülin Direnci

**AİRİ:** Açlık İmmünoreaktif İnsülin Ölçümü

**FIB-4:** Fibrozis-4

**NAFLD:** Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

**HOMA-IR:** Homeostatik Model Değerlendirilmesi

**DM:** Diyabetes Mellitus

**ODDS:** Odds Oranı

**DCCT:** Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Deneyi

**T2DM:** Tip 2 Diyabetes Mellitus



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> Diyabetes Mellitus ve Diğer Glukoz Metabolizma Bozukluklarının Tanı Kriterleri.....	7
<b>Tablo 2:</b> İnsülin direnci ve hiperinsülinemi sebebiyle görölen metabolik bozukluklar.....	16
<b>Tablo 3:</b> Diyabetik Hastalarda Glisemik Kontrol Hedefleri.....	26
<b>Tablo 4:</b> Bireylerin sosyodemografik ve biyokimyasal özellikleri.....	32
<b>Tablo 5:</b> Glisemik Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması.....	33
<b>Tablo 6:</b> Glisemik Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması .....	34
<b>Tablo 7:</b> Glisemik kontrol gruplarını kıyaslamada öngörölen TyG indeksine ait ROC analizi.....	36
<b>Tablo 9:</b> TyG indeksine göre bireylerin biyokimyasal parametrelerinin kıyaslanması.....	37
<b>Tablo 10:</b> Glisemik Kontrol Gruplarının Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Modelle İncelenmesi.....	39

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Tip 2 diyabet hastalığı üzerinden TyG indeksine ait ROC eğrisi.....	35
Şekil 2: TyG indeks ve Glisemik Kontrolün Korelasyon Grafiği.....	40



## ÖZET

**Amaç:** Diyabetes Mellitus, relatif ya da mutlak insülin eksikliği veya periferik dokulardaki insülin etkisine karşı gelişmiş olan ‘insülin direnci’ nedeniyle ortaya çıkan, pek çok organı etkileyerek multisistemik tutulumu neden olan hiperglisemi ile karakterize kronik ve geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur. Trigliserid/Glukoz indeksi son dönemlerde yapılan çalışmalarda insülin direncinin gösterilmesinde kullanılan basit, maliyeti düşük, güvenilir, ucuz ve etkin bir yöntemdir. Çalışmamızda tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) hastalarında trigliserid glukoz indeksinin glisemik kontrol üzerindeki ilişkisini analiz etmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız tek merkezli retrospektif, kesitsel bir çalışmadır. Çalışma örneklemini İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği ve İç Hastalıkları Polikliniklerine 01.12.2021-01.12.2023 tarihleri arasında iki yıllık süreçte başvurmuş 18-65 yaş aralığındaki T2DM’li hastalardan seçilmiştir. Çalışmamızda hastaların bilgileri ve tetkik sonuçları hastane sistemindeki verileri kullanılarak kaydedilmiştir. Hastaların adı, soyadı, cinsiyeti, yaşı, boyu, kilosu, VKİ, bel çevresi, hemogram, biyokimya (açlık kan şekeri, HbA1c, üre, kreatinin, ALT, AST, trigliserid, HDL, LDL, total kolesterol) ve trigliserid/glukoz indeks değerleri kaydedilmiştir. Glisemik kontrol grupları; glisemik kontrolü iyi ( $HbA1c < 7\%$ ) ve glisemik kontrolü kötü ( $HbA1c \geq 7\%$ ) olarak iki gruba ayrılmıştır. Çalışmamızda örneklem büyüklüğü glisemik kontrol gruplarını karşılaştıracağımız gruplar arasındaki parametrelerin etki büyüklüğü göz önüne alınarak hesaplandı. İki grupta incelenecek parametrelerin etki büyüklüğünün yaklaşık  $d=0,6$  (medium:orta) düzeyinde olacağı tahmin edildi. İki yönlü hipoteze dayalı %95 güç ve 0,05 anlamlılık düzeyi ile hesaplanan güç analizinde gruplar arasındaki farkın tespit edilebilmesi için her iki grupta en az 74 birey olmak üzere toplam 148 hasta çalışmaya dahil edilmelidir. Bu çalışmada örneklem büyüklüğü GPower programı 3.1 versiyonu ile hesaplanmıştır. Olası eksik veriler göz önünde bulundurularak çalışmamıza 167 vaka dahil edildi. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov, Shapiro-Wilk test ile ölçüldü. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare test

kullanıldı. Etki düzeyi ve kesim noktası ROC eğrisi ile araştırıldı. Etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırıldı. Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır. Tüm karşılaştırmalar için anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 167 hastanın ortalama yaşı  $53,6\pm 7,8$  yıl olup minimum 27 yaş maksimum 65 yaşındaydı. Katılımcıların %54,5'i erkek ( $n=91$ ) ve %45,5'i ( $n=76$ ) kadındı. Hastaların boy ortalaması  $1,64\pm 0,11$  m, kilo ortalaması  $84,7\pm 15,9$  kg, VKI ortalaması  $31,6\pm 5,7$   $\text{kg/m}^2$ , bel çevresi ortalaması  $103,2\pm 11,5$  cm, HbA1c ortalaması  $7,4\pm 1,4$ , açlık kan şekeri ortalaması  $154,8\pm 44,3$  mg/dL, üre ortalaması  $30,2\pm 8,0$  mg/dL, kreatinin ortalaması  $0,81\pm 0,2$  mg/dL, HDL kolesterol ortalaması  $47,4\pm 13,4$  mg/dL, LDL kolesterol ortalaması  $108,7\pm 34,1$  mg/dL, trigliserid ortalaması  $189,7\pm 119,8$  mg/dL, total kolesterol ortalaması  $192,4\pm 42,5$  mg/dL, TyG indeks ortalaması  $5,0\pm 0,3$  mg/dL olarak saptandı. Glisemik parametrelerine göre ayrılan iki grup arasında cinsiyet, yaş, boy, kilo, VKI ve bel çevresi arasında anlamlı bir fark gösterilmemiştir ( $p>0,05$ ). Glisemik kontrol grupları karşılaştırıldığında; glisemik kontrolü kötü olan grupta; HbA1c, açlık kan şekeri, trigliserid, hemoglobin ve TyG indeks değerleri anlamlı olarak yüksekken, HDL değeri anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ). ROC analizinde TyG indeks için kesim noktası 5 değerinin üstü olarak hesaplanmıştır.

**Sonuç:** Çalışmamızda glisemik kontrolü kötü olan T2DM'li hastalarda TyG indeksi istatistiksel açıdan anlamlı bir düzeyde yüksek bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Glisemik kontrol, HbA1c, trigliserid glukoz indeks

## ABSTRACT

**Aim:** Diabetes Mellitus is a chronic and broad-spectrum metabolic disorder characterized by hyperglycemia, which arises due to 'insulin resistance' developed against the action of insulin in peripheral tissues or due to relative or absolute insulin deficiency, affecting many organs and causing multisystem involvement. The Triglyceride/Glucose index is a simple, low-cost, reliable, inexpensive, and effective method that has been used in recent studies to demonstrate insulin resistance. In our study, we aimed to analyze the relationship between the triglyceride glucose index and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

**Materials and Methods:** Our study is a single-center, retrospective, cross-sectional study. The study sample was selected from patients with T2DM aged between 18 and 65 who applied to the Family Medicine and Internal Medicine Clinics of Istanbul Training and Research Hospital during a two-year period from 12/01/2021 to 12/01/2023. In our study, the patients' information and test results were recorded using data from the hospital system. The patients' first name, last name, gender, age, height, weight, BMI, waist circumference, hemogram, biochemistry (fasting blood sugar, HbA1c, urea, creatinine, ALT, AST, triglycerides, HDL, LDL, total cholesterol), and triglyceride/glucose index values were recorded. The glycemic control groups were divided into two groups: good glycemic control (HbA1c<7%) and poor glycemic control (HbA1c≥7%). In our study, the sample size was calculated considering the effect size of the parameters to be compared between the glycemic control groups. It was estimated that the effect size of the parameters to be examined in both groups would be approximately  $d=0.6$  (medium level). Based on a two-tailed hypothesis with 95% power and a significance level of 0.05, the power analysis indicated that a total of 148 patients, with at least 74 individuals in each group, should be included in the study to detect the difference between the groups. In this study, the sample size was calculated using version 3.1 of the GPower program. Considering possible missing data, a total of 167 cases were included in our study. Descriptive statistics were used for the data, including mean, standard deviation, median, minimum, maximum, frequency, and rate values. The distribution of variables was assessed using the

Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. The Mann-Whitney U test was used for the analysis of non-normally distributed quantitative independent data. The Chi-square test was used for the analysis of qualitative independent data. The effect level and cutoff point were investigated using the ROC curve. The effect level was analyzed using univariate and multivariate logistic regression. The analyses were conducted using SPSS version 27.0. The significance level for all comparisons was accepted as  $p < 0.05$ .

**Results:** The mean age of the 167 patients included in the study was  $53.6 \pm 7.8$  years, with a minimum age of 27 years and a maximum age of 65 years. Among the participants, 54.5% were male ( $n=91$ ) and 45.5% were female ( $n=76$ ). The mean height of the patients was  $1.64 \pm 0.11$  cm, the mean weight was  $84.7 \pm 15.9$  kg, the mean BMI was  $31.6 \pm 5.7$  kg/m<sup>2</sup>, the mean waist circumference was  $103.2 \pm 11.5$  cm, the mean HbA1c was  $7.4 \pm 1.4\%$ , the mean fasting blood sugar was  $154.8 \pm 44.3$  mg/dL, the mean urea was  $30.2 \pm 8.0$  mg/dL, the mean creatinine was  $0.81 \pm 0.2$  mg/dL, the mean HDL cholesterol was  $47.4 \pm 13.4$  mg/dL, the mean LDL cholesterol was  $108.7 \pm 34.1$  mg/dL, the mean triglycerides were  $189.7 \pm 119.8$  mg/dL, the mean total cholesterol was  $192.4 \pm 42.5$  mg/dL, and the mean TyG index was  $5.0 \pm 0.3$  mg/dL. No significant difference was found between the two groups classified by glycemic parameters regarding gender, age, height, weight, BMI, and waist circumference ( $p > 0.05$ ). When comparing the glycemic control groups, the group with poor glycemic control had significantly higher values for HbA1c, fasting blood sugar, triglycerides, hemoglobin, and TyG index, while the HDL value was significantly lower ( $p < 0.05$ ). In the ROC analysis, the cutoff point for the TyG index was calculated as above a value of 5.

**Conclusion:** In our study, the TyG index was found to be statistically significantly higher in patients with poor glycemic control diagnosed with type 2 diabetes.

**Key Words:** Glycemic control, HbA1c, triglyceride glucose index

# 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM), insülin üretiminde kısmi ya da eksiklikle giden ya da periferik dokularda insülin varlığına direnç sebebiyle varlığını gösteremeyen kan şekeri yüksekliği ile giden bir hastalıktır. (1)

Diyabetin sıklığı dünya genelinde hızlı bir şekilde artmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) yaptığı araştırma sonuçlarına göre 2021 senesinde tüm dünyada 537 milyon sayıda diyabet hastalığı tanısı olan hasta mevcut olup bu sayının gittikçe artacağı öngörülmektedir. Bu sayının 2045 senesinde 783 milyonu aşacağı belirtilmiştir. Diyabet hastalığının birçok tipi bulunmakta olup; Tip 2 diyabet en sık görülen çeşididir. Tüm diyabet türleri içerisinde %90'lık kısmını tip 2 diyabet oluşturmaktadır. Uzun zaman kontrolsüz olan hiperglisemi tablosu kötü glisemik kontrolle ilişkili olup hastalığın sürecinde birçok mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara yol açabilmektedir. (2) Başlangıçta gerek hipergliseminin ciddi seyretmemesi gerek klasik diyabet belirtilerinin geç çıkması dolayısıyla tip 2 diyabet tanısı senelerce gecikebilir. Bu sebeple erken tanı ve takip çok önemlidir. (1)

Trigliserid glukoz (TyG) indeksi, son dönemlerde insülin direncinin (IR) biyolojik bir belirteci olarak kullanılmaya başlanılmıştır. IR'li bireylerin dislipidemi, hipertansiyon ve hiperglisemi gibi metabolik bozukluklara yatkınlıkları olduğu bilinmektedir ve bu hastaların hepsi hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonların gelişimi açısından risk altındadırlar. Bu sebeple IR, sadece diyabetli hastalarda değil sağlam popülasyonda da araştırılması gereken bir tablodur ve bu yüzden risk faktörlerini öngörebilmek için uygun ve güvenilir tarama testlerinin geliştirilmesi önemlidir. (3) Biz bu çalışmamızda tip 2 diyabet tanılı hastalarda TyG indeksinin glisemik kontrolle ilişkisini değerlendirmeyi planladık. Sonuçlara göre TyG indeksinin glisemik kontrolün takibinde bir parametre olarak kullanılabileceğini öngörmekteyiz.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diyabetes Mellitus'un Tanımı ve Tarihçesi

Diabetes mellitus (DM), pankreastaki beta hücrelerinin yeterli miktarda insülin üretememesi ve ya üretilen insülinin etkin bir şekilde kullanılamaması durumunda ortaya çıkan kronik bir metabolizma bozukluğudur. (4)

M.Ö. 1500 senelerine gidildiğinde, Mısır kaynaklarında 'aşırı idrar boşaltımı' özelliğini barındıran bir hastalığın izleri görülmüştür. Hint asıllı hekimler, bu hastalığa; karıncaları üzerlerine çekmesi sebebiyle madhumeha (ballı idrar), olarak isimlendirmişlerdir. M.Ö. 400-500 senelerinde yaşamış iki Hintli hekim; Charaka ve Sushruta; daha sonra Tip 1 ve Tip 2 diyabet olarak bilinecek iki farklı hastalığı tarifleyebilmişlerdir. Kapadokyalı Aretaeus, diyabetin ilk tarifini milattan sonraki ilk yüzyılda yapmıştır. M.S. 980-1037 seneleri aralığında yaşamını sürmüş İranlı hekim İbn-i Sina 'Tıp Kanunu' adlı eserinde sadece diyabeti tarif etmekle kalmamış; diyabetik gangreni incelemiş ve çemen otu, zerdeçal ve acı bakla ile yaptığı karışımın tedavide işe yarayabileceğini belirtmiştir. (5)

1798 senesinde İngiliz cerrah John Rollo, diyabet hastalığında idrarın şekerli olduğunu belirtmiş olup idrarın tatsız olduğu diğer diyabet çeşidinden (diyabetes insipidus) ayırmak için Latince 'bal gibi tatlı' anlamına gelen Mellitus kelimesiyle nitelendirdi. 1869 senesinde Paul Langerhans doktora yaptığı sıralarda, daha sonraları 'Langerhans adacıkları' olarak nitelendirilecek olan hücrelerin keşfini yapmıştır. Bu adacıkların (Latince'de insula= ada) sentezlediği ve kan şekeri seviyesinin azalmasını sağlayan bu maddeye daha sonraları insülin adı verilmiştir. Bu adın konulması 1909 ve 1910 senelerinde sırasıyla de Mayer ve Schaefer tarafından önerilmiştir. 1889 senesinde, Minkowski ve von Mering'in yapmış olduğu çalışmalarda, köpeklerden pankreasın ameliyatla alınmasının ardından diyabete sebebiyet verdiğini göstermişlerdir. 1921'de, Macleod'un laboratuvarında çalışan Best, Banting ve Collip,

pankreas kanalını bağlayarak pankreasın ekzokrin kısmının ortadan kalkmasını sağlarken adacıkları korumuşlardır. Yaptıkları dikkatli hayvan deneyleri ile indüklenmiş diyabeti tersine çevirmek için köpeklerden elde ettikleri insülin özlerini kullanmış ve insülin eksikliğinin diyabetin temel nedeni olduğunu kesin bir şekilde kanıtlamışlardır. (5)

1960'lı senelerde idrar test şeritlerinin ve 1969 senesinde Ames Diagnostics tarafından üretilen glukometrelerin kullanıma sunulması, kan şekeri seviyelerinin otomatik ve kişisel olarak ölçülmesini mümkün kıldı. Bu yenilikler, glukoz kontrolü sayesinde diyabet hastalarının acil servise başvuru oranlarını azaltarak, evde kendi kendilerine test yapmalarını sağladı. Bu gelişmeler, diyabet hastalarına yeni bir özgürlük hissi kazandırdı ve hastalığın daha yönetilebilir hale gelmesini sağladı. Önerilen aralıklarda yapılan rutin kan şekeri testleri; glikozile hemoglobin (HbA1c) ölçümünün uygulanmaya başlamasına kadar uzun süre devam etmiştir. Eritrositlerin ömrüyle bağlantılı olarak önceki üç aydaki kan glukoz seviyelerini ölçen bu test, diyabet hastalığının yönetiminde önemli bir unsur olan kan plazma glukoz seviyelerinin belirli aralıklarla kontrol edilmesinin önemi vurgulanmıştır. Bu sayede, morbidite ve mortaliteyi etkileyen komplikasyonların gerçekleşme riskini belirlemede önemli bir rol oynamıştır. (5)

1675'te Willis'ten 1898'de Joslin'e kadar geçen 200 yıl boyunca, diyabet tedavisinde afyon çiçeklerinden yapılmış şurup yaygın olarak reçete edilmiştir. Bu uygulamanın amacı, yalnızca gangren gibi komplikasyonların neden olduğu semptomları hafifletmektir. İnsülinin olmadığı zamanlarda, diyabet tedavisinde kalori kısıtlaması önerilmekteydi. Diyet ve egzersizin önemli olduğu fikri, 19. yüzyılda Massachusetts General Hospital'dan Joslin ve Fitz önderliğinde çalışan hekimler tarafından benimsenmişti ve bu yaklaşım, günümüzde de diyabet yönetiminin ana bileşenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. 1900'lü yıllarda, Kanadalı cerrah Banting ve yardımcısı Best'in insülini keşfetmesi büyük bir dönüm noktası olmuştur. Köpekler üzerinde yapılan deneylerin sonucunda, 1922 senesinde Toronto General Hospital'de 14 yaşındaki Leonard Thompson'a, biyokimyacı meslektaşları Collip tarafından hazırlanan bir sığır ekstraktı içeren insülin uygulanmıştır. Bu uygulama, diyabet tedavisinde dünyada büyük yankı uyandırmıştır. Bu büyük ilerleme, dünya genelinde diyabet tanılı hastaların yaşamlarını değiştirmiş insülin tedavisini araştırma ve ticari hale getirme çalışmalarını başlatmıştır. Bu büyük keşif sayesinde Macleod ve

Banting, 1923 senesinde Fizyoloji ve Tıp alanında Nobel Ödülü'nü kazanmışlardır. Amino asit diziliminin tespit edilmesi (Sanger, 1958) ve radyo-immünoanaliz (Yallow, 1977) araştırmaları da bu moleküle ilişkin diğer Nobel Ödülleri ile ödüllendirilmiştir. (5) Ancak, ilk oral antidiyabetik ilaçlar (OAD) olan sülfonilüreler ancak 1950'lerde tedavi protokollerine dahil edildi. Bunu takip eden senelerde, karbonhidratların daha iyi işlenmesi ve yıkımını sağlamak amacıyla, farklı etki mekanizmalarına sahip biguanidler, alfa glukozidaz inhibitörleri, SGLT-2 inhibitörleri gibi birçok ilaç grubu tedavi protokollerine kazandırılmıştır.(5) Yüzyıllar boyunca kullanılan klasik baharatlar, otlar ve yerel bitkiler, gelecekteki çalışmalar için destekleyici alternatifler ve potansiyeller sunmuştur. Graham Bell, 1980 senesinde ilk insan insülinini üretmeyi başarmıştır. (6) 1982 senesinde, ilk biyosentetik insülin olan Humulin insülin üretilmiştir. Enjektör kullanımına ise 1961 senesinde başlanmış olup, plastik enjektörler kullanılmaya başlanana kadar enfeksiyon risklerini de beraberinde getirmişlerdir. Zaman ilerledikçe bu problemler de aşılmıştır. 1979 senesinde Derata, iğnesiz insülini ilk kez tanıttı ve dağıtıma soktu. Bunun sayesinde öncekilere kıyasla da az acılı dozlar uygulanabilme şansı doğmuştur. İnsülin pompa uygulamaları, oral spreyle ve inhale edilebilir insülin kullanım kolaylığını daha da artırmıştır. Son dönemlerde, pankreas transplantasyonu gibi radikal tedaviler ön plana çıkmaya başlamıştır; bu tedavi uygulaması ilk olarak 1966'da uygulanmış olup, özellikle dirençli Tip I diyabetin ağır komplikasyonları olan hastalar için umut verici bir tedavi şekli haline gelmiştir. Halen araştırma aşamasında olan leptin ve insülin gibi moleküllerle yapılan gen terapisi tedavileri ise gelecekte bir gün gerçek olabilir. (5)

## **2.2. Diyabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi**

Dünya genelinde tip 2 diyabet prevalansı endişe edici bir şekilde artmaktadır. DM ve komplikasyonlarının oluşturduğu salgın, küresel bir sağlık tehdidi oluşturmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) beklentilerine göre, 2015 yılında 20 ila 79 yaş arasındaki her 11 erişkinin 1'i (415 milyon erişkin) diyabet hastasıydı. 2040 senesine kadar diyabet popülasyonunun 642 milyona ulaşması beklenmektedir. Hastalığın görölme sıklığının en çok arttığı ülkeler, düşük gelir seviyesinden orta gelir seviyesine geçiş yapan ülkelerde olacaktır. Epidemiyolojik geçişin hızlı olduğu bölgelerde bu tahminler DM'nin global yükünü eksiksiz bir

şekilde temsil etmeyebilir. DM hastalığının görülme sıklığının artmasının sebepleri arasında sedanter yaşam, artan yaş, sağlıksız beslenme ve sıklığının artması, ekonomik gelişmeler yer almaktadır. Bu durumların %90'ından fazlası Tip 2 diyabet (T2DM) hastalarından kaynaklanmaktadır.(7)

Dünya'da olduğu gibi ülkemizde de diyabet prevalansı artmaktadır. Bu, önemli bir halk sağlığı sorunu olarak ön plana çıkmaktadır. (8) Ülkemizde diyabet prevalansının belirlenmesi için birçok çalışma yapılmış olup bunlardan bir tanesi 1997-1998 yılları arasında Türkiye'de gerçekleştirilen Diyabet, Hipertansiyon ve Obezite, Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-1 (TURDEP) sonucunda, diyabet prevalansının %7.3 olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada şehirde yaşayanlarda ve kadın popülasyonunda diyabet görülme sıklığı daha yüksek saptanmış olup bel çevresi değerleri ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri artmış olan bireylerde diyabet görülme sıklığında artış görülmüştür. 2010 yılında gerçekleştirilen TURDEP-II çalışmasında, diyabet prevalansının %16,5'e yükseldiği tespit edilmiştir. Diyabet tanılı hasta sayısı ise yaklaşık 6.5 milyona ulaşmıştır. TURDEP-II çalışmasında TURDEP-I çalışması gibi diyabet sıklığı kadınlarda daha fazla görülmüş, kadınlarda; bel çevresi, yaş, hipertansiyon (HT), VKİ, düşük sosyoekonomik seviyesiyle ilişkili bulunmuştur. Erkeklerde ise HT, yaş, VKİ diyabet prevalansının artışıyla ilişkili bulunmuştur. (9) Diyabet hastalığı bireylerin mortalite riskini artırır. 2021 senesinde 6,7 milyon erişkin hastanın diyabet ve komplikasyonları sebebiyle öldüğü düşünülmektedir. Bu oran her 5 saniyede diyabet hastalığı yüzünden 1 ölüme eşittir. (2) DM, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2016 istatistiklerine göre dünyada gerçekleşen ölümlerin %2.8'ini oluşturmaktadır. Diyabet dünyada en sık görülen yedinci ölüm sebebidir. (10)

### **2.3. Diyabetes Mellitusun Semptomları ve Tanı Kriterleri**

Diyabetin klasik belirtileri arasında poliüri (sık idrara çıkma), polifaji (aşırı açlık hissi) ve polidipsi (aşırı susama hissi) yer alır. Bu semptomlar, hipergliseminin ciddi ve hızlı geliştiği Tip 1 diyabette ve hipergliseminin yüksek seyrettiği tip 2 diyabette sıklıkla görülür. Aşırı kilo kaybı ise özellikle tip 1 diyabette görülebilirken tip 2 diyabetin uzun süre tanı almadığı tablolarda da görülebilmektedir. Ayrıca kas eklem ağrıları, halsizlik, yorgunluk, huzursuluk, istenmeyen ani kilo kayıpları tanısı

henüz konulmamış diyabetin görülen diğer semptomları arasında yer alır. Yavaş ya da hafif gelişen belirtiler de gözden kaçabilir. (11)

Diyabet ve glukoz metabolizması ile ilgili hastalıkların tanı ve tedavisi, tarihsel süreçte farklı dönemlerde değişiklikler ve güncellemeler geçirmiştir. 1997 senesinde, Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından diyabetin tanısı ve sınıflandırılması için kılavuzlar yayımlanmıştır. 1999 yılında bu kılavuzda küçük değişiklikler yapan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kabul etmiştir. 2003 senesinde, bozulmuş açlık glukozu (BAG) tanısı için ADA tarafından bir düzenleme gerçekleştirilmiştir. Ancak, 2006 yılında DSÖ ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından yayımlanan raporda 1999 kriterlerinin sürdürülmesi önerilmiştir. (12)

Diyabet şüphesi olduğu zaman tanı koymak için; rastgele bir zamanda alınan plazma glukoz (PG)'u, açlık plazma glukozu (APG), HbA1c seviyesi ve/veya oral yoldan yapılan 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) kullanılır. HbA1c ölçümü ayrıca prediyabetik kişilerin de tanımlanmasında rol alır. (7)

Bu tanısal testlerin sonucunda değerler normalin üstünde olduğu halde diyabet tanısı koyacak kadar yüksek değilse 'Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT)', 'Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG)' ve 'Yüksek Risk Grubu (YRG)' gibi glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının saptanabilir. Ayrıca prediyabetik gruptaki bireyler de belirlenebilir. Hipergliseminin sebep olduğu klinik belirtilerin olmadığı durumlarda (poliüri, polidipsi, noktüri vb.) tanı koyabilmek için uygulanan testlerin iki kez anormal değerde doğrulanması gerekir. Yapılan test sonuçlarına göre değerleri normale yakın olan bireylere semptomlar hakkında bilgi verilerek 3-6 ay sonra kontrol test hakkında bilgi verilmelidir. (7)

Senelerdir diyabet tanısı koyabilmek için açlık plazma glukozu (APG) ve 75 gr ile yapılan OGTT testleri kullanılmıştır. Glikolize hemoglobin (HbA1c) kullanımı ise 2010 senesinden itibaren hayatımıza girmeye başlamıştır. OGTT; gece açlığından sonra, sigara ve alkol tüketilmeden, karbonhidrattan noksan bir diyet uygulamasından sonra 75 gr glukozun 250-300 ml su içerisinde 4-5 dakika içerisinde tüketilmesiyle yapılır. Test yapıldıktan itibaren 0. ve 2. saatte ölçülen kan plazma glukoz düzeylerine göre değerlendirme yapılır. OGTT, APG'ye göre kıyaslandığında tanı konulabilmesi

açısından daha duyarlıdır fakat gerek uygulamasının zorluğu gerek sınırlı kullanımı sebebiyle klinikte uygulamasında zorlukları mevcuttur. (13)

**Tablo 1. Diyabetes Mellitus ve Diğer Glukoz Metabolizma Bozukluklarının Tanı Kriterleri (7)**

	Aşkar DM	Izole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	YRG
<b>APG (8-10 saat açlık sonrası)</b>	≥126mg/dL	100-125mg/dl	<100 mg/dL	100-125mg/dL	-
<b>75 gr OGTT sonrası 2.saat PG</b>	<140mg/dL	140-199mg/dl	140-199mg/dL	140-199mg/dL	-
<b>Rastgele PG</b>	≥200 mg/dL + klasik diyabet semptomları	-	-	-	-
<b>HbA1c</b>	≥%6.5(≥48mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4

**PG:** Plazma glukozu, **APG:** Açlık plazma glukozu, **HbA1c:** Glikolize hemoglobin, **BGT:** Bozulmuş Glukoz Toleransı, **YRG:** Yüksek riskli grup, **OGTT:** Oral glukoz tolerans testi

## 2.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 diyabet; sedanter yaşam, obezite, kalorisi yüksek beslenme ve insülin direncinden kaynaklı pankreastaki beta hücrelerinin insülin salgılayamaması sonucu hiperglisemi ve lipit metabolizmasının bozukluğuyla giden metabolik bir hastalıktır. T2DM tanı almış tüm diyabet hastalarının %90-95'lik kısmını kapsamış olup patogenezinde insülin direnci ve rölatif insülin sentez eksikliği rol almaktadır. Eskiden insülin bağımlı olmayan diyabet olarak isimlendirilen T2DM yeni sınıflandırmada artık bu tabir kullanılmamaktadır.(14)

Tip 2 diyabetli hastalarda tip 1 diyabet hastalarında görüldüğü gibi otoimmünite hastalık patogenezinde rol almaz ve hastalığın seyrinin başlarında insülin direnci ana etken olarak karşımıza çıkar. (14)

Tip 2 diyabetin erken dönemlerinde hiperglisemik tablo ciddi seviyede olmadığından başlangıçta diyabetin klasik semptomları görülmeyebilir ve bu sebeple tanı yaşı gecikebilir. Arada geçen süreçte yaşanan hiperglisemi tablosu mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişme ihtimalini artırmaktadır. (15)

## 2.5. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Patofizyolojisi

T2DM, karbonhidrat ve lipit metabolizmasındaki anormalliklerle kendini gösteren metabolik bir sendromdur. Tip 2 diyabetin sebepleri multifaktöriyeldir ve pankreas beta hücrelerinin işlevlerini dokulardaki (kas, yağ, karaciğer ve pankreas) insülin duyarlılığını etkileyen hem çevresel hem de genetik faktörleri içerir. Beta hücre disfonksiyonu ve insülin üretiminin azalması diyabet patogenezinde önemli rol oynar. Tip 2 diyabet hastalarının çoğu obez hastalardır ve bunların çoğu merkezi visseral yağlanmaya sahiptirler. Bu sebeple yağ dokusu tip 2 diyabet patofizyolojisinde önemli rol almaktadır. (16)

Tip 2 diyabette, bazal veya postabsorbtif dönemde (geceden başlayan 10-12 saatlik açlık) vücuttaki glikozun büyük çoğunluğu insülin bağımsız olan dokularda gerçekleşir. Bu şekilde %50'si insülin bağımsız olan beyin dokusunda gerçekleşir.

Kalan glukoz tüketiminin %25'i karaciğer ve diğer gastrointestinal dokularda insülininden bağımsız bir şekilde meydana gelir. Glukoz metabolizmasının %25'i de başta kas dokusu olmak üzere insüline bağımlı dokularda ve daha az oranda yağ dokusunda gerçekleşir. Endojen glikoz üretiminin yaklaşık %85'i karaciğerden, geri kalan %15'i ise böbreklerden sağlanır. Glikojenoliz ve glukoneogenez, hepatik glukoz üretiminin bazal hızına eşit oranda katkıda bulunur. (17)

Besinlerle beraber alınan glukozu takiben, plazma glukoz konsantrasyonundaki artış pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını artırır hiperglisemi ve hiperinsülineminin etkileriyle karaciğer, kas doku ve diğer gastrointestinal organlarda glukoz alımını uyarır. İnsülin sentezi yetersiz olduğunda hiperglisemi tablosu, kaslardan glukoz salınımını azaltmak ve endojen üretimi azaltmak için etkisini gösterebilir. Periferik dokularda glukoz alımının büyük çoğunluğu (%80-85'i) kaslarda meydana gelir ve küçük bir miktarı ise (%4-5'i) adipositler tarafından metabolize edilir. Yağ dokusu vücuttaki glikozun çok az bir kısmından sorumlu olmasına rağmen, depolanmış haldeki trigliseridlerden serbest yağ asitlerinin (SYA) salınmasını düzenleyerek glikoz homeostazisinin korunmasında önemli rol oynar. İnsülin güçlü bir anli-lipolitik bir hormondur ve plazma insülin konsantrasyonlarındaki en ufak artışlar bile lipolizi inhibe eder. Böylelikle serbest yağ asitlerinin kandaki seviyesi düşer. Plazma SYA seviyelerindeki düşüş kas glukoz alımını artırır ve hepatik dokulardaki glukoz üretimini inhibe eder. Bu sebeple artan glukoz seviyelerine cevap olarak SYA düzeylerindeki değişiklikler, normal glukoz homeostazisinin korunmasında önemli rol oynar. (17) Vücuttaki glikoz dengesinin devamlılığının sağlanabilmesi için hiperglisemi durumunda pankreastaki beta hücrelerinin normal insülin salgılaması ile oluşan hiperinsülinemiye ve periferik dokulardaki insülin duyarlılığına bağlıdır. (18) Kas dokusunun glukozu içeriye alması, glukozun kas dokusuna iletilmesi, GLUT-4 (Glucose transporter type 4 ) ile glukozun hücre içine sokulması ve kas dokuda glikozun fosforilasyonu üç aşamada gerçekleşir. Glikozun fosforilasyonu irreversibldir, fosforile haldeki glukoz hücre içinde tutulur ve hücre içine alım süreci tamamlanır. (19)

Beyin dokusundaki glukoz metabolizması insülininden bağımsızdır ve plazma glukoz alımının yaklaşık %50-60'ını oluşturur. Bu sebeple glukoz alımı insülininden bağımsız olduğu için emilim ve emilim sonrası eşit şartlarda gerçekleşir ve T2DM'de değişmez. Glukoz alımı sonrası pankreastaki beta hücrelerinden portal vene insülin

salgılanması gerçekleşir ve parakrin etki ile insülin, alfa hücrelerinden glukagon salınımını inhibe eder. Glukagon ve insülinin plazmadaki bu değişimleri hepatik dokudaki endojen glukozun plazmaya geçişini engeller. Normalde karaciğer bu hormonal dengeye yanıt verir ve glukoz dengesini korur fakat bu denge bozulur ve hormonal dengeye yanıt veremezse bir taraftan karaciğer diğer taraftan gastrointestinal sistemden olmak üzere iki taraftan plazmaya glukoz geçişi olacaktır ve belirgin bir hiperglisemi tablosu olacaktır. (17)

Tip 2 DM ve BAG olan deneklerde bazal endojen glukoz üretimi (EGP) dakikada yaklaşık 0,5 mg/kg artar. Bazal EGP'deki artış, açlık hiperglisemisinin şiddeti ile yakından ilişkilidir. Aşırı açlık hiperglisemisi (>140 mg/dl) olan hastalarda, aşırı EGP miktarı, plazmaya glikoz çıkışı, yüksek açlık plazma glukoz seviyelerine sebep olan ana etkenlerdir. Glukoz emilimi sonrasında, T2DM'li hastalarda açlık plazma insülin konsantrasyonu diyabetik olmayanlara göre 2-4 kat daha fazladır. EPG için hem hiperglisemi hem de hiperinsülinemi önemli inhibisyon sağlamaktadır. İnsülinin hiperglisemi durumunda karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek glikojenezi uyarıya çalışır. T2DM'de lipit kaynaklı hepatik insülin direnci, yüksek oranda yağ dokusu lipolizi ve glukagon hormonunun yüksekliği karaciğerdeki glukoz metabolizmasını bozar. (20)

Alınan besinler glukoz olarak kalori haline getirildikten sonra, glukozun büyük bir çoğunluğu kas dokuya alınır. Kalori aşırı olduğu zaman kas dokudaki glukoz kapasiteyi aşar ve karaciğere geri döner. Burada lipogenezi tetikler. Artan lipogenezden dolayı trigliserit ve SYA üretimini artırarak karaciğerde, yağ dokusunda ve kas dokusunda ektopik yağ birikimine sebep olur. Artan SYA miktarı diaçilgliserol ve seramid sentezini artırarak insülin direncine sebebiyet verdiği düşünülmektedir. İnsülin direnci, adipositler tarafından salgılanan (leptin, resistin, tümör nekrozis faktör- alfa ve adinopektin ) maddelerle ilişkilidir. (21)

İnsülin direncine yol açan moleküler düzeyde birçok mekanizma mevcuttur. Bunlar preresseptör, reseptör ve postreseptör mekanizmalardır. T2DM'de insülin direncinin büyük bir çoğunluğu postreseptör seviyesinde gerçekleşen hücre içi sinyal mekanizmalarındaki defekten kaynaklanmaktadır. (22)

Uzun süreli yüksek seyreden SYA miktarları karaciğerde ve kas dokusunda insülin direncine yol açar. Plazmada seviyesi artmış SYA'lerinin diyabet tanısı olsun

veya olmasının obez hastalarda karaciğer ve kasta birikmiş trigliserid depoları bulunmaktadır. Bu depolardaki artmış halde bulunan trigliserid düzeyi hücre içerisindeki yağ metabolizmasının artmış olduğunu gösterir. Hücre içindeki SYA metabolitlerinin (yağ açıl CoA gibi) metabolize edilmesi insülinin postreseptör etkilerini azaltarak etkisini düşürmektedir. Bu tabloya lipotoksisite adı verilir. Lipotoksisiteye ek olarak tip 2 diyabetli hastalarda visseral adipozite ya da obezite birlikteliği genelde bulunmaktadır. Adipoz dokuda meydana gelen inflamasyon neticesinde salınan adipokinler ile insülin direnci gelişimi ve tip 2 diyabet gelişimi açısından kuvvetli bir ilişki vardır. Adiponektin, insülin direncinin gelişimini önleyen bir önemli bir adipoktindir. Karaciğerde yağ asidi oksidasyonu miktarını artırırken endojen plazma glukoz üretimini baskılar. Adiponektinin anti-inflamatuvar özelliği önemli bir rol oynar. T2DM hastalarında adiponektin seviyeleri belirgin seviyede düşük ölçülmüştür. Resistin, adipositlerde ve endotel hücrelerinde inflamatuvar süreçte rol alıp sitokinlerin sentezlenmesini ve salgılanmasını artırabilir. Leptin, normalde iştah kesici bir rolü olan hormondur ancak çoğu obez hastada leptine karşı direnç görülmekte olup leptin artışı durumunda monosit ve T hücre fonksiyonlarının modülasyonu ile inflamasyonu artırabilmektedir. Adipoz dokudan salgılanan retinol bağlayıcı protein 4 (RBP-4), visfatin gibi adipokinler de mevcuttur. Bu adipokinler genellikle insülin direncini artırmakta olup, adiponektin ise hasta bireylerde daha düşük gözlenmektedir. (17)

T2DM patogeneğinde inkretin hormonları da yer almaktadır. Bu hormonlar besin alımından sonra bağırsaklarda salgılanan ve hiperglisemi ile beraber insülin sekresyonunu uyaran bağırsak peptitleridir. GIP (Glukoza bağımlı insülinotropik polipeptit) ve GLP-1 (glukagon benzeri peptit-1) bildiğimiz inkretin hormonlarıdır. Oral yolla alınan glukoz, intravenöz yoldan verilen glukozla oranla 2-3 kat daha fazla yüksek insülin salgılanmasına yol açmaktadır. T2DM’de inkretin hormonların, insülin salgılanmasındaki pozitif etkisi ve glukagon üzerindeki inhibisyon etkisi tip 2 diyabetli hastalarda azalmıştır. GLP-1 ayrıca iştah üzerine negatif etkisi ile obeziteye karşı da olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Obezite ve insülin arasındaki bu ilişki göz önüne alındığında T2DM hastalarında inkretin hormonları önemli rol oynamaktadır. (23)

## 2.6. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Risk Faktörleri

Tip 2 diyabetin altında yatan temel sebep yaşam tarzı ve genetik etkenlerdir. Yaşam tarzı faktörlerinin T2DM gelişiminde önemli bir rol aldığı bilinmektedir. Bunlar; obezite, fiziksel aktivite noksanlığı, durağan yaşam, alkol tüketimi ve sigara içimidir. Artan yaş, diyabet gelişimi için önemli bir neden olup 45 yaşın üstündeki tüm bireylerin diyabet açısından taranması önerilmektedir. Diyabet gelişimi etnik yapıya göre de değişkenlik göstermektedir. Özellikle yerli Amerikalılar, Hispanikler, Amerikalı Kızılderililer ve Japonların yüksek riskli grupta oldukları gösterilmiştir. Son yüzyıllarda sıklığı gittikçe artan küresel bir sorun haline gelen obezitenin diyabet gelişimi açısından en güçlü risk faktörü olup, Vücut kitle indeksi (VKİ) arttıkça diyabet gelişimi orantısal olarak artmaktadır ve tanı yaşı küçülmektedir. DSÖ verilerine göre  $VKİ \geq 23$  olduğunda Asya-Amerikan topluluklarında risk faktörü olarak belirtilir. Glukokortikoidler, beta adrenerjik agonist ilaçlar, tiyazid grubu diüretikler, atipik antipsikotik gibi ilaçlar diyabet gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Birçok çalışmada gösterildiği gibi sedanter yaşam tarzı T2DM gelişimi için risk faktörü olup haftada 2 -3 kez yürüyüş yapan kişilerde diyabet gelişme riskinde anlamlı bir azalma görülmüştür. (24) Düşük ekonomik durum ve düşük eğitim seviyesi, sağlıksız beslenmeye sebep olduğu için ayrı bir risk faktörüdür. Ayrıca kadınlarda ve düşük doğum ağırlıkla doğanlarda diyabet gelişimi ayrı bir risk faktörüdür. (25)

### 2.6.1. Beslenme Tarzı

İşlenmiş tahıl ürünleri, tatlı besinler ve yağ oranı yüksek süt ürünlerinin tüketimi ile karakterize olan Batı tipi diyetin tip 2 diyabet riskinde artışa sebebiyet verdiği bilinmektedir. Kırmızı et tüketimi ve işlenmiş et ürünlerinin tüketiminin tip 2 diyabet insidansında artışa yol açtığı bilinmektedir. (26) Karbonhidrat tüketiminin artışı sonucunda, vücuttaki insülin dengesinin korunabilmesi için insülin salgılanması artar. Artmış haldeki insülin miktarı, yaşlanmanın da etkisiyle insülin salgılanmasındaki düşüşle açıklanabilir ve bunun sonucunda da hızlı gelişen bir diyabet tablosu oluşabilir. Yapılan birçok çalışmada, karbonhidratlı içeriklerinin

tüketiminin azaltılması neticesinde tip 2 diyabet görülme olasılığının düştüğü gösterilmiştir. Doymuş yağ asitlerinden zengin beslenme, artmış PG seviyelerinde artışa yol açar ve insülin direncine (IR) sebebiyet vererek diyabet görülme riskini artırabilir. Daha fazla sebze, meyve, tam tahıllı gıdalar, tavuk gibi kümes hayvanları ve balık tüketimiyle karakterize olan Akdeniz tipi diyet uygulayan bireylerde tip 2 diyabet görülme riski daha az bulunmuştur. (27)

### **2.6.2. Genetik**

T2DM, genetik, epigenetik ve çevresel etmenlerin karmaşık etkileşimleri sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Diyet ve fiziksel aktivite gibi çevresel faktörlerin iyi diyabete neden olduğu iyi bilinmektedir, fakat genetik faktörlerin belirlenmesi konusunda zorluklar yaşanmaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalar neticesinde, genom çalışmaları ve teknoloji alanındaki gelişmeler sayesinde kodlama tekniklerindeki gelişmeler neticesinde, T2DM'in önlenmesinde ve risk faktörlerinin genetik varyantlarında yükseliş gözlenmektedir. 120'den fazla varyantın, tip 2 diyabetle bağlantılı olduğu gözlenmiştir. Obezite ve tip 2 diyabet hastalığının genetik kalıtım olasılığı sırasıyla yaklaşık %70 ve %35'dir. (28)

Ailede ve birinci derece akrabalar arasında T2DM bulunması, genel popülasyona kıyasla, hastalığa yakalanma riskini 3,5 kat artırmaktadır. Ayrıca, ikiz çalışmaları, monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre T2DM için belirgin şekilde daha yüksek oranda görüldüğü gösterilmiştir. T2DM, Mendelyen kalıtım şemasına uymaz. Bu nedenle poligenik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Kabul gören yaygın varyant-ortak hastalık hipotezine göre, T2DM gibi karmaşık hastalıklar, birçok gende bulunan ortak DNA dizisi varyasyonlarının aynı zamanda görülmesi sonrası gelişir. (29)

### 2.6.3. Fiziksel Hareketsizlik

Diyabet görülme sıklığı, VKİ'den bağımsız olarak sedanter yaşamla artmaktadır. Fiziksel aktivitedeki azalma, insülin direncinde artışla ilişkili olduğu gibi kötü glisemik kontrolle bağlantılıdır. (30) Bir haftada yaklaşık 150 dakikadan daha uzun bir süre orta derecede fiziksel aktivitede bulunan kişilerde tip 2 diyabet görülme ihtimalinin %34 oranında daha az görüldüğü tespit edilmiştir. (31) Yapılmış başka bir diyabet çalışmasında ise enerji tüketimindeki 500 kalorilik her yükselişte tip 2 diyabet görülme sıklığında anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. (32)

### 2.6.4. Sigara Tüketimi

Sigara tüketiminin, T2DM için bağımsız ve değiştirilebilir bir risk faktörü olduğu, ayrıca insülin duyarlılığını azaltıp insülin direncine yol açtığı bilinmektedir. 1959 senesinde, Amerikan Kanser Derneği'nin 1959-1972 tarihleri arasında yapılan bir kohort çalışmasında, sigara tüketiminin artmasıyla hem kadınlarda hem de erkeklerde diyabet hastalığının arttığı gözlemlenmiştir. Sigara tüketen ve tüketmeyen erkekler mukayese edildiğinde sigara içen erkeklerin, içmeyenlere göre yaklaşık yarı yarıya daha fazla miktarda diyabet görüldüğü gözlemlenmiştir. Böylece sigara tüketimiyle diyabet görülme sıklığı arasında olasılıkla doz-yanıt ilişkisi olabileceği savunulmuştur. (33)

### 2.6.5. Vücut Kitle İndeksi

Fazla kilosu olan bireyler ( VKİ= 25-30 kg/m<sup>2</sup>) ile obez bireylerde ( VKİ> 30 kg/m<sup>2</sup>) diyabet görülme riski, gelişmemiş toplumlarda ve gelişmekte olan toplumlarda her geçen gün artmaktadır. Vücut ağırlığındaki her 1000 gramlık artışın diyabet görülme riskinde %9'luk artışa sebebiyet vermektedir. Obezitenin diğer bir sonucu da tip 2 diyabet gelişme riskinde artışa yol açmasıdır. DSÖ verilerine göre, 2005 senesinde dünya nüfusunun yaklaşık 1,6 milyar yetişkinin kilolu olduğu ve 400 milyon

kadar yetişkinin de obez olduğu gösterilmiştir. VKI değerlerindeki artışın diyabete yol açmasının sebepleri olarak; aşırı artmış vücut yağ miktarı, kanda artan serbest yağ asitleri ile iç organlardaki lipit salınımıdır. Serbest yağ asitleri (SYA) miktarının artması, direkt olarak insülin miktarını etkiler. İskelet kasları ve karaciğerin, enerji tüketimi için daha çok SYA'nın oksidatif fosforilasyonuna ve birçok glikoliz enzim mekanizmasında inhibisyona sebebiyet verir. Sonuçta karaciğerde ve iskelet kasında glukozun emilme oranı düşer ve metabolize edilme miktarları azalır. Karaciğer, yağ ve iskelet kaslarının insüline ilgisinin azaldığı bu tabloya insülin direnci olarak tanımlanır. Normal lipit ve glukoz dengesini koruyabilmek için, pankreastaki beta hücrelerinden daha fazla miktarda insülin salınmasıyla tolere edilmeye çalışılır. En sonunda beta hücreleri bu ihtiyacı karşılayamamaya başlar ve tip 2 diyabet hastalığı gelişir. (30)

#### **2.6.6. Düşük Doğum Ağırlığı**

Düşük doğum ağırlığıyla doğan yetişkinlerde tip 2 diyabetin görülme riskinin daha fazla olduğunu açıklayan birçok çalışma mevcuttur. Düşük doğum ağırlığına sahip bireyler 5 ila 29 yaşları aralığında daha zayıftırlar ancak normal ağırlıkta doğan bireylere göre daha fazla oranda insülin direnci tablosu görülmektedir. Tam tersi, yüksek doğum ağırlığıyla doğan bireylerin yetişkinlikte daha kiloludurlar ancak boylarına göre daha az oranda insülin direnci tablosuna sahiptirler. Bunun, intauterin yaşamda karşılaşılan beslenme eksikliğinin yaşının ilerleyen safhalarında hem insülin direncine sebebiyet verdiği hem de insülin salgılanmasını etkilediği teorileriyle uyumludur. (34)

## 2.7. İnsülin Direnci

### 2.7.1. İnsülin Direnci Tanımı

İnsülin direnci (IR); kas, karaciğer ve yağ dokusunda olmak üzere ekzojen ve endojen insüline karşı normalin altında olan bir biyolojik cevap olarak nitelendirilebilir. Klinik olarak tarif etmek gerekirse, belirli bir insülin konsantrasyonlarına karşı yetersiz biyolojik yanıtın oluşmasıdır. 1922 senesinde, hiperglisemiye kontrol edebilmek için kullanılan insülinin zaman geçtikçe yetmemesi ve daha fazla dozda insülinin kullanılmasına ihtiyaç duyulmasından kaynaklı olarak tanımlanmaya başlanmıştır. IR'nin tablosu çeşitlilik gösterir; diyabet tanılı olup da dışarıdan yüksek doz insülin verildiği halde hiperglisemi tablosu süren hastalar ile endojen üretiminin devam ettiği normale yakın plazma glukoz seviyelerinin olduğu insülin direnci tablosuna sahip kişileri barındırır. İnsülinin bu durumda hiperglisemiye kontrol altına alabilmesi için daha yüksek seviyelerde insülin salgılanması gerekebilir. İnsülin direncini belirlemede birçok test kullanılabilir. Altın standart olan test, hiperinsülinemik öglisemik klemp testidir. (35) Bu yöntemin diğer adı intravenöz glukoz tolerans testidir. Bu testin uygulanabilirliği pratikte sınırlıdır, maliyetlidir ve fazla iç gücü gerektirir. Bu sebeple klinikte yapılması zor testlerdir. (35)

1988 senesinde Reaven, insülin direnci sendromu (IRS) olarak tanımlanan bu tabloyu açıklamıştır. IRS; obezite, yüksek insülin düzeyleri, düşük HDL kolesterol seviyeleri, yüksek trigliserid seviyeleri ve glukoz toleransında bozukluk ile karakterize bir tablodur. (36) IRS tablosunda ayrıca birçok parametrede de artış görülür. Bunlar; C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, adezyon moleküllerinde artış ve artmış lökosit düzeyleri gibi inflamatuvar göstergelerin artışı bulundurulur. Bunların yanında, IRS tablosunda; böbreklerde aşırı su tutulumu, böbreklerden üre ve ürik asit atılımında azalma, testosteron artışı, sempatik deşarjda artış ve uykuda solunum sıkıntılarıyla ilişkilidir. (37) İlk başlarda tabloyu düzeltmek için artmış olan insülinin neticesinde, hastalarda açlık durumuna karşı sabırsızlık meydana gelir. Bunun neticesinde hastalarda, daha çok beslenme atakları olabilir ve obezite için risk oluşturur. Artan

insülin, düz kas proliferasyonunu uyarır ve kan damalarında lipit birikimine yol açarak ateroskleroz gelişimine de neden olur. (37)

İR'nin neden olduğu inflamatuvar süreç; endotelde disfonksiyona yol açar, böylece hipertansiyonun aracılık ettiği hedef organ hasarına ve birçok metabolik hadiselerin başlıca nedenidir. İnsülinin tek etkisi karbonhidrat metabolizması üzerine değildir. Lipit ve protein metabolizması üzerinde de etkisi mevcuttur. Birçok iyonun transferi, aminoasit taşınması, proliferasyon, farklılaşma, hücre döngüsü ve nitrik oksit (NO) sentezi gibi birçok metabolik süreçte rol alır. NO, vazodilatasyona yol açan bir hormondur. Tip 2 diyabetteki insülin direnci yüzünden NO sentezi ve vazodilatasyon görevi sekteye uğrar. (38)

### 2.7.2. İnsülin Direnci Klinik Özellikleri

İnsülin direnci, tek bir hastalık değil vücutta birçok metabolik bozukluklara neden olabilen bir klinik tablodur. Hastalarda insülin direnci ne kadar fazlaysa ve bu tabloya eşlik eden hiperinsülinemisi ne kadar fazlaysa insülin direncinin sebep olduğu klinik tabloların görülme olasılığı da fazladır. Aşağıda belirtilen tabloda insülin direnci tablosunun sebep olduğu metabolik anormallikler belirtilmiştir. (39)

**Tablo 2:** İnsülin direnci ve hiperinsülinemi sebebiyle görülen metabolik bozukluklar

Glukoz metabolizmasında bozukluklar <ul style="list-style-type: none"><li>- Bozulmuş glukoz toleransı</li><li>- Bozulmuş açlık glukozu</li></ul>	Lipit metabolizmasındaki bozukluklar <ul style="list-style-type: none"><li>- HDL kolesterol seviyesinde azalma</li><li>- LDL çeperinde azalma</li><li>- Trigliserid seviyesinde artış</li><li>- Postprandiyal lipoprotein artışı</li></ul>
Hemodinamik değişiklikler <ul style="list-style-type: none"><li>- Sempatik sinir sistemi aktivasyonunda artış</li><li>- Sodyum tutulumunda artış</li><li>- Hipertansiyon</li></ul>	Genitoüriner sistem bozuklukları <ul style="list-style-type: none"><li>- Polikistik over sendromu (PCOS)</li></ul>

Prokoagülan değişiklikler <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fibrinojen seviyesinde artış</li> <li>- Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) artışı</li> </ul>	İnflamatuvar belirteçler <ul style="list-style-type: none"> <li>- CRP artışı</li> <li>- Lökosit seviyesinde artış</li> </ul>
Ürik asit metabolizmasındaki değişiklikler <ul style="list-style-type: none"> <li>- Plazma ürik asit seviyesinde artış</li> <li>- Ürik asitin renal klirensinde azalma</li> </ul>	Endetelyal disfonksiyon <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adezyon moleküllerinin artışı</li> <li>- Vazodilatasyonda azalma</li> <li>- Dimetilarjinin konsantrasyonlarında artış</li> </ul>

### 2.7.3. İnsülin Direncinin Ölçülmesinde Kullanılan Yöntemler

#### 2.7.3.1. İnsülin Direncini Dolaylı Bir Şekilde Ölçen Teknikler

Daha kapsamlı bir çoğunluğun insülin direncini tespit etmek amacıyla; açlık insülini, glukoz ve C-peptid oranları uygulaması basit, maliyeti az ve kolay olması nedeniyle tercih edilebilecek yöntemlerdir. IR'nin gösterilmesinde altın standart olan hiperinsülinemik öglisemik klemp testi (HECT) ile mukayese edildiklerinde; açlık insülin seviyesi ölçümü, açlık insülin/glisemi oranı ve açlık insülini/c-peptid oranının hesaplanmasının kuvvetli bir ilişki gösterdiği belirtilmiştir. (40)

Bir diğer dolaylı yoldan ölçen test ise 1960 senelerinde insülin direncine sahip bireylerde ölçülen insülin seviyesinin yüksek çıktığı OGTT testidir. 75 gram oral glukoz alımından öncesi insülin ölçümü ile sonrasında 30, 60, 90 ve 120. dakikada plazma glukoz seviyesi ve bazen de insülin ölçümü yapılır. Normal bireylerde glukoz uygulaması sonrası birinci saatte insülin düzeyinin 150 mU/mL altında seyretmesi gerekir. Eğer insülin düzeyi bu değerin üstündeyse insülin direncinin varlığına işarettir. (41)

## 2.7.3.2. İnsülin Direncini Doğrudan Bir Şekilde Ölçen Teknikler

### 2.7.3.2.1 İnsülin Salgılanmasını ve Direncinin Beraber Ölçüldüğü Teknikler

1) **Homeostatik Model Değerlendirmesi (HOMA):** Hastalarda insülin direncini saptayabilmek ve inceleyebilmek için plazmadaki açlık glukoz ve insülin düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi etkin bir metottur. Bu ölçüm metodu sayesinde daha geniş popülasyonlar daha basit ve hızlı bir şekilde araştırılmasına olanak sağlar. HOMA değerinin hesaplama formülü mevcuttur. Bu değer arttıkça insülin direnci riski de o derece artmıştır. İnsülin Direncinin Homeostatik Model Değerlendirmesi (HOMA-İR)=[Açlık insülin (mU/l) x açlık glukoz (mg/dl)]/405 formülüyle hesaplanır. Bu testin de dezavantajı bulunmaktaadır. Varyasyon katsayısı HOMA-İR'nin en önemli dezavantajıdır. (42) HOMA-İR düzeyi ne kadar çok artarsa, insülin direnci görülme olasılığı da artar. Her topluluk kendi ortalama değerlerini bulmalıdır fakat genel kabul gören görüş HOMA-İR'nin >2.7 olması durumunda insülin direncinin olduğu insülin direncinin var olduğunu gösterir. (43)

2) **Kantitatif İnsülin Duyarlılığı Kontrol İndeksi (QUICKİ):** İnsülin direncinin açlık insülini ve açlık plazma glukoz düzeyleri ile belirli bir formüle göre belirlenen bir testtir. Katz ile arkadaşlarının yapmış olduğu formülle APG ve Açlık İmmünoreaktif İnsülin Ölçümü (AIRİ) değerlerine göre belirlenir. QUICKİ= 1/[log AIRİ (mU/l) +log APG (mg/dl)] formülasyonu üzerinden hesaplanmaktadır. Açlık insülini ve glukozu kullanıldığından dolayı daha çok karaciğerin insülin duyarlılığını tespit eder. (44) Yapılan birçok araştırmada da QUICKİ'nin insülin direncini tespit etmede HOMA-İR'den daha iyi bir teknik olarak olduğunu savunsalar da klinikte iki ölçüm metodu da birbirleriyle ilişkilidir. (45) Sayısal değer azaldıkça insülin direnci artmaktadır. (46)

**3) Sürekli Glikoz İnfüzyonu Modeli Değerlendirmesi (CİGMA):** Glikoz infüzyonundan sonra belli aralıklarla glukoz ve insülin seviyesinin ölçülerek yapılan bir testtir. Sadece insülin direncini tespit etmekle kalmayıp pankreastaki beta hücrelerinin işlevi hakkında da yol gösteren bir metottur. Hem bilgisayarlı bir veri tabanı gerektirdiğinden hem tecrübeli bir ekip gerektirdiğinden dolayı geniş bir alanda değil hasta sayısının az olduğu araştırmalarda kullanılır. CİGMA'nın HECT ile arasında kuvvetli bir ilişkisi bulunmaktadır. (46)

**4) Minimal Model:** Bu tetkikte de hem insülin hem glukoz değerleri elde edilir. İntravenöz Glukoz Tolerans Testi (İVGTT) olarak da bilinen metot sayesinde glukoz sensitivitesi tespit edilebilir. Daha az girişimsel olması, tecrübeli kişilerin ve eğitilmiş bireylerin gerekmesi ve sonuçların duyalı olması nedeniyle öncelikle araştırma yapan kurumlar ve kişilerce tercih edilir. (46)

#### **2.7.3.2.2. Yalnızca İnsülin Direncini Ölçen Teknikler**

**1) HECT:** İnsülin direncinin gösterilmesinde altın standart teknik olarak yerini edinmiş fakat klinik kullanımda pek yeri olmayan bir metottur. Dokunun glukoz tüketimini direkt ölçebilen bir metottur. Testin mantığı şu şekildedir: Hiperinsülinemik bir ortam sağlayarak glukoz düzeyinin normal aralıkta kalmasını sağlayabilmek için verilen glukozun hızını tespit edebilmektir. İnsülin infüzyonu sayesinde kan glukoz seviyesi belli aralıkta tutulması sağlanır ve test 2 saat sonunda bitirilir. Hem invaziv hem de tecrübeli ekip gereksinimi olduğundan pratikte kullanımı yoktur. Daha ziyade akademik çalışmalarda kullanılan bir metottur. (47) Normal insanlarda glukoz tüketim hızı, 4,7-8,8 mg/kg/dk aralığında tespit edilirken, periferik dokularda insülin rezistansı bulunan insanlarda bu hız daha düşük seviyede tespit edilir. (48)

**2) İnsülin Tolerans Testi:** İnsülin direncini ve duyarlılığını tespit edebilmek amacıyla intravenöz yoldan insülin verilmesinden sonra kan glukoz düzeylerinde düşüşün gösterilmesine dayanan bir tekniktir. Gece açlıktan sonra sabah saatlerinde kişiye intravenöz yoldan insülin uygulanır. Sonra 0, 3, 6, 12 ve 15. dakikalarda glikoz

seviyelerine bakılır. Bu metotta, Least Square analiz sisteminden faydalanılır. Burada glikoz yarılanma zamanı (T1/2) kaydedilir. Ek olarak insülin tolerans testi için hız sabit kat sayısı (KITT)=0,693/ t (1/2) formülünü kullanarak kaydedilir. (49) IR'yi tespit edebilmek için birçok metot vardır. HECT; uygulanabilirliğinin zorluğu, masraflı olması ve girişimsel yönlerinin olması nedeniyle pratik uygulamada pek fazla tercih edilmemektedir. Açlık kan insülin düzeylerinin ölçülmesi, açlık insülin/c-peptit ölçümü, açlık insülin/glukoz ölçümleri de insülin rezistansı hakkında bilgi verebilecek diğer tetkiklerdir. HOMA-IR düzeyinin hesaplanması gibi metotların, insülin direncini tespit etmede daha iyi sonuçlar verdiğini gösteren çalışmalar yapılmıştır. Bu sebeple, tıbbi pratikte oldukça sık bir şekilde kullanılmaktadır ve uygulanabilirlikleri daha basit tekniklerdir. (50)

**3) Matsuda İndeksi:** OGTT'den türetilen, karaciğer ve kas dokusunun insülin direncini gösterebilmesi hedeflenen, ek tetkiklere ihtiyaç olmayan, kapsamlı çalışmalarda faydalanılabilen bir tekniktir. İndeksin skoru arttıkça insülin direncinde de düşme meydana gelmektedir. (51)

**4) Trigliserid/Glukoz İndeksi:** 2008 senesinde tıp literatüründe yer almaya başlayan trigliserid glukoz indeksi (TyG indeksi), açlık plazma glukozu ile trigliserid düzeylerin bir formülle hesaplanarak insülin direncini göstermede kullanılabileceği belirtilen bir indekstir. IR'yi tespit etmede tıbbi pratikte oldukça sık kullanılan bir parametre olan HOMA-IR ile mukayese edildiği zaman daha doğru sonuçlar verdiğini gösteren birçok araştırma literatürde yer almıştır. Ayrıca, sadece insülin direncinin tespit edilebilmesinde değil tip 2 diyabet riskini değerlendirmede ve meydana gelmesini öngörmeye TyG indeksinin faydalı bir indeks olabileceği araştırma sonuçlarına göre kabul görmektedir. Basit bir şekilde sadece açlık glukozu ve trigliserid değerleri ile hesaplanabilmesi, insülin seviyesinin ölçülmesi gibi ek tahlillerin gerekmemesi, TyG indeksi ergonomik ve ekonomik bir test seçeneği olarak önümüze gelmektedir. Literatürde yer alan birçok çalışmada TyG indeksin; hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, ateroskleroz, metabolik sendrom gelişimi, koroner damarlarda kalsifikasyon gibi birçok tabloyla arasında kuvvetli ilişkilerin olduğu gösterilmiştir. (52,53)

#### 2.7.4. İnsülin direnci ve Dislipidemi

Vücutta insülin direnci gelişmeye başladıkça, lipit metabolizmasında anormallikler oluşmaya başlar. Visseral lipit depolarında lipoliz artmaya başlar böylelikle serbest yağ asitlerinin (SYA) kan dolaşımındaki miktarı artar. Artan SYA etkisiyle, karaciğerde çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve trigliserid üretimini artırmaktadır. Üstelik, HDL ve LDL'nin yapısında yer alan kolesterol esterlerinin transportunu etkiler. Bu etkiyle beraber HDL ve LDL'deki trigliseridleri VLDL tarafından alınır ve böylelikle HDL kolesterolün seviyesinde azalmaya sebebiyet verir. LDL kolesterolde de birtakım değişiklikler gözlemlenir. LDL aterojenik hale bürünür ve ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur. LDL kolesterol vücutta iki şekilde parçalanır. Karaciğerde ve periferik dokularda bulunan lipoprotein lipaz enzimi sayesinde parçalanır. Böylece daha ufak ve daha dansiteli bir kıvama gelir. Ufalan ve yoğunluğu artan LDL partikülleri oksidasyona karşı aşırı bir şekilde duyarlılık kazanır ve bunun sayesinde endotelden kolaylıkla geçebilir ve inflamatuvar hadiselerin meydana gelmesine ve ateroskleroz tablosunun gelişimine sebebiyet verebilir. Tüm bu hadiselerin sonucunda; aterojenik dislipidemi diye tanımlanan tablo oluşur. Kısaca bu tabloların gelişimine yol açan durumlar; düşük HDL, LDL kolesterolün gösterdiği değişim ve artmış miktardaki trigliserid seviyeleridir. (54) Ayrıca yağ dokudan salınan adiponektin, rezistin ve leptin ile insülin direnci varlığı arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Leptin hormonu; tokluk hormonu olarak bilinen bir proteindir. Obezite tablosunda leptin düzeyleri artar ve beyinde IL-1 seviyelerini artırır, TNF alfa ve IL-6 düzeylerinin de yükselmesine neden olarak insülin direncinin patogenezinde rol almaktadır. Adiponektin; yağ dokusundan salınan ve aterosklerozu koruyucu özellikleri bulunan plazma proteindir. Tip 2 diyabette ve obezitede bu proteinin düzeyleri oldukça düşük bulunmaktadır. İnsülin direncinin gelişiminde ve buna bağlı gelişebilecek komplikasyonların ortaya çıkmasında adinopektin düzeylerinin azalması önemli rol oynar. Resistin; adipositler tarafından üretilen bir diğer madde PPAR (Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör); karbonhidrat ve yağ metabolizmasını düzenleyen hücre içi haberleşmenin bir parçasıdır ve insülin direncinin gelişiminde rol oynamaktadır. (55)

## **2.7.5. İnsülin Direncinin Tedavisi**

İnsülin direncinin tedavisinde birçok yaklaşım uygulanmaktadır. Özellikle yaşam tarzında değişiklik yapılması tedavinin en önemli kısımlarından biridir. İnsülin direncini kırmak ve tip 2 diyabete gidişi engellemek için yaşam tarzı değişiklikleri; sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz ve kilo vermeyi içermektedir. (56)

Bu tedavi modeline rağmen klinikte düzelme veya iyileşme görülmeyen vakalarda farmakolojik tedavi veya cerrahi işlemler tedavideki diğer tedavi tercihleridir. (57)

### **2.7.5.1 Yaşam Tarzı Değişiklikleri**

#### **Sağlıklı Beslenme ve Kilo Verme**

Beslenme biçimi hastaların cinsiyetine, yaşına, fiziksel aktivitesine göre her hastaya kendi özelinde program yapılmalıdır. Diyetle tüketilen karbonhidratların günlük kalori ihtiyacının yaklaşık yarısını oluşturmalı ve bu karbonhidratların glisemik indeksi düşük olan kepekli ürünler gibi besinlerden karşılanmalı, yaklaşık %20-35'i protein kaynaklı besinlerden karşılanmalı, beyaz et ve bitkisel ürünlerden zengin olmalıdır. Günlük kalori ihtiyacının %20-35'ini yağlardan karşılanmalı, tekli doymamış yağ asitleri %10-15'lik kısmı karşılamalı, çoklu doymamış yağlar ise en fazla %10'luk kısmı karşılamalıdır. (58) Yapılan birçok araştırmada kilo vermenin tip 2 diyabet gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu sebeple insülin direnci olan kişilerde sağlıklı beslenmeyi, kilo problemleri olan kişilerde kilo vermeyi de kapsayacak biçimde düzenlenmelidir. (59)

#### **Fiziksel Aktivite ve Egzersiz**

Fiziksel aktivite ve egzersiz, hem insülin direncinin kırılmasında faydalıdır hem de var olan tip 2 diyabette glisemik kontrolde ve komplikasyonların görülme

olasılığını azaltmada faydası birçok araştırmada gösterilmiştir. Haftada 150 dakika, günde 50 dakika yürüyüş ve benzeri egzersiz yapılması gerekir. Egzersiz hem aerobik hem de anaerobik çeşitleri beraber içermelidir. (20,60)

### 2.7.5.2. Farmakolojik Tedavi

**Metformin:** İnsülin direncinin farmakolojik tedavisinde en çok tercih edilen ilaç metformindir. Tip 2 diyabetli hastaların da başlangıç tedavisinde tercih edilen metformin, bozulmuş glukoz toleransında da iyileşme sağlar. (61)

**Tiazolidindionlar:** Glitazonlar olarak da bilinen bu gruptaki ilaçlar PPAR- $\gamma$  (Peroksisom Proliferatör Aktive Reseptör gama) üzerinden gösterirler. PPAR'ın aktivasyonu ile insüline duyarlı dokulardaki genler transkripsiyona uğrar. Periferik dokulardaki özellikle iskelet kasındaki insülin duyarlılığını artırır. (62)

**Sodyum glikoz ko-transporter-2 (SGLT-2) inhibitörü:** SGLT-2 inhibitörleri, etkilerini böbreklerde proksimal tübüllerde gösterirler. Glukozun böbrekten reuptake'ni azaltıp idrar yoluyla atılımını sağlarlar ve eksojen insülin ihtiyacını azaltırlar. Düşük hipoglisemi riski, serum ürik asit seviyesinde azalma, kilo kaybı sağlanması ve albüminüriyi azaltması gibi avantajlara sahiptir. (63)

**Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) inhibitörü:** Etki mekanizmaları GLP-1 reseptörlerinin aktivasyonunu sağlayarak pankreas  $\beta$  hücrelerinin glukoz duyarlılığını artırır, alfa hücrelerinin glukagon sentezini baskılar. Kilo kaybı sağlanması önemli bir avantajdır. Bunu da mide pasajının bağırsaklara geçişini yavaşlatarak açlık hissini bastırarak gösterir. Hipoglisemi gelişme ihtimali azdır çünkü beta hücrelerinden insülin salınımı doz bağımlıdır. Ayrıca diğer çoğu antidiyabetik ilaçların aksine kan basıncında da düşme sağlar ve kilo kaybına katkı sağlarlar.(2-4 kg). Kullanımı subkutan enjeksiyon şeklindedir. Ekzenatid, liraglutid, liksisenatid bu grubun örnekleridir. Liraglutid ve ekzenatid kısa etkililerdir. Postprandiyal gliseminin (PPG) aşırı artmasını engellerler. KVS'de de pozitif etkileri mevcuttur. (64)

**Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörü:** DPP4 inhibitörleri GLP-1 ve GIP'in yıkılmasını yavaşlatır. Bunu DPP4'ü inhibisyona uğratarak yaparlar. Bu grubun üyeleri linagliptin, sitagliptin, saksagliptin, vildagliptin ve alogliptin oral

yollarla kullanılan üyeleridir. Ülkemizde bu ilaçlar diğer oral antidiyabetik ilaçlarla kontrol altına alınamayan ya da insülinle yeterli kontrol sağlanamayan, glisemik kontrolü sağlanamayan hastalarda ileri basamak tedavide kullanılan ilaçlardır. Bu grubun üyelerinin çoğu günde tek doz halinde kullanıma olanak sağlarken, vildagliptin iki doz şeklinde kullanılır. Hipoglisemi riski olmaması ve kilo alımına sebebiyet vermemesi avantajlı olduğu durumlardır. (65)

### **2.7.5.3. Cerrahi Tedavi**

İnsülin direncinin tedavisinde ilk basamakta olmayıp ciddi komorbid durumu olan hastalarda düşünülebilir. Sosyal medya, haberler gibi birçok alanda görülmesiyle popülerliği son zamanlarda artmıştır. Yaşam tarzı değişikliği, uygun beslenme, düzenli egzersiz ve ilaç tedavisine rağmen insülin direnci ve obezitenin devam ettiği duygu durumu stabil, cerrahi sonrası yeni diyet programına uyum sağlayabilecek hastalarda; komorbid (Hipertansiyon, diyabet, ailevi ve ciddi hiperlipidemi ve uyku apne sendromu gibi) durumlardan en az birinin olduğu ve  $VKİ \geq 35$   $kg/m^2$  ise ayrıca komorbid durumu olmayıp  $VKİ \geq 40$   $kg/m^2$  olan hastalarda tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. (66)

### **2.8. Diyabette Glisemik Kontrol Hedefleri**

Hemoglobin, eritrositlerin 120 günlük ömrü süresince enzimatik olmayan yollarla glikolizasyona uğrar. (67) Avrupa Diyabet Araştırmaları Birliği, Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbi Federasyonu ve Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun birlikteliğiyle oluşan kurulda, HbA1c ölçümünün 48mmol/mol ya da %6,5 değerini standart olarak belirlemişlerdir. (7) Diyabet Kontrol ve Komplikasyonlar Deneyinin (DCCT) yapmış olduğu çalışmaların sonuçlarına göre HbA1c seviyelerindeki her %1 artış ortalama olarak serum glukoz seviyesinde 35 mg/dL artışa sebebiyet vermektedir. (68)

Yetişkinlerde hemoglobin yapısında %97 HbA, yaklaşık %2,5 civarında HbA2 ve %0.5 civarında da HbF bulunur. HbA1 ise HbA'nın amino kısmına glukoz eklenmesiyle meydana gelir ve HbA1a, HbA1b ve HbA1c'nin toplamıyla meydana gelir. HbA1a ve HbA1b fosforile edilmiş şekerlerin HbA0'a bağlanmasıyla oluşan düşük miktarda bulunan moleküllerdir. HbA1c ise kan dolaşımında yer alan glikolize hemoglobinin yaklaşık %80'ini meydana getirmektedir. Yapılan çalışmalarda glisemik kontrolü olan hastalarda HbA1c düzeylerinin yarısının bakılan tahlillerden önceki son ayı , %25'i de tetkikten önceki ikinci ayı kapsadığı, kalan %25'lik kısmın ise tetkik istenmeden önceki 2-4 ayı kapsadığını belirten makaleler yayımlanmıştır. Bunun sebebi de eritrositlerin yaşam döngüsünden dolayı birinin yıkılırken diğerinin yapılmasından dolayıdır. (69) HbA1c düzeyleri yükseldikçe açlık hiperglisemisinin de düzeyi artmaktadır. Buna bağlı olarak normale yakın HbA1c seviyelerinde ise glisemik kontrol daha iyidir. (14) HbA1c seviyeleri ile tip 2 diyabetli bireylerde görülen komplikasyonlar arasında bir korelasyon vardır. HbA1c seviyelerindeki her %1'lik düşüşte diyabete bağımlı mortalite oranlarında %21, MI için %14 ve mikrovasküler komplikasyonlarda %37 azalma görülmektedir. (70)

HbA1c seviyelerinin yanlış düşük ve ya yüksek çıktığı durumlar aşağıda belirtilmiştir:

HbA1c'yi artıran sebepler;

- Böbrek yetmezliği
- Demir eksikliği
- Hiperbilirubinemi
- Uzun süreli alkol tüketimi
- Metabolik asidoz
- Opiat tüketimi
- Hipertrigliseridemi

HbA1c'yi azaltan sebepler:

- Eritrositlerin yaşam siklusunda azalmaya sebebiyet veren durumlar (kan transfüzyonu, eritropoetin kullanımı, hemolitik anemi, kan kaybı sonrası )

- Hemoglobinopatiler (HbS, HbF, HbC ...)
- C vitamini ve E vitamini kullanımı

Glikolize hemoglobin yaklaşık olarak 3 aylık glisemik profil hakkında bilgi vermektedir. Bu sebeple tip 2 diyabetli hastalarda 3 ayda bir ölçümü yapılması önerilmektedir. (7)

Klinikte glisemik kontrol takibinde; HbA1c ölçümleri, sürekli glikoz ölçümü ve plazma glukoz seviyesinin ölçümü kullanılır. Glisemik kontrolün iyi mi kötü mü olduğunu takip etmede pratikte daha çok HbA1c seviyeleri ölçümü kullanılır. Sürekli glukoz ölçümü tekniği ise özellikle tip 1 diyabetli hastalarla bazı tip 2 diyabetlilerin tedavideki etkinliğin gösterilmesinde kullanılabilir. Glisemik kontrolün sıkı bir şekilde takip edildiği durumlarda normal glisemik kontrole oranla diyabet komplikasyonlarıyla bağlantısını kıyaslayan birçok araştırma yapılmıştır. Tanı almış tip 2 diyabetli hastalarda sıkı glisemik kontrolün (HbA1c < %6,5), hem makrovasküler hem de mikrovasküler komplikasyonların riskini azalttığı gösterilmiştir. (71,72)

ADA'nın tavsiyelerine göre uyumlu hastaların ve glisemik kontrolü iyi olan hastaların yılda en az 2 sefer glisemik kontrolünün yapılmasını tavsiye ederken, glisemik kontrolü kötü ve uyumsuz hastaların glisemik kontrolünün en az yılda 4 sefer yapılmasını tavsiye etmektedir. (73)

Hastalarda glisemik hedefler kişiselleştirilmelidir. Mortalite beklenen, uzun zamandır tanılı ve takipte olan, ciddi makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları olan, komorbid hastalıkları olanlarda, kontrolleri uzun zamandır kötü olan hastalarda glisemik kontrol seviyeleri daha ensek hesaplanarak HbA1c düzeyini %8,5 düzeylerine kadar normal kabul edilebilir. Aşağıdaki tabloda glisemik hedefler belirtilmiştir.

**Tablo 3:** Diyabetik hastalarda glisemik Kontrol Hedefleri

	<b>Hedef</b>	<b>Gebelikte İnsülin Kullanmayan</b>	<b>Gebelikte İnsülin Kullanan</b>
<b>HbA1c</b>	$\leq$ %7 (53 mmol/mol)	<%6-6,5 (42-48 mmol/mol)	<%6-6,5 (42-48 mmol/mol)
<b>APG ve öğünden önce bakılan PG</b>	80-130 mg/dL	<95 mg/dL	70-95 mg/dL
<b>1. saat PPG</b>	-	<140 mg/dL	110-140 mg/dL
<b>2. saat PPG</b>	<160 mg/dL	<120 mg/dL	100-120 mg/dL

Kaynak: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Ankara, 2024.

Literatürde yer alan birçok araştırmada tip 2 diyabetli hastaların yüksek bir oranda glisemik kontrolün kötü olduğu gösterilmiştir. (74,75) Yapılan birçok araştırmada; gençlerde (76), öz bakımı düşük hastalarda (77,78), diyabet hastalığı hakkında bilgi ve birikimi az olan hastalarda (79,80), diyabet hakkındaki öz yeterliliği zayıf olanlar (81,82), uzun zamandır tanısı olanlar (83,84), düşük eğitim seviyesi (83), yaşam biçimi değişimine ve farmakoterapiye uyumun azlığı (76,85) gibi birden çok etkenin kötü glisemik kontrolle bağlantılı olduğu gösterilmiştir.

## 2.9. Trigliserid/Glukoz İndeksi

Trigliserid glukoz (TyG) indeksi, son dönemlerde insülin direncinin (IR) biyolojik bir belirteci olarak kullanılmaya başlanılmıştır. IR'li bireylerin dislipidemi, hipertansiyon ve hiperglisemi gibi metabolik bozukluklara yatkınlıkları olduğu bilinmektedir ve bu hastaların hepsi hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonların gelişimi açısından risk altındadırlar. Bu sebeple IR, sadece diyabetli hastalarda değil sağlam popülasyonda da araştırılması gereken bir tablodur ve bu yüzden risk faktörlerini öngörebilmek için uygun ve güvenilir tarama testlerinin geliştirilmesi önemlidir. (86)

TyG indeks açlık plazma glukozu ile trigliserid seviyeleri ile hesaplanan 2008 senesinde ortaya çıkmış IR'de kullanılan bir HOMA-IR'ye göre insülin direncini saptamada daha iyi bir teknik olduğu gösterilmiştir. TyG indeks, insülin direncini belirlemede başarılı bir testtir ve tip 2 diyabetle arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır. TyG indeks rutin tetkiklerde bakılan APG ve trigliserid ile bakıldığı için, insülin seviyesine gerek duyulmadığı için, basit ve düşük maliyetli bir test olduğu için ön plana çıkmaktadır. Yapılan bir çok çalışmada TyG indeksin artışı; metabolik sendrom, KVH gelişimi, SVO gelişimi, ateroskleroz, hipertansiyon, kalp yetmezliği gibi hastalıklarla ilişkili olduğunu gösteren makaleler yayımlanmıştır. (53)

TyG indeksin hesaplanmasında iki yol izlenmektedir. Birinci şekli olan formül  $\ln[\text{açlık trigliseridi (mg/dl)} \times \text{açlık glukozu (mg/dl)/2}]$  olarak Simental-Mendia et al. tarafından açıklanmıştır. Diğer kullanılan model ise Guerrero-Romeo formülü değiştirilerek  $\ln[\text{açlık trigliseridi (mg/dl)} \times \text{açlık glukozu (mg/dl)}]/2$  kullanmışlardır ve bu hesaplama yöntemi ilk formüle oranla daha fazla tercih edilmektedir. (87)

TyG indeksinin tip 2 diyabet gelişimini öngörmeye başarılı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Artmış APG, kronik hastalık gelişimi ve insülin direnci ile ilişkili metabolik komponentler arasındadır. Artmış trigliserid seviyesi, kas içerisinde lipit birikimine bağlı olarak GLUT-4 translokasyonu inhibisyonuna sebep olur ve kas hücrelerinin glukoz reuptakenin azalmasına sebebiyet vererek insülin direnci bağlantılıdır. (88)

Ülkemizde yapılan bir araştırmada tip 2 diyabetli hastaların TyG indeks ile HbA1c seviyeleri kıyaslandığında, TyG indeks skoru arttıkça hastaların glisemik kontrolün belirteci olan HbA1c seviyelerinin arttığı görölmüştür. (89)

T2DM'nin en spesifik özelliği olarak bilinen IR tablosu kardiyovasküler hastalık görölme riskini de artırmaktadır. IR, sadece diyabetik popölasyonda değil diyabetik olmayan popölasyonda da KVH gelişimi için risk oluşturur. Bu sebeple insülin direncinin taranması ve varsa saptanması büyük önem arz etmektedir. İnsülin direncinin tespitinde birçok test kullanılmaktadır. HECT testi insülin direncini tespit etmede doğru sonuçlar verir. (90) Bu testin gerek zaman gerektirdiği ve pahalı olması sebebiyle klinikte uygulanması sınırlıdır. (91) Yapılan bir çalışmada TyG indeks, hiperinsülinemik öglisemik teste göre kıyaslandığında %96.5 sensitivite ve %85 spesifiteye sahip bulunmuştur. (92) HOMO-IR ölçümüne kıyasla TyG indeks daha anlamlı çıkmıştır. (93)

HOMA-IR ve QUICKI gibi diğer insülin direnci testleri de klinik uygulamada çeşitli sınırlamaları olan açlık plazma insülinine dayanmaktadır. Plazma insülin seviyesi süreye göre değişmekte ve açlıktan etkilenmektedir. Aynı zamanda hemolize bağlı etkileşimler yaygındır ve uzun süreli diyabeti olan, insülin salgısı bozulmuş hastalarda iyi bir gösterge değildir. (94)

2021 senesinde yapılan bir çok katılımcılı (5,731,294) metanalizde TyG indeksinin düşük olduğu ve yüksek olduğu gruplar kıyaslandığında; indeks skoru yüksek olan grupta demografik özelliklerden bağımsız olarak ASKVH, KAH ve SVO gelişme riski artmış bulunmuştur. (95)

Zhao ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada Tyg indeks, kronik böbrek hastalığı ve mikroalbüminüri ile ilişkili bulunmuştur. (96) Tip 2 diyabetli 1432 hasta ile yapılan bir araştırmada TyG indeks artışıının; GFR'de düşüş ve mikroalbüminüri ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. (97)

Tutunchi ve arkadaşları ile beraber yapılan bir araştırmada TyG indeks ile karaciğer fibrozisi arasında ilişki varlığını saptamak için yapılan bir çalışmada,non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) tanısı bulunan hastalarda fibrozise gidişi tespit etmek için NAFLD fibrozis skoru ve FIB-4 indeksi kullanılmış, yüksek TyG indeksinin karaciğer fibrozisine gidişle bağlantılı olduğu görölmüştür. (98)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. Araştırmanın Biçimi, Zamanı ve Yeri

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği ve İç Hastalıkları Polikliniğine başvuruda bulunmuş 01.12.2021-01.12.2023 tarihleri arasında iyi yıllık süreçte başvuruda bulunmuş tip 2 diyabet tanısı konulmuş, 18-65 yaşlar dahil, hastanede verileri kayıtlı, uygun çalışma onamı alınmış hastaların dahil edildiği retrospektif, kesitsel bir çalışmadır. Hastaların verilerine etik kurul kararı sonrası 05.06.2024 – 01.08.2024 tarihleri arasında hastane sistemimizdeki kayıtlı verilerden elde edilmiştir.

#### 3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklem Seçimi

Çalışmaya İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği poliklinikleri ile İç Hastalıkları polikliniklerine 01.12.2021-01.12.2023 tarihleri arasında başvuruda bulunmuş Tip 2 diyabet hastalığı tanısı almış 18-65 yaş arası hastalar alınacaktır. Bu çalışmada hastaların hastane sistemindeki tetkik sonuçları ve E-nabız verilerinden faydalanılacaktır. Hastaların hemogram, biyokimya tetkik sonuçları(HbA1c ölçümü, hemogram, üre, kreatinin, ALT, AST, trigliserid, HDL, LDL, total kolesterol), hastanın boyu ve kilosu, beden kitle indeksleri ve trigliserid/glukoz indeksi değerleri incelenecektir. Literatürde birçok çalışmada trigliserid glukoz indeksinin tip 2 diyabetli hastalarda insülin direncinin tespitinde ve glisemik kontrol ile ilişkisi incelenmiş olup anlamlı bulunmuştur. (89) Örneklem büyüklüğü literatür incelenerek çalışma öncesinde hesaplandı. Altun ve ark. (“Altun Ö, Kalyon S. The Role of Triglyceride-HDL Ratio and Triglyceride-glucose Index in Estimating Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus”) çalışması referans alındı. (99) Biz de bu çalışmamızda benzer karşılaştırmalar yapacak olup %95 güç 0.05 anlamlı çıkabilmesi için, Gpower’da hesaplanmış olup her iki grupta en az 74 hasta olmak üzere 148 hastanın dahil edilmesi planlandı. Olası hatalar göz önünde

bulundurularak hasta sayımızı hesaplanan hasta sayısının %11,4 fazlası olan 167 hasta dahil edildi.

### **3.3. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri**

#### **Dahil Edilme Kriterleri**

- 1.) 01.12.2021-01.12.2023 tarihleri arasında hastanemize başvurmuş olmak
- 2.) Tip 2 diyabet tanısı almış hastalar
- 3.) 18-65 yaş aralığında olmak

#### **Dışlama Kriterleri**

- 1.) Ailesel hipertrigliseridemi öyküsü olanlar
- 2.) İnsülin kullanan hastalar
- 3.) Hastanede yatış öyküsü olan hastalar
- 4.) Trigliserid değeri 1000 mg/dL üstünde olan hastalar

### **3.4. Araştırma Verilerinin Toplanması**

İstanbul ve Eğitim Araştırma Hastanesi Labaratuvarlarında yapılmış kan sonuçları veri olarak değerlendirilmeye alındı. Bu parametreler gece açlığından sonra alınan tetkiklerden; HbA1c seviyeleri, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, HDL, LDL, trigliserid, total kolesterol, ALT, AST, hemogloblin değerleri ile Trigliserid Glukoz İndeks skoru kaydedilmiştir. TyG indeks skoru;  $\text{Trigliserid} \times \text{glukoz} / 2$  metodu kullanılarak hesaplandı ve kaydedildi. Hastaların boy, kilo, VKİ, bel çevresi ölçümleri hastane veri sistemindeki kayıtlardan elde edildi.

### **3.5. Araştırma Verilerinin Analizi**

İstatistiksel analizler SPSS 27.0 programı ile yapılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov, Shapiro-Wilk testi ile ölçüldü. Verilerin tanımlayıcı niteliklerinde; ortalama, standart sapma, medyan frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Dağılımı normal olan nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem T test kullanıldı. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Etki düzey ve cut off değerleri ROC eğrisi ile araştırıldı. Etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırıldı. P-değerinin 0.05'in altında olduğu değerler istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuş olup sonuçlar ona göre değerlendirildi.

### **3.6. Etik Onay**

Çalışmamız, 01.12.2021-01.12.2023 tarihleri arasında, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği ve İç Hastalıkları polikliniklerinde yapıldı. Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Komisyonu'nun 03.06.2024 tarihli ve 2024-03-08 karar nolu etik kurul onayı ile çalışmamıza başlanmış olup, dahil etme kriterlerini sağlayan hastaların verilerine geçmişe dönük olarak bakıldı. Çalışmamız Helsinki bildirisine uygun olarak yapıldı.

## 4.BULGULAR

Yapmış olduğumuz bu tez çalışmasında, tip 2 diyabet tanısı olan 167 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalar glisemik kontrolü iyi ve kötü olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. HbA1c değerleri  $\geq 7\%$  olan grubun glisemik kontrolü kötü olarak; HbA1c değeri  $< 7\%$  olan grup ise glisemik kontrolü iyi olan grup olarak ayrıldı. İyi glisemik kontrol grubunda toplam 85 hasta kötü glisemik kontrol grubunda 82 hasta incelenmiştir. Bu hastaların; boy, kilo VKİ, bel çevresi ölçümleri, HbA1c seviyeleri, APG, üre, kreatinin, HDL, LDL, trigliserid, total kolesterol, ALT, AST, Hemoglobin değerleri ile TyG indeksleri arasındaki ilişkisi değerlendirilmiştir.

**Tablo 4: Bireylerin sosyodemografik ve biyokimyasal özellikleri**

	Min. - Maks.	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş	27 65	55	53,6 ± 7,8
Cinsiyet	Kadın		76 45,50%
	Erkek		91 54,50%
Boy (m)	1,2 1,88	1,64	1,64 ± 0,11
Kilo (kg)	51 133	83	84,7 ± 15,9
VKİ kg/m <sup>2</sup>	20,4 57,6	31,2	31,6 ± 5,7
Bel Çevresi (cm)	67 140	103	103,2 ± 11,5
HbA1c	5,9 11,9	6,9	7,4 ± 1,4
APG (mg/dL)	82 306	140	154,8 ± 44,3
Üre (mg/dL)	12,6 70	29	30,2 ± 8
Kreatinin (mg/dL)	0,4 1,5	0,8	0,81 ± 0,2
HDL (mg/dL)	25 103	45	47,4 ± 13,4
LDL (mg/dL)	25 213	110	108,7 ± 34,1
Trigliserit (mg/dL)	44 700	159	189,7 ± 119,8
Total Kolesterol (mg/dL)	74 296	195	192,4 ± 42,5
ALT (mg/dL)	8 87	22	26,1 ± 15
AST (mg/dL)	9 101	19	22,8 ± 12,9
Hemoglobin (mg/dL)	8,8 17	14,1	14,1 ± 1,9
TyG İndeks	4,3 6,1	5	5 ± 0,3
TyG İndeks	≤ 5		85 50,90%
	> 5		82 49,10%
Glisemik İndeks	İyi		85 50,90%
	Kötü		82 49,10%

Çalışmamıza dahil edilen hastaların sosyodemografik ve biyokimyasal parametreleri değerlendirilmiştir. Hastaların %54,5'i erkek (n=91), %45,5'i kadın (n=76) olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmamıza katılan hastaların yaşları 27 ila 65 arasında değişmektedir. Katılımcıların boy ortalaması 1,64±0,11, kilo ortalaması 84,7±15,9, VKİ değerlerinin ortalaması 31,6±5,7, bel çevresi ölçümlerinin ortalaması 103,2±11,5, HbA1c ortalaması 7,4±1,4, APG ortalaması 154,8±44,3, üre ortalaması 30,2±8,0, kreatinin ortalaması 0,81±0,2, HDL ortalaması 47,4±13,4, LDL ortalaması 108,7±34,1, trigliserid ortalaması 189,7±119,8, total kolesterol ortalaması 192,4±42,5, ALT ortalaması 26,1±15,0, AST ortalaması 22,8±12,9, hemoglobin ortalaması 14,1±1,9, TyG indeksin ortalaması 5,0±0,3 olarak hesaplanmıştır. (Tablo 1)

**Tablo 5: Glisemik Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması**

	İyi Glisemik İndeks (n=85)		Kötü Glisemik İndeks (n=82)		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş	54.4 ± 8.1	57.0	52.8 ± 7.5	54.5	0.103 <sup>m</sup>
Cinsiyet	Kadın	42 49.4%	34 41.5%	0.302 <sup>X<sup>2</sup></sup>	
	Erkek	43 50.6%	48 58.5%		
Boy (m)	1.6 ± 0.1	1.6	1.6 ± 0.1	1.7	0.387 <sup>m</sup>
Kilo (kg)	85.6 ± 15.3	84.0	83.8 ± 16.6	81.0	0.299 <sup>m</sup>
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	32.2 ± 5.2	31.9	31.1 ± 6.1	29.0	0.080 <sup>m</sup>
Bel Çevresi (cm)	103.4 ± 11.5	104.0	103.0 ± 11.6	102.5	0.762 <sup>m</sup>
<sup>m</sup> Mann-Whitney u test / <sup>X<sup>2</sup></sup> Ki-kare test					

Glisemik kontrolü iyi olan ve glisemik kontrolü kötü olan gruplar sosyodemografik özellikleri kıyaslanmıştır. İki grup arasında cinsiyet, yaş, boy, kilo, VKİ ve bel çevresi arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (p>0,05). (Tablo 2)

**Tablo 6: Glisemik Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması**

	İyi Glisemik İndeks (n=85)			Kötü Glisemik İndeks (n=82)			p
	Ort.±ss/n-%	Medyan		Ort.±ss/n-%	Medyan		
HbA1c	6.5 ± 0.3	6.5		8.4 ± 1.3	8.0		<b>0.000</b> <sup>m</sup>
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	129.7 ± 16.3	130.0		180.8 ± 48.9	172.0		<b>0.000</b> <sup>m</sup>
Üre (mg/dL)	29.7 ± 8.7	28.0		30.6 ± 7.2	30.2		0.152 <sup>m</sup>
Kreatinin (mg/dL)	0.79 ± 0.20	0.80		0.82 ± 0.20	0.80		0.312 <sup>m</sup>
HDL (mg/dL)	50.3 ± 14.8	47.0		44.4 ± 11.1	42.5		<b>0.016</b> <sup>m</sup>
LDL (mg/dL)	108.4 ± 31.6	110.0		109.0 ± 36.7	109.5		0.910 <sup>t</sup>
Trigliserit (mg/dL)	170.7 ± 105.5	141.0		209.4 ± 130.7	170.5		<b>0.038</b> <sup>m</sup>
Total Kolesterol (mg/dL)	192.3 ± 42.8	195.0		192.5 ± 42.5	195.0		0.981 <sup>t</sup>
ALT (mg/dL)	24.8 ± 14.2	20.0		27.4 ± 15.8	24.0		0.174 <sup>m</sup>
AST (mg/dL)	22.1 ± 12.2	19.0		23.4 ± 13.7	19.5		0.815 <sup>m</sup>
Hemoglobin (mg/dL)	13.9 ± 2.1	14.0		14.4 ± 1.6	14.6		<b>0.040</b> <sup>m</sup>
TyG İndeks	4.9 ± 0.3	4.9		5.2 ± 0.3	5.1		<b>0.000</b> <sup>t</sup>
TyG İndeks	≤ 5	58	68.2%	27	32.9%		<b>0.000</b> <sup>X<sup>2</sup></sup>
	> 5	27	31.8%	55	67.1%		
<sup>t</sup> Bağımsız örneklem t test / <sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>X<sup>2</sup></sup> Ki-kare test							

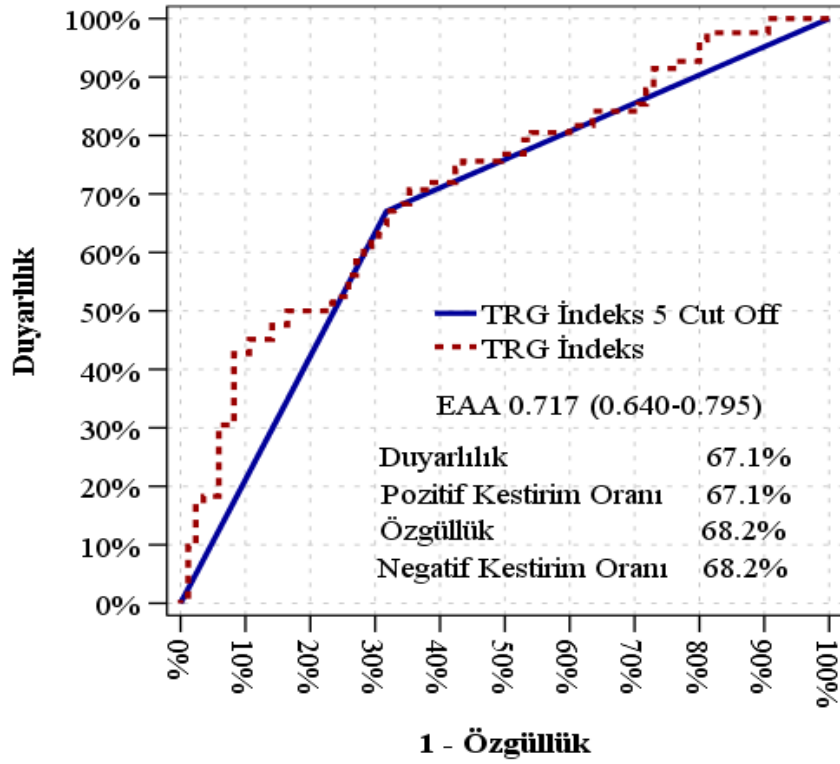
Glisemik kontrolü iyi olan grup ve glisemik kontrolü kötü olan grup biyokimyasal parametreler açısından kıyaslanmıştır. Glisemik kontrolü kötü olan gruptaki hastaların; HbA1c, açlık kan şekeri, hemoglobin ve trigliserid düzeyleri glisemik kontrolü iyi olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. (p<0,05)

Glisemik kontrolü kötü olan grupta, HDL düzeyi glisemik kontrolü iyi olan gruba kıyasla anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. (p<0,05)

Glisemik kontrol grupları kıyaslandığında; üre, kreatinin, LDL, total kolesterol, ALT ve AST değerleri arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. ( $p>0,05$ )

Glisemik kontrolü kötü olan grupta, glisemik kontrolü iyi olan gruba kıyasla TyG indeksi anlamlı bir şekilde daha yüksek saptanmıştır. ( $p<0,05$ ) (Tablo 3)

**Şekil 1: Tip 2 diyabet hastalığı üzerinden TyG indeksine ait ROC eğrisi**



**Tablo 7: Glisemik kontrol gruplarını kıyaslamada öngörülen TyG indeksine ait ROC analizi**

	Eğri Altı Alan	% 95 Güven Aralığı		p
TyG İndeks	0.717	0.640	- 0.795	<b>0.000</b>
TyG İndeks 5 Cut off	0.677	0.594	- 0.759	<b>0.000</b>
	İyi Glisemik İndeks	Kötü Glisemik İndeks		%
TyG İndeks	≤ 5	58	27	Duyarlılık 67.1%
	> 5	27	55	Pozitif Kestirim Oranı 67.1%
			Özgüllük	68.2%
			Negatif Kestirim Oranı	68.2%

Retrospektif, kesitsel tez çalışmamızda çizilen ROC eğrisi, tip 2 diyabet tanılı hastalar üzerinden TyG indeksinden faydalanılarak elde edilmiştir. (Şekil 1)

Glisemik kontrol grupları kıyaslandığında, Tyg indeksin anlamlı [Eğri altı alan 0.717 (0.640-0.795)] etkinliği gözlenmiştir. Glisemik indeks iyi ve kötü olan hastaların ayırımında TyG indeks 5 cut off değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.677 (0.594-0.759)] etkinliği gözlenmiştir.

TyG indeks 5 cut off değerinde glisemik indeks iyi ve kötü olan hastaları ayırmada duyarlılık %67.1 ve özgüllük % 68.2 idi. (Tablo 4)

**Tablo 8: TyG indeksine göre bireylerin sosyodemografik özelliklerinin kıyaslanması**

	TyG İndeks ≤ 5 (n=85)			TyG İndeks > 5 (n=82)			P
	Ort.±ss/n-%	Medyan		Ort.±ss/n-%	Medyan		
Yaş	54.1 ± 8.1	56.0		53.1 ± 7.6	55.0		0.304 <sup>m</sup>
Cinsiyet	Kadın	44	51.8%	32	39.0%		0.098 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	Erkek	41	48.2%	50	61.0%		
Boy (m)	1.63 ± 0.11	1.62		1.65 ± 0.10	1.67		<b>0.047</b> <sup>m</sup>
Kilo (kg)	83.2 ± 17.5	80.0		86.2 ± 14.0	84.0		0.073 <sup>m</sup>
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	31.5 ± 5.7	31.2		31.8 ± 5.7	31.2		0.572 <sup>m</sup>
Bel Çevresi (cm)	102.1 ± 12.7	101.0		104.4 ± 10.1	105.0		0.079 <sup>m</sup>
<sup>t</sup> <sup>m</sup> Mann-Whitney u test / <sup>X<sup>2</sup></sup> Ki-kare test							

TyG indeks skoru yüksek (>5) ve düşük (≤5) olan gruplardaki hastalar sosyodemografik özelliklerine göre kıyaslanmışlardır. Tyg indeks değeri yüksek olan hastaların, Tyg indeks skoru düşük olanlara göre; hastaların yaşı, cinsiyet dağılımı, kilo, VKİ değerleri ve bel çevresi anlamlı bir farklılık göstermemiştir. (p>0,05)

TyG indeks skoru yüksek olan grupta, hastaların boyu Tyg indeks skoru düşük olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. (p<0,05) (Tablo 5)

**Tablo 9: TyG indeksine göre bireylerin biyokimyasal parametrelerinin kıyaslanması**

	TyG İndeks ≤ 5 (n=85)		TyG İndeks > 5 (n=82)		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
HbA1c	6.9 ± 0.9	6.7	7.9 ± 1.5	7.5	<b>0.000</b> <sup>m</sup>
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	136.9 ± 28.1	130.0	173.4 ± 50.1	165.0	<b>0.000</b> <sup>m</sup>
Üre (mg/dL)	29.1 ± 7.9	29.0	31.3 ± 8.0	30.2	<b>0.047</b> <sup>m</sup>
Kreatinin (mg/dL)	0.76 ± 0.16	0.75	0.86 ± 0.22	0.82	<b>0.001</b> <sup>m</sup>
HDL (mg/dL)	52.2 ± 13.9	50.0	42.5 ± 10.9	40.0	<b>0.000</b> <sup>m</sup>
LDL (mg/dL)	106.2 ± 37.1	101.0	111.3 ± 30.7	110.5	0.335 <sup>t</sup>
Trigliserit (mg/dL)	114.5 ± 36.5	110.0	267.7 ± 126.2	235.0	<b>0.000</b> <sup>m</sup>
Total Kolesterol (mg/dL)	181.2 ± 44.4	185.0	203.9 ± 37.4	205.5	<b>0.000</b> <sup>t</sup>
ALT (mg/dL)	21.5 ± 11.6	18.0	30.8 ± 16.7	27.0	<b>0.000</b> <sup>m</sup>
AST (mg/dL)	20.4 ± 9.0	19.0	25.3 ± 15.7	21.0	<b>0.032</b> <sup>m</sup>
Hemoglobin (mg/dL)	14.0 ± 2.1	14.0	14.3 ± 1.6	14.6	0.074 <sup>m</sup>
Glisemik İyİ İndeks	58	68.2%	27	32.9%	<b>0.000</b> <sup>X<sup>2</sup></sup>
Kötü	27	31.8%	55	67.1%	
<sup>t</sup> Bağımsız örneklem t test / <sup>m</sup> Mann-Whitney u test / <sup>X<sup>2</sup></sup> Ki-kare test					

TyG indeks skoru yüksek (>5) ve düşük (≤5) olan gruplardaki hastalar biyokimyasal parametrelerine göre kıyaslanmışlardır. TyG indeks skoru yüksek olan hastaların; HbA1c, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, trigliserid, total kolesterol, ALT, AST değerleri ve glisemik kontro

lü kötü olanların oranı TyG indeks skoru düşük olanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. (p<0,05)

TyG indeks skoru yüksek olan grupta HDL kolesterol değeri, TyG indeksi düşük olan gruba kıyasla anlamlı bir şekilde düşük saptandı. (p<0,05)

TyG indeksi skoru yüksek olan grupta LDL, hemoglobin değerleri, TyG indeksi düşük olan gruba kıyaslandığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ( $p>0,05$ ) (Tablo 6)

**Tablo 10: Glisemik Kontrol Gruplarının Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Modelle İncelenmesi**

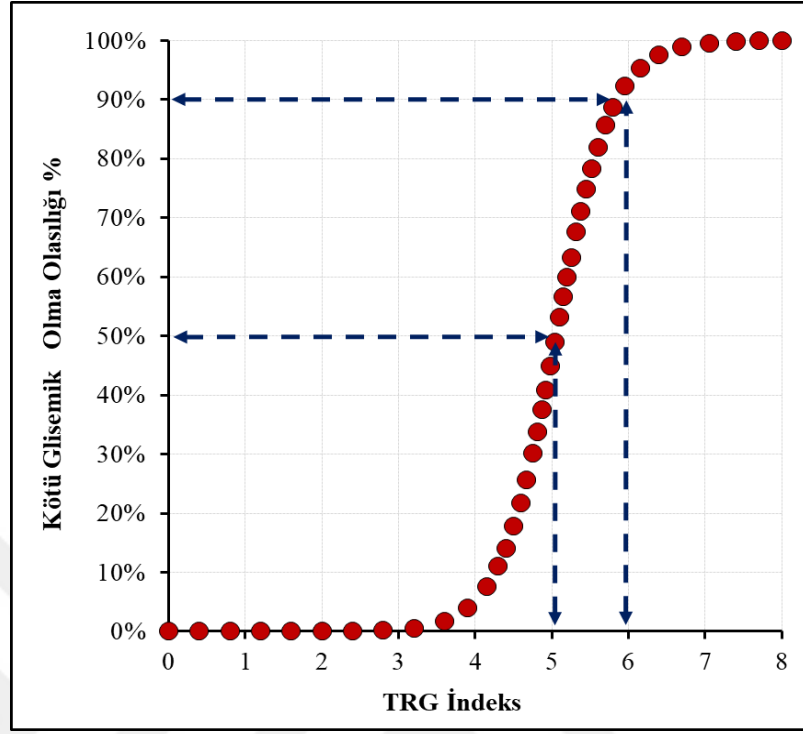
	Tek Değişkenli Model				Çok Değişkenli Model					
	OR	%95 GA		p	OR	%95 GA		p		
TyG İndeks	15.884	4.900	-	51.489	<b>0.000</b>	>100	>100	-	>100	<b>0.000</b>
APG (mg/dL)	1.061	1.040	-	1.082	<b>0.000</b>					
HDL (mg/dL)	0.965	0.940	-	0.990	<b>0.006</b>					
Trigliserit (mg/dL)	1.003	1.000	-	1.006	<b>0.043</b>	0.981	0.973	-	0.989	<b>0.000</b>
Hemoglobin (mg/dL)	1.144	0.966	-	1.356	0.119					

Tek değişkenli modelde glisemik kontrol grupları kıyaslandığında; TyG indeksinin, açlık kan şekerinin, HDL'nin ve trigliserid değerinin anlamlı etkinliği gözlemlenmiştir. ( $p<0,05$ )

Tek değişkenli modelde glisemik kontrol grupları kıyaslandığında hemoglobin değerinin anlamlı bir etkinliği gözlenmemiştir.

Çok değişkenli modelde glisemik kontrol grupları kıyaslandığında; TyG indeksinin ve trigliserid seviyesinin anlamlı-bağımsız etkinliği gözlenmiştir. (Tablo 7)

Şekil 2: TyG indeks ve Glisemik Kontrolün Korelasyon Grafiği



## 5. TARTIŞMA

Tip 2 diyabetin görülme oranı her geçen gün artmaktadır. Milyonlarca insan bu durumdan etkilenmektedir. Özellikle gelişmemiş ve gelişmekte olan toplumlar morbidite ve mortalitenin en önemli etkenlerindedir. (100) Küresel çapta insülin direnci ve insülin direnciyle bağlantılı kronik hastalıkların görülme sıklığında da artış meydana gelmektedir. (101) Bu sebepten insülin direncini ne kadar erken tespit edilirse o kadar iyi sonuçlar alınabilir. IR tespitinde altın standart test olan; hiperinsülinemik öglisemik klemp testinin gerek ekonomik yükünün olması gerek yapılmasındaki teknik zorluklar, deneyimli ekip gerekmesi, HOMA-IR tetkiki için insülin ölçümünün gerekliliği bu yüzden insülin ölçülemeyen laboratuvarlardaki sorunu çözmek için insülin direncini tespit etmede hem düşük maliyetli olabilecek hem basit ve kolay uygulanabilir olabilecek farklı metotlar geliştirilmeye çalışılmıştır. (102) Bu metotların yanında IR'ı değerlendirebilmek için başka metotlar da geliştirilmiştir. Örneğin; TG/HDL oranı, LDL/HDL oranı, visseral adipozite indeksi (VAİ), apolipoprotein B/apolipoprotein A1 oranı, TyG indeksi ve lipit birikim indeksi (LAP) yer almaktadır. Du ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmada insülin direncini göstermede TyG indeksinin HOMA-IR ile kuvvetli bir korelasyon içerisinde olduğu gösterilmiştir. (57)

Abbasi ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada da HECT metodu kullanılarak insülin direncinin tespit edilmeye çalışıldığı bir çalışmada, TyG indeksi ve HOMA-IR'nin öngörücülüğünün kıyaslaması yapıldığında, TyG indeksi HOMA-IR'ye göre daha iyi sonuçlar vermiştir. Ayrıca metabolik sendromu tanımlamada da TyG indeksi HOMA'ya kıyasla daha iyi sonuçlar vermiştir. (103)

2010 senesinde HECT kullanılarak insülin direncini tespit etmeyi hedeflenen bir araştırmada, TyG indeksinin IR'yi tahmin etmedeki becerisi araştırılmıştır. TyG indeksinin kesim değerinin 4,68 alındığı durumda %85 spesifite ve %96,5 sensitivite ile insülin direncini göstermiştir. (92) Bir başka araştırmada TyG indeksinin kesim noktası 4,65 alındığında %45 spesifite ve %84 sensitivite ile insülin direncini göstermiştir. (104)

Bizim çalışmamızda ise TyG indeksinin, İR'yi saptamada öngürülebiyecek kesim değeri 5 olarak saptanmıştır. Bu değerin kullanılması planlandığında trigliserid/glukoz indeksinin %68,2 spesifite ve %67,1 sensitivite sağladığı gözlemlenmiştir.

2020 yılında ülkemizde yapılan bir araştırmada diyabetli hastalarda trigliserid değerleri ile HbA1c düzeyleri araştırılmış ve HbA1c düzeyleri ile trigliserid değerleri arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada HbA1c'nin yaş ve APG ile anlamlı ilişkisi gösterilmiştir. (105)

Bizim çalışmamızda da HbA1c seviyeleri ile trigliserid düzeyi arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir ancak yaş ile istatistiksel bir ilişki gösterilememiştir.

1992 senesinde yapılan bir kohort araştırmada, tip 2 diyabetli bireyleri erken tespit etmede VKİ ve yaşın arttığında TyG indeks değeri de artmaktadır. Bu çalışmada ayrıca erkeklerde TyG indeksi daha yüksek saptanmıştır. (106)

Bizim çalışmamızda ise ileri yaş, VKİ değeri yüksek ve bel çevresi fazla olan hastalarla TyG indeksi arasında bir ilişki saptanamamıştır. Ayrıca hastaların cinsiyetleri arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır.

2022 yılında Altun ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada T2DM'li hastaları HbA1c seviyelerine göre karşılaştırmışlardır. Bu karşılaştırmada TyG indeksi ile HbA1c değeri karşılaştırılmış ve ilişkili bulunmuştur. HbA1c seviyelerinin ölçülemediği yerlerde TyG indeksinin belli bir kesim noktasında glisemik kontrolü göstermede güvenilir bir parameter olarak kullanılabilceğini göstermişlerdir. (99)

Bizim çalışmamızda da T2DM'li hastaları glisemik kontrollerine göre gruplara ayırdığımızda TyG indeksinin 5 kesim noktasında glisemik kontrol gruplarını karşılaştırmada anlamlı bir ilişki gösterilmiştir.

TyG indeksinin popülerliği her geçen gün artmakta kolay hesaplanabilirliği, kullanışlı olması ve ulaşılabilirliğinin basit olması dolayısıyla insülin direncini göstermede kullanımı artmaktadır. 2022 senesinde yapılan bir araştırmada, TyG indeksi ile karotis plakları tiroid fonksiyonlarına göre incelenmiş, TyG indeks skorunun hipertansiyon, obezite, yüksek APG, yüksek trigliserid seviyeleri ve HDL düşüklüğü gibi birçok parametre ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. (107)

Bizim çalışmamızda TyG indeksinin yüksek olduğu grupta; HbA1c, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, trigliserid ve total kolesterol seviyeleri daha yüksek bulunurken; TyG indeksi yüksek olan grupta HDL kolesterol seviyesi anlamlı olarak düşük bulundu.

2023 senesinde yapılan bir araştırmada; HbA1c seviyelerinin  $\geq 7$ 'den yüksek olan hastalarda TyG indeksinin artmış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, TyG indeksinin kötü glisemik kontrolle arasında ilişki olduğu, T2DM'nin ve komplikasyonlarının gelişmesinde ve ilerlemesinde tahmininde bağımsız bir belirteç olarak kullanılabileceğini önermişlerdir. TyG indeksinin açlık plazma glukozuna göre daha iyi prediktif yeteneğe sahip olduğu belirtilmiştir. (108)

Çalışmamızda glisemik kontrolü kötü ( $HbA1c \geq 7$ ) ve glisemik kontrolü iyi ( $HbA1c < 7$ ) olan iki grup kıyaslandığında; kötü glisemik kontrol grubunda TyG indeksinin daha yüksek çıktığı gözlemlenmiştir. Ayrıca kötü glisemik kontrol grubunda HbA1c, açlık kan şekeri, trigliserid değerleri glisemik kontrolü iyi olan gruba kıyasla daha yüksek çıkmıştır. Ayrıca TyG indeksinin kesim noktasını 5 aldığımızda; TyG indeksi yüksek olan grupta; HbA1c, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, trigliserid, total kolesterol, ALT ve AST değerleri anlamlı olarak daha yüksekti.

Babic ve arkadaşları tarafından 2019 senesinde yapılan bir araştırmada; TyG indeksi ile VKİ'nin, HbA1c ile anlamlı bir şekilde bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bu araştırmada TyG indeksinin HbA1c seviyeleri ile anlamlı bir ilişkisi olduğunu ve kötü glisemik kontrolü olanlarda anlamlı şekilde artmış olduğunu göstermişlerdir. (109)

Bizim çalışmamızda ile TyG indeksi kötü glisemik kontrolle ilişkili bulunmuşken, VKİ ile anlamlı bir ilişki kurulamamıştır

Lee ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada, tip 2 diyabetli hastalarda TyG indeksi ile bel çevresi ölçümü arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. (110)

Bizim çalışmamızda ise TyG indeksi ile bel çevresi ölçümü arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Gedikli ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada, TyG indeksinin glisemik kontrol gruplarıyla kıyaslandığında HbA1c ve APG seviyelerin TyG indeksi ile pozitif korelasyon gösterdiğini açıklamışlardır. (89)

Son çalışmalar, insülin direncinin belirlenebilmesinde TyG indeksinin kullanımının yaygın bir şekilde kullanıldığını göstermektedir. Luo ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada perkütan girişim uygulanan ST elevasyonlu MI hastalarında yüksek TyG indeksinin artmış KVH ve SVO riski ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. (97)

Zhao ve arkadaşları tarafından yürütülen araştırmada, artmış TyG indeksinin artmış mikrovasküler hasar ve arteriyel sistemde sertleşme ile ilişkili olduklarını göstermişlerdir. (96)

Da Silva ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada TyG indeksinin yüksek olduğu hasta popülasyonunda KAH prevalansının daha yüksek olduğunu göstermişler ve ateroskleroz için bir belirteç olarak TyG indeksinin kullanılabilceğini öngörmüşlerdir. (88)

İnsülin direncinin gösterilmesinde ve glisemik kontrolün takibinde birçok parametreden faydalanılmaktadır. Bazal insülin ölçümü, HOMA-IR ve HECT gibi testler insülin direncini belirlemede kullanılır. Bu testlerin birtakım zorlukları vardır. Gerek maliyetli olmaları gerek deneyimli bir ekip gerektirmesi gerek ulaşılabilirliğinin zor olması gibi sebeplerden dolayı pratikte kullanımları zahmetlidir. Bu sebeple insülin direncini göstermede yeni belirteçlere olan ilgi artmıştır. 2008 senesinde kullanılmaya başlanan TyG indeksi, insülin direncinin tespitinde ve son yıllarda yapılan araştırmalarda glisemik kontrolün takibinde de kullanılan bir belirteçtir. Yapılan araştırmalarda HOMA-IR'den daha iyi olduğunu göstren araştırmalar mevcuttur. Yapılan bazı çalışmalarda HECT kadar başarılı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Ayrıca tip 2 diyabetli hastalarda HbA1c seviyesinin artışı glisemik kontrolün kötü olmasıyla ilişkilidir. HbA1c düzeyi arttıkça insülin direnci tablosu ve insülin direnci ile ilişkili bulguların görülme sıklığı da artmaktadır. Biz de bu çalışmamızda tip 2 diyabet tanısı olan hastaların TyG indeksi ile glisemik kontrolü arasındaki ilişkiyi araştırmayı hedefledik. Bizim çalışmamızda; hastaların yaşı, cinsiyeti, VKİ ve bel çevresi ölçümleri TyG indeksi ile ilişki kurulamamışken HbA1c, açlık kan şekeri, trigliserid seviyeleri ile anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Glisemik kontrol grupları kıyaslandığında; glisemik kontrol grubu kötü olan grupta TyG indeks değerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmışken HDL kolesterol seviyelerinin

anlamalı bir şekilde düşük olduğu belirlenmiştir. Bu tablo bizlere, insülin direnci ve glisemik kontrolün takibinde bize yol göstereceğini umuyoruz.



## 6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup hastane veri tabanından elde edilen verilerle hasta taraması yapılmıştır. Hastaların boy, kilo, VKİ ve bel çevresi ölçümleri hastane veri tabanından elde edilmiş olup poliklinikteki yoğun çalışma şartlarında hekimlerimizin kaydedebildiği kadarıyla anamnez bilgilerinden faydalanabildik. Hastaların sözel beyanıyla bu veriler kaydedilmiş olabilir. Olası hatalar çalışmamızın sonuçlarını etkilemiş olabilir. Hasta popülasyonunun yaş ortalamasının yüksek olması çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir. Hastaların beslenme biçimi, egzersiz ve fiziksel aktiviteleri, sigara öyküsü, kullanmış oldukları oral antidiyabetik ilaçların çeşidi ve miktarı bilinmediği için hastaların verilerini ve çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir.

## 7. SONUÇLAR

TyG indeksinin insülin direnci ölçüm teknikleri olan HOMA-IR, bazal insülin ölçümü, HECT gibi ölçüm teknikleri ile kıyaslandığında insülin direncini göstermede anlamlı olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Ulaşılabilirliğinin rahat olması, basit olması ve daha ekonomik olmasının yanında HOMA-IR kadar insülin direncini göstermede başarılı olduğu araştırmalarda gösterilmiştir. Ayrıca TyG indeksinin glisemik kontrol grupları ile kıyaslandığında anlamlı ilişkisi bulunan çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamız sonucunda da; TyG indeksinin tip 2 diyabet hastalığı tanısı olan hastalarda glisemik kontrol gruplarını kıyasladığımızda anlamlı olduğunu bulduk.

Birinci basamak sağlık hizmetlerinde önemli bir rolü bulunan Aile Hekimliği, yaşadığımız toplumun sağlığını korumasında primer ve en önemli role sahiptir. Toplumda her geçen gün görülme sıklığı artan insülin direnci ve ilişkili hastalık grupları, birinci basamak sağlık hizmetlerinin karşılaştığı ana problemlerden biridir. TyG indeksi, glisemik kontrolde kullandığımız HbA1c değerleri, bel çevresi ölçümleri, aile hekimlerine diyabet riski taşıyanlarda, tanı almış diyabetli hastaların glisemik kontrollerinde önemli bilgiler vermektedir. Birinci basamakta kilit rol alan aile hekimleri, edinmiş oldukları bu bilgilerden faydalanarak hastaları değerlendirir lüzum halinde primer koruma için yöntemler geliştirebilir. Bu yöntemler arasında hastaların sağlıklı ve düzenli beslenmesini sağlama, düzenli fiziksel aktivite ve egzersiz önerilerinde bulunma, hastalığın ilerleyişine sebebiyet verebilecek risk faktörlerini minimize etmeyi hedeflemeli, gerekirse farmakoterapi gibi tedavi seçenekleri düşünülmelidir. Böylece, aile hekimleri risk altındaki kişilerin hastalıklardan korunmasını sağlayarak, hasta bireylerin ise komplikasyon risklerini azaltarak sağlıklı ve kaliteli bir hayat sürmelerini sağlayarak toplum sağlığına katkıda bulunurlar.

## 8. KAYNAKÇA

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. Ocak 2013;36 Suppl 1(Suppl 1):S67-74.
2. Magliano DJ, Boyko EJ, IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 10th bs. Brussels: International Diabetes Federation; 2021 [a.yer 21 Temmuz 2024]. (IDF Diabetes Atlas). Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/>
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 01 Ocak 2022;45(Suppl 1):S144-74.
4. Kerner W, Brückel J, German Diabetes Association. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc. Temmuz 2014;122(7):384-6.
5. Lakhtakia R. The History of Diabetes Mellitus. Sultan Qaboos Univ Med J. Ağustos 2013;13(3):368-70.
6. Harper ME, Ullrich A, Saunders GF. Localization of the human insulin gene to the distal end of the short arm of chromosome 11. Proc Natl Acad Sci U S A. Temmuz 1981;78(7):4458-60.
7. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2024 [internet]. 16. bs. Ankara; 2022. Erişim adresi: <https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetesmellitus2024.pdf>,
8. Akın S, Bölük C. Prevalence of comorbidities in patients with type-2 diabetes mellitus. Prim Care Diabetes. 01 Ekim 2020;14(5):431-4.
9. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, vd. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 01 Şubat 2013;28(2):169-80.
10. Diabetes [Internet]. [a.yer 22 Temmuz 2024]. Erişim adresi: <https://www.who.int/health-topics/diabetes>
11. Ramachandran A. Know the signs and symptoms of diabetes. Indian J Med Res. Kasım 2014;140(5):579-81.
12. World Health Organization, International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia : report of a

WHO/IDF consultation. 2006 [a.yer 24 Temmuz 2024]; Erişim adresi:  
<https://iris.who.int/handle/10665/43588>

13. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, vd. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc*. Aralık 2019;127(S 01):S1-7.
14. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. Ocak 2019;42(Suppl 1):S13-28.
15. Javeed N, Matveyenko AV. Circadian Etiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Physiol Bethesda Md*. 01 Mart 2018;33(2):138-50.
16. Scheen AJ. Pathophysiology of type 2 diabetes. *Acta Clin Belg*. Aralık 2003;58(6):335-41.
17. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. Temmuz 2004;88(4):787-835.
18. Wasserman DH, Kang L, Ayala JE, Fueger PT, Lee-Young RS. The physiological regulation of glucose flux into muscle in vivo. *J Exp Biol*. 15 Ocak 2011;214(2):254-62.
19. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease | *Nature Reviews Endocrinology* [Internet]. [a.yer 15 Temmuz 2024]. Erişim adresi:  
<https://www.nature.com/articles/nrendo.2017.80>
20. Freeman AM, Acevedo LA, Pennings N. Insulin Resistance. İçinde: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [a.yer 15 Temmuz 2024]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839/>
21. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab*. Şubat 2018;20(S1):5-21.
22. Corwell B, Knight B, Olivieri L, Willis GC. Current Diagnosis and Treatment of Hyperglycemic Emergencies. *Emerg Med Clin North Am*. 01 Mayıs 2014;32(2):437-52.
23. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 01 Aralık 2006;29(12):2739-48.
24. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, vd. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. Ocak 2020;21(17):6275.
25. Early onset type 2 diabetes: risk factors, clinical impact and management - Emma Wilmot, Iskandar Idris, 2014 [internet]. [a.yer 22 Temmuz 2024]. Erişim adresi:  
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2040622314548679>
26. Fung TT, Schulze M, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Dietary patterns, meat intake, and the risk of type 2 diabetes in women. *Arch Intern Med*. 08 Kasım 2004;164(20):2235-40.
27. Rahati S, Shahraki M, Arjomand G, Shahraki T. Food Pattern, Lifestyle and Diabetes Mellitus. *Int J High Risk Behav Addict*. 10 Mart 2014;3(1):e8725.

28. Prasad RB, Groop L. Genetics of Type 2 Diabetes—Pitfalls and Possibilities. *Genes*. 12 Mart 2015;6(1):87-123.
29. Staiger H, Machicao F, Fritsche A, Häring HU. Pathomechanisms of type 2 diabetes genes. *Endocr Rev*. Ekim 2009;30(6):557-85.
30. Sullivan PW, Morrato EH, Ghushchyan V, Wyatt HR, Hill JO. Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the U.S., 2000-2002. *Diabetes Care*. Temmuz 2005;28(7):1599-603.
31. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, vd. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Lond Engl*. 14 Kasım 2009;374(9702):1677-86.
32. Venables MC, Jeukendrup AE. Physical inactivity and obesity: links with insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. Eylül 2009;25 Suppl 1:S18-23.
33. Will JC, Galuska DA, Ford ES, Mokdad A, Calle EE. Cigarette smoking and diabetes mellitus: evidence of a positive association from a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol*. Haziran 2001;30(3):540-6.
34. Dabelea D, Pettitt DJ, Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Birth weight, type 2 diabetes, and insulin resistance in Pima Indian children and young adults. *Diabetes Care*. Haziran 1999;22(6):944-50.
35. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. Mart 1991;14(3):173-94.
36. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med*. 1993;44:121-31.
37. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med*. Temmuz 2003;254(1):32-44.
38. Olsen DB, Sacchetti M, Dela F, Ploug T, Saltin B. Glucose clearance is higher in arm than leg muscle in type 2 diabetes. *J Physiol*. 01 Haziran 2005;565(Pt 2):555-62.
39. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation*. 16 Temmuz 2002;106(3):286-8.
40. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes*. Mayıs 1998;47(5):699-713.
41. Hosker JP, Matthews DR, Rudenski AS, Burnett MA, Darling P, Bown EG, vd. Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and beta-cell function in man. *Diabetologia*. Temmuz 1985;28(7):401-11.
42. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting

plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. Temmuz 1985;28(7):412-9.

43. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol*. Haziran 1979;236(6):E667-677.
44. Gokcel A, Baltali M, Tarim E, Bagis T, Gumurdulu Y, Karakose H, vd. Detection of insulin resistance in Turkish adults: a hospital-based study. *Diabetes Obes Metab*. Mart 2003;5(2):126-30.
45. Masson E. EM-Consulte. [a.yer 25 Temmuz 2024]. Detection of gestational diabetes mellitus by homeostatic indices of insulin sensitivity: A preliminary study. Erişim adresi: <https://www.em-consulte.com/article/439097/detection-of-gestational-diabetes-mellitus-by-home>
46. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(1):160-4.
47. Love KM, Jahn LA, Hartline LM, Patrie JT, Barrett EJ, Liu Z. Insulin-mediated muscle microvascular perfusion and its phenotypic predictors in humans. *Sci Rep*. 01 Haziran 2021;11(1):11433.
48. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, vd. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. Ocak 2000;23(1):57-63.
49. Caro JF. Clinical review 26: Insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrinol Metab*. Ekim 1991;73(4):691-5.
50. Mlinar B, Marc J, Janez A, Pfeifer M. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. Ocak 2007;375(1-2):20-35.
51. Xiang AH, Watanabe RM, Buchanan TA. HOMA and Matsuda indices of insulin sensitivity: poor correlation with minimal model-based estimates of insulin sensitivity in longitudinal settings. *Diabetologia*. Şubat 2014;57(2):334-8.
52. Wang L, Cong HL, Zhang JX, Hu YC, Wei A, Zhang YY, vd. Triglyceride-glucose index predicts adverse cardiovascular events in patients with diabetes and acute coronary syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 13 Haziran 2020;19(1):80.
53. da Silva A, Caldas APS, Hermsdorff HHM, Bersch-Ferreira ÂC, Torreglosa CR, Weber B, vd. Triglyceride-glucose index is associated with symptomatic coronary artery disease in patients in secondary care. *Cardiovasc Diabetol*. 11 Temmuz 2019;18(1):89.
54. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet Lond Engl*. 16 Nisan 2005;365(9468):1415-28.
55. Howell KR, Powell TL. Effects of maternal obesity on placental function and fetal development. *Reprod Camb Engl*. Mart 2017;153(3):R97-108.
56. Podmore LM. Insulin Receptor Loss Impairs Mammary Tumourigenesis in Mice.

57. Zhao X, An X, Yang C, Sun W, Ji H, Lian F. The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. *Front Endocrinol.* 28 Mart 2023;14:1149239.
58. Zhang S, Ren Y, Huang Y, Wang Y, Dang H, Shan T. Effects of five carbohydrate sources on cat diet digestibility, postprandial glucose, insulin response, and gut microbiomes. *J Anim Sci.* 15 Şubat 2023;101:skad049.
59. Aroda VR, Knowler WC, Crandall JP, Perreault L, Edelstein SL, Jeffries SL, vd. Metformin for diabetes prevention: insights gained from the Diabetes Prevention Program/Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetologia.* Eylül 2017;60(9):1601-11.
60. Altunoglu EG. Insulin resistance. *Istanb Med J.* 2012;13(3):0-0.
61. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, vd. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* Ocak 2009;32(1):193-203.
62. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, vd. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* Ağustos 2006;29(8):1963-72.
63. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care.* Mart 2001;24(3):561-87.
64. Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS, Bergenstal RM, Sherwin RS, Buse JB. Incretin-Based Therapies for the Treatment of Type 2 Diabetes: Evaluation of the Risks and Benefits. *Diabetes Care.* Şubat 2010;33(2):428-33.
65. Deacon CF, Ahrén B. Physiology of Incretins in Health and Disease. *Rev Diabet Stud RDS.* 2011;8(3):293-306.
66. Insulin\_Direnci\_Calistayi.pdf [internet]. [a.yer 26 Temmuz 2024]. Erişim adresi: [https://www.turkdiab.org/admin/PICS/webfiles/Insulin\\_Direnci\\_Calistayi.pdf](https://www.turkdiab.org/admin/PICS/webfiles/Insulin_Direnci_Calistayi.pdf)
67. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, vd. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 30 Eylül 1993;329(14):977-86.
68. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, vd. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 30 Eylül 1993;329(14):977-86.
69. Radin MS. Pitfalls in hemoglobin A1c measurement: when results may be misleading. *J Gen Intern Med.* Şubat 2014;29(2):388-94.

70. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, vd. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 12 Ağustos 2000;321(7258):405-12.
71. Kirkman MS, Mahmud H, Korytkowski MT. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Mart 2018;47(1):81-96.
72. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 09 Ekim 2008;359(15):1577-89.
73. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2022 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes Publ Am Diabetes Assoc*. Ocak 2022;40(1):10-38.
74. Abebe SM, Berhane Y, Worku A, Alemu S, Mesfin N. Level of sustained glyceimic control and associated factors among patients with diabetes mellitus in Ethiopia: a hospital-based cross-sectional study. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2015;8:65-71.
75. Swaray SM, Tetteh J, Djonor SK, Ekem-Ferguson G, Clottey RY, Yacoba A, vd. Changes in trends and patterns of glycaemic control at Ghana's National Diabetes Management and Research Centre during the era of the COVID-19 pandemic. *PLOS Glob Public Health*. 14 Haziran 2023;3(6):e0002024.
76. de Pablos-Velasco P, Parhofer KG, Bradley C, Eschwège E, Gönder-Frederick L, Maheux P, vd. Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: data from the PANORAMA study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Ocak 2014;80(1):47-56.
77. Gao J, Wang J, Zheng P, Haardörfer R, Kegler MC, Zhu Y, vd. Effects of self-care, self-efficacy, social support on glyceimic control in adults with type 2 diabetes. *BMC Fam Pract*. 24 Mayıs 2013;14:66.
78. Osuji NA, Ojo OS, Malomo SO, Ige AM, Egunjobi AO, Adeyemo AJ. Glycaemic Control and Practice of Self-Care Behaviors among People with Type 2 Diabetes in Nigeria. *PLAID People Living Inspired Diabetes*. 2019;12-24.
79. Al-Qazaz HK, Sulaiman SA, Hassali MA, Shafie AA, Sundram S, Al-Nuri R, vd. Diabetes knowledge, medication adherence and glyceimic control among patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pharm*. Aralık 2011;33(6):1028-35.
80. Bains SS, Egede LE. Associations Between Health Literacy, Diabetes Knowledge, Self-Care Behaviors, and Glyceimic Control in a Low Income Population with Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. Mart 2011;13(3):335-41.
81. Walker RJ, Smalls BL, Hernandez-Tejada MA, Campbell JA, Egede LE. Effect of diabetes self-efficacy on glyceimic control, medication adherence, self-care behaviors, and quality of life in a predominantly low-income, minority population. *Ethn Dis*. 2014;24(3):349-55.

82. Tharek Z, Ramli AS, Whitford DL, Ismail Z, Mohd Zulkifli M, Ahmad Sharoni SK, vd. Relationship between self-efficacy, self-care behaviour and glycaemic control among patients with type 2 diabetes mellitus in the Malaysian primary care setting. *BMC Fam Pract.* 09 Mart 2018;19(1):39.
83. Fiseha T, Alemayehu E, Kassahun W, Adamu A, Gebreweld A. Factors associated with glycemic control among diabetic adult out-patients in Northeast Ethiopia. *BMC Res Notes.* 18 Mayıs 2018;11(1):316.
84. Alzaheb RA, Altemani AH. The prevalence and determinants of poor glycemic control among adults with type 2 diabetes mellitus in Saudi Arabia. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2018;11:15-21.
85. Gebreyohannes EA, Netere AK, Belachew SA. Glycemic control among diabetic patients in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2019;14(8):e0221790.
86. Hill MA, Yang Y, Zhang L, Sun Z, Jia G, Parrish AR, vd. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease. *Metabolism.* Haziran 2021;119:154766.
87. Simões CF, Locatelli JC, de Oliveira GH, Lopes WA. It is time to standardize the TyG index. *Endocrine.* 01 Şubat 2021;71(2):522-3.
88. Silva A da, Caldas APS, Rocha DMUP, Bressan J. Triglyceride-glucose index predicts independently type 2 diabetes mellitus risk: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Prim Care Diabetes.* 01 Aralık 2020;14(6):584-93.
89. Gedikli MA, Sarı kalın B, Ahmet A. Relationship Between HbA1c Level and Triglyceride/HDL Cholesterol Ratio and Triglyceride Glucose Index in Diabetes Patients. *Bağcılar Tıp Bül.* 2022;7(1):27-31.
90. Bloomgarden ZT. Measures of Insulin Sensitivity. *Clin Lab Med.* 01 Eylül 2006;26(3):611-33.
91. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, vd. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 20 Mart 2018;137(12):e67-492.
92. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, vd. The Product of Triglycerides and Glucose, a Simple Measure of Insulin Sensitivity. Comparison with the Euglycemic-Hyperinsulinemic Clamp. *J Clin Endocrinol Metab.* 01 Temmuz 2010;95(7):3347-51.
93. Vasques ACJ, Novaes FS, Oliveira M da S de, Souza JRM, Yamanaka A, Pareja JC, vd. TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: A hyperglycemic clamp validated study. *Diabetes Res Clin Pract.* 01 Eylül 2011;93(3):e98-100.
94. Singh B, Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World J Diabetes.* 15 Mayıs 2010;1(2):36-47.
95. Hong S, Han K, Park CY. The triglyceride glucose index is a simple and low-cost marker associated with atherosclerotic cardiovascular disease: a population-based study. *BMC Med.* 25 Kasım 2020;18(1):361.

96. Zhao S, Yu S, Chi C, Fan X, Tang J, Ji H, vd. Association between macro- and microvascular damage and the triglyceride glucose index in community-dwelling elderly individuals: the Northern Shanghai Study. *Cardiovasc Diabetol*. 25 Temmuz 2019;18(1):95.
97. Lv L, Zhou Y, Chen X, Gong L, Wu J, Luo W, vd. Relationship Between the TyG Index and Diabetic Kidney Disease in Patients with Type-2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2021;14:3299-306.
98. Tutunchi H, Naeini F, Mobasseri M, Ostadrahimi A. Triglyceride glucose (TyG) index and the progression of liver fibrosis: A cross-sectional study. *Clin Nutr ESPEN*. 01 Ağustos 2021;44:483-7.
99. Altun Ö, Kalyon S. The Role of Triglyceride-HDL Ratio and Triglyceride-glucose Index in Estimating Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. | *Meandros Medical & Dental Journal* | EBSCOhost [Internet]. C. 23. 2022 [a.yer 09 Ağustos 2024]. s. 74. Erişim adresi: <https://openurl.ebsco.com/contentitem/doi:10.4274%2Fmeandros.galenos.2021.27132?sid=ebsco:plink:crawler&id=ebsco:doi:10.4274%2Fmeandros.galenos.2021.27132>
100. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. Kasım 2006;3(11):e442.
101. Adinortey MB, Agbeko R, Boison D, Ekloh W, Kuatsienu LE, Biney EE, vd. Phytomedicines Used for Diabetes Mellitus in Ghana: A Systematic Search and Review of Preclinical and Clinical Evidence. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 18 Nisan 2019;2019:6021209.
102. Kim HS, Cho YK, Kim EH, Lee MJ, Jung CH, Park JY, vd. Triglyceride Glucose-Waist Circumference Is Superior to the Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance in Identifying Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Healthy Subjects. *J Clin Med*. 23 Aralık 2021;11(1):41.
103. Abbasi F, Reaven GM. Comparison of two methods using plasma triglyceride concentration as a surrogate estimate of insulin action in nondiabetic subjects: triglycerides  $\times$  glucose versus triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol. *Metabolism*. Aralık 2011;60(12):1673-6.
104. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. Aralık 2008;6(4):299-304.
105. Araç E, Solmaz İ. Is HbA1c level affected by high triglyceride levels? *Ortadoğu Tıp Derg*. 06 Nisan 2020;12(2):200-5.
106. Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen YD, Reaven GM. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet Lond Engl*. 09 Mayıs 1992;339(8802):1128-30.
107. Kim HJ, Kwon SS, Park SJ, Byun DW, Suh K, Yoo MH, vd. Risk of carotid plaques according to triglyceride-glucose index stratified by thyroid function: A cross-sectional study. *PloS One*. 2022;17(12):e0279494.

108. Jabeen WM, Jahangir B, Khilji S, Aslam A. Association of triglyceride glucose index and triglyceride HDL ratio with glucose levels, microvascular and macrovascular complications in Diabetes Mellitus Type-2. *Pak J Med Sci.* 2023;39(5):1255-9.
109. Babic N, Valjevac A, Zaciragic A, Avdagic N, Zukic S, Hasic S. The Triglyceride/HDL Ratio and Triglyceride Glucose Index as Predictors of Glycemic Control in Patients with Diabetes Mellitus Type 2. *Med Arch.* Haziran 2019;73(3):163-8.
110. Lee EY, Yang HK, Lee J, Kang B, Yang Y, Lee SH, vd. Triglyceride glucose index, a marker of insulin resistance, is associated with coronary artery stenosis in asymptomatic subjects with type 2 diabetes. *Lipids Health Dis.* 15 Eylül 2016;15(1):155.

