

**T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA PREPTİN DÜZEYİ İLE
İNSÜLİN DİRENCİ, RESİSTİN, ADİPONEKTİN VE CRP
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet KALAYCI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İhsan HALİFEOĞLU

**ELAZIĞ
2013**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Nevin İLHAN

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İhsan HALİFEOĞLU

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Nevin İLHAN

Prof. Dr. İhsan HALİFEOĞLU

Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ

TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda; uzmanlık eğitimimde; mesleki bilgi, beceri, pratik ve teorik anlamda yetişmemi sağlayan, tez çalışmalarım sırasında benden gerekli her türlü desteği ve yardımı esirgemeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. İhsan HALİFEOĞLU'na, sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca çalışmalarım sırasında ve eğitimim süresince yardım ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim, iyi bir eğitmen ve yönetici olan Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Nevin İLHAN'a,

Anabilim dalımızın değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Necip İLHAN'a, Prof. Dr. M. Ferit GÜRSU'ya, Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ'a, Doç. Dr. Süleyman AYDIN'a ve Doç. Dr. Dilara KAMAN'a,

Çalışmalarım sırasında yardımını gördüğüm asistan arkadaşlarıma, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında görevli tüm personel arkadaşlarıma,

Tez çalışmamda örnek toplama esnasında verdikleri destek için hastanemiz Endokrinoloji Kliniğini öğretim üyesi Prof. Dr. Yusuf ÖZKAN'a, Uzm. Dr. Kader UĞUR'a ve endokrinoloji polikliniğinde görev yapan bütün asistan arkadaşlarıma,

Bu tez çalışmasını TF. 11. 57 no'lu proje ile destekleyen Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projelendirme (FÜBAP) fonuna,

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve hayatımın tüm aşamalarında olduğu gibi asistanlığım süresince de bana sevgi ve desteklerini bir an bile eksik etmeyen ve sabırlarını sunan sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

Varlığıyla güven veren, her zaman yanımda olup bir an olsun desteğini esirgemeyen, yol arkadaşım, sevgili eşim Dr. Hatice KALAYCI'ya

Teşekkür etmekten büyük mutluluk ve onur duyarım.

Dr. Mehmet KALAYCI

ÖZET

Diabetes mellitus (DM), hiperglisemi ile karakterize kronik bir hastalık olup, Türkiye dahil dünya genelinde prevalansı hızla artmaktadır. Bu çalışmada; tip 2 diyabetli hastaların serum adiponektin, resistin ve preptin düzeylerinin kontrol grubuna göre nasıl değiştiği ve bu parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya, 82 tip 2 diyabetli hasta ile 65 sağlıklı birey dahil edildi. Tip 2 diabetes mellitus'lu hastalar yeni tanı alan ve tedavi gören olmak üzere iki gruba, diyabet sürelerine göre de; yeni tanı, 1-5 yıl ve 5 yıl üstü olarak 3 gruba ayrıldı. Biyokimyasal parametreler Advia 1800 otoanalizöründe, hormonal parametreler Immulite-2000 cihazında ölçüldü. Serum adiponektin, resistin ve preptin düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü.

Tip 2 DM'li hastalarda glukoz, HbA_{1C}, insülin, C-peptid, HOMA-IR, total kolesterol, trigliserit, LDL-K, CRP, resistin ve preptin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, adiponektin ve HDL-K düzeyleri ise T2DM'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Adiponektin düzeyleri ile resistin, CRP, HOMA-IR, insülin ve trigliserit arasında negatif bir ilişki, resistin düzeyleri ile CRP, insülin ve HOMA-IR arasında pozitif bir ilişki, preptin düzeyleri ile insülin, HOMA-IR, HbA_{1C} ve glukoz arasında da pozitif bir ilişki olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak adiponektin, resistin ve preptinin diyabete bağlı olarak değişen konsantrasyonları bu üç hormonun, bu yüzyılda ve gelecek yüzyılda da önemli bir halk sağlığı sorunu olan DM'un patogenezinde rol aldıklarını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, adiponektin, resistin, preptin

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN PREPTIN LEVEL AND INSULIN RESISTANCE, RESISTIN, ADIPONECTIN AND CRP IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus is a chronic disease characterized by hyperglycemia and its prevalence is rapidly increasing worldwide including Turkey. In the present study, it was aimed to evaluate how did serum adiponectin do, resistin and preptin levels change in patients with type 2 diabetes mellitus relative to controls and to investigate relationship among these parameters.

Eighty-two patients with type 2 diabetes mellitus and 65 healthy controls were included to the study. The patients with type 2 diabetes mellitus were stratified into 2 groups as newly diagnosed and on medication; while they were stratified into 3 groups according to duration of diabetes mellitus as new diagnosis, 1-5 years and longer than 5 years. Biochemical parameters were analyzed by using Advia 1800 auto-analyzer, whereas hormonal parameters by using Immulite-2000 analyzer. Serum adiponectin, resistin and preptin levels were measured by ELISA technique.

When compared to controls, HbA_{1C}, insulin, C-peptide, HOMA-IR, total cholesterol, triglyceride, LDL-cholesterol, CRP, resistin and preptin values were significantly higher, while adiponectin and HDL-cholesterol levels were significantly lower in patients with type 2 diabetes mellitus. The adiponectin levels were inversely correlated with resistin, CRP, HOMA-IR, insulin and triglyceride, whereas resistin levels were positively correlated with CRP, insulin and HOMA-IR. In addition, a positive correlation was observed between preptin levels and HOMA-IR, HbA_{1C} and glucose.

In conclusion, alteration of adiponectin, resistin and preptin concentrations related to diabetes mellitus shows that these hormones are involved in the pathogenesis of diabetes mellitus which will be an important public health problem in this and subsequent century.

Key words: Diabetes mellitus, adiponectin, resistin, preptin

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Diabetes Mellitus	2
1.1.1. Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması	3
1.1.2. Diabetes Mellitusun Epidemiyolojisi	5
1.1.3. Diabetes Mellitusun Tanısı	6
1.1.3.1. Diabetes Mellitusun Tanısında Hemoglobin A _{1c}	8
1.1.4. Diabetes Mellitusun Risk Faktörleri	9
1.1.5. Diabetes Mellitusun Patofizyolojisi	10
1.1.5.1. İnsülin Biyosentezi	10
1.1.5.2. İnsülin Sekresyonu	11
1.1.5.3. İnsülinin Etkisi	12
1.1.5.4. İnsülinin Metabolik Etkileri	14
1.1.5.5. Diyabette Metabolik Bozukluklar	16
1.1.6. Tip 1 Diabetes Mellitus	18
1.1.6.1. Genetik faktörler	19
1.1.6.2. Patofizyoloji	19
1.1.6.3. Çevresel Faktörler	20
1.1.6.4. İmmünolojik Belirteçler	20
1.1.7. Tip 2 Diabetes Mellitus	20
1.1.7.1. Genetik Faktörler	21
1.1.7.2. Patofizyoloji	22
1.1.7.3. Metabolik Bozukluklar	22

1.1.7.4. Tip 2 Diabetes Mellitusun Önlenmesi	25
1.1.8. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları	26
1.1.8.1. Diabetes Mellitusun Akut Komplikasyonları	26
1.1.8.2. Diabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları	26
1.1.9. Diabetes Mellitusun Tedavisi	27
1.1.9.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri	27
1.1.9.2. Oral Antidiyabetik Ajanlar ve İnsülin	28
1.2. Adiponektin	29
1.2.1. Adiponektinin Yapısı ve Sekresyonu	29
1.2.2. Adiponektinin Fonksiyonları ve Reseptörleri	31
1.2.3. İnsülin Direnci ve Diyabette Adiponektin	34
1.3. Resistin	35
1.4. CRP	38
1.5. Preptin	38
2. GEREÇ VE YÖNTEM	41
2.1. Hasta ve Kontrollerin Seçimi	41
2.2. Örneklerin Hazırlanması	42
2.3. Biyokimyasal Ölçümler	42
2.3.1. Serum Glukoz Düzeylerinin Ölçümü	42
2.3.2. Serum Kolesterol Düzeylerinin Ölçümü	42
2.3.3. Serum HDL – Kolesterol Düzeylerinin Ölçümü	43
2.3.4. Serum LDL – Kolesterol Düzeylerinin Ölçümü	44
2.3.5. Serum Trigliserit Düzeylerinin Ölçümü	45
2.3.6. Serum AST Düzeylerinin Ölçümü	45
2.3.7. Serum ALT Düzeylerinin Ölçümü	46
2.3.8. Serum GGT Düzeylerinin Ölçümü	46
2.3.9. HbA _{1C} Düzeylerinin Ölçümü	46
2.3.11. Serum CRP Düzeylerinin Ölçümü	47
2.3.12. Serum Adiponektin Düzeylerinin Ölçümü	47
2.3.13. Serum Resistin Düzeylerinin Ölçümü	48
2.3.14. Serum Preptin Düzeylerinin Ölçümü	48
2.4. İstatistiksel Analizler	49

3. BULGULAR	50
3.1. Demografik Özellikler	50
3.2. Serum Glukoz Düzeyleri	51
3.3. Serum Lipid Düzeyleri	52
3.4. Serum AST, ALT ve GGT Düzeyleri	53
3.6. HbA _{1C} , İnsulin, C-peptid ve HOMA-IR Düzeyleri	54
3.7. Serum CRP Düzeyleri	57
3.8. Serum Adiponektin Düzeyleri	57
3.9. Serum Resistin Düzeyleri	58
3.10. Serum Preptin Düzeyleri	60
3.11. Kontrol Grubuna ait Parametrelerin İlişki Analizi	61
3.12. Yeni Tanı Grubuna ait Parametrelerin İlişki Analizi	66
3.13. T2DM+Tdv Grubuna ait Parametrelerin İlişki Analizi	70
4. TARTIŞMA	79
5. KAYNAKLAR	88
6. ÖZGEÇMİŞ	105

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması	4
Tablo 2.	Diabetes mellitusun dünya genelindeki prevalansı	5
Tablo 3.	Diabetes Mellitus ve Prediyabet Tanı Kriterleri	7
Tablo 4.	Tip 2 Diabetes Mellitus Risk Faktörleri	10
Tablo 5.	Diabetes Mellitus Tedavisinde Hedefler	27
Tablo 6.	Çalışma gruplarının dağılımı	41
Tablo 7.	Kontrol, Yeni Tanı ve T2DM+Tdv gruplarına ait demografik özellikler	50
Tablo 8.	Yeni Tanı, 1-5 yıl ve 5 yıl üstü gruplarına ait demografik özellikler	51
Tablo 9.	Kontrol, Yeni Tanı ve T2DM+Tdv gruplarına ait biyokimyasal parametreler	56
Tablo 10.	Yeni Tanı, 1-5 yıl ve 5 yıl üstü gruplarına ait biyokimyasal parametreler	57
Tablo 11.	Kontrol, Yeni Tanı ve T2DM+Tdv gruplarına ait hormonal parametreler	61
Tablo 12.	Yeni Tanı, 1-5 yıl ve 5 yıl üstü gruplarına ait hormonal parametreler	61
Tablo 13.	Kontrol Grubunda Parametreler Arasındaki İlişki	76
Tablo 14.	Yeni Tanı Grubunda Parametreler Arasındaki İlişki	77
Tablo 15.	T2DM+Tdv Grubunda Parametreler Arasındaki İlişki	78

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Glukoz homeostazisi ve diyabet spektrumu.	3
Şekil 2.	Diyabete spesifik komplikasyonlar ve glukoz toleransının ilişkisi.	9
Şekil 3.	Glukozla uyarılan insülin sekresyonunun mekanizması.	12
Şekil 4.	İskelet kasında insülin sinyal ileti yolağı.	13
Şekil 5.	Tip 2 diabetes mellitus gelişimi sırasındaki metabolik değişiklikler.	22
Şekil 6.	Adiponektin reseptörlerinin sinyal transdüksiyonu	33
Şekil 7.	İnsan preptin aminoasit dizilimi.	39
Şekil 8.	Preptin ve IGF2 ile insülin sekresyonunun düzenlenmesinin hipotetik modeli	39
Şekil 9.	Adiponektin ELISA kiti çalışma prosedürü	48
Şekil 10.	Kontrol, yeni tanı ve T2DM+Tdv gruplarına ait serum lipid düzeyleri	52
Şekil 11.	Yeni tanı, 1-5 yıl ve 5 yıl üstü gruplarına ait serum lipid düzeyleri	53
Şekil 12.	Kontrol, yeni tanı ve T2DM+Tdv gruplarına ait HbA _{1C} , insulin ve HOMA-IR düzeyleri	55
Şekil 13.	Yeni tanı, 1-5 yıl ve 5 yıl üstü gruplarına HbA _{1C} , insulin, C-peptid ve HOMA-IR düzeyleri	56
Şekil 14.	Kontrol, yeni tanı ve T2DM+Tdv gruplarına ait serum adiponektin düzeyleri	58
Şekil 15.	Yeni tanı, 1-5 yıl ve 5 yıl üstü gruplarına serum adiponektin düzeyleri	58
Şekil 16.	Kontrol, yeni tanı ve T2DM+Tdv gruplarına ait serum resistin düzeyleri	59
Şekil 17.	Yeni tanı, 1-5 yıl ve 5 yıl üstü gruplarına ait serum resistin düzeyleri	59
Şekil 18.	Kontrol, yeni tanı ve T2DM+Tdv gruplarına ait serum preptin düzeyleri	60
Şekil 19.	Yeni tanı, 1-5 yıl ve 5 yıl üstü gruplarına serum preptin düzeyleri	60
Şekil 20.	Kontrol grubunda adiponektin ile CRP düzeyleri arasındaki ilişki.	62
Şekil 21.	Kontrol grubunda adiponektin ile insulin düzeyleri arasındaki ilişki.	62
Şekil 22.	Kontrol grubunda adiponektin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki.	62
Şekil 23.	Kontrol grubunda adiponektin ile trigliserit düzeyleri arasındaki ilişki.	63
Şekil 24.	Kontrol grubunda adiponektin ile HDL kolesterol düzeyleri arasındaki ilişki.	63
Şekil 25.	Kontrol grubunda resistin ile CRP düzeyleri arasındaki ilişki.	63
Şekil 26.	Kontrol grubunda resistin ile insulin düzeyleri arasındaki ilişki.	64

Şekil 27.	Kontrol grubunda resistin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki.	64
Şekil 28.	Kontrol grubunda preptin ile insulin düzeyleri arasındaki ilişki.	65
Şekil 29.	Kontrol grubunda preptin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki.	65
Şekil 30.	Kontrol grubunda preptin ile HbA _{1C} düzeyleri arasındaki ilişki	65
Şekil 31.	Yeni tanı grubunda adiponektin ile resistin düzeyleri arasındaki ilişki	66
Şekil 32.	Yeni tanı grubunda adiponektin ile insulin düzeyleri arasındaki ilişki	66
Şekil 33.	Yeni tanı grubunda adiponektin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki	67
Şekil 34.	Yeni tanı grubunda adiponektin ile trigliserit düzeyleri arasındaki ilişki	67
Şekil 35.	Yeni tanı grubunda adiponektin ile HDL kolesterol düzeyleri arasındaki ilişki	67
Şekil 36.	Yeni tanı grubunda resistin ile CRP düzeyleri arasındaki ilişki	68
Şekil 37.	Yeni tanı grubunda resistin ile insulin düzeyleri arasındaki ilişki	68
Şekil 38.	Yeni tanı grubunda resistin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki	69
Şekil 39.	Yeni tanı grubunda preptin ile insulin düzeyleri arasındaki ilişki	69
Şekil 40.	Yeni tanı grubunda preptin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki	69
Şekil 41.	Yeni tanı grubunda preptin ile HbA _{1C} düzeyleri arasındaki ilişki	70
Şekil 42.	T2DM+Tdv grubunda adiponektin ile CRP düzeyleri arasındaki ilişki	71
Şekil 43.	T2DM+Tdv grubunda adiponektin ile insulin düzeyleri arasındaki ilişki	71
Şekil 44.	T2DM+Tdv grubunda adiponektin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki	71
Şekil 45.	T2DM+Tdv grubunda adiponektin ile trigliserit düzeyleri arasındaki ilişki	72
Şekil 46.	T2DM+Tdv grubunda adiponektin ile HDL kolesterol düzeyleri arasındaki ilişki	72
Şekil 47.	T2DM+Tdv grubunda resistin ile CRP düzeyleri arasındaki ilişki	73
Şekil 48.	T2DM+Tdv grubunda resistin ile insulin düzeyleri arasındaki ilişki	73
Şekil 49.	T2DM+Tdv grubunda resistin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki	73
Şekil 50.	T2DM+Tdv grubunda preptin ile insulin düzeyleri arasındaki ilişki	74
Şekil 51.	T2DM+Tdv grubunda preptin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki	74
Şekil 52.	T2DM+Tdv grubunda preptin ile HbA _{1C} düzeyleri arasındaki ilişki	75

KISALTMALAR LİSTESİ

AAPL1	: Adaptor Protein Containing Pleckstrin Homology Domain, Phosphotyrosine Binding Domain and Leucine Zipper Motif
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AMPK	: Adenosin Monofosfat Aktive Protein Kinaz
APG	: Açlık Plazma Glukozu (APG)
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
cAMP	: Cyclic Adenosine Monophosphate
CRP	: C Reaktif Protein
DAG	: Diaçilgliserol
DKA	: Diyabetik ketoasidoz
DM	: Diabetes Mellitus
DPP	: Dipeptidil peptidaz
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EASD	: Avrupa Diyabet Çalışma Birliği
ELISA	: Enzim Bağlı Immuno Sorbant Ölçüm
ERp44	: 44 kDa ER Protein
GAD	: Glutamik Asit Dekarboksilaz
GGT	: Gama Glutamiltransferaz
GLP	: Glukagon Like Peptid
GLUT	: Glukoz Transporter
HbA_{1C}	: Glikozile Hemoglobin
HDL-K	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
HHS	: Hiperglisemik hiperosmolar durum
HMW	: High molecular weight
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assessment For Insulin Resistance
HPLC	: Yüksek Performanslı Likid Kromatografi
ICA	: Adacık Hücre Antikorları
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGF2R	: İnsülin benzeri büyüme faktörü 2 reseptörü
IL-1	: İnterlökin-1
İP3	: İnozitol trifosfat
İRS	: İnsülin Reseptör Substrat
kDa	: Kilodalton
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL-K	: Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
LMW	: Low Molecular Weight
MAPK	: p38 Mitojenle Aktifleşmiş Protein Kinaz
MMW	: Medium Molecular Weight
NF-κB	: Nükleer Faktör Kappa B
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PIP2	: Fosfatidilinozitol Bifosfat
PKC	: Protein kinaz C
PLC	: Fosfolipaz C
PI3-kinaz	: Fosfatidilinozitol-3-Kinaz
PG	: Plazma glukozu
PPAR	: Peroksizom Proliferasyonunu Aktive Edici Reseptör
pro IGF II	: Proinsülin benzeri büyüme faktörü II
RELM	: Resistin-Like Molekül
siRNA	: Small interfering RNA
SUR	: Sulfonilüre Reseptörü
TCF7L2	: Transkripsiyon faktör 7 benzeri 2
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör-α
TZD	: Tiazolidinedionlar
T1DM	: Tip 1 DM
T2DM	: Tip 2 DM
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL-K	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
ZnT-8	: Beta Hücre Spesifik Çinko Taşıyıcısı

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), insülin etkisi, insülin sekresyonu veya her ikisindeki kusurlardan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır (1). İnsülin etkisindeki yetersizlik diyabetle bağlantılı metabolik düzensizliklerde, hiperglisemi ise hastalıkla ilişkili komplikasyonlarda rol oynamaktadır (2). Diyabetin gelişiminde çeşitli patojenik süreçler, insülin eksikliği ile birlikte pankreasın β -hücrelerinin otoimmün yıkımından insülin etkisine dirence kadar değişen bir yelpaze oluşturmaktadır. Diyabetteki karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormalliklerin temeli, insülinin hedef dokulardaki etkisindeki bozukluktur (3).

Diabetes mellitustaki metabolik düzensizlik birçok organ sisteminde patofizyolojik değişikliklere neden olur ve sonuçta diyabetik bireylere ve sağlık sistemine olağanüstü bir yük oluşturur. Son dönem böbrek yetersizliğinin, non-travmatik alt ekstremitte amputasyonlarının ve erişkinlerdeki körlüğün sık nedenlerinden olan DM, dünya çapında artan insidansı ile muhtemelen gelecekte de en önemli morbitide ve mortalite nedeni olmaya devam edecektir (4).

Diabetes mellitusun, Türkiye dahil dünya genelindeki prevalansı hızla artmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun verilerine göre dünya genelinde 2012 yılı itibariyle 371 milyon diyabet hastası olduğu ve 2030 yılında 552 milyona ulaşması beklenmektedir (5). Bu bağlamda düşünüldüğünde çok önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Genel olarak insülin eksikliği veya yetersizliği ya da yeterli insülin olmasına rağmen gelişen insülin direnci hastalığın patogenezinde başlıca sorun olup son yıllarda adipokinlerle (özellikle de peptid yapılı hormonlarla) doğrudan ilişkili olduğuna dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

Tip 2 DM'de insülin direncinin moleküler mekanizması henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Tip 2 DM'nin önlenmesi ve tedavisi için fizyopatolojisinin anlaşılması yol gösterici olacaktır. Bu çalışmada; pankreasın beta hücrelerinden insülinle birlikte sekrete edilen preptin ile adipositlerden sentez edilen resistin ve adiponektin ve hepatositlerden üretilen bir akut faz proteini olan CRP'nin T2DM'li hastalarda seviyeleri belirlenecek ve bu parametreler arasındaki ilişkiler incelenerek yeni tanı ve tedavi protokollerine ne gibi katkılar sağlayabileceği araştırılacaktır.

1.1. Diabetes Mellitus

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), diabetes mellitusu “insülin etkisi, insülin sekresyonu veya her ikisindeki kusurlardan kaynaklanan karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara neden olan kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalık” olarak tanımlamaktadır (1). İnsülin etkisindeki yetersizlik diyabetle bağlantılı metabolik düzensizliklerde, hiperglisemi ise hastalıkla ilişkili komplikasyonlarda rol oynamaktadır (2).

Diyabetin gelişiminde çeşitli patojenik süreçler rol oynar. Bu patojenik süreçler, insülin eksikliği ile birlikte pankreasın β -hücrelerinin otoimmün yıkımından insülin etkisine dirence kadar değişen bir yelpaze oluşturmaktadır. Diyabetteki karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormalliklerin temeli, insülinin hedef dokulardaki etkisindeki bozukluktur. Kusurlu insülin etkisi, yetersiz insülin salgılanması ve/veya hormonun etkisinin kompleks yollarındaki bir veya birkaç noktada insüline doku yanıtının bozulmasından kaynaklanır. İnsülin salgısının bozulması ve insülin etkinliğindeki kusur sıklıkla aynı hastada birlikte bulunur ve tek başına birinin söz konusu olduğu durumlarda hipergliseminin temel nedeninin hangi bozukluk olduğu çoğunlukla belirsizdir (3, 6).

Belirgin hipergliseminin semptomları poliüri, polidipsi, noktüri, açıklanamayan kilo kaybı, bazen de polifaji ve görme bozukluğundan oluşur. Belirli enfeksiyonlara duyarlılık ve büyüme bozuklukları da kronik hiperglisemiye eşlik edebilir (7).

Diyabetin uzun dönem komplikasyonları potansiyel görme kaybı ile birlikte retinopati; böbrek yetmezliğine yol açan nefropati, ayak ülserleri ve amputasyonlar ile birlikte periferik nöropati ve gastrointestinal, genitoüriner ve kardiyovasküler semptomlar ve cinsel fonksiyon bozukluğuna neden olan otonom nöropatiyi içerir. Diyabetik hastalarda, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların, periferik arter hastalıkların ve serebrovasküler hastalıkların görülme sıklığı yüksektir. Hipertansiyon ve lipoprotein metabolizması bozuklukları diyabetik hastalarda sık bulunur (3).

Çeşitli tipleri olan DM, çevresel ve genetik faktörlerin kompleks etkileşimi ile ortaya çıkar. Etiyolojiye bağlı olarak, DM’de hiperglisemiye neden olan faktörler, insülin sekresyonunda azalma, glukoz kullanımında azalma ve glukoz üretiminde

artış olabilir. Diabetes mellitustaki metabolik düzensizlik birçok organ sisteminde patofizyolojik değişikliklere neden olur ve sonuçta diyabetik bireylere ve sağlık sistemine olağanüstü bir yük oluşturur. Son dönem böbrek yetersizliğinin, non-travmatik alt ekstremité amputasyonlarının ve erişkinlerdeki körlüğün sık nedenlerinden olan DM, dünya çapında artan insidansı ile muhtemelen gelecekte de en önemli morbitide ve mortalite nedeni olmaya devam edecektir (4).

1.1.1. Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması

Diabetes mellitus, hastalığın başlama yaşı ve tedavi tipi gibi eski kriterlerin aksine, hiperglisemiye yol açan patojenik sürecin temeline dayanılarak sınıflandırılır (Şekil 1). Diabetes mellitusun iki büyük sınıfı tip 1 ve tip 2 diyabet olarak adlandırılır (Tablo 1). Her iki diyabet tipinin öncesinde, patojenik sürecin ilerlediği bir anormal glukoz homeostazı vardır (4). Tip 1 DM (T1DM), pankreas β -hücrelerinin otoimmün yıkımının neden olduğu ve mutlak insülin eksikliği ile karakterizedir (2). Tip 2 DM (T2DM), değişik derecelerde insülin direnci, bozulmuş insülin sekresyonu ve glukoz üretiminde artış ile karakterize heterojen bir hastalıktır.

Diyabetin tipi	Normal glukoz toleransı	Hiperglisemi		
		Pre-diyabet	Diabetes Mellitus	
		Bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı	İnsülin gerek-miyor	Kontrol için insülin gerekir
Tip 1				
Tip 2				
Diğer spesifik tipler				
Gestasyonel diyabet				
Zaman (yıl)				

Şekil 1. Glukoz homeostazisi ve diyabet spektrumu.

Tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, diğer spesifik tipler ve gestasyonel diyabetin normal glukoz toleransından diyabete kadar olan spektrumu soldan sağa gösterilmiştir. Diyabet tiplerinin çoğunda bireyler normal glukoz toleransından bozulmuş glukoz toleransına ve diyabete geçiş yaparlar. Tip 2 diyabetli hastalar kilo verme ile bozulmuş glukoz toleransı kategorisine geri dönebilirler, gestasyonel diyabet, doğumdan sonra bozulmuş glukoz toleransına hatta normal glukoz toleransına geri dönebilir (4).

Tablo 1. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması

I. Tip 1 diyabet (β -hücre yıkımı, genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açar.)
A. İmmün ilişkili
B. İdiyopatik
II. Tip 2 diyabet (rölatif insülin eksikliği ile birlikte olan predominant insülin direncinden, insülin direnci ile birlikte olan predominant insülin sekresyon kusuruna kadar değişebilir)
III. Diğer spesifik tipler
A. β-hücre fonksiyonunun genetik defektleri
1. Kromozom 20, hepatosit nükleer transkripsiyon faktörü (HNF)-4 α (MODY 1)
2. Kromozom 7, glukokinaz [MODY (maturity onset of diabetes of the young) 2]
3. Kromozom 12, HNF-1 α (MODY 3)
4. MODY'nin diğer formları (MODY 4: kromozom 13, insulin promoter faktör-1, MODY 5: Kromozom 17, HNF-1 β , MODY 6: Kromozom 2, NeuroD1, MODY 7: Kromozom 9, karboksil ester lipaz)
5. Geçici neonatal diyabet
6. Kalıcı neonatal diyabet
7. Mitokondriyal DNA
8. Diğerleri
B. İnsülin etkisindeki genetik defektler: Tip A insülin direnci, leprechaunism, Rabson-Mendenhall sendromu, lipoatrofik diyabet ve diğerleri
C. Ekzokrin pankreas hastalıkları: Pankreatit, pankreatektomi, neoplazi, kistik fibrozis, hemokromatozis, fibrokalkülöz pankreatopati ve diğerleri
D. Endokrinopatiler: Akromegali, Cushing sendromu, glukagonoma, hipertiroidi, feokromositoma, somatostatinoma, aldosteronoma ve diğerleri
E. İlaç ve kimyasal kaynaklı: Vacor, pentamidin, nikotinik asit, glukokortikoidler, diazoksit, tiroid hormonu, β -adrenerjik agonistler, tiazidler, dilantin, γ interferon
F. Enfeksiyonlar: Konjenital rubella, sitomegalovirus ve diğerleri
G. İmmün ilişkili diyabetin nadir formları: "stiff-man" sendromu, anti insülin reseptör antikorları ve diğerleri
H. Diyabetle bazen ilişkili olan diğer genetik sendromlar: Down sendromu, Klinefelter sendromu, Turner sendromu, Wolfram sendromu, Friedreich ataksisi, Huntington koresi, Laurence-Moon-Biedl sendromu, miyotonik distofi, porfiriya, Prader-Willi sendromu
IV. Gestasyonel diabetes mellitus

Tip 2 diyabette insülin etkisi ve/veya sekresyonundaki farklı genetik ve metabolik defektler hiperglisemiye yol açarlar. Tip 2 diyabette farklı patogenetik süreçlerin bilinmesi, spesifik metabolik bozuklukları hedefleyen farmakolojik ajanların elde edilebilmesi açısından önemlidir. Tip 2 DM gelişmeden önce, bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve yüksek glikohemoglobin (Hemoglobin A_{1C}; %5,7-6,4) olarak sınıflandırılan bir anormal glukoz homeostaz dönemi görülür ve prediyabet olarak adlandırılır (2, 4).

Diabetes mellitusun yeni sınıflaması önceki sınıflamasında iki noktada ayrılır. İlk olarak, insüline bağımlı diabetes mellitus (tip 1) ve insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (tip 2) terimleri artık kullanılmamaktadır. Bununla birlikte, tip 2 diyabetiklerin birçoğunda glisemi kontrolü için insülin tedavisi gerekebildiğinden eski tanımlama oldukça karışıklığa yol açmaktaydı. İkinci bir farklılık, yeni sınıflama sisteminde yaşı artık bir kriter olarak kullanılmamasıdır. Tip 1 DM en sık 30 yaş altında görülmekle birlikte, otoimmün hücre yıkımı her yaşta görülebilir. Otuz yaşından sonra DM gelişen bireylerin %5-10'unda T1DM olduğu tahmin edilmektedir. Yine T2DM daha çok tipik olarak artan yaş ile ortaya çıkmakla birlikte, özellikle obez gençlerde olmak üzere çocuklarda da ortaya çıkabilir (3, 4).

1.1.2. Diabetes Mellitusun Epidemiyolojisi

Diabetes mellitus prevalansı, 2000 yılında 151 milyon olgu, 2012 yılında 371 milyon olgu olacak şekilde dünyada, son 10 yılda dramatik olarak artmıştır (5, 8). Güncel eğilimlere dayanarak Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF: International Diabetes Federation) 2030 yılında 552 milyon diyabet hastası olacağını öngörmektedir (5) (Tablo 2). Hem tip 1 hem de tip 2 diyabet sıklığı dünya çapında artmakla birlikte, obezitenin artması, aktivite azlığı ve popülasyonun yaşlanmasına bağlı olarak yakın bir gelecekte tip 2 diyabet sıklığında daha fazla bir artış beklenmektedir. 2012 yılında diyabet prevalansı, en yüksek olduğu 10 ülkede %22 ile %37,2 arasında değişmektedir. Türkiye’de 2012 yılı itibariyle 3,6 milyon diyabet hastası olduğu ve diyabet prevalansının %7,5 olduğu tahmin edilmektedir (9).

Tablo 2. Diabetes mellitusun dünya genelindeki prevalansı

BÖLGE	2012 Milyon	2030 Milyon	2012 Prevalans %
Afrika	15,0	28,0	4,3
Orta Doğu ve Kuzey Afrika	34,2	59,7	10,9
Güney-Doğu Asya	70,3	120,9	8,7
Güney ve Orta Amerika	26,4	39,9	9,2
Batı Pasifik	132,2	187,9	8,0
Kuzey Amerika ve Karayipler	38,4	51,2	10,5
Avrupa	55,0	64,0	6,7
Dünya	371,5	551,8	8,3

Diyabet yaşla birlikte artmaktadır. Tüm yaş aralıklarında diyabet prevalansı erkekler ve kadınlarda benzerdir (20 yaş üzeri bireylerde sırasıyla %11,8 ve %10,8) (9). Dünya genelindeki tahminler 2030 yılında diyabetli birey sayısının en fazla 45-

64 yaş aralığında olacağını öngörmektedir (10). Diabetes mellitusun, dünya çapında 5. sıradaki ölüm nedeni olduğu ve 2012 yılında 4,8 milyon ölümden sorumlu olduğu bildirilmiştir (5).

Hem tip 1, hem de tip 2 DM insidansında önemli coğrafi farklılıklar vardır. Örneğin, en yüksek T1DM insidansı İskandinavya'dadır. Buna karşılık T1DM insidansı pasifik kıyılarında çok düşüktür. Kuzey Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde ara değerlerdedir. Tip 1 DM riskindeki artışın, farklı coğrafik bölgelerdeki etnik gruplarda yüksek riskli HLA alellerinin sıklığını yansıttığına inanılmaktadır. Tip 2 DM ve onun öncüsü olan BGT prevalansı bazı pasifik adalarında ve orta doğuda en yüksek, Hindistan ve ABD gibi ülkelerde orta düzeydedir. Bu farklılık muhtemelen genetik ve çevresel faktörlerin her ikisine bağlıdır (4).

1.1.3. Diabetes Mellitusun Tanısı

Glukoz toleransı; normal glukoz homeostazı, diabetes mellitus ve bozulmuş glukoz homeostazı olarak üç ana kategoride sınıflandırılır. Glukoz toleransı, açlık plazma glukozu, oral glukoz yükleme testi veya HbA_{1C} kullanılarak değerlendirilir. Açlık plazma glukozu <100 mg/dL, oral glukoz yükleme sonrasında PG <140 mg/dL veya HbA_{1C} <%5,6 olan bireyler normal glukoz toleransı olarak tanımlanır (4). Diabetes Mellitus Tanı ve Sınıflaması Uzman Komitesi, APG düzeyleri ile eşik glukoz düzeylerini belirlemek için anahtar faktör olan retinopati arasında gözlenen ilişkiyi kullanılarak tanısal kriterleri revize etmiştir (3). Amerikan Diyabet Birliği (ADA: American Diabetes Association) 1997 yılında yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamış ve bunun ardından 1999'da DSÖ bu kriterleri küçük değişikliklerle kabul etmiştir. Daha sonra ADA 2003 yılında, BAG tanısı için küçük bir revizyon yapmıştır (11). DSÖ ve IDF tarafından 2006 yılı sonlarında yayınlanan raporda ise 1999 yılındaki tanı kriterlerinin korunması benimsenmiştir (12).

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için ADA, Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD: European Association for the Study of Diabetes) ve IDF'nin 2010 yılı revizyonlarını da kapsayan yeni tanı kriterleri tablo 3'de görülmektedir (13).

Tablo 3. Diabetes Mellitus ve Prediyabet Tanı Kriterleri

	Açlık plazma glukozu	2. saat plazma glukozu (75 gr glukoz yükleme sonrası)	HbA_{1c}
	mg/dL	mg/dL	%
Normal glukoz toleransı	<100	<140	<5,6
Pre-diyabet			5,7-6,4
Bozulmuş açlık glukozu	100-125		
Bozulmuş glukoz toleransı		140-199	
Diabetes mellitus	≥126	≥200*	≥6,5

*Diyabetin klasik semptomların (poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı) varlığında rastgele plazma glukoz ölçümünün ≥ 200 olması diyabet tanısı için yeterlidir.

Not: Dünya Sağlık Örgütü'nün 2006 yılı raporunda normal APG için üst sınırın 110 mg/dl olması gerektiği belirtilmiş ve BAG tanımının 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir.

Buna göre diyabet tanısı dört yöntemle konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunduğu durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, diğer bir yöntemle de doğrulanması gerekir.

Poliüri, polidipsi, polifaji ve açıklanamayan kilo kaybı gibi diyabetin klasik semptomların varlığında, rastgele plazma glukoz ölçümünün 200 mg/dl değerinin üzerinde olması diyabet tanısı için yeterlidir. Glikozüri güçlü bir şekilde diyabeti düşündürse de, idrar tetkiki sonuçları diyabet tanısı koymak için asla tek başına kullanılmamalıdır. Çünkü glukoz atılımı için değişen böbrek eşiği benzer bulgular oluşturabilir. Eğer diyabet şüphesi rastgele glukoz tayini ile doğrulanamazsa, ek tanısal testler gerçekleştirilmelidir (2).

Bir gecelik açlık sonrası (8-12 saat) plazma glukoz düzeylerinin ölçümü daha güvenilirdir. Eğer iki farklı ölçümde açlık glukoz düzeyleri 126 mg/dl veya üzerinde ise diyabet tanısı doğrulanır. Alternatif olarak 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) kullanılabilir. Oral glukoz tolerans testi bir gecelik açlıktan sonra 75 gram glukoz kullanılarak yapılmalıdır; glukoz yüklemesinin 2. saatinde 200 mg/dl veya üzeri glukoz düzeyleri diyabet tanısını doğrulamaktadır (2, 14). Tanı için 75 g glukoz ile standart OGTT yapılması, APG'ye göre daha sensitif ve spesifik olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek ve maliyetli olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. Diyetle karbonhidratların kısıtlanması, yatak istirahati

veya ciddi hareketsizlik, tıbbi veya cerrahi stres, ilaçlar, sigara, alkol içimi ve tekrarlayan kan alımlarına bağlı oluşan anksiyete gibi yaygın faktörler OGTT'yi etkilemektedirler. Sonuç olarak, OGTT uygulanacak hastalar, testten en az üç gün öncesinden başlayarak yeterli miktarda karbonhidratlı bir diyet (150gr/gün) tüketmelidirler. Diğer taraftan, APG'nin daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını artırmaktadır (2, 13).

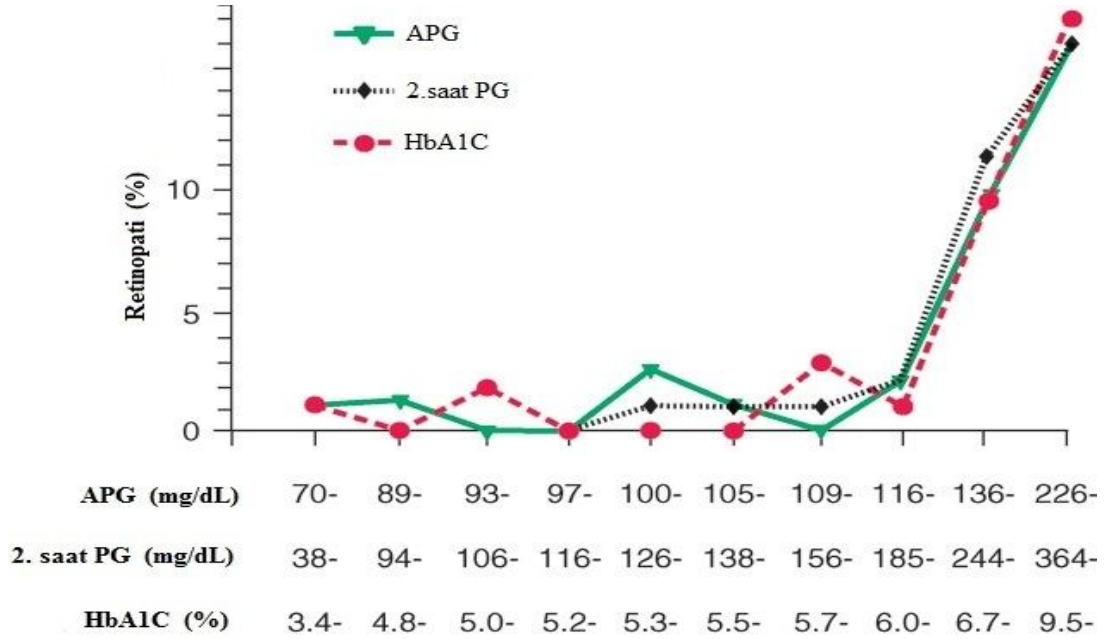
1.1.3.1. Diabetes Mellitusun Tanısında Hemoglobin A_{1C}

İki-üç aylık bir zaman dilimindeki kan glukoz düzeylerini yansıtan HbA_{1C} kronik gliseminin göstergesi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu test diyabet hastalarının tedavisinde önemli bir rol oynar, çünkü mikrovasküler ve daha az oranda olmak üzere makrovasküler komplikasyonlar ile iyi bir korelasyona sahiptir ve glisemi tedavisinin yeterliliği için standart biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (3). Diabetes mellitusun tanısında HbA_{1C}'nin kullanılması standardizasyonundaki sorunlar ve tanı eşiğindeki belirsizlik nedeniyle uzun yıllar önerilmemiştir. Son yıllarda HbA_{1C}'nin tüm dünyada standardizasyonu yönündeki çalışmalar sonucunda HbA_{1C}'nin de diyabet tanı testi olarak kullanılabilceği gündeme gelmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm laboratuvarların kullandıkları HbA_{1C} analiz yönteminin, HbA_{1C} için altın standart olan yüksek performanslı likid kromatografi (HPLC: High-performance liquid chromatography) yöntemine göre kalibre edilmesi şart koşulmaktadır (15).

Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi 2008 yılında, uluslararası standardizasyon kurallarına uyulması koşulu ile diyabet tanısı için HbA_{1C} kesim noktasını %6,5 olarak belirlemiştir (16). Çünkü %6,5 eşik değeri, açlık ve 2.saat plazma glukozundaki tanısal kesim noktalarına benzer şekilde retinopati ile iyi bir korelasyona sahiptir (2, 4) (Şekil 2). Günümüzde HbA_{1C}'nin her merkezde rutin olarak yapılamaması, maliyetinin yüksek olması ve standardizasyonundaki yetersizlik nedeniyle, HbA_{1C}'nin tanı amaçlı kullanımının ülkemiz için şu anda uygun olmadığı düşünülmektedir (11).

Ortalama glukoz değerleri; Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışmasının standardizasyonu sonucu geliştirilen “Ortalama Plazma Glukozu (MPG) (mg/dl) = (HbA_{1C} x 35,6) - 77,3” formülü kullanılarak hesaplanabilir (17). Yakın zamanda (2008) ADAG (A_{1C}-Derived Average Glucose) Çalışma Grubu'nun

yaptığı çalışma sonucu geliştirilen formülün $[MPG \text{ (mg/dl)} = (\text{HbA}_{1C} \times 28,7) - 46,7]$ daha doğru sonuç verdiği düşünülmektedir (18).



Şekil 2. Diyabete spesifik komplikasyonlar ve glukoz toleransının ilişkisi. Bu şekil Pima yerlilerinde açlık plazma glukozu (APG), 75 gr oral glukoz yüklemesinden sonra 2. saat plazma glukozu ve HbA_{1C}'ye göre retinopati sıklığını göstermektedir. Retinopati insidansının APG >116 mg/dL veya 2. saat PG >185 mg/dL veya HbA_{1C} > %6,0 olduğunda belirgin olarak arttığına dikkat edilmelidir (4).

1.1.4. Diabetes Mellitusun Risk Faktörleri

Tip 2 diabetes mellitus tanısı için tarama testi olarak APG veya HbA_{1C}'nin yaygın olarak kullanılması önerilmektedir. Diabetes mellitus tanısının şu anda geçerli kriterlerini karşılayan birçok kişi hastalıklarından habersizdir. Epidemiyolojik çalışmalar T2DM'nin tanıdan önceki on yıla kadar var olabileceğini ileri sürmektedir ve tip 2 diyabetik hastaların yarısında tanı sırasında bir veya daha fazla diyabetik komplikasyon vardır. Amerikan Diyabet Birliği 45 yaşın üzerindeki her bireyin üç yılda bir, vücut kitle indeksi (VKI) >25 ve ilave risk faktörleri olan asemptomatik bireylerin ise daha erken bir yaşta taranmasını önermektedir (4) (Tablo 4). Tip 2 diyabetteki duruma karşılık, T1DM tanısı öncesinde uzun bir asemptomatik dönem olması nadirdir. Tip 1 DM için bazı immünolojik belirteçlerin kullanılması mümkün olacaktır, ancak bu belirteçlerin kullanımı, T1DM gelişimi için yüksek riskli bireylerde faydalı müdahalelerin gösterilmesi beklenildiğinden, henüz önerilmemektedir (4).

Tablo 4. Tip 2 Diabetes Mellitus Risk Faktörleri

Ailesel diyabet öyküsü (tip 2 diyabeti olan anne, baba veya kardeş)
Obezite ($VKI \geq 25 \text{ kg/m}^2$)
Fiziksel aktivite azlığı
Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
Daha önce bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı tanısı ve $HbA_{1C} \geq 6,5$ olanlar
Gestasyonel DM öyküsü veya 4kg üzerinde bebek doğurma öyküsü
Hipertansiyon (kan basıncı $>140/90 \text{ mmHg}$)
HDL kolesterol değeri $<35 \text{ mg/dL}$ veya trigliserit değeri $>250 \text{ mg/dL}$ olanlar
Polikistik over sendromu veya akantozis nigrikans
Kardiyovasküler hastalık öyküsü

Daha önce 'Sınırdaki Diyabet' ya da 'Latent Diyabet' diye anılan BGT ve BAG, artık "Prediyabet" olarak kabul edilmektedir (19). Yakın zamanda prediyabeti tanımlayan laboratuvar kriterlerine yüksek HbA_{1C} düzeyleri (%5,7-%6,4) de eklenmiştir (2). Her üçü de diyabet ve kardiyovasküler hastalık (KVH) için önemli risk faktörleridir (19, 20).

Bozulmuş açlık glukozu ve BGT obezite, trigliserit yüksekliği ve/veya düşük yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeyleri ile birlikte dislipidemi ve hipertansiyon ile ilişkilidir. Artan fiziksel aktivite ve vücut ağırlığının %5-10'u kadar düşürülmesini hedefleyen yaşam tarzı değişiklikleri ve belirli farmakolojik ajanların BGT bulunan bireylerde diyabet gelişmesini önlediği veya geciktirdiği gösterilmiştir (3). Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi HbA_{1C} %5,7-6,4 aralığında bulunan bireylerin diyabet açısından yüksek riskli olduklarını ve koruma programlarına alınmaları gerektiğini bildirmiştir (11).

1.1.5. Diabetes Mellitusun Patofizyolojisi

1.1.5.1. İnsülin Biyosentezi

İnsan insülinini kodlayan gen 11. kromozomun kısa kolunda lokalizedir (2). İnsülin, ilk olarak pankreas adacıklarının beta hücrelerinden tek zincirli, 86 aminoasitli polipeptid bir prekürsör, preproinsülin olarak sentezlenir. Daha sonra, proteolitik bir süreçle aminoterminal peptit uzaklaştırılarak proinsülin ortaya çıkar. Proinsülin yapısal olarak, insülin reseptörüne zayıf olarak bağlanan insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF: insulin-like growth factor) I ve II'ye benzer. Proinsülin

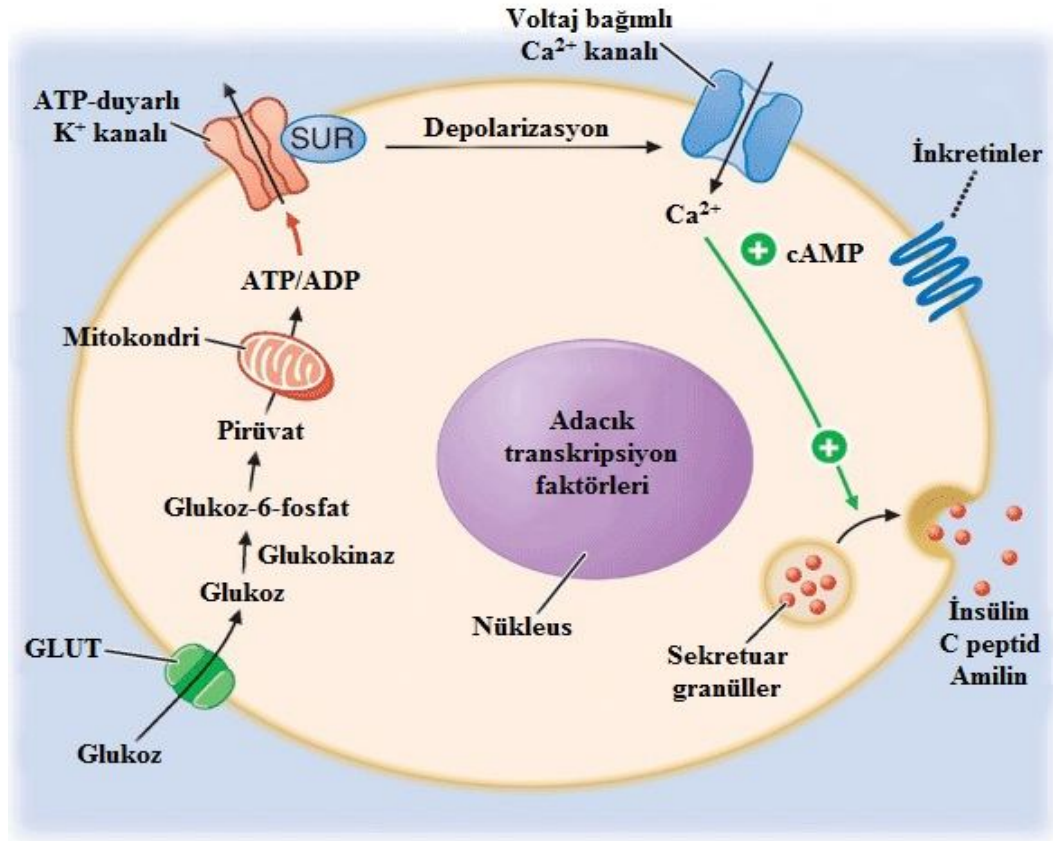
31 aminoasitlik bir internal rezidü fragmanın ayrılması, C peptidi ve birbirlerine disülfid bağlarıyla bağlı olan insülinin A (21 aminoasit) ve B (30 aminoasit) zincirlerini oluşturur. İnsülin molekülü ve C peptid birlikte depolanır ve portal dolaşıma beta hücrelerindeki sekretuvar granüllerden birlikte (az miktarda proinsülin) salgılanırlar (13, 21). İnsülinin büyük bir kısmı karaciğerden ilk geçiş sırasında metabolize olur, C peptidin insüline göre hepatik metabolizması daha yavaş olduğundan, insülin sekresyonunun faydalı bir göstergesidir ve hipogliseminin değerlendirilmesinde endojen ve eksojen insülin ayırımına yardımcı olur (2, 4).

1.1.5.2. İnsülin Sekresyonu

İnsülin sekresyonunu, aminoasitler, çeşitli besinler, gastrointestinal peptidler, ketonlar ve nörotransmitterler de etkilemekle birlikte, glukoz konsantrasyonu insülin sekresyonunun anahtar düzenleyicisidir. Glukoz düzeyleri 70 mg/dL (3,9 mmol/L)'nin üzerine çıktığında, primer olarak protein translasyonu ve prosesini artırarak ve aynı zamanda insülin sekresyonunu da indükleyerek, insülin sentezini stimüle eder (4). İnsülin sentezinin aktive olması için bir glukoz molekülünün glukoz transporter (GLUT)-2 tarafından beta hücresi içine taşınması ve glukokinaz enzimi tarafından fosforillenmesi ve metabolize olması gerekmektedir (2, 22). Glukokinaz, glukoz ile düzenlenen insülin sekresyonunu kontrol eden hız sınırlayıcı basamağı katalizler. Glukoz-6-fosfatın glikoliz yoluyla metabolizması, ATP-duyarlı K^+ kanallarının aktivitesini inhibe eden ATP'yi oluşturur (4). Bu kanal iki farklı proteinin oluşturduğu bir komplekstir; bunlardan biri bazı oral hipoglisemiklerin (sulfonilüreler, meglitinidler) reseptörüdür, diğeri içeri doğrultuda olan K^+ kanal proteindir. Bu K^+ kanallarının inhibisyonu, beta hücre membran depolarizasyonunu indükler, bunun sonucunda voltaj bağımlı kalsiyum kanalları açılarak kalsiyum hücre içine girer ve insülin sekresyonu stimüle olur (21, 23) (Şekil 3). İnsülin yanıtının büyüklüğü, glukoz seviyesinin yanı sıra glukozun alınma şekli ile de belirlenir. İncretinler [glukagon like peptid (GLP) 1, glukoz-bağımlı insülinotropik peptid] olarak bilinen ve insülin yanıtını güçlendiren bağırsak peptidlerinin eş zamanlı salgılanması nedeniyle, intravenöz glukoz uygulamaya kıyasla oral glukoz alımında daha yüksek insülin seviyeleri oluşmaktadır (2).

Aminoasitler (lösin gibi), sulfonilüre grubu ilaçlar, repaglinid, nateglinid ve GLP-1 agonistleri ve dipeptidil peptidaz (DPP)-IV inhibitörleri gibi inkretin

sistemini modüle eden ajanlar da insülin sentezini stimüle ederler (24). İnsülin portal vene salgılandıktan sonra %50 veya daha fazlası karaciğerden ilk geçişte metabolize edilir. Bu hepatik metabolizmanın sonucu portal ven insülin düzeyleri, periferik dolaşımdaki insülin düzeylerinden 2-4 kat daha fazladır. Pankreas beta hücrelerinden salgılanan insülin direkt olarak portal dolaşıma geçerken, periferik olarak uygulanan insülin portal ven insülin düzeylerini yeterince yükseltmez ve dolayısıyla hepatik etkileri indüklemekte daha az etkili olduğu düşünülmektedir (2, 13).

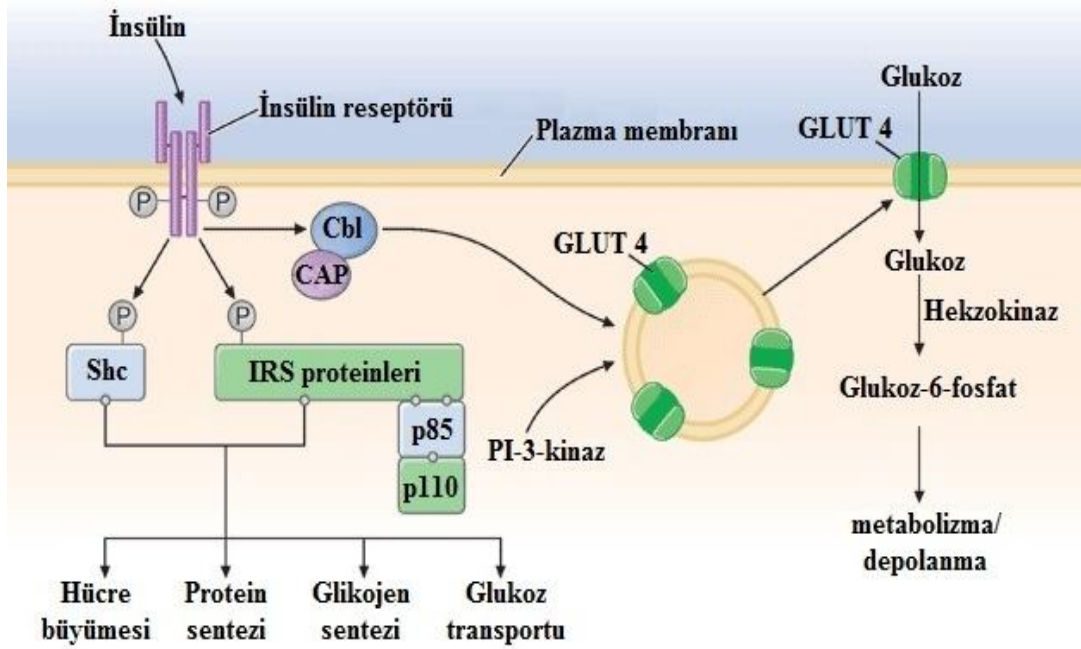


Şekil 3. Glukozla uyarılan insülin sekresyonunun mekanizması. Glukoz ve diğer besinler pankreasın beta hücresinden insülin sekresyonunu düzenler. Glukoz, glukoz transporteri tarafından hücre içine taşınır, beta hücresinde glukozun metabolize olması sonucu iyon kanal aktivitesi değişir ve insülin sekresyonu ile sonuçlanır. SUR (Sulfonilüre reseptörü) reseptörü sulfonilüre grubu ilaçların bağlanma bölgesidir (4).

1.1.5.3. İnsülinin Etkisi

İnsülin portal vene sekrete edildikten sonra yaklaşık %50'si karaciğer tarafından uzaklaştırılır ve yıkılır. Ekstrakte edilmemiş insülin, sistemik dolaşıma geçer ve hedef bölgelerdeki reseptörüne bağlanır (4). İnsülin hedef dokulardaki

(özellikle karaciğer, kas ve yağ) etkilerini disülfid köprüleriyle bağlanmış iki alfa zincir ve iki beta zincir içeren heterodimerin oluşturduğu spesifik insülin reseptörü üzerinden gösterir. Reseptörün alfa subunitleri ekstrasellüler yüzeyde yer alır ve insülinin bağlanma bölgeleridir. Beta subunitleri membranın içindedir ve sitoplazmik yüzeydeki serin, treonin ve tirozin rezidülerinde fosforillenebilir (2). Reseptöre insülin bağlanması intrinsek tirozin kinaz aktivitesini stimüle ederek, reseptör otofosforilasyonuna ve insülin reseptör substratları (IRS) gibi intrasellüler sinyal moleküllerinin toplanmasına yol açar (Şekil 4). Bu ve diğer adaptör proteinler, en sonunda insülinin metabolik ve mitojenik etkileriyle sonuçlanan fosforilasyon ve defosforilasyon reaksiyonlarının kompleks bir kaskadını başlatır (4). Örnek olarak fosfatidilinozitol-3-kinaz (PI3-kinaz) yolunun aktivasyonu glukoz taşıyıcılarının (GLUT-4) hücre yüzeyine translokasyonunu stimüle eder (25). Bu olay iskelet kasma ve yağ hücresine glukoz alımı için çok önemlidir. Diğer insülin reseptörü sinyalizasyon yollarının aktivasyonu glikojen sentezini, protein sentezini, lipogenezi ve insüline cevaplı hücrelerdeki değişik genlerin regülasyonunu indükler (4).



Şekil 4. İskelet kasında insülin sinyal ileti yolağı. İnsülin reseptörünün intrinsek tirozin kinaz aktivitesi vardır ve insülin reseptör substrat proteinleri (IRS ve Shc) ile etkileşir. Birçok “docking” protein bu hücre proteinlere bağlanır ve insülinin metabolik etkilerini başlatır. İnsülin glukoz transportunu, GLUT 4 glukoz transporterleri içeren intrasellüler veziküllerin plazma membranına translokasyonunu sağlayan fosfatidilinozitol-3-kinaz (PI3-kinaz) ve Cbl yolağı aracılığıyla artırır (4).

Glukoz homeostazisi hepatik glukoz üretimi, periferik glukoz alımı ve kullanımı arasındaki ince bir dengeyi yansıtır. İnsülin bu metabolik dengeyi en önemli düzenleyicisidir. Açlık durumunda düşük insülin ve yüksek glukagon düzeyleri hepatik glukoneogenez ve glikojenolizi indükleyerek glukoz üretimini artırır. Glukagon ayrıca karaciğer ve renal medullada glikojenoliz ve glukoneogenezi stimüle eder. Düşük insülin düzeyleri glikojen sentezini ve insüline duyarlı dokularda glukoz alımını azaltır ve depolanmış prekürsörlerinin mobilizasyonunu kolaylaştırır. Postprandiyal dönemde glukoz yüklenmesi insülinde artışa, glukagonda düşüşe neden olarak, bu süreçlerin geri dönmesine olanak sağlar (26).

Glukagon, büyüme hormonu, kortizol ve katekolaminler gibi karşıt düzenleyici olarak adlandırılan bu hormonlar insülinin metabolik etkilerine zıt etki gösterirler. Bu hormonlar, hastalık ve diğer stres durumlarında salgılanır ve diyabetik hastaların kan glukozunda artışa neden olurlar. Glukagon normalde hipoglisemi, aminoasit ve otonom sinir sistemi aktivasyonuna yanıt olarak pankreasın alfa hücrelerinden salgılanır. Majör etkilerini karaciğerde gösteren glukagon, glikojenoliz, glukoneogenez ve cAMP bağımlı mekanizmalar ile ketogenezi uyarır (27). Glukagon salgısı normalde hiperglisemi ve insülin tarafından inhibe edilir; ancak, diyabetin her iki tipinde de glukagon düzeyleri, hiperglisemi veya periferik insülin seviyelerindeki artışa rağmen, mutlak ve daha yaygın şekilde rölatif olarak yükselir. Vücudun IGF-1 üretiminde insülin eksikliğinin oluşturduğu kusurun üstesinde gelme çabasının sonucu olarak ön hipofizden büyüme hormonu salgısı da tip 1 diyabette uygunsuz şekilde artar. Büyüme hormonu, periferik dokularda, lipolizi artırır ve glukoz kullanımını inhibe eder. Portal insülin düzeylerinin azaldığı tip 1 diyabet hastalarında büyüme hormonu, hepatik glukoz üretimini stimüle eder (2).

1.1.5.4. İnsülinin Metabolik Etkileri

Mutlak veya rölatif insülin eksikliği diyabetin patofizyolojik sürecinde önemli bir rol oynar. İnsülin eksikliğinin etkileri, en iyi şekilde yakıt homeostazında insülinin normal rolünün incelenmesi ile anlaşılabilir.

1.1.5.4.1. Açlık Durumu

Bir gecelik açlıktan sonra, düşük bazal insülin düzeyleri, periferik insülin duyarlı dokularda glukoz alımının azalması ile sonuçlanır. Açlık durumunda, glukoz

alımının çoğu insüline duyarsız dokularda meydana gelir, başta beyin olmak üzere, uzun zincirli serbest yağ asitlerini etkin bir şekilde kullanamamaları nedeniyle, oksidatif metabolizma için glukozu gereksinim duyarlar. Stabil kan glukoz düzeylerinin sürdürülmesi karaciğerden glukoz salgılanması ile sağlanır; 7-10 gr/saatlik üretim hızı bu dokuların tüketimini karşılar (2). Hepatik süreç glikojenoliz ve glukoneogenezi içerir, her ikisi de önemli role sahiptir ve her ikisi de portal dolaşımında insülin ve glukagon arasındaki orana bağlıdır. Azalan portal insülin seviyeleri, glikojen sentezini azaltarak glukagonun, glikojenoliz üzerindeki uyarıcı etkisinin hakim olmasına olanak sağlar. Glukagonun baskın olması, aynı zamanda glukoneogenezi uyarırken, eşlik eden düşük insülin düzeyleri glukoneogenik prekürsörlerin (aminoasitler, laktat, gliserol...) ve alternatif enerji kaynaklarının (serbest yağ asitleri ve ketonların) periferik mobilizasyonunu artırır (2).

1.1.5.4.2. Tokluk Durumu

Çok miktarda glukoz yükü alınması glukoz dalgalanmalarını minimize etmek için endojen glukoz üretiminin baskılanması, hepatik glukoz alımının uyarılması ve büyük oranda kaslar olmak üzere periferik dokuların glukoz alımının hızlanması dahil çok sayıda homeostatik mekanizmayı tetikler. Bu mekanizmaların her biri temelde insüline bağımlıdır. Karaciğerde, yemekle uyarılan insülin düzeyleri hızla glukoz üretimini baskılar. Alınan glukozun en az %30'u glikojen sentezi yoluyla direkt olarak karaciğerde depolanır; eş zamanlı olarak endojen hepatik glukoz üretimi azalır ve trigliserid sentezi artar. Periferik olarak, hem adipoz hem de kas dokularının hücre membranında insülinle uyarılan glukoz taşınması, glukoz taşıyıcı proteinlerin (GLUT-4) sitozolik kompartmandan plazma membranına geçişine bağlanmaktadır. Sonrasında, glukoz kasta metabolize olabilir veya depolanmak üzere glikojene dönüştürülebilir. Yağ dokusunda, glukoz büyük oranda adipoz dokularda depolanmak üzere serbest yağ asitlerinin trigliserid oluşturmak üzere esterleşmesinde gerekli olan alfa-gliserofosfat oluşumu için kullanılır (2).

Eğer tüketilen karbonhidrat miktarı ve sonucunda oluşan insülin yanıtı düşükse, glukoz homeostazı büyük oranda artan glukoz alımından ziyade net hepatik glukoz üretimindeki azalma ile sağlanır; bu durum glukoz üretiminin, insülin sekresyonundaki değişikliklerin etkilerine glukoz alımından daha duyarlı olmasından kaynaklanır. Kas dokusunda insülin, aminoasit alımını kolaylaştırarak, protein

yıkımını inhibe ederek ve yeni protein sentezini uyararak (daha düşük oranda) pozitif nitrojen dengesini artırarak etki gösterir. Adipoz dokuda insülin, trigliserid depolarının hidrolizini katalizleyen hormona duyarlı lipazı inhibe ederken, lipoprotein lipazı uyararak trigliserid birleşimini hızlandırır. Adipoz dokuda, insülinin net etkisi lipolizin inhibisyonu ve trigliserid sentez ve depolanmasının uyarılmasıdır (2).

1.1.5.5. Diyabette Metabolik Bozukluklar

1.1.5.5.1. Açlık Hiperglisemisi

Hem tip 1 hem de tip 2 diyabette, açlık hiperglisemisi büyük oranda hepatik glukoz üretimindeki uygunsuz artıştan kaynaklanır; bu etki mutlak portal insülin eksikliği nedeniyle tip 1 diyabette daha fazladır. Her iki diyabet tipinde artan hepatik glukoz üretimi çoğunlukla hızlanan glukoneogeneze bağlıdır; insülinin alfa hücreler üzerindeki baskılayıcı etkisinin kaybı portal glukagon düzeylerinde rölatif artışa yol açar, bu durum karaciğerde glikojenik substratların alımında ve glukoz dönüştürülmesinde artışla sonuçlanır (28). Tip 1 diyabetteki insülin eksikliği aynı zamanda büyüme hormonunun hipersekresyonuna yol açar ki bu aşırı glukoz üretimini daha fazla artırır. Total insülin eksikliği ekstrem durumlarda, karşıt düzenleyici hormonların belirgin şekilde artan salgısı glukoz kullanımında kompensatuar artışı bloke ederken glukoneogenezi daha fazla uyarır (29).

1.1.5.5.2. Postprandiyal Hiperglisemi

Diyabet aynı zamanda belirgin postprandiyal hiperglisemi ile karakterizedir. Tip 2 diyabette, geciken insülin sekresyonu ve hepatik insülin direncinin birlikteliği hem hepatik glukoz üretiminin baskılanmasını hem de karaciğerin glukozu glikojen olarak depolama yeteneğinin bozulmasına neden olur. İnsülin düzeyleri eninde sonunda diyabetik olmayan bireylerde gözlenen düzeylere yükselse de hiperglisemi meydana gelir. Çünkü insülin direnci aynı zamanda miyositlerin alınan karbonhidrat kalorilerini ve karaciğerden salgılanan fazla glukozu ekstrakte etme ve depolama kapasitesini azaltır (29).

Normal şartlar altında, insülin kastaki glukoz-6-fosfat düzeylerini artırır; bu artış diyabette belirgin şekilde baskılanmıştır, bu baskılanma glikojen sentezi ve glukoz metabolizmasındaki blokajın, glukoz-6-fosfat oluşumundan önce meydana

geldiğini ve bu yüzden glukoz taşınması (GLUT-4 ile) düzeyinde olduğunu düşündürür. Bu bozukluklar, insülin salgısının daha da azaldığı, ciddi hiperglisemi bulunan hastalarda daha belirgindir (2).

Karbonhidrat alımından sonra, tip 1 diyabetli hastalarda kan glukozunda belirgin ve uzun süreli yükselmeler görülür. Tip 1 diyabetlilerde, subkutanöz insülin tedavisi, portal ven insülin seviyelerindeki düşüklüğü düzeltemez. Dolayısıyla, hiperglisemi süresince, karaciğer glukoz üretimini baskılamada ve glikojen depolamak için glukoz alımında başarısızdır. Buna ek olarak, kronik hipergliseminin toksik etkisi ve kronik insülin yokluğu sebebiyle sekonder insülin direncinin gelişmesi ve insülin eksikliğinden dolayı periferik dokular tarafından glukoz alımı bozulur (2).

1.1.5.5.3. Serbest Yağ Asitleri

Hiperglisemiye ek olarak yağ depolarının hızlanan mobilizasyonu nedeniyle açlık serbest yağ asidi düzeyleri diyabette artmıştır. Tip 2 diyabette yükselen serbest yağ asidi düzeylerinin, normal ve hatta artan insülin düzeylerinde oluşması adipositlerin insülinin lipoliz üzerindeki inhibitör etkisine dirençli hale geldiğini düşündürmektedir. Bu adiposit direnci sonuçta, trigliseridlerin mobilizasyonu ve karaciğer ve kasta yağ asitlerinin uygunsuz depolanmasına yol açar. Yağ asitlerinin uygunsuz depolanması bu organlarda insülin direnci ile bağlantılıdır. Bunun en olası nedeni, aşırı yağ asidi sunumu ve karaciğer ve kasta mitokondrinin bunları okside etme kapasitesindeki eksikliklerdir. Yakın zamanda bunun insülin sinyallerini bozan hücresel değişiklikleri indükleyen net intraselüler diaçilgliserol birikimine yol açtığı bildirilmiştir (2).

Serbest yağ asitleri direkt olarak glukozla çevrilmese de, karaciğere glukoneogenez için enerji desteği sağlamanın yanı sıra kas ve karaciğerde insülin sinyallerini bozarak hiperglisemiye katkıda bulunur. Tip 2 diyabette endojen insülin salgısı, serbest yağ asitlerinin karaciğerde ketonlara dönüşümünü baskılamaya yetecek portal insülin düzeyleri sağlar. Bununla birlikte, tip 1 diyabette mobilize olan serbest yağ asitleri daha kolay keton cisimciklerine dönüştürülür. İnsülin eksikliği ve glukagon varlığının kombinasyonu karaciğerde yağ sentezini baskılar. Yağ sentezindeki bu baskılanma sonucunda intahepatik malonil koenzim A sentezinin azalması, karnitinle birlikte hepatik karnitin açıltransferaz I aktivitesini stimüle eder

ve böylece uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye girişi kolaylaşır. Yağ asitlerinin beta oksidasyonu sonucunda keton cisimcikleri oluşur. Diyabetik ketoasidozda eş zamanlı olarak karşıt düzenleyici hormonların salgılanması nedeniyle keton düzeyleri daha da artar. Glukagon, katekolaminler, büyüme hormonu ve kortizoldeki artışlar lipolizi ve sonucunda karaciğere serbest yağ asidi sunumunu artırır. Substrat sunumundaki artış o kadar belirgin hale gelir ki, oksidatif yolağı doyumluğa ulaştırarak hepatik steatoza ve ciddi hipertrigliseridemiye yol açar (2, 30).

1.1.6. Tip 1 Diabetes Mellitus

Diyabet olgularının %5-10'undan sorumlu olan ve geçmişte insülin-bağımlı diyabet veya jüvenil-başlangıçlı diyabet olarak tanımlanan T1DM, pankreas beta hücrelerini tahrip eden çevresel, genetik ve immünolojik faktörlerin sinerjik etkilerinin bir sonucu olarak ortaya çıkar (3, 10). Genetik olarak yatkın bireylerin doğumda beta hücre kitlesi normaldir, ancak aylar-yıllar süren otoimmün destrüksiyondan sonra beta hücrelerini kaybetmeye başlarlar. Otoimmün sürecin, enfeksiyon yada çevresel uyarılar ile tetiklendiği ve beta hücrelerine spesifik bir molekül tarafından sürdürüldüğü düşünülmektedir. Bireylerin çoğunda tetikleme olayından sonra, ancak klinik olarak diyabet aşikar hale gelmeden önce immünolojik belirteçler belirir (4). Beta hücre kitlesindeki azalma oranları bireyler arasında büyük farklılıklar gösterir. Bazılarında (çoğunlukla bebek ve çocuklarda) hızla diyabete ilerlerken, bazılarında (çoğunlukla erişkinlerde) bu süreç daha yavaştır. Özellikle çocuklar ve adölesanlar olmak üzere bazı hastalarda ketoasidoz hastalığının ilk bulgusu olabilir. Özellikle erişkinler olmak üzere bazı hastalarda yıllar boyunca ketoasidozu önlemeye yetecek rezidüel beta hücre fonksiyonu bulunabilir (3).

Beta hücrelerinin yaklaşık olarak %70-80'i tahrip olmadığı sürece diyabet ortaya çıkmaz. Bu noktada, rezidüel fonksiyonel beta hücresi halen mevcuttur, ancak glukoz toleransını sürdürecektir miktarda değildir. Glukoz intoleransından aşikar diyabet evresine geçişi tetikleyen olay sıklıkla puberte veya enfeksiyonlar sırasında olduğu gibi artan insülin gereksinimidir (7). Tip 1 DM'un klinik prezantasyonundan sonra, orta düzeyde insülin ile glisemik kontrolün sağlandığı bir balayı dönemi görülebilir. Otoimmün süreç geride kalan beta hücrelerini de tahrip etmeye devam ettiğinden, birey kısa süre sonra tamamen insülin bağımlı hale gelecektir (4).

1.1.6.1. Genetik faktörler

Tip 1 DM'a genetik yatkınlık ile ilgili birçok gen vardır. Tek yumurta ikizlerindeki T1DM görülme sıklığı %40-60 arasında olması, diyabetin gelişimini belirlemede ilave faktörlerin de yer aldığını göstermektedir. Tip 1 DM için majör yatkınlık geni 6. kromozomda HLA bölgesinde yer almaktadır (13). Genetik olarak T1DM gelişme riskinin %40-50'sinden HLA kompleksindeki polimorfizm sorumludur. Bu bölge, antijeni T helper hücrelerine sunan ve dolayısıyla immün yanıtı başlatmada yer alan sınıf II MHC moleküllerini kodlayan genleri kapsar. Aminoasit yer değişimi, sınıf II molekülleri için farklı antijenlerin bağlanma afinitesini değiştirerek immün yanıtın özgülüğünü değiştirebilir. Tip 1 DM'lu bireylerin çoğunda HLA DR3 veya DR4 haplotipi vardır (4, 13).

1.1.6.2. Patofizyoloji

Pankreasta bulunan diğer adacık hücre tipleri fonksiyonel ve embriyolojik olarak beta hücreleri ile benzer olmalarına ve beta hücreleriyle birçok aynı proteini sentez etmelerine rağmen, otoimmün süreçten korunmuşlardır (10). Patolojik olarak pankreas adacıkları lenfositler ile infiltrir, bu durum insulitis olarak adlandırılır. Bütün beta hücreleri tahrip olduktan sonra inflamatuvar süreç durur, adacıklar atrofiye olur ve immünolojik belirteçler kaybolur. Beta hücreleri bazı sitokinlerin toksik etkisine özellikle duyarlı görünmektedir [interlökin (IL)-1, interferon γ ve tümör nekrozis faktör (TNF)- α]. Beta hücre harabiyetinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Otoantikorlar genel olarak adacık hücre yüzeyi ile reaksiyona girmediğinden ve deney hayvanlarına verildiğinde hayvanlarda diyabet oluşturmadığından, adacık otoantikorlarının yıkım süreci ile ilgili olmadığını düşündürmektedir (4).

Otoimmün süreçte hedef olan pankreas adacık molekülleri; insülin, ICA-512/IA-2 (tirozin fosfataz ile homologtur), glutamik asit dekarboksilaz (GAD) ve beta hücre-spesifik çinko taşıyıcısıdır (ZnT-8) (4, 10). Otoantijenlerin çoğu (insülin haricindeki) beta hücrelerine spesifik değildir. Otoimmün sürecin, doğrudan beta hücrelerinde başladığı, beta hücrelerini tahrip ettikten sonra diğer adacık moleküllerine yayıldığı ve bir dizi sekonder otoantijen ortaya çıkardığı düşünülmektedir (4).

1.1.6.3. Çevresel Faktörler

Genetik olarak duyarlı kişilerde otoimmün süreci tetikleyen birçok çevresel olay ileri sürülmüştür, ancak bunlardan hiçbiri kesin olarak diyabetle bir ilişki göstermez. Olası çevresel faktörler arasında inek sütü proteinleri, nitrozüre bileşikler ve virüsler (coxsackie, enteroviruses ve rubella) vardır (4, 13).

1.1.6.4. İmmünolojik Belirteçler

Adacık hücre antikorları (ICA: Islet Cell Antibodies), insülin, IA-2/ICA-512, GAD ve ZnT-8 gibi pankreas adacık moleküllerine yönelik farklı antikorların bileşimidir ve otoimmün sürecin göstergesidirler. Adacık hücre antikorları testi, DM'un sınıflandırılması ve T1DM gelişme riski olan bireylerin saptanmasında yararlıdır. Adacık hücre antikorları, yeni T1DM tanısı konulan hastaların çoğunluğunda, yeni T2DM tanısı konulan hastaların %5-10'unda pozitifdir (10).

Günümüzde, ICA ölçümü diyabetik olmayan bireyler için bir araştırma aracıdır, ama T1DM'in oluşmasını veya ilerlemesini önlediği kanıtlanmış bir tedavi yoktur. Diyabet Önleme Çalışması'nda tip 1 diyabet gelişme riski olan bireylere insülin verilmesinin, T1DM'u önlemediği sonucuna varılmıştır. Yeni tanı tip 1 diyabetli hastalarda, anti-CD3 monoklonal antikorlar, GAD aşısı ve anti-B lenfosit monoklonal antikorlar ile tedavinin, C-peptid düzeylerindeki azalmayı yavaşlattığı gösterilmiştir (4).

1.1.7. Tip 2 Diabetes Mellitus

Diyabet olgularının yaklaşık %90-95'inden sorumlu olan ve geçmişte insülin bağımlı olmayan veya erişkin başlangıçlı diyabet olarak adlandırılan T2DM, insülin direnci ve insülin sekresyonundaki anormallikler ile karakterizedir (3, 10). Primer bozukluğun, insülin direncinden mi yoksa insülin sekresyon kusurundan mı kaynaklandığı ile ilgili tartışmalar varsa da, çalışmaların çoğu insülin direncinin insülin sekresyon kusurundan daha önce var olduğu görüşünü desteklemektedir (2).

Hastalar endojen insülin salgılama kapasitesini bir miktar korurlar; bununla birlikte, insülin düzeyleri ortamın glukoz konsantrasyonuna ve insülin direncinin büyüklüğüne göre düşüktür. Tip 2 diyabet hastaları, insüline bağımlı değildirler ve büyük fizyolojik stres koşulları dışında ketozis nadiren gelişir. Yine de bu hastaların çoğunda, optimal glisemik kontrolü sağlamak için zaman içinde insülin tedavisi

gerekecektir (7). Tip 2 diyabet sıklığının çocuklar, adölesanlar ve genç erişkinlerde arttığı bulunmuş olsa da, genellikle ileri yaşla birlikte ve tanı konan olguların büyük kısmı 45 yaşın üzerindedir. Tip 2 diyabetin klasik semptomları oldukça hafiftir ve klinik bulguları sinsi olabilir. Klinik tabloda halsizlik, güçsüzlük, baş dönmesi, görme bozukluğu ve diğer spesifik olmayan şikayetler baskındır, fakat hasta doktora başvurmadan önce, uzun yıllar bu şikayetleri tolere edebilir. Ayrıca tanı, sadece vasküler ve nöropatik komplikasyonların gelişiminden sonra bile konabilir (2).

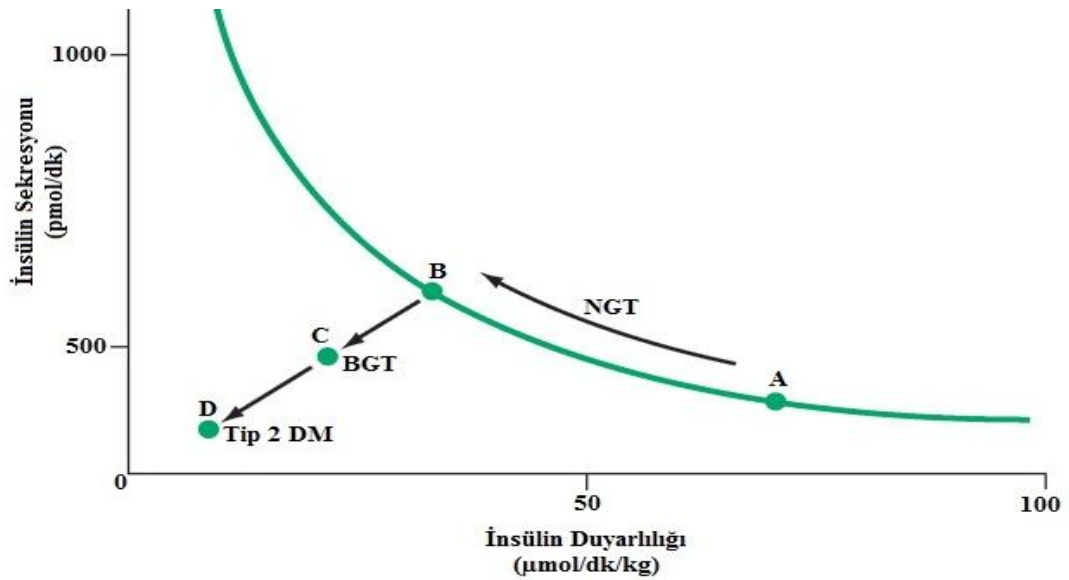
1.1.7.1. Genetik Faktörler

Tip 2 diyabetle ilişkili spesifik genetik anormallikler hakkında çok az şey bilinmesine karşın, hastalık ekspresyonunu teşvik eden kişisel faktörler iyi bilinmektedir. Özellikle genetik duyarlılığı olan bireylerde artan yaş, azalan fiziksel aktivite ve obezite risk faktörleridir (2). Özellikle gelişmekte olan ülkelerde artan obezite oranları ve batılı yaşam tarzı ile birlikte tip 2 diyabetin görülme sıklığı artmaktadır (19). Tip 2 diyabetin güçlü bir genetik komponenti vardır. Tip 2 DM'nin tek yumurta ikizlerinde görülme sıklığı %70-90 arasında olsa da hastalığın başlangıcı ve süreci çevresel faktörler temelinde önemli ölçüde değişebilir (31). Ebeveynlerinde diyabet olan bireylerde DM riski artmıştır, anne ve babanın her ikisinde de diyabet varsa çocuklarda diyabet gelişme riski yaklaşık olarak %40'tır. Tip 2 DM'li hastaların birinci derece akrabalarının çoğunda insülin direnci mevcuttur (4).

Tip 2 diyabete eğilim oluşturan genler tam olarak tanımlanmamıştır, ama yeni genom çalışmalarında, tip 2 diyabet için nispeten küçük bir risk taşıyan çok sayıda gen saptanmıştır (32, 33). En belirgin olanı çeşitli popülasyonlarda tip 2 diyabetle ve diyabet için yüksek riskli bir popülasyonda bozulmuş glukoz toleransı ile ilişki gösteren transkripsiyon faktör 7 benzeri 2 (TCF7L2) geninin bir varyantıdır. Tip 2 diyabetle ilişkili genetik polimorfizm peroksizom proliferasyonu aktive edici reseptör (PPAR) gamma, ATP duyarlı potasyum kanalı, çinko taşıyıcısı, IRS ve kalpain 10 kodlayan genlerde de saptanmıştır (34). Tip 2 diyabete genetik duyarlılık aktif olarak araştırılmakta olsa da, tip 2 diyabeti öngörebilmek için bilinen genetik lokalizasyonların bir kombinasyonunu kullanmak şu anda mümkün değildir (4).

1.1.7.2. Patofizyoloji

Tip 2 DM, insülin sekresyonunda bozulma, insülin direnci, aşırı hepatik glukoz üretimi ve anormal yağ metabolizması ile karakterizedir. Özellikle visseral veya santral obezite T2DM'de çok yaygındır (%80 veya daha fazla) (35). Hastalığın erken dönemlerinde, insülin direncine rağmen glukoz toleransı normal kalabilir, çünkü pankreatik beta hücreleri insülin çıkışını artırarak kan glukoz düzeyini kompanse ederler (Şekil 5). İnsülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi ilerledikçe, bazı bireylerde pankreatik hiperinsülinemik durumu sürdürmek mümkün değildir. Sonrasında postprandiyal glukoz düzeyinde yükselme ile karakterize BGT gelişir. İnsülin sekresyonunda daha da azalma ve hepatik glukoz üretiminde artış açlık hiperglisemisi ile birlikte aşikar diyabete yol açar. Sonuçta beta hücre yetmezliği gelişir (4, 36).



Şekil 5. Tip 2 diabetes mellitus gelişimi sırasında metabolik değişiklikler. İnsülin sekresyonu ve insülin duyarlılığı ilişkilidir ve bireyin insülin direnci arttıkça (A noktasından B noktasına geçiş) insülin sekresyonu artar. İnsülin sekresyon artışını kompanse etmede yetersizlik bozulmuş glukoz toleransı (BGT; C noktası) ve en sonunda T2DM ile sonuçlanır (D noktası) (4).

1.1.7.3. Metabolik Bozukluklar

1.1.7.3.1. Anormal Kas ve Yağ Metabolizması

İnsülin direnci, insülinin periferik hedef dokulardaki (özellikle karaciğer, kas ve yağ) etki yeteneğindeki azalma olup tip 2 diyabetin önemli bir özelliğidir. Dolaşımda normalin üzerindeki insülin düzeyleri plazma glukozunu normale

getireceğinden, insulin direnci görecelidir (4). Periferik dokularda glukoz alımını arttırmak için insülinin doz-cevap eğrisinin sağa kayması, insülin duyarlılığındaki azalmayı gösterir ve özellikle şiddetli hiperglisemi durumlarında maksimal cevabın azalması, maksimum glukoz kullanımındaki genel düşüşü gösterir (2). İnsüline olan direnç, insülin duyarlı dokularda glukoz kullanımını bozar ve hepatik glukoz çıkışını artırır, her iki etki de hiperglisemiye katkıda bulunur. Hepatik glukoz çıkışındaki artış öncelikle açlık plazma glukozundaki yükselmeyi etkilerken, periferik glukoz kullanımındaki azalma postprandiyal hiperglisemiye neden olur (14). İskelet kasındaki nonoksidatif glukoz kullanımında (glikojen oluşumu), glikolizdeki oksidatif glukoz metabolizmasından daha büyük bir bozulma vardır. Tip 2 DM’de insülin bağımsız dokularda glukoz metabolizması değişmemiştir (4).

Tip 2 DM’de insülin direncinin moleküler mekanizması henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. İskelet kasında insülin reseptör düzeyleri ve tirozin kinaz aktivitesi azalmıştır, ancak bu değişikliklerin primer bir bozukluk olmaktan çok hiperinsülinemiye sekonder olması daha olasıdır. Bu nedenle insülin direncinde insülinle düzenlenen fosforilasyon/defosforilasyondaki postreseptör kusurların öncelikli rol oynadığı düşünülmektedir. Örneğin, PI3-kinaz sinyal iletim kusuru, GLUT-4’ün plazma membranına translokasyonunun azalmasına neden olmaktadır (29) Diğer anormallikler, iskelet kası miyositlerinde, mitokondriyal oksidatif fosforilasyonu bozabilecek olan lipid birikimi ve insülinle uyarılan mitokondriyal ATP üretimindeki azalmadır. İskelet kası miyositlerindeki lipid birikimi ve serbest yağ asidi oksidasyonunun bozulması, lipid peroksidleri gibi reaktif oksijen radikallerini oluşturabilir (4). Dolaşımdaki serbest yağ asidi düzeylerinde ortaya çıkan artış karaciğer ve kasta, yağ birikimini katkıda bulunarak insülin direncini kötüleştirir. Hücre içi serbest yağ asidi metabolitleri, insülin sinyal moleküllerinin serin fosforilasyonunu (tirozinden ziyade) içeren kompleks bir mekanizma ile insülin direncine katkıda bulunur (36). Bütün insülin sinyal transdüksiyon yolları insülinin etkisine dirençli değildir (mitojenik aktive protein kinaz yolağını kullanarak hücre büyümesi ve farklılaşmasını kontrol edenler gibi). Sonuç olarak hiperinsülinemi bu yollardaki insülin etkisini artırabilir (4).

Tip 2 diyabete eşlik eden, özellikle santral veya visseral yerleşimli obezitenin, patojenik sürecin bir parçası olduğu düşünülmektedir. Artan adiposit kitlesi,

dolaşımdaki serbest yağ asitleri ve diğer yağ hücresi ürünlerinin düzeylerinde artışa neden olur. Adipositler, çok sayıda biyolojik ürün [adiponektin, leptin, resistin, retinol-bağlayıcı protein 4, serbest yağ asitleri ve TNF- α] sekrete ederler. Vücut ağırlığını, iştahı ve enerji tüketimini düzenleyen adipokinler, insülin duyarlılığını da modüle ederler (7, 37, 38). Serbest yağ asitlerinin üretiminin artması ve bazı adipokinler, iskelet kası ve karaciğerde insülin direncine neden olabilir. Serbest yağ asitleri, iskelet kasında glukoz kullanımını bozabilir, karaciğerde glukoz üretimini artırabilir ve beta hücre fonksiyonunu bozabilir. Aksine, adipositlerden sekrete edilen insülin duyarlılaştırıcı bir peptid olan adiponektin, obezitede azalır ve bu azalma hepatik insülin direncine katkıda bulunabilir (4). Dolaşımdaki adiponektin düzeyleri, insülin direncinin derecesi ve obezite ile ters koreledir. Adiposit ürünleri ve adipokinler bir inflamatuvar durum oluşturur ve tip 2 DM'de IL-6, C reaktif protein (CRP) gibi inflamasyon belirteçlerinin sıklıkla neden yükseldiğini açıklayabilir (4).

1.1.7.3.2. Bozulmuş İnsülin Sekresyonu

İnsülin sekresyonu ve duyarlılığı birbiriyle ilişkilidir. Tip 2 DM'de insülin sekresyonu, başlangıçta normal glukoz toleransını sürdürmek için insülin direncine cevap olarak artar. Başlangıçta insülin sekresyon kusuru hafiftir ve glukozla stimüle edilen insülin sekresyonuna özgüdür. Arjinin gibi glukoz dışı salgılatıcılara cevap korunmuştur (4). Kemirgenlerde yapılan çalışmalar glukozla stimüle edilen insülin sekresyon kusurunun, pankreas beta hücresinin primer glukoz transport proteini olan GLUT-2 ekspresyonunda azalma ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (2).

Tip 2 DM'de insülin sekresyon kapasitesindeki azalmanın nedeni belirsizdir. İnsülin direncine empoze olup beta hücre yetersizliğine neden olan ikinci bir genetik kusur olduğu varsayılmaktadır. Beta hücre kitlesi, uzun süreli tip 2 diyabeti olan kişilerde yaklaşık olarak %50 azalmaktadır (39). Adacık amiloid polipeptid veya amilin, beta hücresinden insülin ile birlikte sekrete edilir ve uzun süreli tip 2 diyabetik hastaların adacıklarında bulunan amiloid fibriler depositleri oluşturur. Bu amiloid depositlerin primer veya sekonder olay olup olmadığı bilinmemektedir (4). Amilinin kronik aşırı salgısı, peptidin adacık içinde presipitasyonuna neden olur ve zaman içinde beta hücre fonksiyonunda bozulmaya yol açabilir (40).

Kronik hiperglisemi, beta hücrelerinin glukozu yanıtını bozabilir ve insülin direncini artırır bu da hipergliseminin kötüleşmesine yol açar. Bu glukoz

toksisitesinin geri döndürülmesi hiperglisemiye sürdüren kısır döngüyü kırabilir (2). Glisemik kontrolde iyileşme sıklıkla adacık fonksiyonunda iyileşme ile ilişkilidir. Ayrıca serbest yağ asidi düzeylerinin artması, adacık fonksiyonunu kötüleştirir ve glukoz metabolizmasını olumsuz yönde etkiler (2, 4). Artan serbest yağ asidi düzeyleri, hepatik glukoneogenezi hızlandırır, kas glukoz metabolizmasını inhibe eder ve pankreas beta hücre fonksiyonunu bozar.

1.1.7.3.3. Hepatik Glukoz ve Lipid Üretiminde Artma

Tip 2 DM'de karaciğerdeki insülin direnci, hiperinsülineminin glukoneogenezi baskılamada yetersiz kalması nedeniyle meydana gelir, bu durum postprandiyal durumda karaciğerde glukoz depolarında azalma ve açlık hiperglisemisi ile sonuçlanır (34). Hepatik glukoz üretiminde artış diyabetin erken dönemlerinde ortaya çıkar, bu durumun insülin sekresyon anormallikleri ve iskelet kasında insülin direnci başlamasından sonra olması muhtemeldir (4). Adipoz dokudaki insülin direncinin sonucu olarak, adipositlerde lipoliz ve yağ asidi çıkışının artması, hepatositlerde lipid sentezinin artmasına yol açar (7, 19). Karaciğerdeki lipid depolanması, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına ve anormal karaciğer fonksiyon testlerine neden olabilir (41).

1.1.7.4. Tip 2 Diabetes Mellitusun Önlenmesi

Tip 2 DM öncesinde bir BGT veya BAG dönemi olduğundan, bazı yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik ajanların T2DM başlangıcını önleyebileceği veya geciktirebileceği ileri sürülmüştür. Diyabeti Önleme Programı'nda yaşam tarzındaki değişikliklerin (diyet ve haftada 5 gün, günde 30 dakika egzersiz) BGT'si olan bireylerde T2DM gelişimini kontrol grubuna göre %58 oranında önlediği veya geciktirdiği gösterilmiştir. Bu etkiler, yaş, cinsiyet ve etnik gruplardan bağımsız olarak görülmüştür. Aynı çalışmada, metformin plaseboya göre %31 oranında diyabet gelişimini geciktirmiş veya önlemiştir. Çalışmada yaşam tarzı değişiklikleri yapılan grup, vücut ağırlıklarının %5-7'sini kaybetmişlerdir (19). Diabetes mellitus aile hikayesi ve BAG veya BGT olan bireylerin, normal vücut kitle indeksine sahip olmaları ve düzenli fiziksel aktivite yapmaları tavsiye edilmektedir. Prediyabet bulunan bireylerde farmakolojik tedavi günümüzde tartışmalıdır, çünkü maliyet-etkinlik ve güvenlik profili bilinmemektedir (15). Bozulmuş açlık glukozu, BGT

veya HbA_{1C}'si %5,7-6,4 aralığında bulunan bireyler diyabetin tanısal kriterlerinin varlığı açısından her yıl izlenmelidir (42).

1.1.8. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları

Diyabet, akut ve kronik komplikasyonlarla seyreden metabolik bir hastalıktır. Akut ve kronik komplikasyonlar nedeniyle yaşam kalitesini oldukça azaltır ve yaşam süresini 5-10 yıl kadar kısaltmaktadır (43).

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde artan obezite oranları ve batılı yaşam tarzı ile birlikte tip 2 diyabetin prevalansı ve insidansı artmaktadır. İlişkili tedaviler ve diyabet komplikasyonları ile ilişkili giderlere bağlı olarak sağlık sistemi üzerindeki ekonomik yük büyük bir hızla artmaktadır. Tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıkların, körlüğün, son dönem böbrek yetersizliğinin, amputasyonların ve hastaneye yatışların önde gelen nedenidir (19).

1.1.8.1. Diabetes Mellitusun Akut Komplikasyonları

Diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperglisemik hiperosmolar durum (HHS), laktik asidoz ve hipoglisemi diyabetin akut komplikasyonlarıdır. Diyabetik ketoasidoz, eskiden tip 1 diyabetin bir özelliği olarak kabul edilirdi, ancak T2DM'li bireylerde de oluşabilir. Diyabetik ketoasidoz ve HHS, mutlak veya göreceli insülin yetersizliği, volüm açığı ve mental durumda değişiklik ile ilişkilidir. Diyabetik ketoasidoz ve HHS'de ketozla birlikte veya ketoz olmaksızın sürekli bir hiperglisemi durumu vardır. Her iki durum da, hızla tanı konulup tedavi edilmediği takdirde ciddi komplikasyonlarla ilişkilidir (4).

1.1.8.2. Diabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları

Diabetes mellitusun kronik komplikasyonları birçok organ sistemini etkileyebilir ve diyabetle ilişkili morbitide ve mortalitenin büyük bir kısmından sorumludur. Kronik komplikasyonlar vasküler ve vasküler olmayan komplikasyonlar olarak sınıflandırılabilir (4). Vasküler komplikasyonlar da, mikrovasküler (nefropati, nöropati ve retinopati) ve makrovasküler komplikasyonlar olarak ayrılır. Vasküler olmayan komplikasyonlar, gastroparezi, seksüel disfonksiyon ve deri değişiklikleri gibi problemlerdir. Muhtemelen bütün komplikasyonların gelişmesinde multiple patolojik süreçler söz konusudur. Kronik komplikasyon riski hiperglisemi süresine bağlı olarak artar. Tip 2 DM'de uzun bir asemptomatik hiperglisemi dönemi

olabileceğinden, tip 2 diyabetik hastaların birçoğunda (%20-50) tanı sırasında komplikasyonlar olabilir (4).

1.1.9. Diabetes Mellitusun Tedavisi

Diabetes mellitus tedavisinde, hiperglisemiyle ilişkili semptomları gidermek, uzun dönemde gelişebilecek mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları azaltmak ve hastanın mümkün olduğunca normal bir hayat tarzı sürmesini sağlamak amaçlanır. Bu amaçlara ulaşmak için hekim her hasta için glisemik kontrolde hedef seviye belirlemelidir (4) (Tablo 5). Amerikan Diyabet Birliği, mikrovasküler hastalık görülme sıklığını azaltmak için birçok hastada HbA_{1C}'nin %7 değerinin altına düşürülmesini önerir (15). Bu durum ortalama yaklaşık 150-160 mg/dl değerinde plazma glukozu ile sağlanabilir; idealde açlık veya yemek öncesi glukoz 130 mg/dl ve tokluk şekeri 180 mg/dl değerinin altında devam ettirilmelidir.

Tablo 5. Diabetes Mellitus Tedavisinde Hedefler

Hedefler	
Glisemik Kontrol	
HbA _{1C}	<7%
Açlık plazma glukozu	70-130 mg/dL
Tokluk plazma glukozu	<180 mg/dL
Kan basıncı	< 130/80 mmHg
Lipidler	
LDL-K	<100 mg/dL
HDL-K	>40 mg/dL (erkeklerde), >50 mg/dL (kadınlarda)
Trigliserit	<150 mg/dL

Seçilmiş hastalarda (kısa süreli hastalık, uzun yaşam beklentisi, önemli kardiyovasküler hastalık olmaması), eğer ciddi hipoglisemi veya tedavinin diğer yan etkileri olmaksızın sağlanabilecekse, HbA_{1C} değerlerinin %6,0-6,5 arasında olması hedeflenebilir (44, 45). Aksine ciddi hipoglisemi, sınırlı yaşam beklentisi, ileri komplikasyonlar, eşlik eden hastalıkların fazlalığı ve birden fazla glukoz düşürücü ajanın etkin dozlarına rağmen hedefe ulaşılmasının güç olduğu kişilerde, %7,5-8,0 HbA_{1C} değerlerinin hedeflenmesi daha uygundur (44, 46).

1.1.9.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Yaşam tarzı değişikliklerinde amaç, tip 2 diyabet tedavisinde kritik rolü olan bireyin fiziksel aktivite düzeylerini ve yiyecek alımını düzenlemektir. Tanıda

teröpatik yaşam tarzı değişikliklerinin teşvik edilmesi önemli iken, periyodik danışmanlık tedavi programına entegre edilmelidir (19).

Diyet önerileri kişisel olarak yapılmalıdır. Hastalar toplumda yaygın kabul görmüş diyet önerilerine ve kişinin tercihlerine ve kültürüne uygun olan sağlıklı gıdalar yemesi yönünde teşvik edilmelidir. Lif açısından zengin, düşük yağlı mandıra ürünleri ve taze balığa vurgu yapılmalıdır. Doymuş yağlardan zengin olanlar dahil yüksek enerjili gıdalar ve tatlılar daha az sıklıkta ve daha düşük miktarlarda tüketilmelidir (47, 48).

1.1.9.2. Oral Antidiyabetik Ajanlar ve İnsülin

Glisemi kontrolünün hedefleri hipergliseminin akut osmotik semptomlarından kaçınmak, kan glukoz düzeyi dengesizliklerinden korumak ve yaşam kalitesini olumsuz şekilde etkilemeden diyabetik komplikasyonların gelişimini önlemek veya geciktirmektir (19). Glisemik kontrolü iyileştiren her tedavi adacık hücrelerindeki glukoz toksitesini azaltır ve endojen insülin sekresyonunu iyileştirir (4).

Oral glukoz düşürücü ajanlar etki mekanizmalarına göre; insülin sekresyonunu arttıranlar (sülfonilüre ve glinidler), glukoz üretimini azaltanlar (alfa glukoz inhibitörleri) ve insülin duyarlılığını arttıranlar (biguanidler ve tiazolidinedionlar) olarak sınıflandırılır (4).

Biguanidler sınıfında yer alan metformin, en yaygın kullanılan ilk sıra tip 2 diyabet ilacı olmaya devam etmektedir; hepatik glukoz üretimini azaltır ve periferik glukoz kullanımını hafif derecede iyileştirir (49). Metformin APG ve insülin düzeylerini düşürür, lipid profilini iyileştirir ve hafif bir kilo kaybı sağlar (34).

En eski oral ajan sınıfı, insülin sekresyonunu artıran sülfonilüre grubudur. Bu ilaçlar daha çok diyabet süresi kısa (<5 yıl), endojen insülin üretimi olan ve obeziteye eğilimli tip 2 diyabetik hastalarda etkilidir (4). Beta hücrelerdeki ATP-duyarlı potasyum kanallarını kapatarak bu ilaçlar insülin salgılanmasını uyarırlar. Glukoz seviyelerini kontrol etmekte etkin iken, kullanımları hafif bir kilo alımı ve hipoglisemi riski ile birliktedirler. Kilo artışı artan insülin düzeylerinden ve glisemik kontroldeki iyileşmeden kaynaklanır (4).

Tiazolidinedionlar (TZD), hepatik glukoz üretimini azaltan ve iskelet kasında insülin duyarlılığını iyileştiren PPAR-gamma aktivatörleridir (49). Adipositlerde bol miktarda bulunan PPAR-gamma reseptörü, diğer birçok insüline hassas dokuda da

düşük düzeylerde eksprese edilir. Bu reseptörün agonistleri adiposit farklılaşmasını sağlar ve iskelet kasında insülin direncini dolaylı olarak azaltabilir. Tiazolidinedionlar, periferik glukoz kullanımı ve insülin duyarlılığını iyileştirerek açlık plazma glukozunu düşürürler. Tiazolidinedion kullanımı ile insülin düzeyleri düşer, bu da insülin direncindeki azalmayı gösterir. Tiazolidinedionlar, HDL'yi artırır ve trigliseritleri düşürürler, fakat bu etkilerinin klinik önemi bilinmemektedir (4). Hipoglisemi riskini artırmazlar ve etkinlikleri sülfonilüreler ve metforminden daha fazla sürekliliğe sahiptir. Bu sınıftan bir diğer ajan olan rosiglitazon artan miyokard enfarktüsü riskine ilişkin kaygılar nedeniyle artık yaygın olarak kullanılmamaktadır (50). Pioglitazonun, mesane kanseri risk artışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (51).

Çok daha yakın zamanda inkretin sistemine odaklanan ilaçlar kullanıma girmiştir (19). Enjekte edilebilir GLP-2 reseptör agonisti, endojen GLP-1 in etkilerini taklit ederek pankreastan insülin salgısını glukoz-bağımlı yolla uyarır, pankreastan glukagon akışını baskılar, gastrik boşalmayı yavaşlatır ve iştahı azaltır. Hastaların çoğunda orta düzeyde iken bazı hastalarda önemli derecelere ulaşan kilo kaybı en temel avantajıdır. Oral DPP-4 inhibitörleri dolaşımdaki aktif GLP-1 ve gastrik intestinal peptid konsantrasyonlarını artırır. Tipik olarak inkretin sınıfındaki ilaçların hiçbiri hipoglisemiye neden olmaz (52).

Tip 1 DM'de endojen insülin üretimi olmadığından, glikojen yıkımını, glukoneogenezi, lipolizi ve ketogenezi düzenlemek için bazal, eksojen insülin uygulanması zorunludur. Şu anda geçerli olan insülin uygulama rejimlerinin eksikliği, enjekte edilen insülinin hemen sistemik dolaşıma geçmesidir, endojen insülin ise portal vene sekrete edilir. Bu nedenle eksojen insülin uygulamasında karaciğer subfizyolojik insülin düzeylerine maruz kalır. Hiçbir insülin uygulama sistemi pankreas beta hücrelerinin insülin sekresyon paternini tam olarak yansıtmaz (4, 53).

1.2. Adiponektin

1.2.1. Adiponektinin Yapısı ve Sekresyonu

Adiponektin, birbirinden bağımsız olarak dört grup tarafından keşfedilmiştir. Geni 3q27 kromozom bölgesinde lokalize (54), 30 kilodalton (kDa) ağırlığında, 244 aminoasitten oluşan bir protein olan adiponektin, ilk olarak 1995 yılında "adipocyte complement-related protein 30 kDa" (ACRP30) adıyla tanımlanmıştır (55).

Neredeyse aynı zamanlarda, Hu ve arkadaşları proteini izole etmiş ve AdipoQ adını (56), Maeda ve arkadaşları insan adiponektin genini izole etmiş ve "adipose most abundant gene transcript" (apM1) adını vermişlerdir (57). Son olarak Nakano ve arkadaşları insan plazmasında adiponektini “gelatin-binding protein of 28 kDa” (GBP28) adıyla izole etmişlerdir (58). Adiponektin, plazmada hızlı turnover’ına rağmen 3-30 µg/ml aralığında değişen konsantrasyonu ile dolaşımda bol miktarda bulunan bir proteindir (59). Keşfinden beri çok sayıdaki yayınlarda, adiponektinin benzersiz yapısı, fonksiyonu, normal koşullardaki fizyolojik rolü ve düzenlenmesindeki bozukluğun patolojik durumlar üzerindeki etkileri tanımlanmıştır. Adiponektinin insülin duyarlılığını artırdığı, NF-κB etkinliğini değiştirdiği ve TNF-α etkilerini inhibe ettiği gösterilmiştir ve dolaşımdaki adiponektin düzeyleri ile obezite riski, insülin direnci, T2DM ve kardiyovasküler hastalıklar arasında negatif bir korelasyon vardır (60, 61).

Yapısal olarak adiponektin kompleman 1q süper ailesi ve TNF süper ailesi ile ilişkilidir ve kollajen 8 ve 10 ve kompleman faktör C1q ile oldukça fazla sekans benzerliği gösterir. Adiponektin dört ayrı bölgeden oluşur. Bunlar, bir N-terminal sinyal peptidi, değişken bir bölge, bir kollajenöz bölge ve C-terminal globüler bölgesidir (62).

Adiponektin serumda düşük molekül ağırlıklı (LMW: Low molecular weight) trimerlerden, orta moleküler ağırlıklı (MMW: Medium molecular weight) heksamerler ve yüksek moleküler ağırlıklı (HMW: High molecular weight) dodekamerlerden oluşan bir dizi multimer olarak dolaşır (63). Adiponektin monomerleri üçlü sarmal içindeki kollajenöz bölgelerin non-kovalent etkileşimleri ile trimerleri oluştururlar. Globüler bölgeler arasındaki hidrofobik etkileşimler de, üçlü sarmal oluşumuna ve trimerlerin stabilitesine katkıda bulunur (64). Trimerlerin N-terminallerindeki Cys-39 kalıntıları yoluyla oluşan disülfid bağları ile heksamerler ve dodekamerler oluşur (65).

Dolaşımdaki adiponektin oligomerlerinin dağılımı, öncelikle adipositten salgılanması sırasında düzenlenmektedir, çünkü hücreden salındıktan sonra farklı oligomerik formları arasında dönüşüm meydana gelmez (66). Salgı süreci adiponektinin intrasellüler retansiyonu ve salgılanmasını düzenleyen endoplazmik

retikulum şaperon proteinleri 44 kDa ER protein (ERp44) ve Ero 1-L α tarafından kontrol edilmektedir (61).

1.2.2. Adiponektinin Fonksiyonları ve Reseptörleri

İnsanlarda plazma adiponektin düzeyleri ile vücut kitle indeksi arasında güçlü bir negatif korelasyon vardır (62) ve deney hayvanlarında da benzer etkiler gözlenmiştir (67-69). Düşük adiponektin düzeyleri ile T2DM gelişimi arasında bağlantı olması birden fazla etnik gruptaki genom taramaları tarafından da desteklenmektedir (62).

Adiponektin, hem karaciğer hem de iskelet kasında AMP-aktif protein kinaz (AMPK) aktivitesi artışının sonucu hepatik glukoz üretimini inhibe ederek ve yağ asidi oksidasyonunu artırarak insülin duyarlılığını artırır (70). Adiponektinin fosforilasyon ile asetil-KoA karboksilaz aktivitesini inhibe etmesi sonucu, karnitin palmitoiltransferaz-1'in inhibitörü olan malonil-KoA düzeylerinin oluşumunun azalması ve karnitin palmitoiltransferaz-1 aktivitesinin stimülasyonu ile yağ asidi oksidasyonunu artırır (71). İlk çalışmalarda bakteriyel ekspresyon sistemleri tarafından üretilen total veya globüler formdaki adiponektinin fonksiyonları incelenmiştir. Bakteriler tarafından üretilen bu adiponektinlerin uygulanması deney hayvanlarında plazma glukozu, serbest yağ asitleri ve trigliseritlerde azalma ve izole iskelet kaslarında glukoz alınımları ve yağ asidi oksidasyonunda artış ile sonuçlanmıştır (72, 73). Benzer gözlemler aynı zamanda endojen olarak adipositlerden fazla adiponektin eksprese eden ratlarda da yapılmıştır (74). Ayrıca, adiponektin eksik ratlar temelde karaciğer düzeyinde olmak üzere azalmış insülin duyarlılığına sahiptir (75).

Adiponektin, iskelet kası yağ asidi oksidasyonu, beyaz yağ dokusu ve iskelet kasında glukoz alınımları ve kullanımı ve hepatik glukoz üretimi ile birlikte gliseminin kontrolünü sağlar. Bu etkilerine ek olarak adiponektin monositlerin endotele adezyonunu inhibe eder ve makrofajlardan sitokin üretimini azaltır. Aynı zamanda direkt olarak TNF- α 'nın etkisini inhibe eder ve makrofajların köpük hücrelere dönüşümünü baskılar. Bu nedenle insülin duyarlılığı üzerindeki yararlı etkilerine ek olarak adiponektinin aynı zamanda anti-aterosklerotik ve anti-inflamatuvar etkileri de vardır (60).

İskelet kası cDNA kütüphanesinin taranması ile globüler adiponektine bağlanma gösteren gen ürünleri için iki adiponektin reseptörü keşfedilmiştir (76). AdipoR1 ve AdipoR2 olarak adlandırılan bu iki homolog reseptör tüm vücutta eksprese edilirken AdipoR1 başlıca iskelet kasından eksprese edilir, AdipoR2 de temelde karaciğerden eksprese edilir (54,77). Ayrıca bu reseptörler monositler ve makrofajlardan da eksprese edilir. Giderek artan kanıtlar AdipoR1'in adiponektinin anti-inflamatuvar etkileri açısından önemli olduğunu göstermektedir (78). Hem AdipoR1 ve hem de AdipoR2, 7 transmembran bölgesi içeren (membranı 7 kez katederler) bir sitoplazmik amino terminali ve bir ekstrasellüler karboksi terminali bulunan integral membran proteinleridir (79). Bu reseptörler hem yapısal hem de fonksiyonel olarak G protein-kenetli reseptörlerden farklıdır (60).

AdipoR1, globüler adiponektin için yüksek afiniteye ve total adiponektin için düşük afiniteye sahip bir reseptördür. Bunun aksine AdipoR2'nin globüler ve total adiponektine orta derecede afinitesi vardır. AdipoR1 ve AdipoR2 nin dağılımı iskelet kası ve karaciğer hücrelerinde globüler ve total adiponektinin diferansiyel etkilerine paraleldir (76).

AdipoR1 ve AdipoR2 ekspresyonunun siRNA (small interfering RNA) tarafından supresyonu, hücre kültürlerinde adiponektinle uyarılmış yağ asidi oksidasyonunu ve AMPK'nın adiponektinle uyarılmış aktivasyonunu azaltır (79). Adiponektin, PPAR-alfa ve hedef genlerinin ekspresyonunu stimüle ederek kas ve karaciğerde yağ asidi oksidasyonunu artırır (62). Globüler ve HMW adiponektin AdipoR1 üzerinden AMPK'ı aktive ederken, HMW adiponektin NF-κB'yi inhibe eder (80).

Temelde AMPK aktivasyonu, AdipoR1 üzerinden sinyal iletimine bağlıdır (76) ve insan iskelet kasında ve primer miyotüplerdeki raporlar, iskelet kasının bol miktarda AdipoR1 ve AdipoR2 düzeylerine sahip olduğunu göstermiştir (81-83). Adiponektinin reseptör sinyalizasyonunda APPL1 (plekstrin homoloji bölgesi, fosfotirozin bağlayan bölge ve lösin fermuar motifi içeren adaptör protein)'in önemli rol oynadığı görülmektedir; bununla birlikte APPL1'in AMPK sinyallerini düzenleyip düzenlemediği henüz bilinmemektedir (84). Adiponektin sinyalleri ve lipid oksidasyonu, glukoz alımı ve GLUT-4'ün membran translokasyonu gibi adiponektin aracılı olaylar APPL1'in aşırı ekspresyonu ile artarken, APPL1

supresyonu ile azalır (85). Mao ve arkadaşları AdipoR'lerin APPL1 ile nasıl etkileştiğini ve adiponektin sinyallerini nasıl ilettiğini araştırmışlardır. Bu etkileşime AdipoR'nin tirozin kalıntılarının seri fosforilasyonunun değil miyoblastlarda hem p38 mitojenle aktifleşmiş protein kinaz (MAPK) hem de AMPK fosforilasyonunda anlamlı bir artışa yol açan yüksek APPL1 ekspresyonunun aracılık ettiğini bildirmişlerdir (84). Bu nedenle adiponektin, AMPK ve p38 MAPK etkileşiminin seri aktivasyonu ile glukoz transportunu uyararak GLUT-4 membran translokasyonunda artışa yol açar. Karaciğerde, adiponektinin glukoz düşürücü işlevleri, AMPK'ın glukoz-6-fosfataz ve fosfoenolpirüvat karboksikinaz-1 gibi hepatik glukoneojenik enzimlerini kodlayan gen ekspresyonunu azaltan hepatik aktivasyonuna bağlanmaktadır (62) (Şekil 6).

Şekil 6. Adiponektin reseptörlerinin sinyal transdüksiyonu (54).

1.2.3. İnsülin Direnci ve Diyabette Adiponektin

Hipoadiponektinemi, insülin direnci ve T2DM ile ilişkilidir (62). Adiponektinin fizyolojik konsantrasyonlarda varlığının insülin duyarlılığını maksimize etmesi adiponektinin karaciğer düzeyinde güçlü etkili insülin duyarlılaştırıcısı olarak işlev gördüğünü düşündürür (87).

Tip 2 DM'li hastalar, insülin duyarlı bireylere kıyasla dolaşımda daha düşük HMW adiponektin seviyelerine sahiptir (88). Tip 2 DM gelişimi aynı zamanda total adiponektin glikozilasyonunda azalmanın eşlik ettiği HMW adiponektin formlarında progresif azalma ile birlikte (88, 89). Nitekim T2DM'ye eşlik eden serum adiponektin düzeylerindeki azalmanın, dolaşımdaki bir başka formunda azalma olmadan neredeyse tamamıyla dolaşımdaki HMW formlarının seviyesinin azalmasının sonucu olduğu gösterilmiştir (90). Bunun bir sonucu olarak Scherer, HMW formundaki adiponektin fraksiyonunu yansıtmak üzere adiponektin duyarlılık indeksinin kullanılmasını önermiş ve HMW adiponektindeki değişikliklerin insülin duyarlılığındaki değişiklikleri ile korelasyonunu sağlamak için bu indeksi etkin bir şekilde kullanmıştır (87).

Adiponektin ile insülin direnci arasındaki ilişki, çok sayıda farklı diyabetik popülasyonlarda mevcuttur, bunların çoğu obeziteden bağımsızdır (91, 92). Maymunlarda ve insanlarda yapılan çalışmalar adiponektin düzeylerinin tüm vücut insülin duyarlılığındaki azalmadan önce düştüğünü göstermiştir. Aslında, azalan adiponektin düzeyleri sadece T2DM ve kardiyovasküler hastalıklarla birlikte bulunmakla kalmayıp aynı zamanda bu durum hastalığın diğer bulguları ortada yokken gelecekteki gelişimlerinin güçlü prediktörleri olarak da işlev görebilir (62, 87).

İn vitro iskelet kas hücrelerinde insülin duyarlılığında adiponektin tarafından oluşturulan artış, AMPK aktivasyonuna ve bunu takiben mTOR/S6 kinaz aktivitesindeki düşüşe bağlı olarak, IRS-1 fosforilasyonunda ki artışa bağlıdır (93). Bir dizi çalışmaya göre yağ asitlerinin intrasellüler metabolizmasındaki azalma veya kasta yağ asitlerinin dağıtımındaki artış, diaçilgliserol, yağ açıl KoA ve seramidler gibi intrasellüler yağ asitlerinin birikimine yol açar (64). Bu sırasıyla, insülin reseptör substratlarının PI3-kinazı aktive etme yeteneğini azaltır ve böylece GLUT-4 aktivitesi azalır. Sonuç olarak insülin reseptörlerinin glukoz taşıyıcı aktivitesi

azalmıştır ve bu durumda iskelet kas hücrelerine glukoz alınımı azalır (64, 94). Plazma adiponektin düzeylerinin azalması, glukoz alınımında azalmaya, glukoneogenezde artışa ve iskelet kası ve karaciğerde yağ asidi oksidasyonunda azalmaya neden olur. Yağ asidi oksidasyonunun azalması, serbest yağ asitlerinin artışına, takiben insulin direncinde artmaya ve glukoz alınımında azalmaya neden olmaktadır. Glukoz alınımının azalması ve glukoneogenezin artması, en sonunda plazma glukozunun artması ve T2DM ile sonuçlanır (64).

Diabetes mellitus tedavisinde kullanılan TZD'ler plazma adiponektin düzeylerini arttırırlar (88, 94-96). Tiazolidinedionların, adipoz dokuda PPAR gamma'yı aktive ederek insülin duyarlılığını arttırdığı ve adiponektin gen transkripsiyonunu aktive ederek adiponektin salgılanmasını ve ekspresyonunu arttırdığı düşünülmektedir (97-99).

1.3. Resistin

Resistin, birbirinden bağımsız olarak 3 grup tarafından ve farklı deneysel çalışmalar sonucu keşfedilmiştir. Stepan ve arkadaşları TZD'lerin hedef belirleme çalışmaları sırasında (100), Kim ve arkadaşları yağ dokusundan salgılanan faktörleri saptamaya yönelik çalışmalarında (101) ve Holcomb ve arkadaşları inflamatuvar proteinlerin homoloğu olarak tanımlamayı amaçlayan çalışmaları sırasında bulmuşlardır (102). İnsüline karşı gösterdiği dirençten dolayı resistin olarak adlandırılmıştır. Aynı zamanda resistin, ADSF (adipocyte-specific secretory factor) ve FIZZ3 (found in inflammatory zone) olarak da adlandırılır (103).

Resistin, resistin-like molekül (RELM) hormon ailesinin bir üyesi olan 12,5 kDa büyüklüğünde adiposit kökenli bir adipokindir ve molekülün C-terminalinde sisteinden zengin motif varlığı ile karakterizedir (60, 62). Bu ailenin temel üyeleri alerjik reaksiyonlar ile tetiklenen bronkoalveoler eksüdalarda keşfedilen RELM α , kolon tümörleri tarafından eksprese edilen ve tümörögenез ile ilişkili olan RELM β ve ilk olarak obezite ile indüklenen insülin direncinde rol oynayan adipositler tarafından üretilen yeni bir transkript olarak saptanan resistindir (100).

Farelerdeki resistin geni 12p12 kromozom bölgesinde lokalize olup 114 aminoasitten oluşur (104). İnsanlardaki resistin geni ise 19p13.3 kromozom bölgesinde lokalizedir ve 108 aminoasit olup cys-26 da disülfid köprüleriyle bağlı dimerik yapıda bir proteindir (105). Bir çalışma dışında (106), resistinin insanlarda

adipositler tarafından ekspresyonu gösterilememiştir. İnsanlarda, yüksek miktarda kemik iliği ve periferik mononükleer hücrelerden eksprese edilir (62). Aslında, insan beyaz yağ dokusunda, resistinin matür adipositlerden ziyade preadipositlerde ekspresyonu daha olasıdır (106). Son olarak, Çin'deki bir çalışma dışında insan popülasyon çalışmalarında resistin gen ekspresyonu obezite ile zayıf bir korelasyona sahiptir (60). Bu yüzden resistinin klinik önemi, araştırılmaya devam edilmektedir.

Resistinin yapısı adiponektinin yapısına dikkate değer oranda benzer ve C-terminalindeki globüler bölgeye bağlı helikal N-terminal ucundan oluşur. Globüler bölge hem türler arasında hem de RELM ailesinin diğer üyeleri arasında korunan beş intramoleküler disülfid bağı içerir (107). Trimer veya heksamer kompleksinin metabolik etkilerine ilişkin şu anki bilgilerimiz sınırlı olsa da, dolaşımda resistin büyük oranda heksamer şeklindedir (61). Temelde kolonda eksprese edilen ve resistinin yakın akrabası olan RELM β , resistine çok benzer bir yapıdadır ve aslında kısmen benzer fonksiyonlara sahip olabilir (107). Aslında resistin ve RELM β heterodimer oluşturma kapasitesine sahiptir (60).

İlk bulgular resistin ekspresyonunun obezitede arttığını göstermiştir; bununla birlikte resistinin fizyolojik rolü belirsizdir. Örneğin resistin mRNA ve protein düzeyleri iyi bir korelasyon göstermez ve birçok durumda ters orantılı bir ilişkiye sahiptir (108).

Glukoz homeostazında resistinin rolü serum resistin seviyeleri değiştirilen deney hayvanlarında yapılan çalışmalara dayanır. Örneğin, resistinin hem infüzyonu hem de aşırı ekspresyonu büyük oranda hepatik glukoz üretiminin sonucu olan hiperglisemiye yol açar (109-111). Ayrıca, farelere resistin verilmesinin periferik değil ama şiddetli hepatik insülin direncine neden olması akut resistin maruziyetinin hepatik insülin etkinliğini bloke ettiğini düşündürür (62). Aksine, resistin antikorları infüze ederek veya resistin antisense oligodeoksinükleotidler kullanarak dolaşımdaki resistinin azaltılması, hepatik insülin duyarlılığında düzelme sonucu obezite ile indüklenen hiperglisemiye karşı koruma sağlar (100, 110, 112).

Resistin 3T3-L1 hücrelerinde adiposit diferansiyasyonunu azaltarak ve karaciğer ve kasta trigliserit depolanmasını arttırarak insülin direnci gelişimine neden olmaktadır. Resistin seviyesinin yüksek bulunduğu ve santral obezitenin görüldüğü bireylerde tip 2 diyabet riskinin de arttığı gözlenmiştir (113). Resistin; adiposit

sayısını ve lipid içeriğini düzenlediği gibi yağ asidi/trigliserid döngüsünü hızlandırarak adiposit metabolizmasını düzenlemektedir (114). Ayrıca resistinin, kas hücrelerinde lipidleri arttırarak tip 2 diyabet gelişiminde rol oynadığı ve insülin direncinde bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan ve insülin direncini azalttığı bilinen antidiyabetik ilaçlardan TZD'lerin etki mekanizmalarından olan adiposit kaynaklı resistin üretiminin engellenmesiyle, insülin direncinin azaldığı belirtilmektedir. Bu bilgiler dolaşımdaki resistin artışının insüline direnç ve hiperglisemi ile yakın ilişkide olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak resistin, obezite ve T2DM ile bağlantılıdır (105).

İnsanlardaki insülin direncinde resistinin önemi net değildir, çünkü çalışmaların hepsi T2DM birlikte obez bireylerde serum resistin düzeylerinin arttığını rapor etmemektedir. Bununla birlikte, insan adipoz dokusundaki makrofajlar tarafından üretilmesi ile uyumlu olabilecek şekilde, resistin proinflamatuvar özelliklere sahiptir (62). Aslında in vitro çalışmalarda, insan resistinin endotel hücrelerinden daha fazla miktarda endotelin-1, vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) salgılamasını aktive ettiği ve dolayısıyla endotel disfonksiyonun biyokimyasal profilini oluşturduğu gösterilmiştir (115). Tip 2 diyabetli hastalarda kontrollere göre resistin düzeyinin yüksek olduğu, adipoz doku tarafından üretilen TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin artmış inflamasyondan sorumlu olduğu bilinmektedir. Artan bu sitokinlerin obez hastalarda, resistin ve CRP üretiminin stimülasyonuna ve insülin direncinin gelişmesine neden olabileceği düşünülmektedir ayrıca insülin direnci ile resistin arasında pozitif bir korelasyon olduğu da belirtilmiştir (116, 117). Resistin diyabetli hastalarda olduğu gibi diyabeti olmayanlarda da CRP ile ilişkilidir (62). Bir arada düşünüldüğünde, resistinin farklı türlerde farklı rollere sahip olduğu varsayılabilir.

Resistinin, adipositler, karaciğer ve hipotalamus dahil çeşitli organlarda metabolik yolların düzenlenmesine katkıda bulunduğu gösterilmiş olsa da, metabolik etkilerini indüklediği hücre içi sinyal yolları hakkında çok az bilğimiz vardır (61). Deney hayvanlarında sürekli gözlenen bulgu resistinin karaciğer ve iskelet kasında AMPK aktivasyonunu baskıladığıdır (109, 118). Resistinin, insülin reseptör substrat ekspresyonunun azalmasına ve AMPK aktivitesini azaltarak

karaciğerde glukoneogenik enzimlerin ekspresyonunun artmasına yol açarak insülin direncini indüklediği düşünülmektedir (110, 119).

1.4. CRP

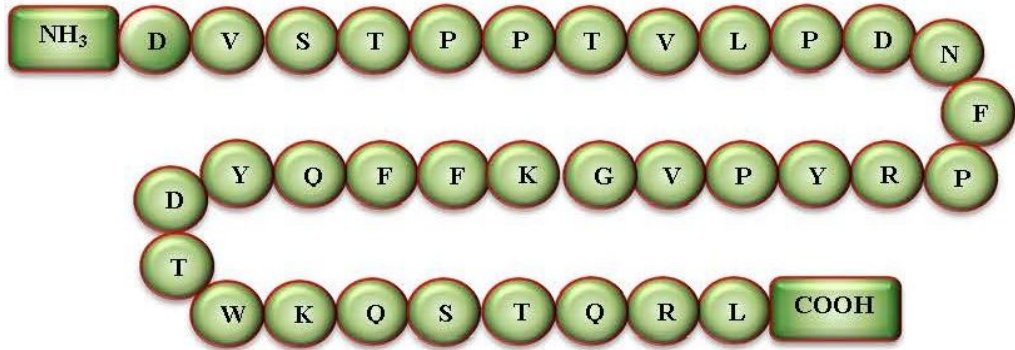
İlk olarak 1930 yılında pnömokok pnömonisi olan hastalardan izole edilen CRP'ye pnömokokların C-polisakkaridine bağlandığından dolayı bu isim verilmiştir (13). Temelde IL-6 ve TNF- α uyarısı ile karaciğerde üretilen CRP, aynı zamanda TNF- α ve resistin tarafından inflamasyon stimüle edildiğinde adipositler tarafından da salgılanabilir. Proinflamatuvar sitokinlerin kronik yüksekliğine bağlı olarak tip 2 diyabete spesifik çeşitli metabolik sonuçlar söz konusudur. Yüksek CRP düzeyine sahip T2DM'li hastalar, kardiyovasküler hastalık için daha yüksek risk altındadır (120). Çeşitli çalışmalarda plazma CRP düzeyleri ile diyabet riski arasında önemli korelasyon olduğu bildirilmiştir. C-reaktif protein, gelecekteki kardiyovasküler olayların yanı sıra aynı zamanda hipertansiyon riskini ve diyabet görülme insidansını öngörebilen bir belirleyicidir (120).

1.5. Preptin

İlk kez 2001 yılında ratlarda yapılan deneylerde tespit edilmiş olan preptin, pankreasın beta hücrelerinden insülinle birlikte sekrete edilen, 34 aminoasitten oluşan peptid yapılı bir hormondur (121) (Şekil 7). Proinsülin benzeri büyüme faktörü II (pro IGF II) derivesi olup, insülin sekresyonunu artırmaktadır. İmmünohistokimyasal çalışmalar, preptin prekürsörü olan ProIGF-II'nin normal ve diyabetik ratların sekretuar granüllerinde insülinle aynı lokalizasyonda olduğunu göstermiştir (121). Preptin; insülin, gastrik intestinal peptid ve endokrin peptid ailesinin üyesidir (122).

Sentetik preptin, glukoz tarafından stimüle edilen pankreas adacık hücrelerinden konsantrasyon bağımlı olarak insülin sekresyonunu artırır. İzole edilmiş rat pankreasına preptin infüzyonu, glukoz aracılı insülin sekresyonunun ikinci fazını %30 artırırken, anti-preptin immünoglobulin infüzyonu birinci fazını %29, ikinci fazını %26 azaltır. Bu bulgular preptinin, glukoz ile oluşan insülin sekresyonunu fizyolojik olarak arttırdığını düşündürmektedir. Preptinin insülin sekresyonunu başlatmaktan ziyade artırdığı bildirilmiştir. Preptin glukozu cevap olarak, beta hücrelerinden insülin ile birlikte sekrete olur (121). Yang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada T2DM'li hastalarda preptin seviyesinin normal

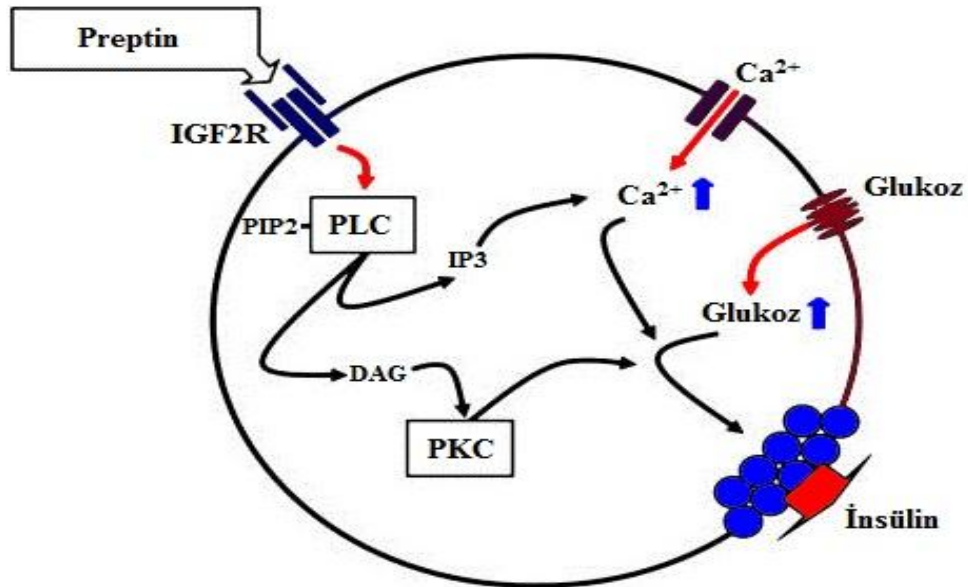
bireylere göre daha yüksek olduğu ve plazma preptin seviyesi ile HbA_{1C} ve HOMA_{IR} indeksi arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (123).



Şekil 7. İnsan preptin aminoasit dizilimi.

D: Aspartat, F: Fenilalanin, G: Glisin, K: Lizin, L: Lösin, N: Asparajin, P: Prolin, Q: Glutamin, R: Arjinin, S: Serin, T: Treonin, V: Valin, W: Triptofan, Y: Tirozin

Pankreatik beta hücrelerden salınan endokrin bir peptid olan preptinin, insülin benzeri büyüme faktörü 2 reseptörü (IGF2R), aktive ettiği ve bunun sonucunda protein kinaz C (PKC) ve fosfolipaz C (PLC) ile bağlantılı olarak yüksek glukoz konsantrasyonlarında kalsiyum bağımlı insülin sekresyonunu indüklediği düşünülmektedir (122) (Şekil 8).



Şekil 8. Preptin ve IGF2 ile insülin sekresyonunun düzenlenmesinin hipotetik modeli (122).

IGF2R: İnsülin benzeri büyüme faktörü 2 reseptörü, PLC: protein kinaz C, DAG: Diaçilgliserol, PKC: fosfolipaz C, PIP2: Fosfatidilinozitol bifosfat, IP3: İnozitol trifosfat

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, intravenöz preptin infüzyonu, ratlarda glukoz yükleme süresince insülin sekresyonuna bağlı olarak kan glukoz düzeyindeki azalmayı indüklediği bildirilmiştir. Aynı çalışmada, pankreas beta hücrelerinde ATP duyarlı potasyum kanallarını inhibe ederek insülin sekresyonunu uyaran glibenklamid ile preptinin insülin sekresyonu üzerindeki etkilerinin benzer olduğu gösterilmiştir (122).

Bu çalışmada; pankreasın beta hücrelerinden insülinle birlikte sekrete edilen preptin ile adipositlerden sentez edilen resistin ve adiponektin ve hepatositlerden üretilen bir akut faz proteini olan CRP'nin T2DM'li hastalarda seviyeleri belirlenecek ve bu parametreler arasındaki ilişkiler incelenerek yeni tanı ve tedavi protokollerine ne gibi katkılar sağlayabileceği amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hasta ve Kontrollerin Seçimi

Aralık 2011 ve Mart 2012 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji polikliniğinde yeni tanı alan ve tedavi takibinde olan 82 T2DM'li hasta (42 kadın, 40 erkek) ile 65 sağlıklı kontrol (31 kadın, 34 erkek) çalışmaya dahil edildi. Tip 2 DM'li hastalar yeni tanı alan ve tedavi gören (T2DM+Tdv) olmak üzere iki gruba, diyabet sürelerine göre de; sıfır yıl (yeni tanı), 1-5 yıl ve 5 yıl üstü olarak 3 gruba ayrıldı (Tablo 7). Tip 2 DM tanısı 2010 ADA kriterlerine göre yapıldı.

Tablo 6. Çalışma gruplarının dağılımı

	Kontrol	Tip 2 DM
Birey Sayısı (n)	65	82
Cinsiyet (K/E)	31/34	42/40
	Tanı (n)	Diyabet Süresi (n)
	1- Yeni Tanı (22)	1- Yeni Tanı (22)
	2- T2DM+Tedavi (60)	2- 1-5 Yıl (32)
		3- 5 Yıl Üstü (28)

Aterosklerotik kalp hastalığı, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, malignitesi olanlar ve Tip 1 DM'li hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hasta ve kontrollerin öyküleri alınarak yaşları, diyabetik süreleri ve kullandığı ilaçlar kaydedildi. Boy, ağırlık ve bel çevreleri oda giysileri ile ayakta standart ölçüm aletleri kullanılarak ölçüldü. Bel çevreleri, ekspiryumda arcus kostarium ile spina iliaka anterior superior arasındaki en dar çap ölçülerek belirlendi. Vücut kitle indeksi, kişinin kilosunun boyunun karesine bölünmesi (kg/m^2) ile hesaplandı. Kan basınçları en az 10 dakikalık istirahatın ardından, supin pozisyonda, manşonlu tansiyon aletiyle ölçüldü. İnsülin direnci, $\text{HOMA-IR} = [\text{açlık insülini } (\mu\text{U/ml}) \times \text{açlık glukozu } (\text{mmol/L}) / 22,5]$ formülüne göre, beta hücre fonksiyonu da, $\text{HOMA-}\beta = [20 \times \text{açlık insülini } (\mu\text{U/ml})] / [\text{açlık glukozu } (\text{mmol/L}) - 3,5]$ formülüne göre hesaplandı.

Çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan (13.05.2011 tarih, 08 toplantı sayısı, 08 nolu karar) onay alındı. Tüm katılımcılar, çalışma konusunda bilgilendirilerek rızalarının alındığına dair bilgilendirilmiş onay formları imzalatıldı.

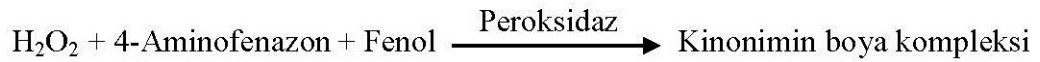
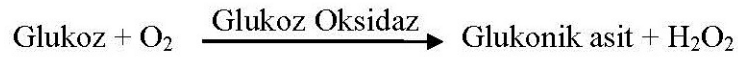
2.2. Örneklerin Hazırlanması

Çalışmada kontrol ve hasta grubundaki kişilerden 8-12 saat açlık sonrası sabah, birisi jelli vakumlu düz biyokimya tüpüne, birisi K₃-EDTA içeren tüpe ve birisi 250 KIU/ml aprotinin içeren tüpe olmak üzere 3 tüpe örnekler alındı. Jelli düz biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri 3500 rpm’de 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen serumlardan; açlık kan şekeri (AKŞ), insülin, C-peptid, CRP, kan lipidleri, AST, ALT, GGT, üre, kreatinin ve K₃-EDTA içeren tüpten tam kanda HbA_{1C} aynı gün içinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında çalışıldı. Aprotinin içeren (250 KIU/ml) tüplere alınan kan örnekleri 3500 rpm’de 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen serumlar preptin, adiponektin ve resistin çalışılmak üzere küçük hacimli tüplere konularak çalışma gününe kadar -20°C’de saklandı.

2.3. Biyokimyasal Ölçümler

2.3.1. Serum Glukoz Düzeylerinin Ölçümü

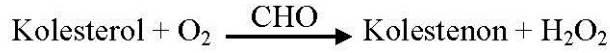
Serum glukoz düzeylerinin analizleri glukoz oksidaz metoduyla, Advia 1800 Chemistry System (Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Tarrytown, NY, USA) otoanalizöründe Advia Chemistry marka ticari kitler kullanılarak yapıldı. Bu metoda göre glukozun, glukoz oksidaz ile reaksiyonu sonucu oluşan hidrojen peroksit (H₂O₂), peroksidaz varlığında 4-aminofenazon ve fenol ile reaksiyona girerek kırmızı-mor renkli kinonimin boya kompleksini oluşturur. Meydana gelen kırmızı renkli boyanın absorbansı glukoz konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.



2.3.2. Serum Kolesterol Düzeylerinin Ölçümü

Serum kolesterol düzeylerinin analizleri, Advia 1800 Chemistry System (Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Tarrytown, NY, USA) otoanalizöründe Advia Chemistry marka ticari kitler kullanılarak yapıldı. Bu metoda göre kolesterol esterleri, kolesterol esteraz (CHE) tarafından kolesterol ve serbest yağ asitlerine hidroliz edilir. Kolesterol, kolesterol oksidaz (CHO) tarafından kolestenon ve H₂O₂’e

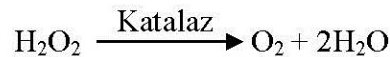
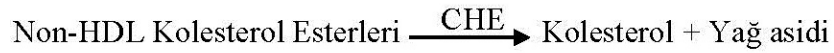
okside edilir. Açığa çıkan H_2O_2 , peroksidaz varlığında 4-aminoantipirin ve fenol ile reaksiyona girerek renkli kinonimin boyası oluşturur. Meydana gelen kırmızı renkli boyanın absorbandsı 505/694 nm de spektrofotometrik olarak ölçülür.



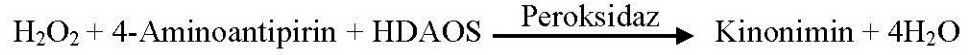
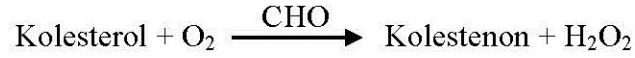
2.3.3. Serum HDL – Kolesterol Düzeylerinin Ölçümü

Serum HDL-Kolesterol düzeylerinin analizleri, Advia 1800 Chemistry System (Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Tarrytown, NY, USA) otoanalizöründe Advia Chemistry marka ticari kitler kullanılarak yapıldı. Bu metod iki farklı reaksiyon basamağından oluşur.

1.Basamak: HDL dışındaki lipoproteinler (şilomikron, VLDL ve LDL kolesterol) spesifik koşullarda CHE ve CHO tarafından elimine edilir. Bu reaksiyonlar sonunda açığa çıkan hidrojen peroksit katalaz ile ortamdan uzaklaştırılır.



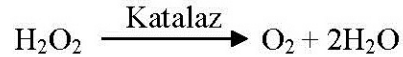
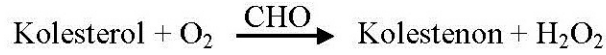
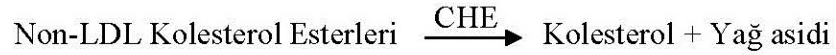
2.Basamak: Reaktif 2 de bulunan sodyum azid ile katalaz enzimi inhibe edilir. Reaktif 2 de bulunan deterjanlar tarafından serbest bırakılan HDL kolesterol, CHO tarafından kolestenon ve H_2O_2 'e okside edilir. Açığa çıkan hidrojen peroksit, peroksidaz varlığında 4-aminoantipirin ve HDAOS ile reaksiyona girerek renkli kinonimini oluşturur. Meydana gelen renkli boyanın absorbandsı 596 nm de spektrofotometrik olarak ölçülür.



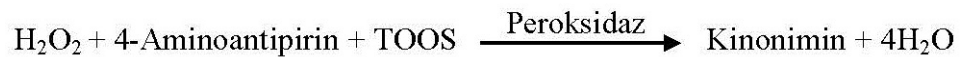
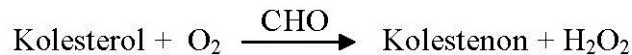
2.3.4. Serum LDL – Kolesterol Düzeylerinin Ölçümü

Serum LDL-Kolesterol düzeylerinin analizleri, Advia 1800 Chemistry System (Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Tarrytown, NY, USA) otoanalizöründe Advia Chemistry marka ticari kitler kullanılarak yapıldı. Bu metod iki farklı reaksiyon basamağından oluşur.

1.Basamak: LDL dışındaki lipoproteinler (şilomikron, VLDL ve HDL kolesterol) selektif olarak CHE ve CHO tarafından elimine edilir. Bu reaksiyonlar sonunda açığa çıkan hidrojen peroksit katalaz ile ortamdan uzaklaştırılır. LDL-Kolesterol koruyucu ajanlar ile enzimatik reaksiyonlardan korunur.

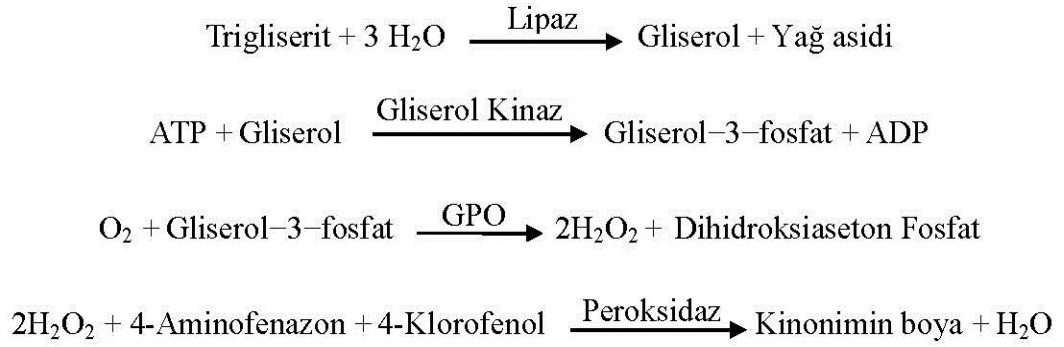


2.Basamak: Reaktif 2 de bulunan sodyum azid ile katalaz enzimi inhibe edilir. Reaktif 2 de bulunan deterjanlar tarafından serbest bırakılan LDL kolesterol, CHO tarafından kolestenon ve H₂O₂'e okside edilir. Açığa çıkan hidrojen peroksit, peroksidaz varlığında 4-aminoantipirin ve TOOS ile reaksiyona girerek renkli kinonimini oluşturur. Meydana gelen renkli boyanın absorbansı 596 nm de spektrofotometrik olarak ölçülür.



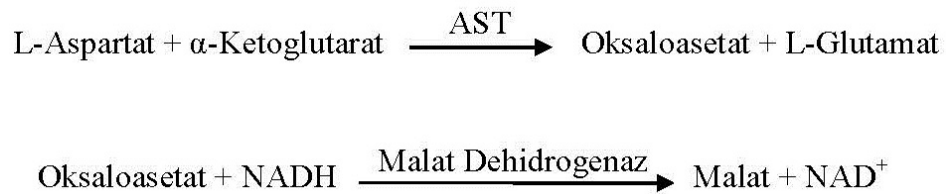
2.3.5. Serum Triglicerit Düzeylerinin Ölçümü

Serum triglicerit düzeylerinin analizleri, Advia 1800 Chemistry System (Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Tarrytown, NY, USA) otoanalizöründe Advia Chemistry marka ticari kitler kullanılarak yapıldı. Bu metoda göre triglicerit, lipoprotein lipaz ile gliserol ve serbest yağ asitlerine hidroliz edilir. Gliserol, gliserol kinaz tarafından ATP kullanılarak gliserol-3-fosfat'a dönüştürülür. Gliserol-3-fosfat, gliserol-3-fosfat oksidaz (GPO) ile dihidroksiaseton fosfat ve H₂O₂'e okside edilir. Açığa çıkan hidrojen peroksit, peroksidaz varlığında 4-aminofenazon ve 4-klorofenol ile reaksiyona girerek renkli kinonimin boyası oluşturur. Meydana gelen renkli boyanın absorbanansı 505/694 nm de spektrofotometrik olarak ölçülür.



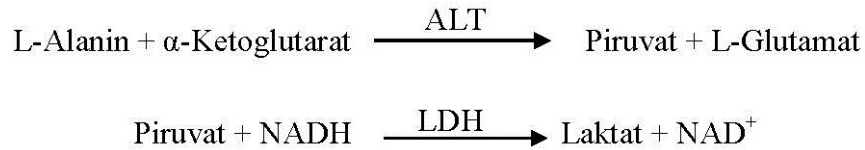
2.3.6. Serum AST Düzeylerinin Ölçümü

Serum aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerinin analizleri, Advia 1800 Chemistry System (Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Tarrytown, NY, USA) otoanalizöründe Advia Chemistry marka ticari kitler kullanılarak yapıldı. Bu metoda göre AST enziminin L-aspartattaki amino grubunu alfa-ketoglutarata transfer etmesiyle L-glutamat ve oksaloasetat meydana gelir. Oksaloasetat malat dehidrogenaz tarafından malata dönüştürülürken eş zamanlı olarak NADH'de NAD⁺ a okside edilir. Absorbansta (340 nm) meydana gelen azalma numunedeki AST aktivitesi ile orantılıdır.



2.3.7. Serum ALT Düzeylerinin Ölçümü

Serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinin analizleri, Advia 1800 Chemistry System (Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Tarrytown, NY, USA) otoanalizöründe Advia Chemistry marka ticari kitler kullanılarak yapıldı. Bu metoda göre ALT enziminin L-alanindeki amino grubunu alfa-ketoglutarata transfer etmesiyle L-glutamat ve piruvat meydana gelir. Piruvat, laktat dehidrogenaz (LDH) tarafından laktata dönüştürülürken eş zamanlı olarak NADH de NAD^+ a okside edilir. Absorbansta (340 nm) meydana gelen azalma numunedeki ALT aktivitesi ile orantılıdır.



2.3.8. Serum GGT Düzeylerinin Ölçümü

Serum γ -glutamil transferaz (GGT) düzeylerinin analizleri, Advia 1800 Chemistry System (Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Tarrytown, NY, USA) otoanalizöründe Advia Chemistry marka ticari kitler kullanılarak yapıldı. Bu reaksiyonda, GGT katalizörlüğünde glisilglisin, sentetik substrattaki (L- γ -Glutamil-3-Karboksi-4-Nitroanilid) γ -glutamil kalıntısı için alıcı görevi görür ve 5-amino-2-nitro-benzoat (ANB) serbest kalır. Meydana gelen ANB'nin oluşum hızı 410/478 nm de spektrofotometrik olarak ölçülür.



2.3.9. HbA_{1C} Düzeylerinin Ölçümü

HbA_{1C} düzeylerinin analizleri tam kan numuneleri kullanılarak SHIMADZU Prominence Modular HPLC (Shimadzu, Kyoto, Japan) cihazında ImmuChrom (ImmuChrom GmbH, Heppenheim, Germany) marka ticari kitler kullanılarak tayin edildi. HbA_{1C} düzeylerinin analizinde aşağıdaki basamaklar takip edilmiştir:

- ➡ 5 μL tam kan örneğine 1250 μL hemolizis reaktifi ilave edildi.
- ➡ 30 dakika 37 °C'de inkube edildi.
- ➡ 10000g'de 2 dakika santrifüj edildi.
- ➡ 20 μL alınarak HPLC sistemine enjekte edildi.

2.3.10. Serum İnsulin ve C-peptid Düzeylerinin Ölçümü

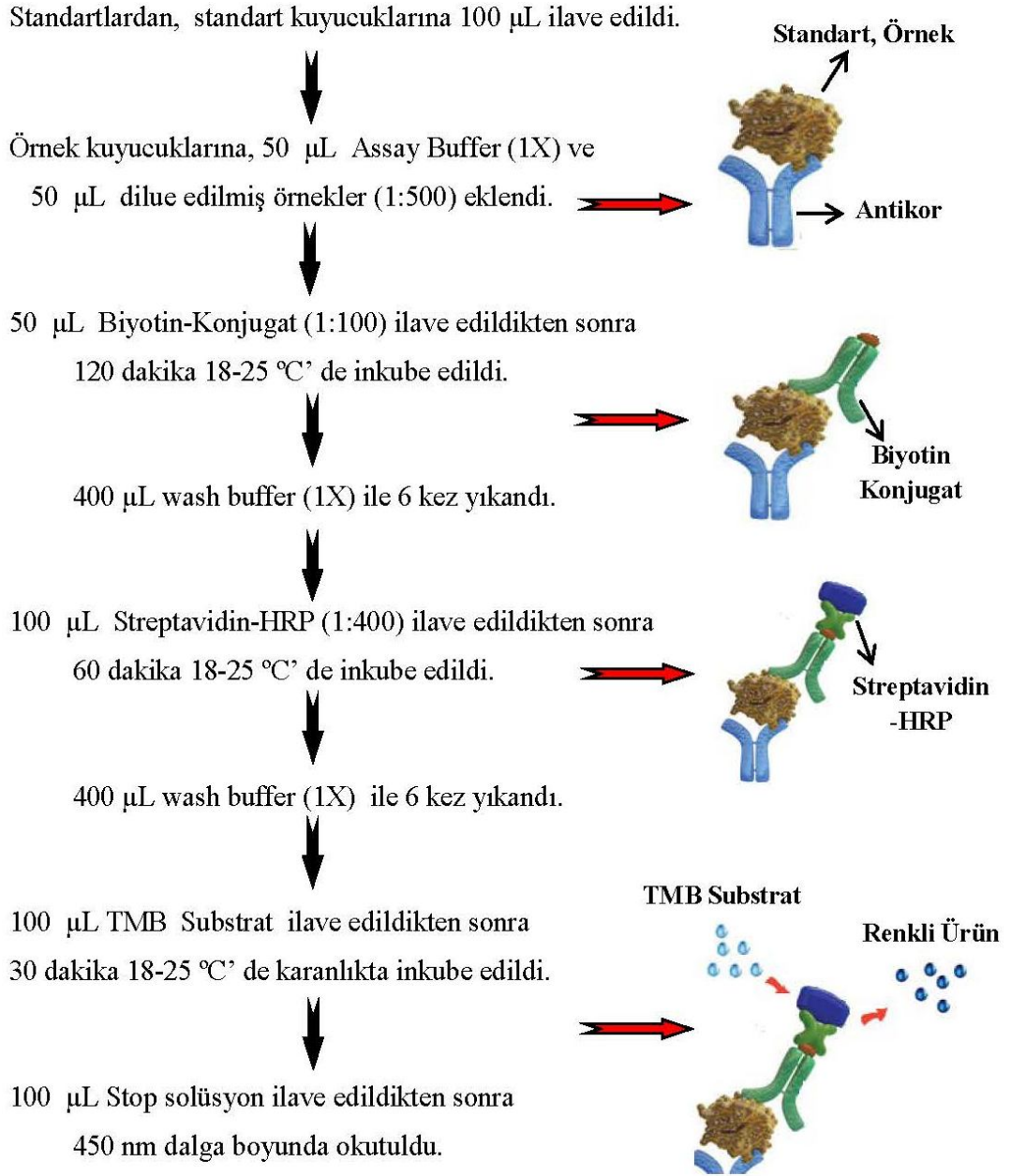
Serum İnsulin ve C-Peptid düzeylerinin analizleri Siemens IMMULITE 2000 XPi Immunoassay System (Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Flanders NJ. USA) cihazında kemiluminesan enzim immünoassay metodu ile Immulite 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. Llanberis, United Kingdom) marka ticari kitler kullanılarak yapıldı.

2.3.11. Serum CRP Düzeylerinin Ölçümü

Serum CRP düzeylerinin analizleri, Advia 1800 Chemistry System (Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Tarrytown, NY, USA) otoanalizöründe Advia Chemistry marka ticari kitler kullanılarak yapıldı. Bu metoda göre serum CRP düzeyleri lateks-destekli immunoturbidimetrik yöntem ile ölçüldü. Bu yöntem, analit konsantrasyonunun lateks agregatları sonucu yayılan ışığın yoğunluğuna bağlı olarak ölçüm prensibine dayanmaktadır. CRP lateks reaktifi, anti-CRP antikoru ile kaplı homojen poliklonal lateks partiküllerinin bir süspansiyonudur. Serum veya plazmadaki CRP, lateks reaktifi ile karıştırıldığında bulanıklık artışı ile sonuçlanan aglütinasyon gerçekleşir. Bu bulanıklık 571 nm de spektrofotometrik olarak ölçülür. Serum veya plazma CRP konsantrasyonu, kalibratörler ile oluşturulan bir kalibrasyon eğrisi ile tespit edilir.

2.3.12. Serum Adiponektin Düzeylerinin Ölçümü

Serum adiponektin düzeyleri, Human Adiponektin Platinum ELISA kiti (eBioscience, katalog no: BMS2032, Vienna, Austria) kullanılarak ve kit kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak Triturus EIA Analyzer (Diagnostic Grifols, S.A. Passeig Fluvial, Spain) cihazında çalışıldı (Şekil 9). Test sonuçları 1:1000 dilusyon nedeniyle 1000 ile çarpıldı ve µg/mL olarak belirtildi. İntra-assay CV: % 4,2 ve inter-assay CV: % 3,1'di.



Şekil 9. Adiponektin ELISA kiti çalışma prosedürü

2.3.13. Serum Resistin Düzeylerinin Ölçümü

Serum resistin düzeyleri, Human Resistin ELISA kiti (eBioscience, katalog no: BMS2040, Vienna, Austria) kullanılarak ve kit kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak Triturus EIA Analyzer (Diagnostic Grifols, S.A. Passeig Fluvial, Spain) cihazında çalışıldı. Test sonuçları 1:20 dilusyon nedeniyle 20 ile çarpıldı ve ng/mL olarak belirtildi. İntra-assay CV: % 5,1 ve inter-assay CV: % 8,1'di.

2.3.14. Serum Preptin Düzeylerinin Ölçümü

Serum preptin düzeyleri, Human Preptin ELISA kiti (UscnLife, katalog no: E0707Hu, Wuhan, China) kullanılarak ve kit kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak Triturus EIA Analyzer (Diagnostic Grifols, S.A. Passeig Fluvial, Spain) cihazında çalışıldı. Test sonuçları pg/mL olarak belirtildi. Preptin düzeylerinin analizinde aşağıdaki basamaklar takip edilmiştir:

- ➡ 100 µL standart ve örnek kuyucuklara ilave edildi.
- ➡ 120 dakika 37 °C’de inkube edildi.
- ➡ 100 µL tespit reaktifi A ilave edildi.
- ➡ 60 dakika 37 °C’de inkube edildi.
- ➡ 400 µL wash buffer (1X) ile 3 kez yıkandı.
- ➡ 100 µL tespit reaktifi B ilave edildi.
- ➡ 30 dakika 37 °C’de inkube edildi.
- ➡ 400 µL wash buffer (1X) ile 5 kez yıkandı.
- ➡ 90 µL TMB Substrat ilave edildi.
- ➡ 15-25 dakika 37 °C’de karanlıkta inkube edildi.
- ➡ 50 µL Stop solüsyon ilave edildi.
- ➡ 450 nm dalga boyunda okutuldu.

2.4. İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Çalışma gruplarındaki ortalamaların karşılaştırıldığı grafiklerde standart hatanın (SEM) kullanılmasının daha doğru olduğu belirtilmiştir. Çünkü ortalamaların karşılaştırılması sırasında farklı grupların aynı evrenden seçilip seçilmediği test edilir (124). Bu nedenle gruplar arası ortalamaların karşılaştırıldığı grafiklerde veriler ortalama $\pm$ 2SEM olarak verilmiştir. Kontrol ve T2DM’lu hastalar arasındaki parametrelerin karşılaştırılmasında Student’s t testi kullanıldı. Ölçümsel olmayan parametreler için Ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi testi kullanıldı. Gruplardaki parametrelerin birbirleri ile olan ilişkilerinin incelenmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. En düşük anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ değerleri kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya 65 sağlıklı kontrol (31 kadın, 34 erkek), yeni tanı alan 22 T2DM hastası (9 kadın, 13 erkek) ve tedavi takibinde olan 60 T2DM hastası (33 kadın, 27 erkek) dahil edildi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Yaş ortalaması kontrol grubunda $41,98\pm5,62$ yıl, yeni tanı grubunda $48,09\pm6,9$ yıl ve T2DM+Tdv grubunda $49,33\pm5,61$ yıl olarak bulundu. Yaş ortalaması kontrol grubu ile yeni tanı ve T2DM+Tdv grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olup ($p<0,001$), yeni tanı ve T2DM+Tdv grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 7).

VKI ortalamalarının, yeni tanı ($29,88\pm3,0$ kg/m²) ve T2DM+Tdv grubunda ($31,54\pm4,21$ kg/m²) kontrol grubuna ($26,04\pm2,93$ kg/m²) göre anlamlı şekilde yükseldiği saptandı ($p<0,001$). Yeni tanı ve T2DM+Tdv grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 7).

Bel çevresi ortalamaları, yeni tanı ($102,93\pm6,48$ cm) ve T2DM+Tdv grubunda ($100,28\pm8,99$ cm) kontrol grubuna ($90,58\pm10,48$ cm) göre anlamlı şekilde yüksek tespit edildi ($p<0,001$). Yeni tanı ve T2DM+Tdv grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Kontrol, Yeni Tanı ve T2DM+Tdv gruplarına ait demografik özellikler

	Kontrol	Yeni Tanı	T2DM+Tdv
	n=65	n=22	n=60
Yaş (yıl)	41,98±5,62	48,09±6,9 ^a	49,33±5,61 ^a
VKI (kg/m²)	26,04±2,93	29,88±3,0 ^a	31,54±4,21 ^a
Bel çevresi (cm)	90,58±10,48	102,93±6,48 ^a	100,28±8,99 ^a
Kullanılan ilaçlar			
Met/ Met+Diğ/ Met+TZD/	-	-	7/ 20/ 9/
Met+TZD+Diğ/ Met+İns/ İns			6/ 13/ 5

a: $p<0,001$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

Met: Metformin, TZD: Tiazolidinedionlar, İns: İnsülin, Diğ: Diğer

Diyabet sürelerine göre yapılan gruplarda, 22 hasta yeni tanı (9 kadın, 13 erkek), 32 hasta 1-5 yıl (17 kadın, 15 erkek) ve 28 hasta 5 yıl üstü (16 kadın, 12 erkek) grubunda yer aldı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$).

Yaş ortalaması, yeni tanı grubunda $48,09\pm6,9$ yıl, 1-5 yıl grubunda $48,34\pm5,67$ yıl ve 5 yıl üstü grubunda $50,46\pm5,43$ yıl olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 8).

VKI ortalaması, yeni tanı grubunda $29,88\pm3,0$ kg/m², 1-5 yıl grubunda $31,63\pm4,0$ kg/m² ve 5 yıl üstü grubunda $31,44\pm4,51$ kg/m² olup, gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 8).

Bel çevresi ortalaması, yeni tanı grubunda $102,93\pm6,48$ cm, 1-5 yıl grubunda $102,15\pm8,57$ cm ve 5 yıl üstü grubunda $98,14\pm9,13$ cm olarak ölçüldü. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Yeni Tanı, 1-5 yıl ve 5 yıl üstü gruplarına ait demografik özellikler

	Diyabet Süresi	Diyabet Süresi	Diyabet Süresi
	Yeni Tanı	1-5 Yıl	5 Yıl Üstü
	n=22	n=32	n=28
Yaş (yıl)	48,09±6,9	48,34±5,67	50,46±5,43
VKI (kg/m²)	29,88±3,0	31,63±4,0	31,44±4,51
Bel çevresi (cm)	102,93±6,48	102,15±8,57	98,14±9,13
Kullanılan ilaçlar	-		
Met/ Met+Diğ/ Met+TZD/		7/ 11/ 9/	-/ 9/ -/
Met+TZD+Diğ/ Met+İns/ İns		2/ 3/ -	4/ 10/ 5

Met: Metformin, TZD: Tiazolidinedionlar, İns: İnsülin, Diğ: Diğer

3.2. Serum Glukoz Düzeyleri

Glukoz düzeylerinin, yeni tanı ($190,91\pm47,07$ mg/dl) ve T2DM+Tdv grubunda ($190,83\pm55,63$ mg/dl) kontrol grubuna ($92,77\pm7,79$ mg/dl) göre anlamlı şekilde yükseldiği saptandı ($p<0,001$). Yeni tanı ve T2DM+Tdv grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Diyabet sürelerine göre yapılan gruplarda, yeni tanı ($190,91\pm47,07$ mg/dl) ile 1-5 yıl ($171,12\pm58,99$ mg/dl) ve 5 yıl üstü ($213,35\pm42,2$ mg/dl) grupları

karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$). Glukoz düzeyleri, 1-5 yıl grubunda 5 yıl üstü grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0,01$).

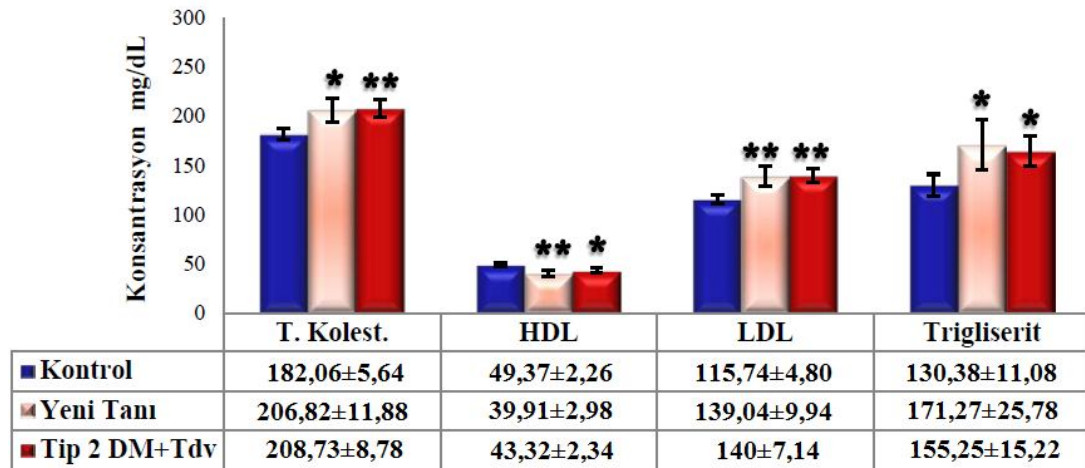
3.3. Serum Lipid Düzeyleri

Total kolesterol düzeyleri, yeni tanı ($206,82\pm27,87$ mg/dl) ve T2DM+Tdv grubunda ($208,73\pm34,03$ mg/dl) kontrol grubuna ($182,06\pm22,75$ mg/dl) göre anlamlı şekilde yüksek tespit edildi (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,001$). Yeni tanı ve T2DM+Tdv grupları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$).

HDL kolesterol düzeylerinin, kontrol grubunda ($49,37\pm9,11$ mg/dl) yeni tanı ($39,91\pm6,99$ mg/dl) ve T2DM+Tdv grubuna ($43,32\pm9,09$ mg/dl) göre anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlendi (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,01$). Yeni tanı ve T2DM+Tdv grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 10).

LDL kolesterol düzeyleri, yeni tanı ($139,04\pm23,3$ mg/dl) ve T2DM+Tdv grubunda ($140\pm27,69$ mg/dl) kontrol grubuna ($115,74\pm19,33$ mg/dl) göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$). Yeni tanı ve T2DM+Tdv grupları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Şekil 10).

Trigliserit düzeyleri, yeni tanı ($171,27\pm60,48$ mg/dl) ve T2DM+Tdv grubunda ($165,25\pm58,98$ mg/dl) kontrol grubuna ($130,38\pm44,67$ mg/dl) göre anlamlı şekilde yüksek iken ($p<0,01$), yeni tanı ve T2DM+Tdv grupları arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$) (Şekil 10).



Şekil 10. Kontrol, yeni tanı ve T2DM+Tdv gruplarına ait serum lipid düzeyleri

*: $p < 0,01$; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

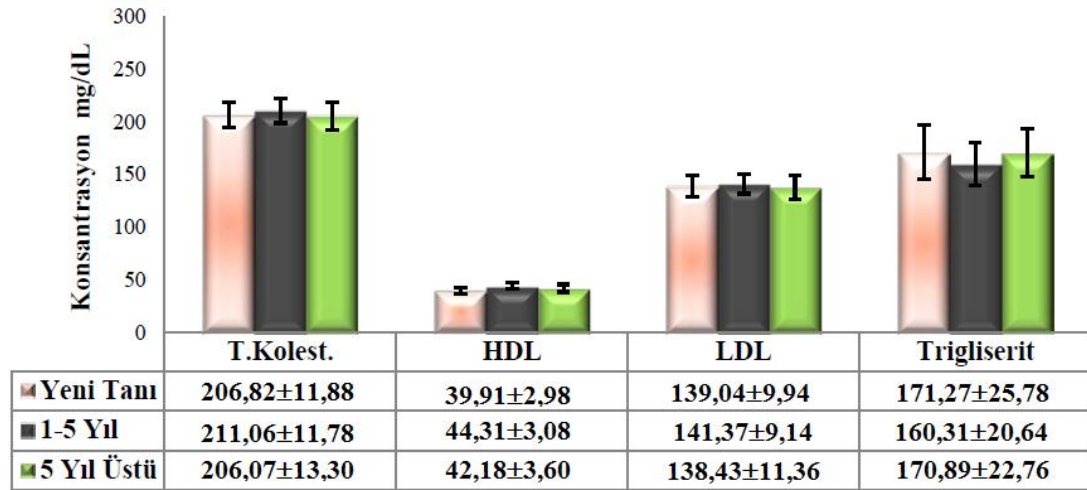
** : $p < 0,001$; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

Diyabet sürelerine göre yapılan gruplarda, total kolesterol ortalaması, yeni tanı grubunda $206,82 \pm 27,87$ mg/dl, 1-5 yıl grubunda $211,06 \pm 33,36$ mg/dl ve 5 yıl üstü grubunda $206,07 \pm 35,19$ mg/dl olarak ölçüldü. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$) (Şekil 11).

HDL kolesterol ortalaması, yeni tanı grubunda $39,91 \pm 6,99$ mg/dl, 1-5 yıl grubunda $44,31 \pm 8,7$ mg/dl ve 5 yıl üstü grubunda $42,18 \pm 9,54$ mg/dl olarak tespit edilmiş olup gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p > 0,05$) (Şekil 11).

LDL kolesterol ortalaması, yeni tanı grubunda $139,04 \pm 23,3$ mg/dl, 1-5 yıl grubunda $141,37 \pm 25,84$ mg/dl ve 5 yıl üstü grubunda $138,43 \pm 30,07$ mg/dl olup, istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Trigliserit ortalaması, yeni tanı grubunda $171,27 \pm 60,48$ mg/dl, 1-5 yıl grubunda $160,31 \pm 58,38$ mg/dl ve 5 yıl üstü grubunda $170,89 \pm 60,22$ mg/dl olarak ölçüldü. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0,05$).



Şekil 11. Yeni tanı, 1-5 yıl ve 5 yıl üstü gruplarına ait serum lipid düzeyleri

3.4. Serum AST, ALT ve GGT Düzeyleri

AST düzeyleri, yeni tanı ($26,82 \pm 11,06$ U/L) ve T2DM+Tdv grubunda ($25,83 \pm 7,73$ U/L) kontrol grubuna ($21,66 \pm 6,10$ U/L) göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bulundu (sırasıyla $p < 0,05$, $p < 0,01$). Yeni tanı ve T2DM+Tdv grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$).

ALT düzeyleri, yeni tanı ($31,95 \pm 13,37$ U/L) ve T2DM+Tdv grubunda ($29,21 \pm 12,24$ U/L) kontrol grubuna ($23,95 \pm 10,36$ U/L) göre anlamlı şekilde yüksek

tespit edildi ($p<0,05$). Yeni tanı ve T2DM+Tdv grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$).

GGT düzeylerinin, yeni tanı ($30,54\pm13,08$ U/L) ve T2DM+Tdv grubunda ($28,91\pm9,8$ U/L) kontrol grubuna ($23,95\pm8,92$ U/L) göre anlamlı şekilde yükseldiği saptandı ($p<0,05$). Yeni tanı ve T2DM+Tdv grupları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Diyabet sürelerine göre yapılan gruplarda, AST ortalaması, yeni tanı grubunda $26,82\pm11,06$ U/L, 1-5 yıl grubunda $25,56\pm7,69$ U/L ve 5 yıl üstü grubunda $26,14\pm7,91$ U/L olup, gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$).

ALT ortalaması, yeni tanı grubunda $30,54\pm13,08$ U/L, 1-5 yıl grubunda $29,84\pm9,59$ U/L ve 5 yıl üstü grubunda $27,85\pm10,11$ U/L olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

GGT ortalaması, yeni tanı grubunda $26,82\pm11,06$ U/L, 1-5 yıl grubunda $25,56\pm7,69$ U/L ve 5 yıl üstü grubunda $26,14\pm7,91$ U/L olarak ölçüldü. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

3.5. HbA_{1C}, İnsulin, C-peptid ve HOMA-IR Düzeyleri

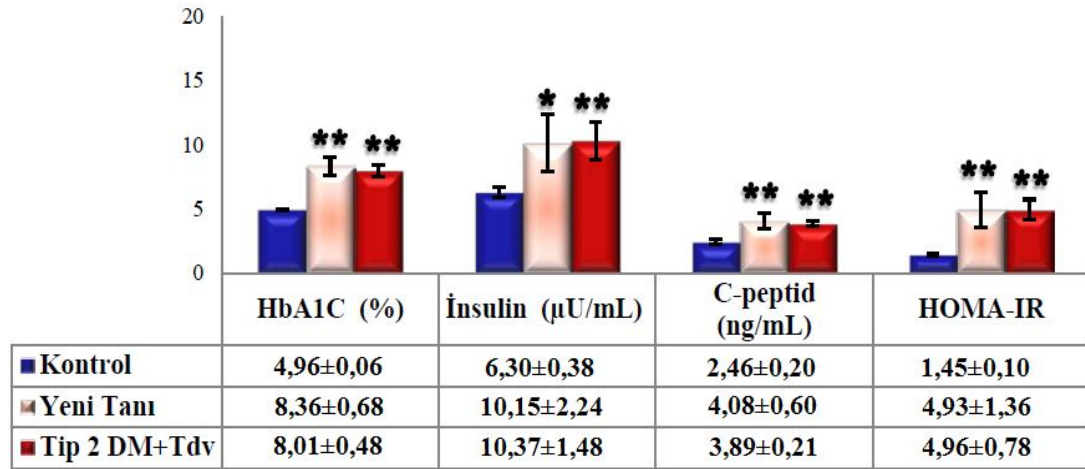
HbA_{1C} düzeyleri, yeni tanı ($\% 8,36\pm1,62$) ve T2DM+Tdv grubunda ($\% 8,01\pm1,88$) kontrol grubuna ($\% 4,96\pm0,23$) göre anlamlı şekilde yüksek tespit edildi ($p<0,001$). Yeni tanı ve T2DM+Tdv grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Şekil 12).

İnsulin düzeylerinin, yeni tanı ($10,15\pm5,28$ μ IU/mL) ve T2DM+Tdv grubunda ($10,37\pm5,73$ μ IU/mL) kontrol grubuna ($6,30\pm1,57$ μ IU/mL) göre anlamlı şekilde yükseldiği saptandı (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,001$). Yeni tanı ve T2DM+Tdv grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Şekil 12).

C-Peptid düzeyleri, yeni tanı ($4,08\pm1,4$ ng/ml) ve T2DM+Tdv grubunda ($3,89\pm0,81$ ng/ml) kontrol grubuna ($2,46\pm0,8$ ng/ml) göre anlamlı şekilde yüksek iken ($p<0,001$), yeni tanı ve T2DM+Tdv grupları arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$) (Şekil 12).

HOMA-IR düzeylerinin, yeni tanı ($4,93\pm3,2$) ve T2DM+Tdv grubunda ($4,96\pm3,06$) kontrol grubuna ($1,45\pm0,42$) göre anlamlı şekilde yüksek olduğu

gözlendi ($p<0,001$). Yeni tanı ve T2DM+Tdv grupları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Şekil 12).



Şekil 12. Kontrol, yeni tanı ve T2DM+Tdv gruplarına ait HbA_{1C}, insulin ve HOMA-IR düzeyleri

*: $p < 0,01$; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

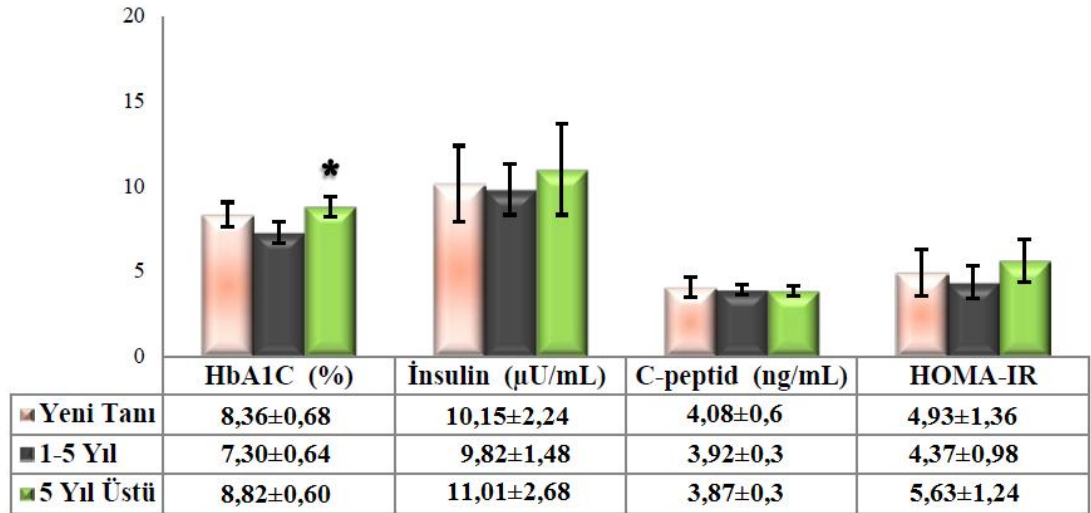
**.: $p < 0,001$; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

Diyabet sürelerine göre yapılan gruplarda, HbA_{1C} düzeyleri yeni tanı (% 8,36±1,62) ile 1-5 yıl (% 7,3±1,84) ve 5 yıl üstü (% 8,82±1,6) grupları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). HbA_{1C} düzeyleri, 1-5 yıl grubunda 5 yıl üstü grubuna göre anlamlı şekilde düşük tespit edildi ($p<0,01$) (Şekil 13).

İnsulin düzeyi ortalamaları, yeni tanı grubunda 10,15±5,28 µIU/mL, 1-5 yıl grubunda 9,82±4,21 µIU/mL ve 5 yıl üstü grubunda 11,01±7,11 µIU/mL olarak ölçüldü. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$) (Şekil 13).

C-peptid düzeyi ortalamaları, yeni tanı grubunda 4,08±1,4 ng/ml, 1-5 yıl grubunda 3,92±0,79 ng/ml ve 5 yıl üstü grubunda 3,87±0,84 ng/ml olup, gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 13).

HOMA-IR düzeyi ortalamaları, yeni tanı grubunda 4,93±3,2, 1-5 yıl grubunda 4,37±2,77 ve 5 yıl üstü grubunda 5,63±3,28 olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).



Şekil 13. Yeni tanı, 1-5 yıl ve 5 yıl üstü gruplarına HbA_{1C}, insulin, C-peptid ve HOMA-IR düzeyleri

*: $p < 0,01$; 1-5 yıl grubu ile karşılaştırıldığında

Tablo 9. Kontrol, Yeni Tanı ve T2DM+Tdv gruplarına ait biyokimyasal parametreler

	Kontrol n=65	Yeni Tanı n=22	T2DM+Tdv n=60
Total Kolesterol (mg/dl)	182,06±22,75	206,82±27,87 ^b	208,73±34,03 ^c
HDL-K (mg/dl)	49,37±9,11	39,91±6,99 ^c	43,32±9,09 ^b
LDL-K (mg/dl)	115,74±19,33	139,04±23,3 ^c	140±27,69 ^c
Trigliserid (mg/dl)	130,38±44,67	171,27±60,48 ^b	165,25±58,98 ^b
Glukoz (mg/dl)	92,77±7,79	190,91±47,07 ^c	190,83±55,63 ^c
HbA _{1C} (%)	4,96±0,23	8,36±1,62 ^c	8,01±1,88 ^c
HOMA-IR	1,45±0,42	4,93±3,2 ^c	4,96±3,06 ^c
HOMA-β	81,15±27,08	31,19±18,53 ^c	34,35±23,33 ^c
Üre (mg/dl)	27,35±6,95	29,82±6,8	30,26±7,64
Kreatinin (mg/dl)	0,90±0,13	0,99±0,10 ^a	1,0±0,16 ^b
AST (U/L)	21,66±6,10	26,82±11,06 ^a	25,83±7,73 ^b
ALT (U/L)	23,95±10,36	31,95±13,37 ^a	29,21±12,24 ^a
GGT (U/L)	23,95±8,92	30,54±13,08 ^a	28,91±9,8 ^a
CRP (mg/dl)	0,36±0,14	0,69±0,37 ^c	0,75±0,4 ^c

a: $p < 0,05$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

c: $p < 0,001$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

b: $p < 0,01$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

Tablo 10. Yeni Tanı, 1-5 yıl ve 5 yıl üstü gruplarına ait biyokimyasal parametreler

	Diyabet Süresi	Diyabet Süresi	Diyabet Süresi
	Yeni Tanı	1-5 Yıl	5 Yıl Üstü
	n=22	n=32	n=28
Total Kolesterol (mg/dl)	206,82±27,87	211,06±33,36	206,07±35,19
HDL-K (mg/dl)	39,91±6,99	44,31±8,7	42,18±9,54
LDL-K (mg/dl)	139,04±23,3	141,37±25,84	138,43±30,07
Trigliserid (mg/dl)	171,27±60,48	160,31±58,38	170,89±60,22
Glukoz (mg/dl)	190,91±47,07	171,12±58,99	213,35±42,2 ^a
HbA_{1c} (%)	8,36±1,62	7,3±1,84	8,82±1,6 ^a
HOMA-IR	4,93±3,2	4,37±2,77	5,63±3,28
HOMA-β	31,19±18,53	38,22±19,75	29,92±26,52
Üre (mg/dl)	29,82±6,8	30,9±6,07	29,53±9,17
Kreatinin (mg/dl)	0,99±0,10	1,0±0,19	1,0±0,12
AST (U/L)	26,82±11,06	25,56±7,69	26,14±7,91
ALT (U/L)	31,95±13,37	28,53±11,56	30,0±13,15
GGT (U/L)	30,54±13,08	29,84±9,59	27,85±10,11
CRP (mg/dl)	0,69±0,37	0,69±0,38	0,83±0,41

a: $p<0,01$; 1-5 yıl grubu ile karşılaştırıldığında.

3.6. Serum CRP Düzeyleri

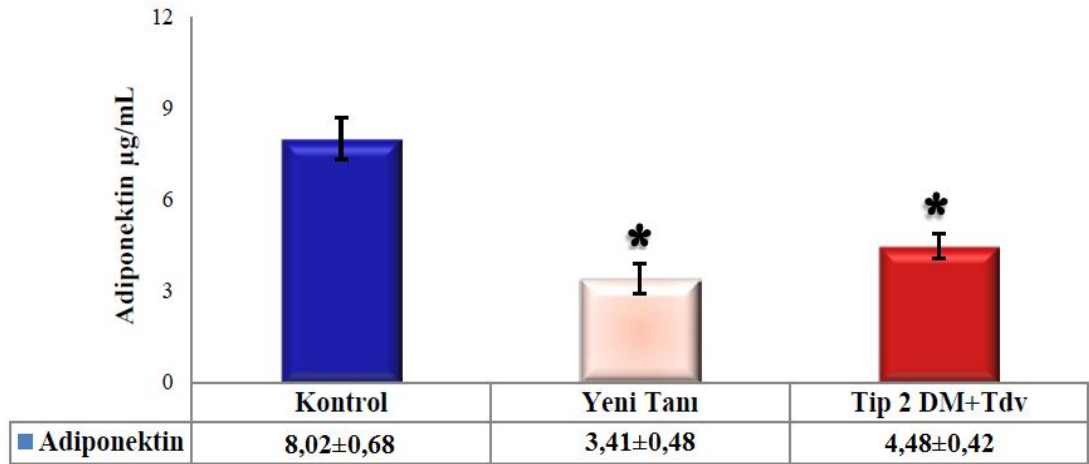
CRP düzeyleri, yeni tanı ($0,69\pm0,37$ mg/dl) ve T2DM+Tdv grubunda ($0,75\pm0,4$ mg/dl) kontrol grubuna ($0,36\pm0,14$ mg/dl) göre anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,001$). Yeni tanı ve T2DM+Tdv grupları arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 9).

Diyabet sürelerine göre yapılan gruplarda, CRP ortalamaları, yeni tanı grubunda $0,69\pm0,37$ mg/dl, 1-5 yıl grubunda $0,69\pm0,38$ mg/dl ve 5 yıl üstü grubunda $0,83\pm0,41$ mg/dl olarak ölçüldü. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 10).

3.7. Serum Adiponektin Düzeyleri

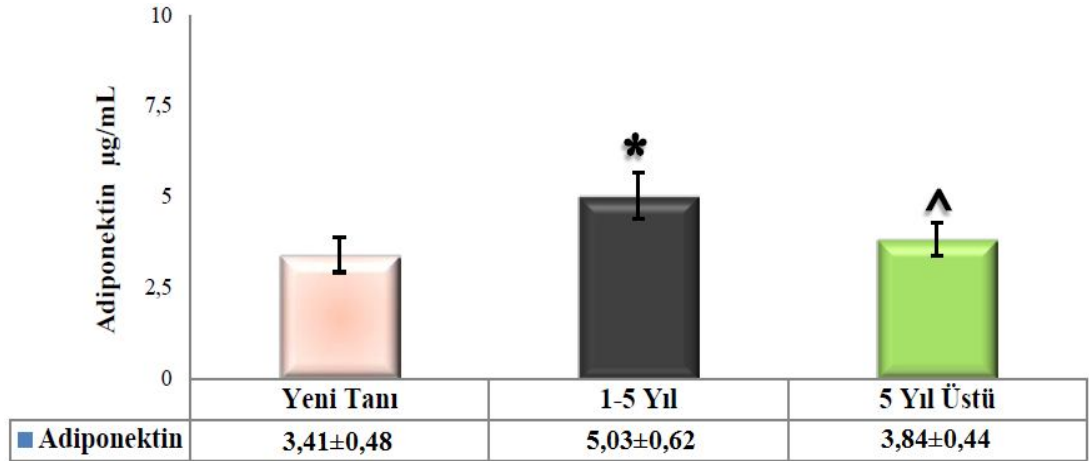
Adiponektin düzeyleri, yeni tanı ($3,41\pm1,12$ µg/ml) ve T2DM+Tdv grubunda ($4,48\pm1,63$ µg/ml) kontrol grubuna ($8,02\pm2,73$ µg/ml) göre anlamlı şekilde düşük olarak saptandı ($p<0,001$). Yeni tanı ve T2DM+Tdv grupları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$) (Şekil 14).

Diyabet sürelerine göre yapılan gruplarda, adiponektin düzeyleri, 1-5 yıl grubunda ($5,03 \pm 1,79$ $\mu\text{g/ml}$) yeni tanı ($3,41 \pm 1,12$ $\mu\text{g/ml}$) ve 5 yıl grubuna ($3,84 \pm 1,15$ $\mu\text{g/ml}$) göre anlamlı şekilde yüksek tespit edildi (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,01$). Yeni tanı ile 5 yıl üstü grupları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0,05$) (Şekil 15).



Şekil 14. Kontrol, yeni tanı ve T2DM+Tdv gruplarına ait serum adiponektin düzeyleri

*: $p < 0,001$; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.



Şekil 15. Yeni tanı, 1-5 yıl ve 5 yıl üstü gruplarına serum adiponektin düzeyleri

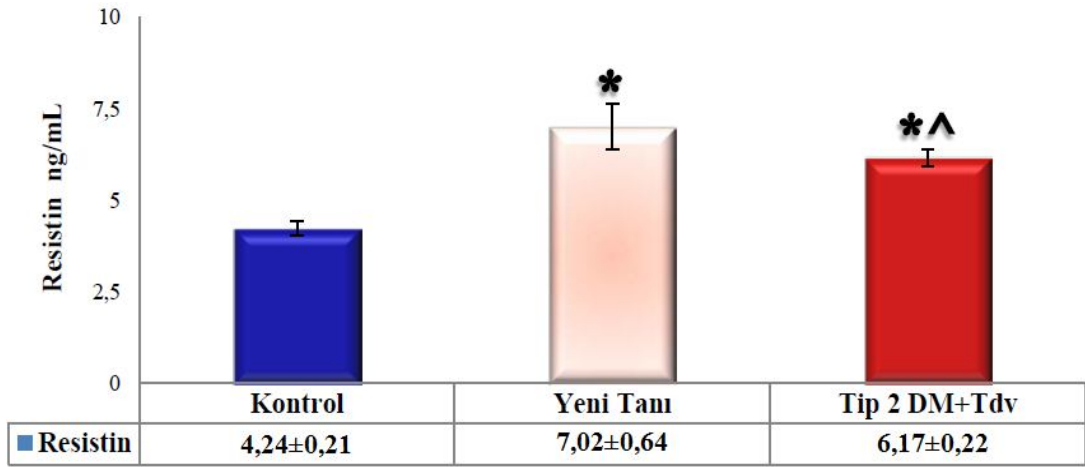
*: $p < 0,001$; yeni tanı grubu ile karşılaştırıldığında

^: $p < 0,01$; 1-5 yıl grubu ile karşılaştırıldığında

3.8. Serum Resistin Düzeyleri

Resistin düzeylerinin, yeni tanı ($7,02 \pm 1,51$ ng/ml) ve T2DM+Tdv grubunda ($6,17 \pm 0,87$ ng/ml) kontrol grubuna ($4,24 \pm 0,84$ ng/ml) göre anlamlı şekilde yükseldiği saptandı ($p < 0,001$). Yeni tanı ile T2DM+Tdv grupları karşılaştırıldığında

resistin düzeyleri T2DM+Tdv grubunda anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p<0,01$) (Şekil 16).

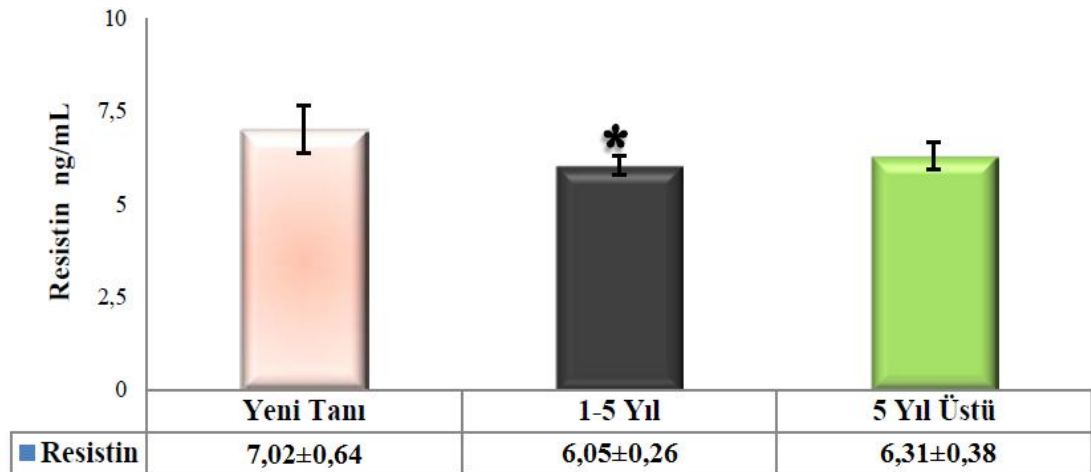


Şekil 16. Kontrol, yeni tanı ve T2DM+Tdv gruplarına ait serum resistin düzeyleri

*: $p < 0,001$; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

^: $p < 0,01$; yeni tanı grubu ile karşılaştırıldığında

Diyabet sürelerine göre yapılan gruplarda, resistin düzeyleri, yeni tanı grubunda $7,02 \pm 1,51$ ng/ml, 1-5 yıl grubunda $6,05 \pm 0,73$ ng/ml ve 5 yıl üstü grubunda $6,31 \pm 1,01$ ng/ml olarak ölçüldü. 5 yıl üstü grubu ile yeni tanı ve 1-5 yıl grupları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$). Yeni tanı ile 1-5 yıl grupları karşılaştırıldığında resistin düzeyleri 1-5 yıl grubunda anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p < 0,01$) (Şekil 17).

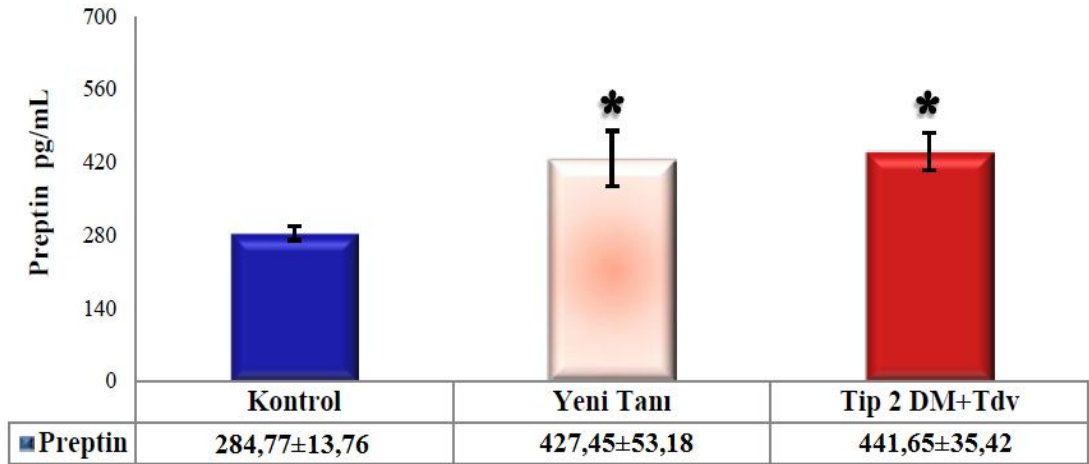


Şekil 17. Yeni tanı, 1-5 yıl ve 5 yıl üstü gruplarına ait serum resistin düzeyleri

*: $p < 0,01$; yeni tanı grubu ile karşılaştırıldığında

3.9. Serum Preptin Düzeyleri

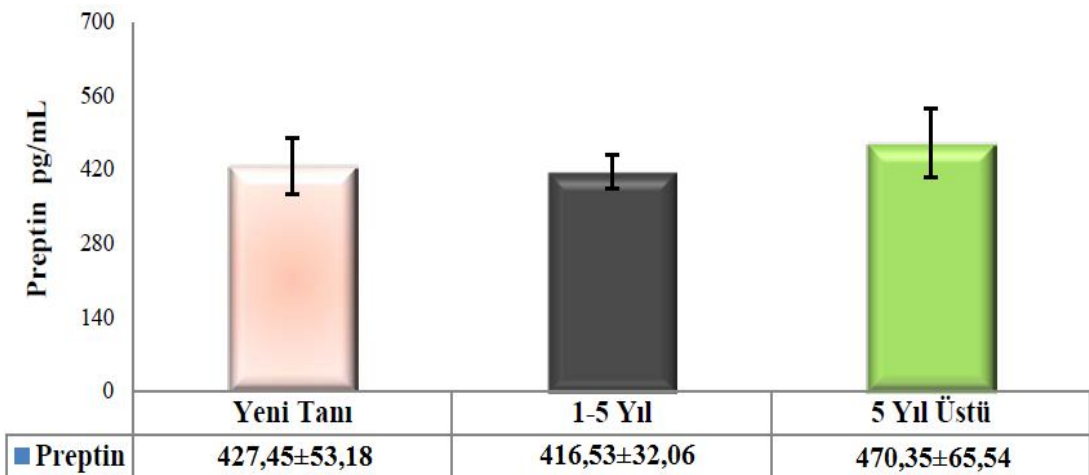
Preptin düzeyleri, yeni tanı ($427,45 \pm 124,75$ pg/ml) ve T2DM+Tdv grubunda ($441,65 \pm 137,18$ pg/ml) kontrol grubuna ($284,77 \pm 55,49$ pg/ml) göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p < 0,001$). T2DM+Tdv ve yeni tanı grupları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Şekil 18).



Şekil 18. Kontrol, yeni tanı ve T2DM+Tdv gruplarına ait serum preptin düzeyleri

*: $p < 0,001$; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

Diyabet sürelerine göre yapılan gruplarda, Preptin ortalamaları, yeni tanı grubunda $427,45 \pm 124,75$ pg/ml, 1-5 yıl grubunda $416,53 \pm 90,68$ pg/ml ve 5 yıl üstü grubunda $470,35 \pm 173,44$ pg/ml olup, gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$) (Şekil 19).



Şekil 19. Yeni tanı, 1-5 yıl ve 5 yıl üstü gruplarına serum preptin düzeyleri

Tablo 11. Kontrol, Yeni Tanı ve T2DM+Tdv gruplarına ait hormonal parametreler

	Kontrol	Yeni Tanı	T2DM+Tdv
	n=65	n=22	n=60
İnsülin (µIU/ml)	6,30±1,57	10,15±5,28 ^a	10,37±5,73 ^b
C-peptid (ng/ml)	2,46±0,8	4,08±1,4 ^b	3,89±0,81 ^b
Adiponektin (µg/ml)	8,02±2,73	3,41±1,12 ^b	4,48±1,63 ^b
Resistin (ng/ml)	4,24±0,84	7,02±1,51 ^b	6,17±0,87 ^{b,c}
Preptin (pg/ml)	284,77±55,49	427,45±124,75 ^b	441,65±137,18 ^b

a: $p<0,01$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında. **c: $p<0,01$;** Yeni tanı grubu ile karşılaştırıldığında
b: $p<0,001$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

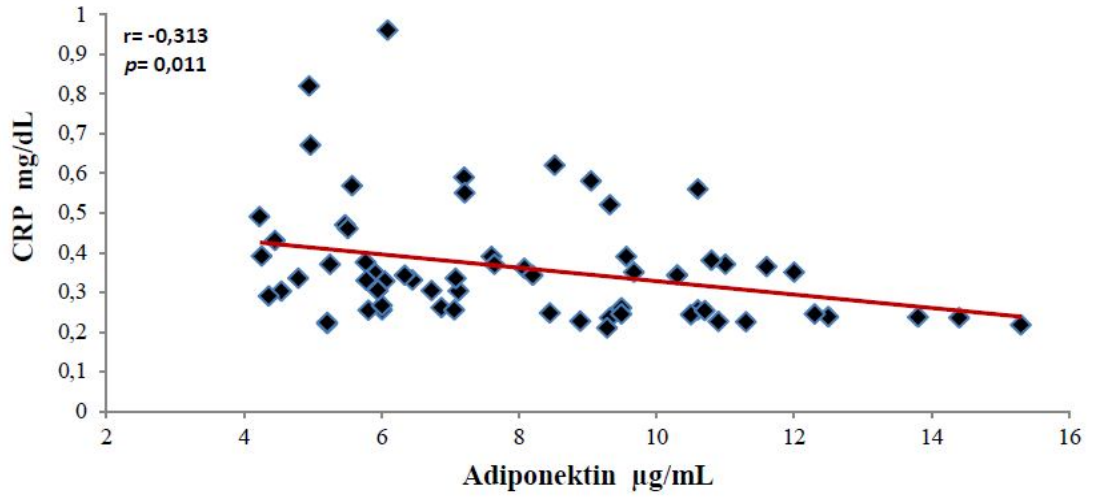
Tablo 12. Yeni Tanı, 1-5 yıl ve 5 yıl üstü gruplarına ait hormonal parametreler

	Diyabet Süresi	Diyabet Süresi	Diyabet Süresi
	Yeni Tanı	1-5 Yıl	5 Yıl Üstü
	n=22	n=32	n=28
İnsülin (µIU/ml)	10,15±5,28	9,82±4,21	11,01±7,11
C-peptid (ng/ml)	4,08±1,4	3,92±0,79	3,87±0,84
Adiponektin (µg/ml)	3,41±1,12	5,03±1,79 ^b	3,84±1,15 ^c
Resistin (ng/ml)	7,02±1,51	6,05±0,73 ^a	6,31±1,01
Preptin (pg/ml)	427,45±124,75	416,53±90,68	470,35±173,44

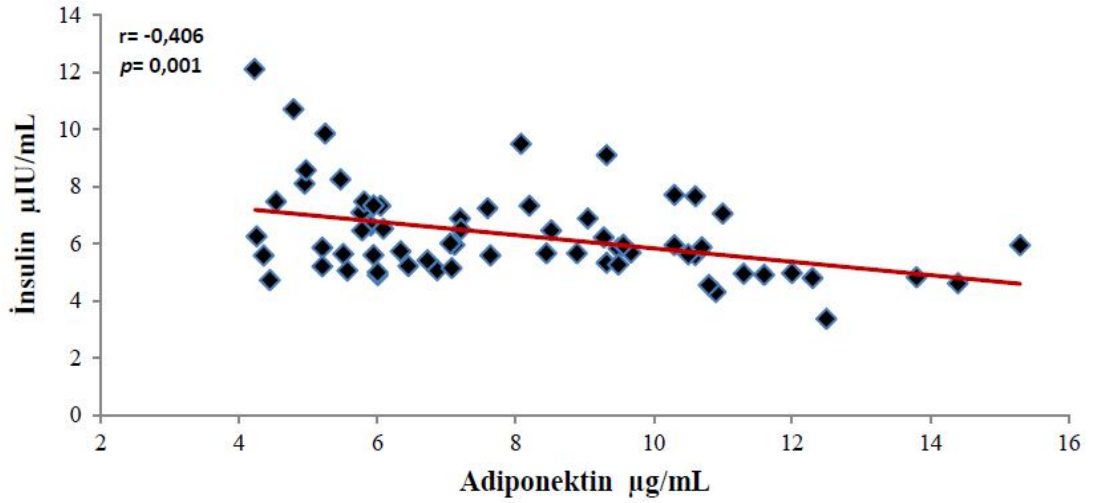
a: $p<0,01$; Yeni tanı grubu ile karşılaştırıldığında. **c: $p<0,01$;** 1-5 yıl grubu ile karşılaştırıldığında.
b: $p<0,001$; Yeni tanı grubu ile karşılaştırıldığında.

3.10. Kontrol Grubuna ait Parametrelerin İlişki Analizi

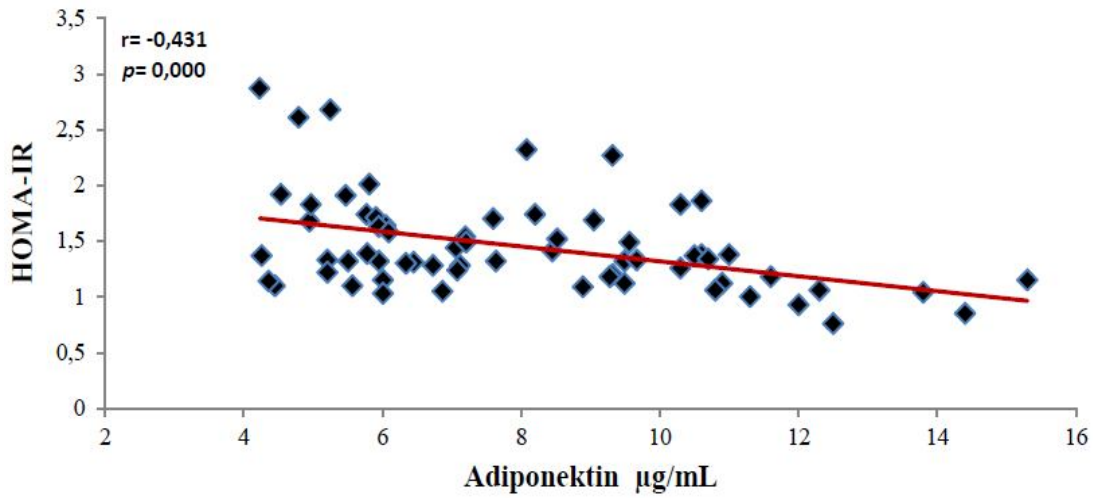
Kontrol grubuna ait serum adiponektin düzeyleri ile CRP ($r=-0,313$, $p=0,011$; Şekil 20), insülin ($r=-0,406$, $p=0,001$; Şekil 21), HOMA-IR ($r=-0,431$, $p=0,000$; Şekil 22), trigliserit ($r=-0,403$, $p=0,001$; Şekil 23) ve VKI ($r=-0,517$, $p=0,000$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon tespit edildi. Serum adiponektin düzeyleri ile resistin ($r=-0,224$, $p=0,072$; Şekil 39) ve preptin ($r=-0,203$, $p=0,105$) düzeyleri arasında anlamlı olmayan bir negatif ilişki görüldü. Adiponektin düzeyleri ile HDL kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gözlemlendi ($r=0,602$, $p=0,000$; Şekil 24).



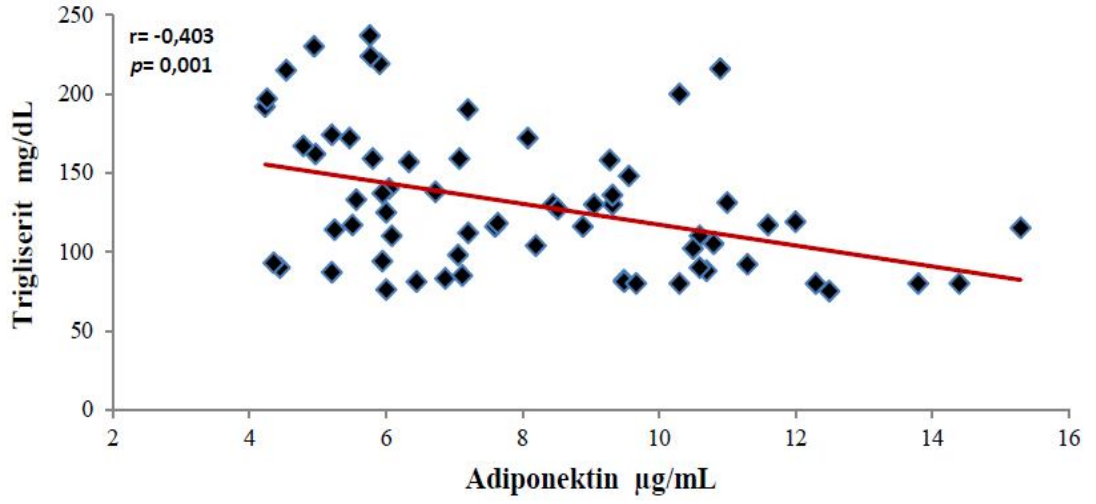
Şekil 20. Kontrol grubunda adiponektin ile CRP düzeyleri arasındaki ilişki.



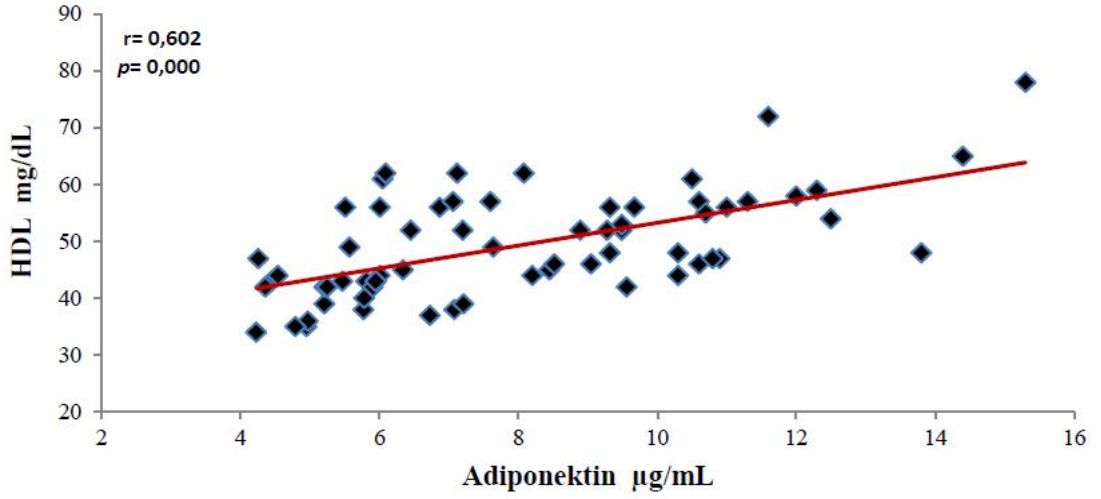
Şekil 21. Kontrol grubunda adiponektin ile insulin düzeyleri arasındaki ilişki.



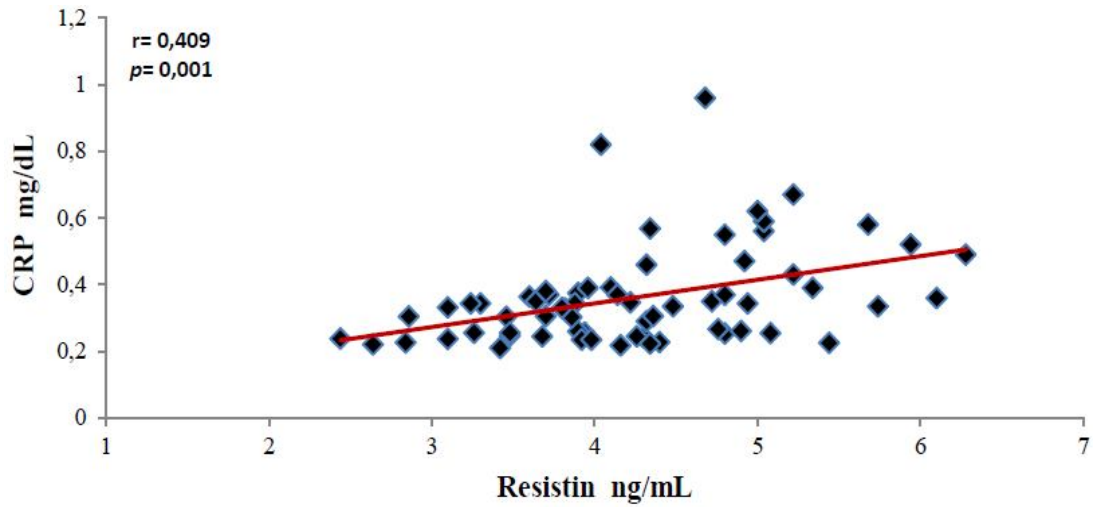
Şekil 22. Kontrol grubunda adiponektin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki.



Şekil 23. Kontrol grubunda adiponektin ile trigliserit düzeyleri arasındaki ilişki.

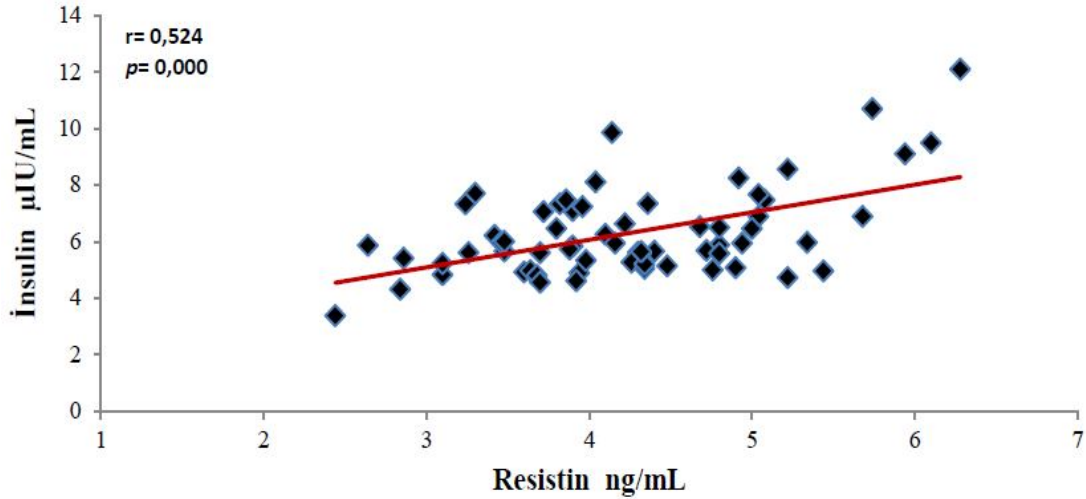


Şekil 24. Kontrol grubunda adiponektin ile HDL kolesterol düzeyleri arasındaki ilişki.

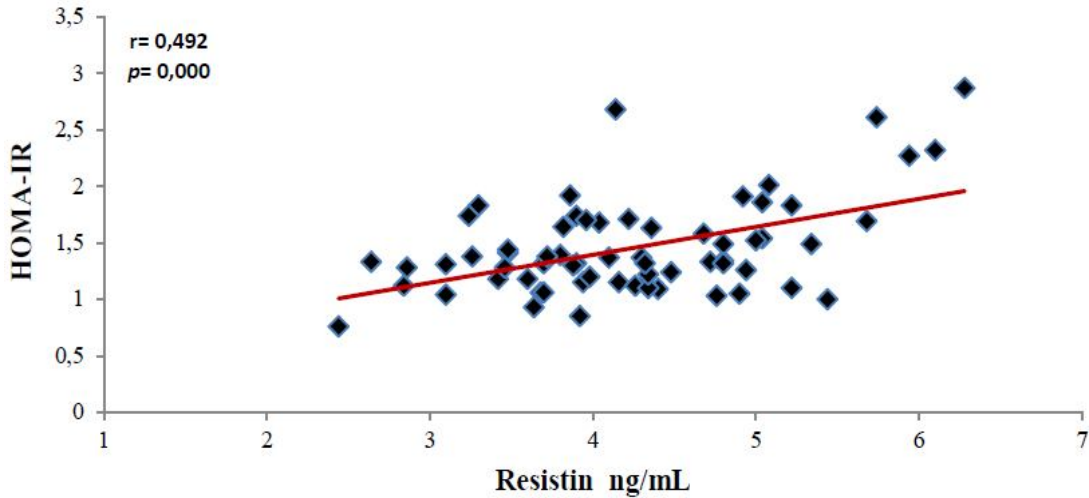


Şekil 25. Kontrol grubunda resistin ile CRP düzeyleri arasındaki ilişki.

Kontrol grubuna ait serum resistin düzeyleri ile preptin ($r=0,318$, $p=0,01$), CRP ($r=0,409$, $p=0,001$; Şekil 25), insülin ($r=0,524$, $p=0,000$; Şekil 26), HOMA-IR ($r=0,492$, $p=0,000$; Şekil 27) ve VKI ($r=0,310$, $p=0,012$) düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı.

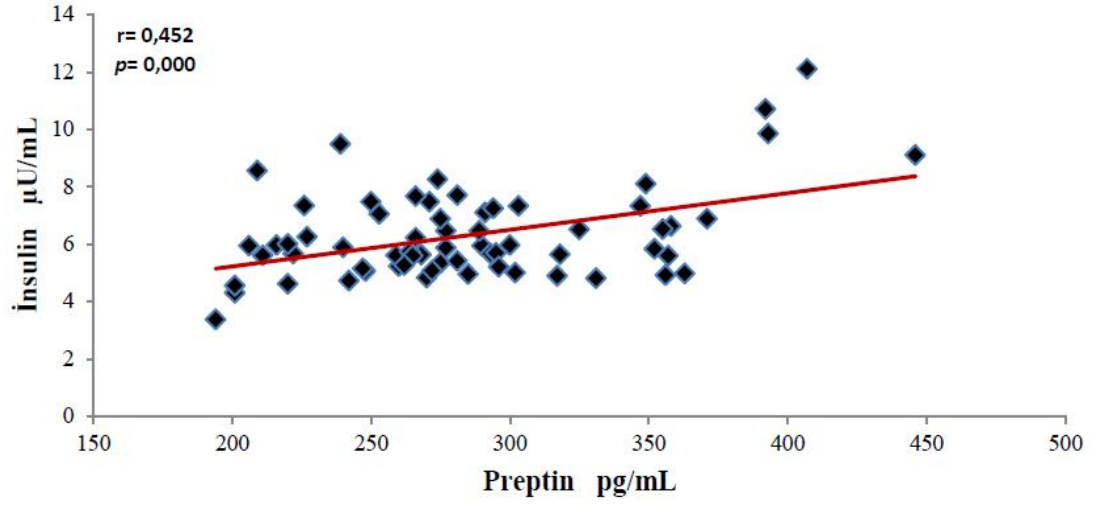


Şekil 26. Kontrol grubunda resistin ile insülin düzeyleri arasındaki ilişki.

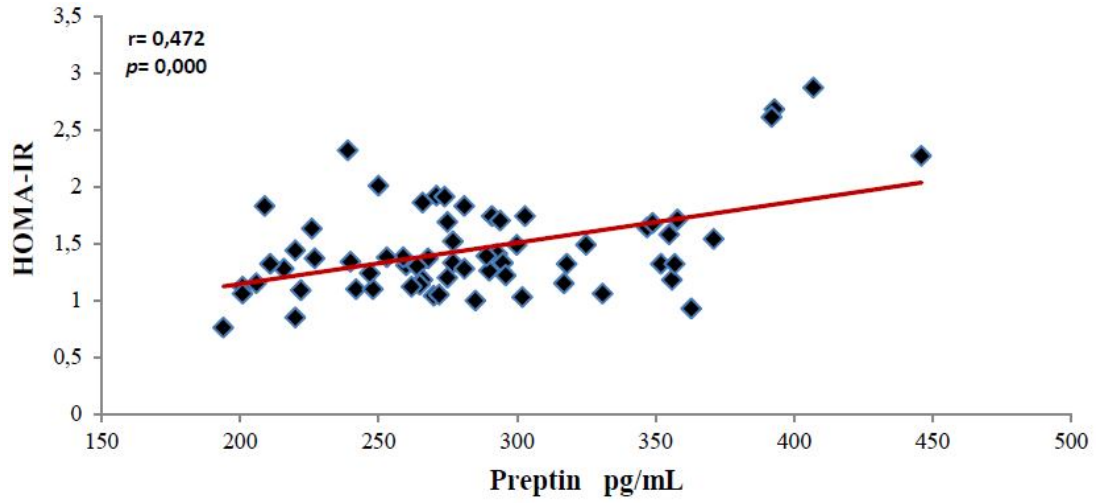


Şekil 27. Kontrol grubunda resistin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki.

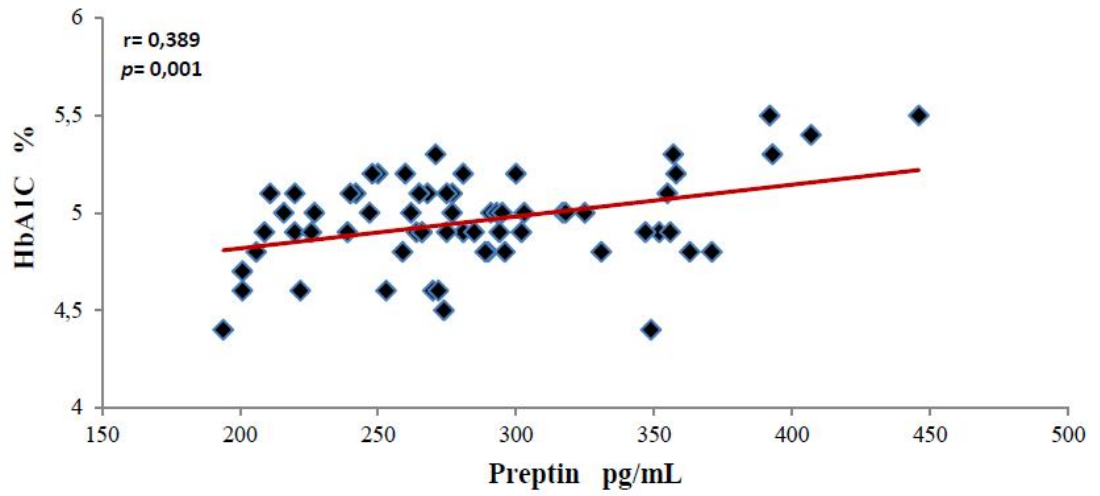
Kontrol grubuna ait serum preptin düzeyleri ile insülin ($r=0,452$, $p=0,000$; Şekil 28), HOMA-IR ($r=0,472$, $p=0,000$; Şekil 29), HbA_{1c} ($r=0,389$, $p=0,001$; Şekil 30), glukoz ($r=0,286$, $p=0,021$), resistin ($r=0,318$, $p=0,01$) ve CRP ($r=0,325$, $p=0,008$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki olduğu görüldü. Preptin düzeyleri ile adiponektin ($r=-0,203$, $p=0,105$) düzeyleri arasında negatif korelasyon, VKI ($r=0,160$, $p=0,202$) ile de pozitif korelasyon tespit edilmiş olup bu korelasyonlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.



Şekil 28. Kontrol grubunda preptin ile insulin düzeyleri arasındaki ilişki.



Şekil 29. Kontrol grubunda preptin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki.



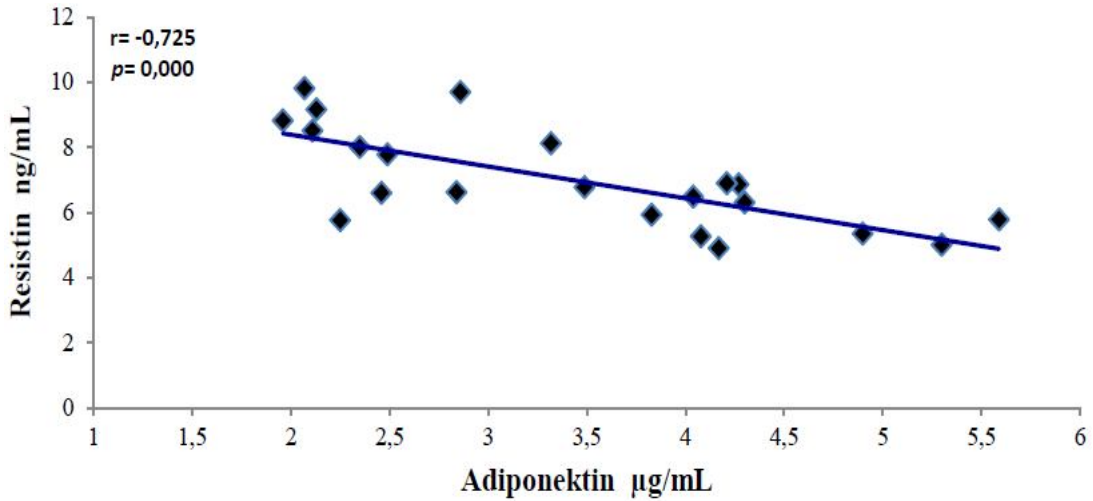
Şekil 30. Kontrol grubunda preptin ile HbA_{1C} düzeyleri arasındaki ilişki

Kontrol grubuna ait serum CRP düzeyleri ile insülin ($r=0,392$, $p=0,001$) ve HOMA-IR ($r=0,359$, $p=0,003$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

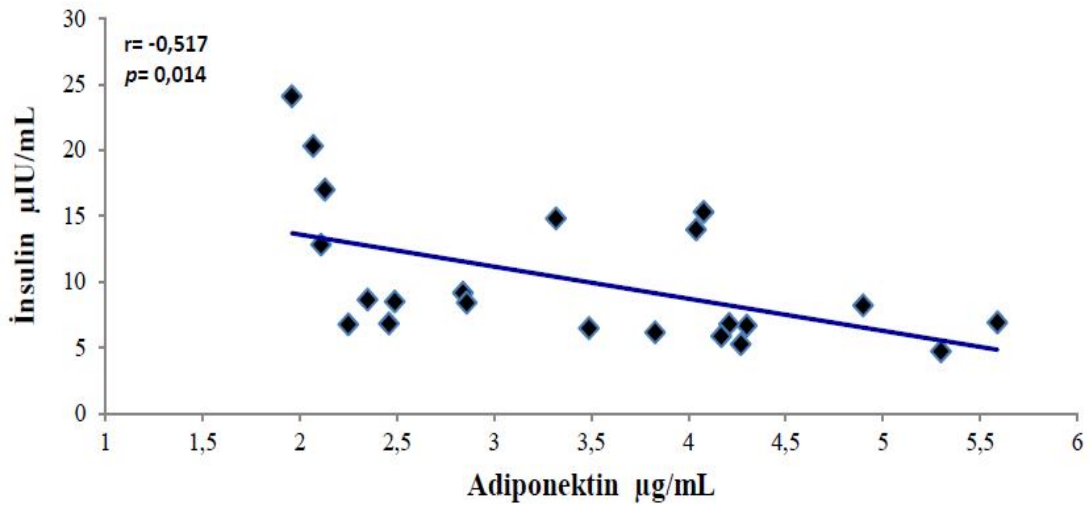
Kontrol grubuna ait VKI düzeyleri ile insülin ($r=0,526$, $p=0,000$) ve HOMA-IR ($r=0,530$, $p=0,000$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki tespit edildi.

3.11. Yeni Tanı Grubuna ait Parametrelerin İlişki Analizi

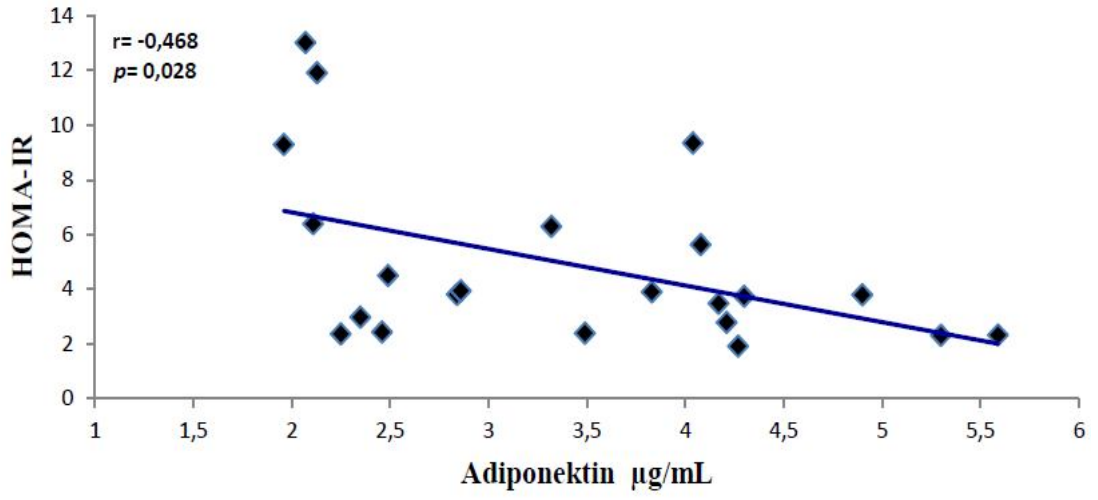
Yeni tanı grubuna ait serum adiponektin düzeyleri ile resistin ($r=-0,725$, $p=0,000$; Şekil 31), insülin ($r=-0,517$, $p=0,014$; Şekil 32), HOMA-IR ($r=-0,468$, $p=0,028$; Şekil 33) ve trigliserit ($r=-0,496$, $p=0,019$; Şekil 34) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon gözlemlendi.



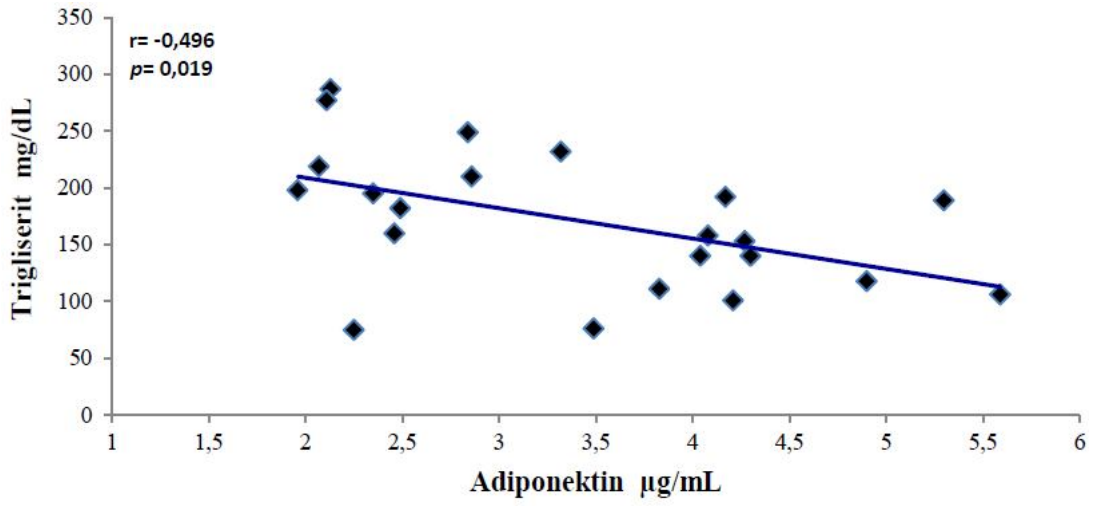
Şekil 31. Yeni tanı grubunda adiponektin ile resistin düzeyleri arasındaki ilişki



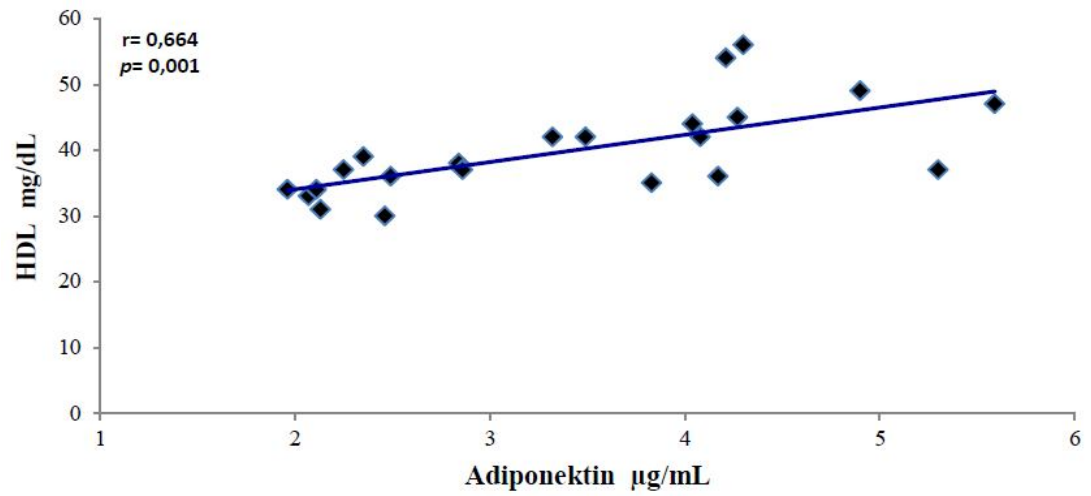
Şekil 32. Yeni tanı grubunda adiponektin ile insülin düzeyleri arasındaki ilişki



Şekil 33. Yeni tanı grubunda adiponektin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki



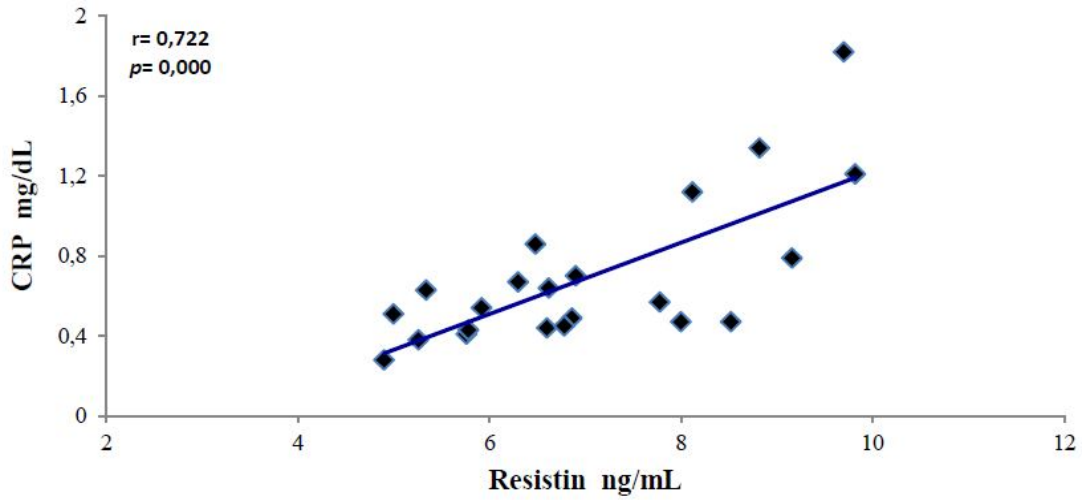
Şekil 34. Yeni tanı grubunda adiponektin ile trigliserit düzeyleri arasındaki ilişki



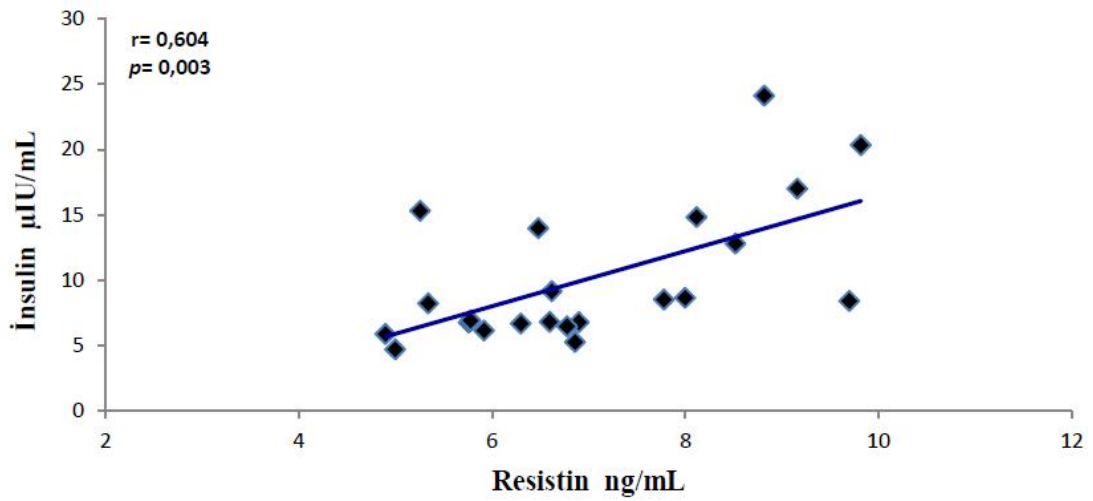
Şekil 35. Yeni tanı grubunda adiponektin ile HDL kolesterol düzeyleri arasındaki ilişki

Adiponektin düzeyleri ile HDL kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0,664$, $p=0,001$; Şekil 35). Serum adiponektin düzeyleri ile VKI ($r=-0,289$, $p=0,193$), preptin ($r=-0,323$, $p=0,143$) ve CRP ($r=-0,327$, $p=0,137$) düzeyleri arasındaki negatif ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

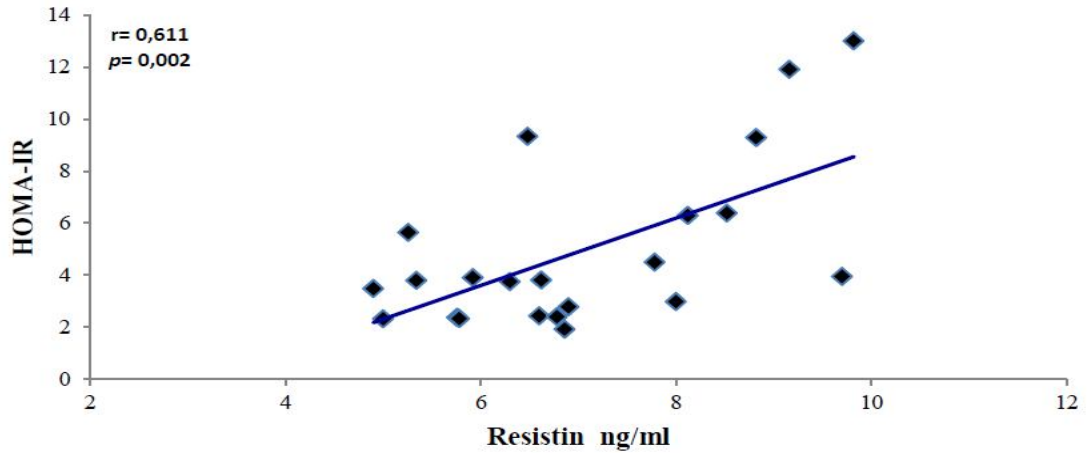
Yeni tanı grubuna ait serum resistin düzeyleri ile CRP ($r=0,722$, $p=0,000$; Şekil 36), insülin ($r=0,604$, $p=0,003$; Şekil 37) ve HOMA-IR ($r=0,611$, $p=0,002$; Şekil 38) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu. Serum resistin düzeyleri ile VKI ($r=0,306$, $p=0,166$) ve preptin ($r=0,419$, $p=0,052$) düzeyleri arasında gözlenen pozitif korelasyonlar anlamlı değildi.



Şekil 36. Yeni tanı grubunda resistin ile CRP düzeyleri arasındaki ilişki

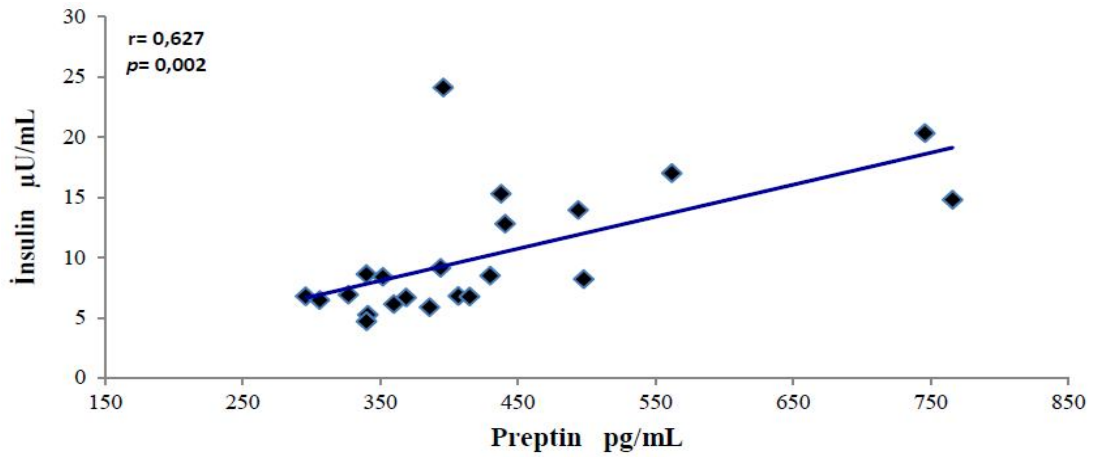


Şekil 37. Yeni tanı grubunda resistin ile insülin düzeyleri arasındaki ilişki

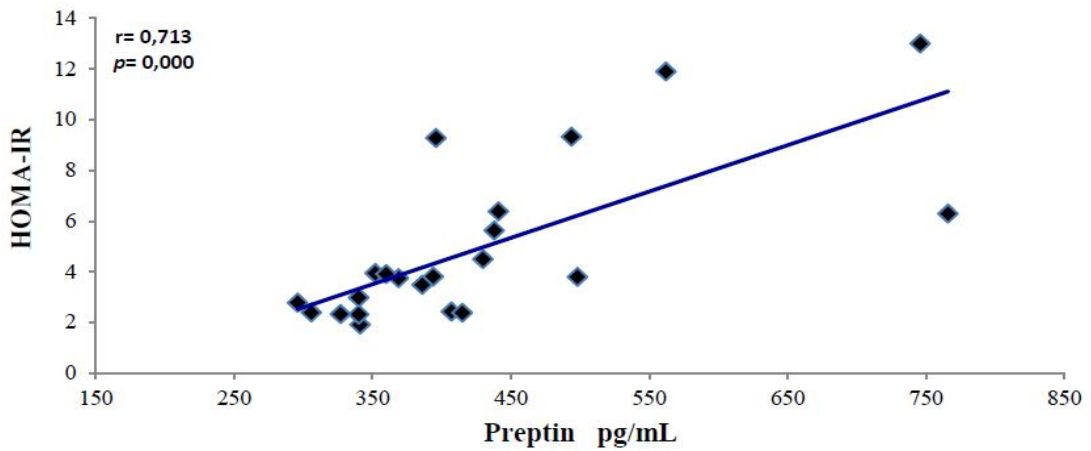


Şekil 38. Yeni tanı grubunda resistin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki

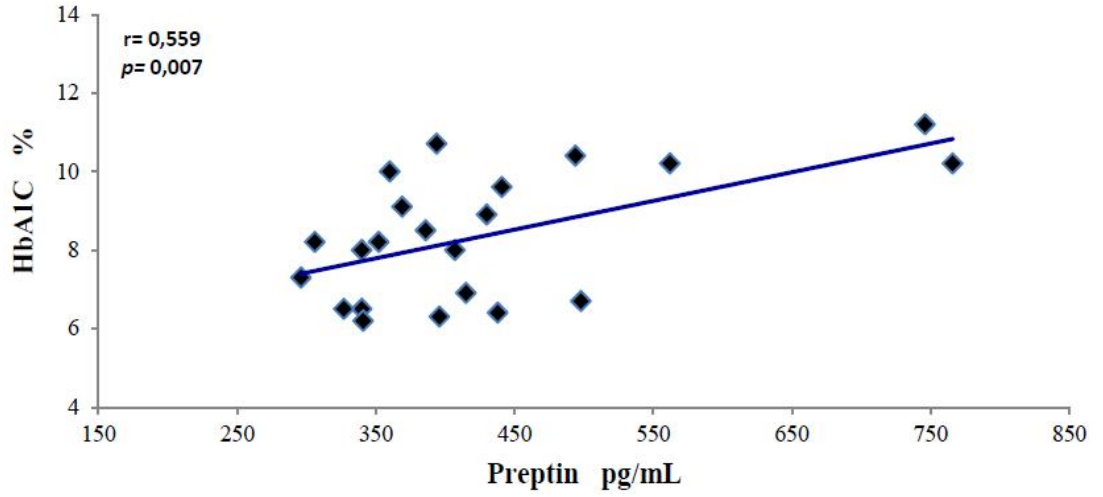
Yeni tanı grubuna ait serum preptin düzeyleri ile insülin ($r=0,627$, $p=0,002$; Şekil 39), HOMA-IR ($r=0,713$, $p=0,000$; Şekil 40) ve HbA_{1c} ($r=0,559$, $p=0,007$; Şekil 41) düzeyleri arasında pozitif korelasyon gözlemlendi.



Şekil 39. Yeni tanı grubunda preptin ile insulin düzeyleri arasındaki ilişki



Şekil 40. Yeni tanı grubunda preptin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki



Şekil 41. Yeni tanı grubunda preptin ile HbA_{1C} düzeyleri arasındaki ilişki

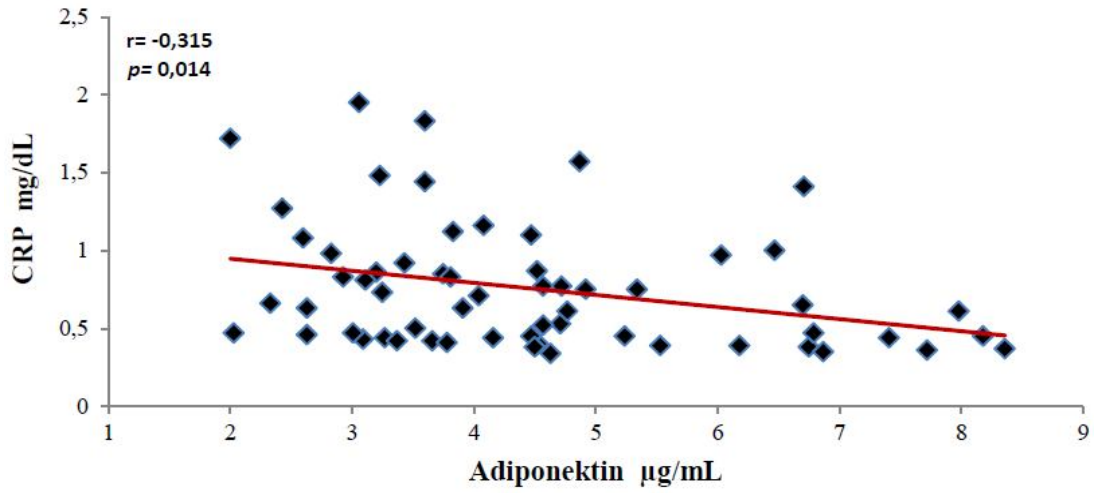
Preptin düzeyleri ile adiponektin ($r=-0,323$, $p=0,143$) düzeyleri arasında negatif korelasyon, resistin ($r=0,419$, $p=0,052$), CRP ($r=0,372$, $p=0,088$), glukoz ($r=0,395$, $p=0,069$) ve VKI ($r=0,151$, $p=0,501$) ile de pozitif korelasyon tespit edilmiş olup bu korelasyonlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yeni tanı grubuna ait serum CRP düzeyleri ile insülin ($r=0,533$, $p=0,011$) ve HOMA-IR ($r=0,496$, $p=0,019$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki olduğu görüldü.

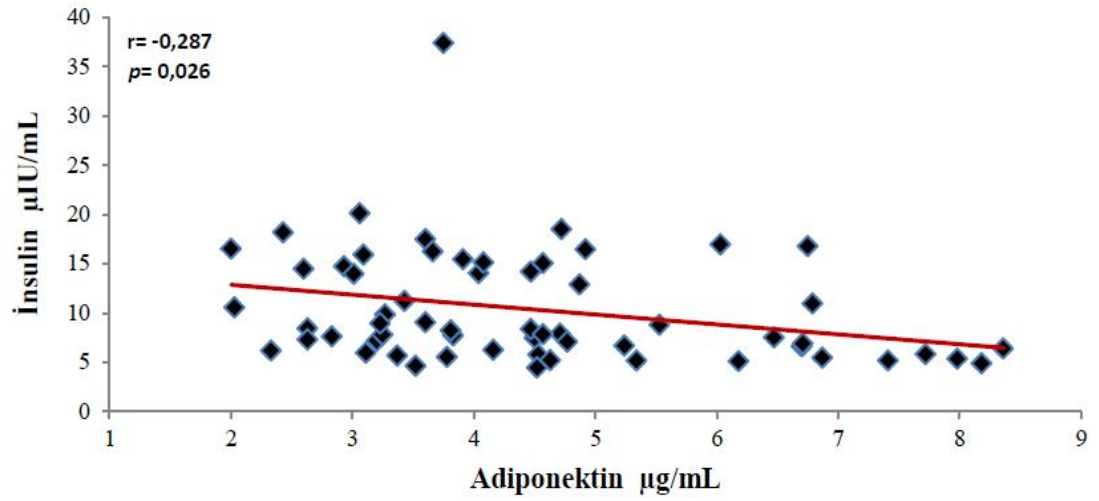
Yeni tanı grubuna ait VKI düzeyleri ile insülin ($r=0,423$, $p=0,05$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki tespit edildi. Yeni tanı grubunda VKI ile HOMA-IR ($r=0,359$, $p=0,101$) düzeyleri arasında anlamlı olmayan pozitif korelasyon saptandı.

3.12. T2DM+Tdv Grubuna ait Parametrelerin İlişki Analizi

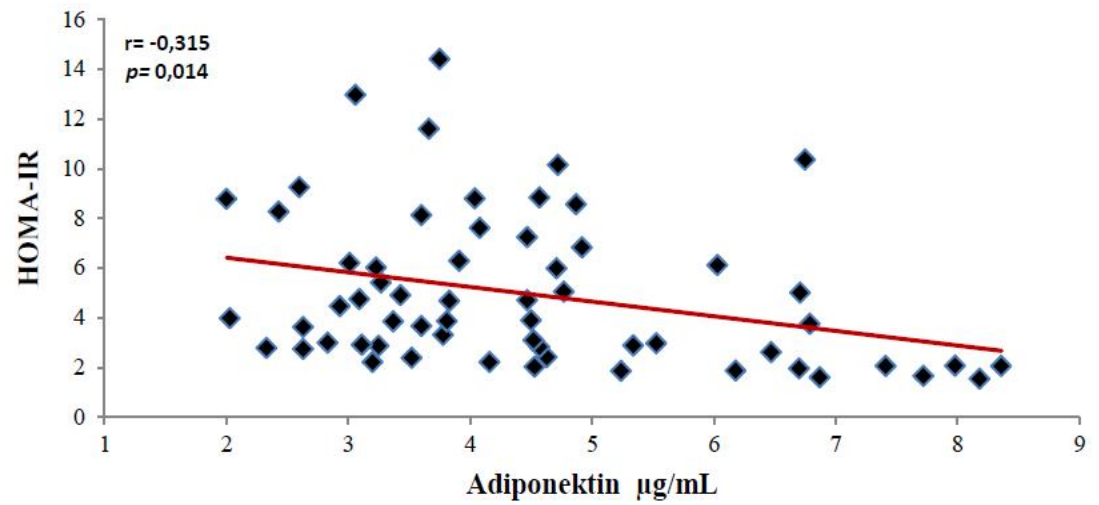
T2DM+Tdv grubuna ait serum adiponektin düzeyleri ile CRP ($r=-0,315$, $p=0,014$; Şekil 42), insülin ($r=-0,287$, $p=0,026$; Şekil 43), HOMA-IR ($r=-0,315$, $p=0,014$; Şekil 44) ve trigliserit ($r=-0,351$, $p=0,006$; Şekil 45) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon tespit edildi. Serum adiponektin düzeyleri ile VKI ($r=-0,239$, $p=0,069$), resistin ($r=-0,176$, $p=0,178$) ve preptin ($r=-0,159$, $p=0,226$) düzeyleri arasında anlamlı olmayan negatif korelasyon tespit edilmiş olup bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi.



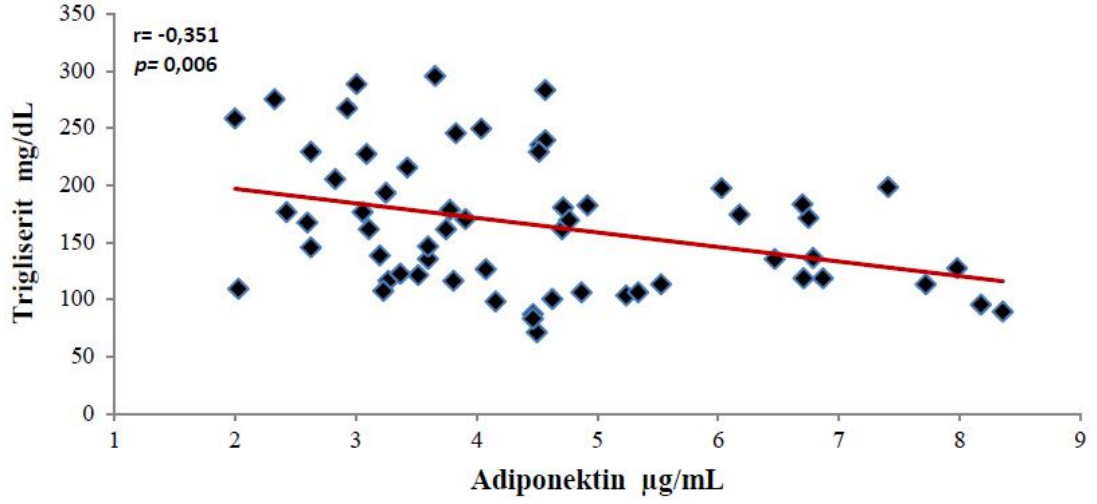
Şekil 42. T2DM+Tdv grubunda adiponektin ile CRP düzeyleri arasındaki ilişki



Şekil 43. T2DM+Tdv grubunda adiponektin ile insulin düzeyleri arasındaki ilişki

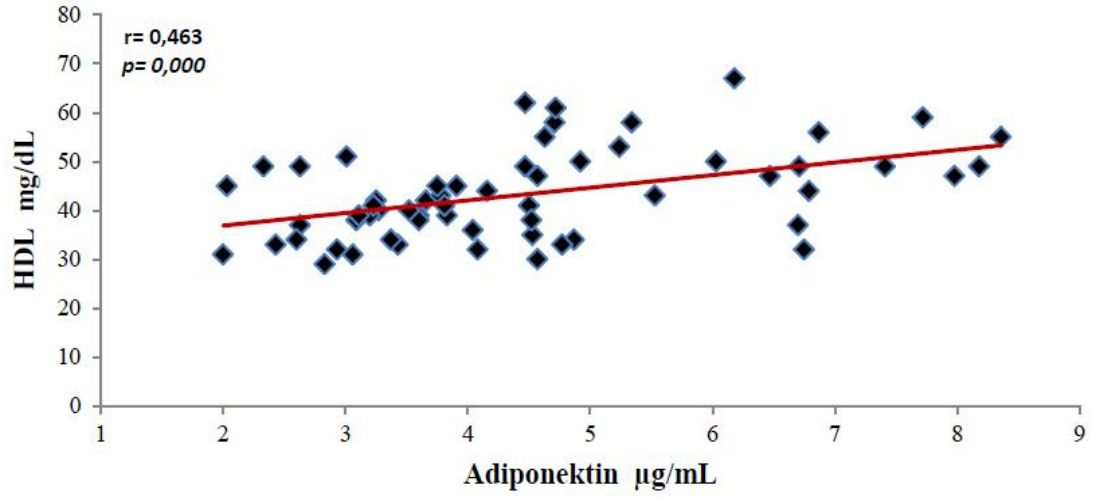


Şekil 44. T2DM+Tdv grubunda adiponektin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki



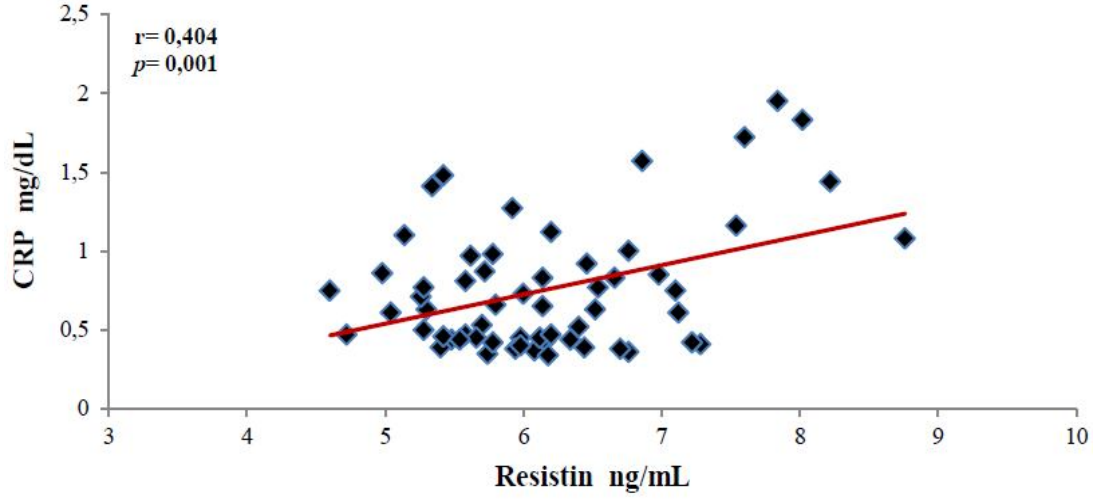
Şekil 45. T2DM+Tdv grubunda adiponektin ile trigiserit düzeyleri arasındaki ilişki

Adiponektin düzeyleri ile HDL kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gözlemlendi ($r=0,463$, $p=0,000$; Şekil 46).

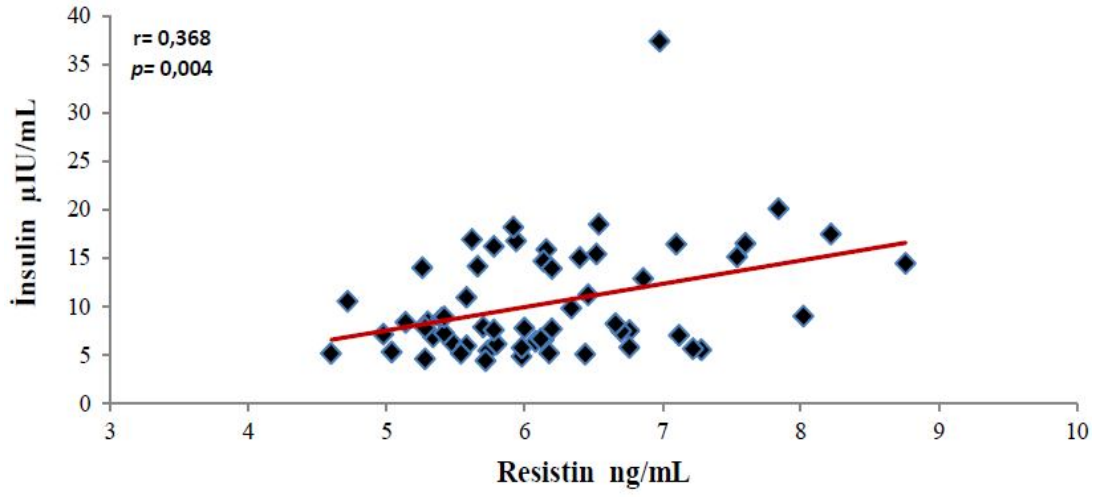


Şekil 46. T2DM+Tdv grubunda adiponektin ile HDL kolesterol düzeyleri arasındaki ilişki

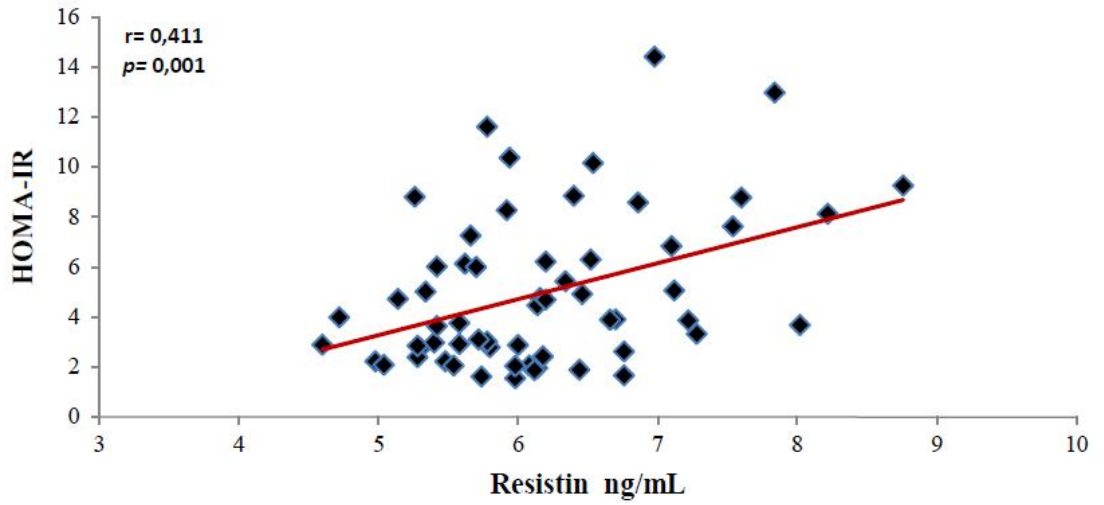
T2DM+Tdv grubuna ait serum resistin düzeyleri ile CRP ($r=0,404$, $p=0,001$; Şekil 47), insülin ($r=0,368$, $p=0,004$; Şekil 48), HOMA-IR ($r=0,411$, $p=0,001$; Şekil 49) ve VKI ($r=0,333$, $p=0,009$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki gözlemlendi. Resistin düzeyleri ile preptin ($r=0,244$, $p=0,06$) düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiş olup bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi.



Şekil 47. T2DM+Tdv grubunda resistin ile CRP düzeyleri arasındaki ilişki

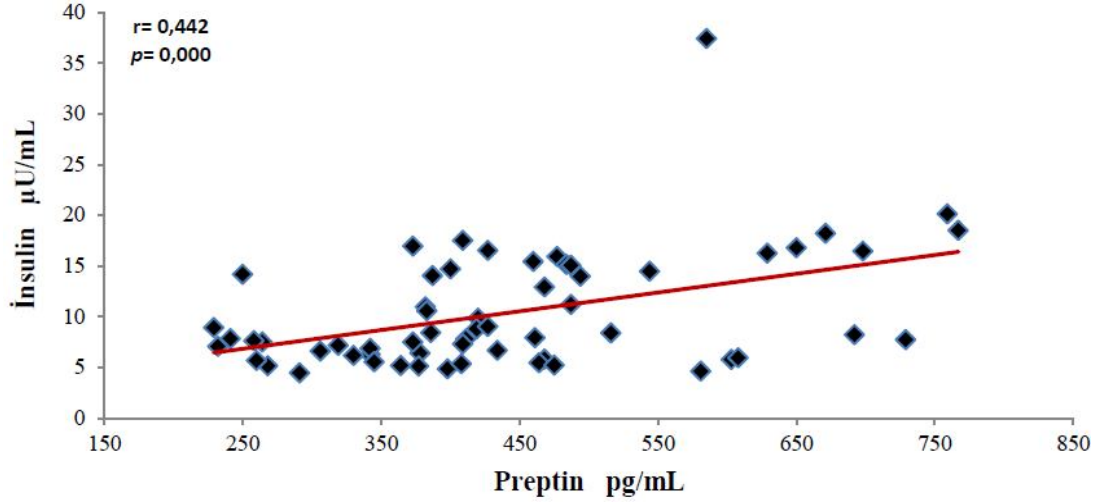


Şekil 48. T2DM+Tdv grubunda resistin ile insulin düzeyleri arasındaki ilişki

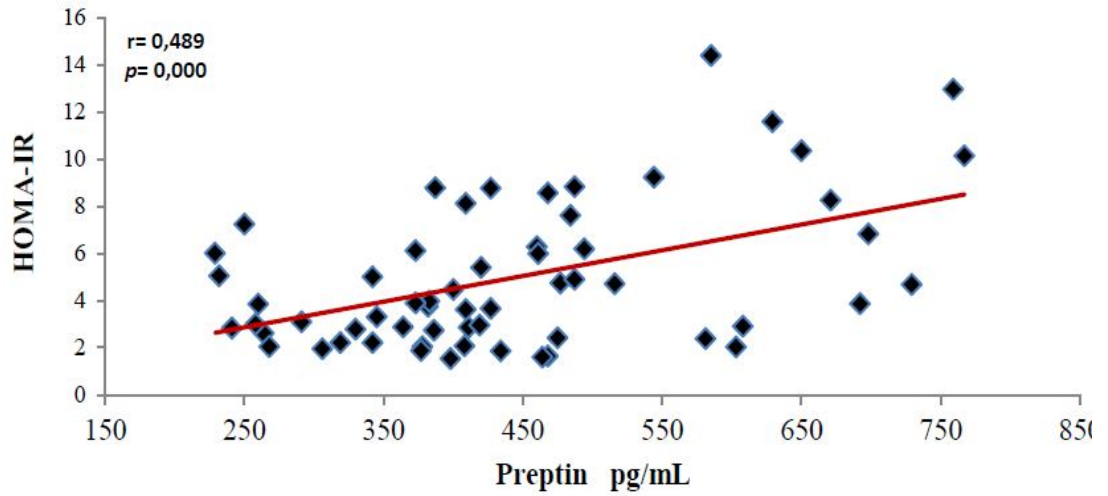


Şekil 49. T2DM+Tdv grubunda resistin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki

T2DM+Tdv grubuna ait serum preptin düzeyleri ile insülin ($r=0,442$, $p=0,000$; Şekil 50) ve HOMA-IR ($r=0,489$, $p=0,000$; Şekil 51) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki gözlemlendi.

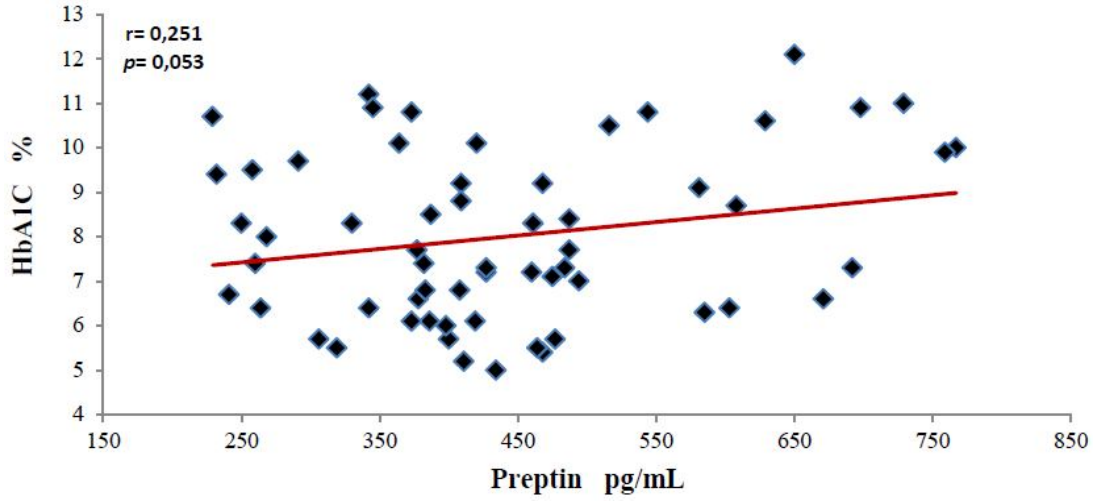


Şekil 50. T2DM+Tdv grubunda preptin ile insülin düzeyleri arasındaki ilişki



Şekil 51. T2DM+Tdv grubunda preptin ile HOMA-IR düzeyleri arasındaki ilişki

Preptin düzeyleri ile adiponektin ($r=-0,159$, $p=0,226$) düzeyleri arasında negatif korelasyon, resistin ($r=0,244$, $p=0,06$), CRP ($r=0,151$, $p=0,250$), HbA_{1c} ($r=0,251$, $p=0,053$; Şekil 52), glukoz ($r=0,246$, $p=0,058$; Şekil 77) ve VKI ($r=0,155$, $p=0,238$) ile de pozitif korelasyon tespit edilmiş olup bu korelasyonlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.



Şekil 52. T2DM+Tdv grubunda preptin ile HbA_{1C} düzeyleri arasındaki ilişki

T2DM+Tdv grubuna ait serum CRP düzeyleri ile insülin ($r=0,322$, $p=0,012$) ve HOMA-IR ($r=0,414$, $p=0,001$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

T2DM+Tdv grubunda VKI düzeyleri ile insülin ($r=0,452$, $p=0,000$) ve HOMA-IR ($r=0,406$, $p=0,001$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gözlemlendi.

Tablo 13. Kontrol Grubunda Parametreler Arasındaki İlişki

	VKI	Adiponektin	Resistin	Preptin	CRP	İnsulin	HOMA-IR
VKI		r= -0,517***	r= 0,310*	r= 0,160	r= 0,316*	r= 0,526***	r= 0,530***
Adiponektin	r= -0,517***		r= -0,224	r= -0,203	r= -0,313*	r= -0,406**	r= -0,431***
Resistin	r= 0,310*	r= -0,224		r= 0,318*	r= 0,409**	r= 0,524***	r= 0,492***
Preptin	r= 0,160	r= -0,203	r= 0,318*		r= 0,325**	r= 0,452***	r= 0,472***
CRP	r= 0,316*	r= -0,313*	r= 0,409**	r= 0,325**		r= 0,392**	r= 0,359**
İnsulin	r= 0,526***	r= -0,406**	r= 0,524***	r= 0,452***	r= 0,392**		r= 0,961***
HOMA-IR	r= 0,530***	r= -0,431***	r= 0,492***	r= 0,472***	r= 0,359**	r= 0,961***	
HbA_{1C}	r= 0,230	r= -0,382**	r= 0,370**	r= 0,389**	r= 0,096	r= 0,385**	r= 0,494***
Glukoz	r= 0,303*	r= -0,336**	r= 0,188	r= 0,286*	r= 0,159	r= 0,396**	r= 0,599***
T-Kol.	r= 0,538***	r= -0,259*	r= 0,080	r= 0,141	r= 0,313*	r= 0,282*	r= 0,310*
HDL-K	r= -0,321**	r= 0,602***	r= -0,133	r= -0,146	r= -0,219	r= -0,365**	r= -0,401**
LDL-K	r= 0,579***	r= -0,401**	r= 0,064	r= 0,160	r= 0,358**	r= 0,282*	r= 0,336**
Trigliserit	r= 0,457***	r= -0,403**	r= 0,049	r= 0,162	r= 0,248*	r= 0,467***	r= 0,459***
*: p<0,05 **: p<0,01 ***: p<0,001							

Tablo 14. Yeni Tanı Grubunda Parametreler Arasındaki İlişki

	VKI	Adiponektin	Resistin	Preptin	CRP	İnsulin	HOMA-IR
VKI		r= -0,289	r= 0,306	r= 0,151	r= 0,342	r= 0,423*	r= 0,359
Adiponektin	r= -0,289		r= -0,725***	r= -0,323	r= -0,327	r= -0,517*	r= -0,468*
Resistin	r= 0,306	r= -0,725***		r= 0,419	r= 0,722***	r= 0,604**	r= 0,611**
Preptin	r= 0,151	r= -0,323	r= 0,419		r= 0,372	r= 0,627**	r= 0,713***
CRP	r= 0,342	r= -0,327	r= 0,722***	r= 0,372		r= 0,533*	r= 0,496*
İnsulin	r= 0,423*	r= -0,517*	r= 0,604**	r= 0,627**	r= 0,533*		r= 0,888***
HOMA-IR	r= 0,359	r= -0,468*	r= 0,611**	r= 0,713***	r= 0,496*	r= 0,888***	
HbA_{1C}	r= 0,005	r= -0,292	r= 0,336	r= 0,559**	r= 0,245	r= 0,247	r= 0,534*
Glukoz	r= 0,168	r= -0,069	r= 0,189	r= 0,395	r= 0,196	r= 0,238	r= 0,614**
T-Kol.	r= 0,083	r= -0,108	r= 0,304	r= 0,486*	r= 0,256	r= 0,435*	r= 0,385
HDL-K	r= 0,141	r= 0,664***	r= -0,377	r= -0,246	r= -0,119	r= -0,335	r= -0,361
LDL-K	r= 0,043	r= -0,069	r= 0,168	r= 0,421	r= 0,164	r= 0,363	r= 0,290
Trigliserit	r= 0,015	r= -0,496*	r= 0,594**	r= 0,456*	r= 0,342	r= 0,499*	r= 0,540**

*: p<0,05

**: p<0,01

***: p<0,001

Tablo 15. T2DM+Tdv Grubunda Parametreler Arasındaki İlişki

	VKI	Adiponektin	Resistin	Preptin	CRP	İnsulin	HOMA-IR
VKI		r= -0,239	r= 0,333**	r= 0,155	r= 0,441***	r= 0,452***	r= 0,406**
Adiponektin	r= -0,239		r= -0,176	r= -0,159	r= -0,315*	r= -0,287*	r= -0,315*
Resistin	r= 0,333**	r= -0,176		r= 0,244	r= 0,404**	r= 0,368**	r= 0,411**
Preptin	r= 0,155	r= -0,159	r= 0,244		r= 0,151	r= 0,442***	r= 0,489***
CRP	r= 0,441***	r= -0,315*	r= 0,404**	r= 0,151		r= 0,322*	r= 0,414**
İnsulin	r= 0,452***	r= -0,287*	r= 0,368**	r= 0,442***	r= 0,322*		r= 0,880***
HOMA-IR	r= 0,406**	r= -0,315*	r= 0,411**	r= 0,489***	r= 0,414**	r= 0,880***	
HbA_{1C}	r= 0,007	r= -0,140	r= 0,145	r= 0,251	r= 0,230	r= 0,064	r= 0,402**
Glukoz	r= 0,044	r= -0,218	r= 0,134	r= 0,246	r= 0,290*	r= 0,076	r= 0,485***
T-Kol.	r= 0,228	r= 0,030	r= 0,011	r= 0,085	r= 0,079	r= 0,129	r= 0,165
HDL-K	r= -0,112	r= 0,463***	r= -0,314*	r= -0,048	r= -0,363**	r= -0,242	r= -0,309*
LDL-K	r= 0,251	r= -0,052	r= 0,108	r= 0,112	r= 0,198	r= 0,133	r= 0,207
Trigliserit	r= 0,202	r= -0,351**	r= 0,049	r= 0,153	r= 0,042	r= 0,250	r= 0,266*

*: p<0,05

**: p<0,01

***: p<0,001

4. TARTIŞMA

Diabetes mellitus, hiperglisemi ile karakterize kronik bir hastalık olup, Türkiye dahil dünya genelinde prevalansı hızla artmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun verilerine göre dünya genelinde 2012 yılı itibariyle 371 milyon diyabet hastası olup, 2030 yılında 552 milyona ulaşması beklenmektedir (5). Bu bağlamda düşünüldüğünde çok önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Genel olarak insülin eksikliği veya yetersizliği ya da yeterli insülin olmasına rağmen gelişen insülin direnci hastalığın patogenezinde başlıca sorun olup son yıllarda adipokinlerle (özellikle de peptid yapılı hormonlarla) doğrudan ilişkili olduğuna dair birçok çalışma bulunmaktadır. Örneğin T2DM'li hastalarda adiponektin (125, 126), resistin (127, 128), ghrelin (125, 129), leptin (130, 131), apelin (125), visfatin (125, 132), chemerin (133), omentin (134), vaspin (125) ve irisin (135) gibi adipokinler çalışılmıştır.

Bilindiği gibi adipokinler adipositler, karaciğer ve hipotalamus dahil çeşitli organlarda metabolik yolların düzenlenmesinde görev almaktadır (61). Hücre içi yolların aydınlatılması günümüz şartlarında oldukça güç olup, metabolik yollarda rol alan adiponektin, resistin ve preptin konusunda T2DM'li hastalarda sınırlı çalışmalar bulunmaktadır. Özellikle de preptin molekülü ile sadece bir çalışma yapılmış olduğundan, yeni tanı alan ve tedavisi devam eden T2DM'li hastaların serum adiponektin, resistin ve preptin düzeylerinin kontrollere göre nasıl değiştiğini gözlemlemek amacıyla bu çalışma planlandı.

Tip 2 DM, insülin sekresyonunda bozulma, insülin direnci, aşırı hepatik glukoz üretimi ve anormal yağ metabolizması ile karakterizedir. Özellikle visseral veya santral obezite T2DM'de çok yaygındır. Tip 2 diyabete eşlik eden, santral veya visseral yerleşimli obezitenin, patojenik sürecin bir parçası olduğu düşünülmektedir (4). Çalışmamızda VKI değerlerinin diyabetli hastalarda yüksek olması bu düşüncüyü desteklemektedir. Artan adiposit kitlesi ve adipoz dokudaki makrofaj infiltrasyonu, sekrete edilen adipokin profilini değiştirmektedir. Makrofajla infiltre adipoz dokudan resistin, IL-6 ve TNF- α üretimi artarken adiponektin sentezi azalır (136). Artan IL-6 ve TNF- α ; insülin sinyal inhibitörü SOCS-3 (suppressors of cytokine signaling-3)'ün indüksiyonu, insülin sinyal transdüksiyon yollarının blokajı, GLUT-4'ün gen ekspresyonunun supresyonu ve adiponektinin ekspresyonu ve sentezinin azalması

gibi mekanizmalar sonucu insülin direncine neden olmaktadırlar (61). Proinflamatuvar sitokinler IL-6 ve TNF- α karaciğerden CRP sentezini de stimüle ederler (120). Ayrıca artan adiposit kitlesi dolaşımda serbest yağ asitlerinin artışına neden olur. Dolaşımdaki serbest yağ asidi düzeylerinin artması ve yağ asitlerinin intrasellüler metabolizmasındaki azalma, karaciğer ve kasta diaçilgliserol, yağ açıl KoA ve seramidler gibi intrasellüler yağ asitlerinin birikimine yol açar. Hücre içi serbest yağ asidi metabolitleri, insülin sinyal moleküllerinin serin fosforilasyonuna (tirozinden ziyade) neden olarak insülin direncine neden olurlar (36).

İnsülin direncinden dolayı pankreatik beta hücrelerinden kan glukoz düzeylerini kompanse etmek için insülin sekresyonunu artar. İnsülin direnci, periferik glukoz kullanımında azalmaya ve hepatik glukoz üretiminde artışa neden olarak plazma glukoz konsantrasyonunda yükselmeye neden olur (4).

Adipoz dokudaki insülin direncinin sonucu olarak, adipositlerde lipoliz ve serbest yağ asidi çıkışında artış, hepatositlerde lipid sentezinin (VLDL ve trigliserit) artmasına, karaciğer ve kasta insülin duyarlılığının azalmasına ve endotel disfonksiyonuna neden olur (137). Karaciğerdeki lipid depolanması veya steatozis, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına ve anormal karaciğer fonksiyon testlerine neden olabilir.

Çalışmamızda T2DM’li hastalarda insülin, glukoz, HbA_{1C}, CRP, trigliserit, VLDL ve LDL düzeylerinde artış, HDL düzeylerinde azalma ve karaciğer enzimlerinde (ALT, AST ve GGT) kontrol grubuna göre bir artış tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki bu bulgular daha önceki verileri teyit etmektedir.

Bu çalışmada, yeni tanı alan T2DM’li hastalarda adiponektin düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında iki kattan daha fazla bir düşüş olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, Choi ve ark. (135), Uslu ve ark. (127), Shen ve ark. (138), Monickaraj ve ark. (126), Tsai ve ark. (139), Esteghamati ve ark. (132), Aso ve ark. (140), Dogru ve ark. (141) ve diğer birçok çalışmanın sonuçlarıyla uyumluydu. Diğer bir ifade ile kontrol grubu ile kıyaslandığında adiponektin düzeyleri, T2DM’li hastalarda düşük bulunmuştur ve bu sonuçlar çalışmamızla uyumludur. Diyabette adiponektinin azalmasının, büyük olasılıkla inflamasyonla sonuçlanan adipoz dokudaki makrofaj infiltrasyonunun artmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çünkü proinflamatuvar sitokinler TNF- α ve IL-6 adiponektin

sentezini inhibe etmektedir (120). Ayrıca çalışmamızda TNF- α ve IL-6'nın uyarısıyla karaciğerden sentezlenen CRP ile adiponektin arasında negatif korelasyon bulunması bu bilgiyi desteklemektedir. Diğer yandan Lenghel ve ark. (142) ve Hansen ve ark.'nın (143) yaptıkları çalışmada, adiponektin düzeyleri T2DM'li hastalarda kontrol grubuna göre düşük olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Araştırmacılar bu sonuçların örnek sayısının az olmasından kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir.

Adiponektinin T2DM'nin patogeneğinde şu şekilde rol aldığını düşünülmektedir (144).

- 1- Adiponektin karaciğer ve iskelet kasında PPAR-alfa aktivasyonu üzerinden yağ asidi oksidasyonunu ve enerji tüketimini artırarak doku trigliserit içeriğinin azalmasına ve dolayısıyla insülin duyarlılığında artışa yol açar.
- 2- Adiponektin karaciğer ve iskelet kasında AMPK'nın fosforilasyonunu ve aktivasyonunu uyarır. Adiponektin, karaciğerde AMPK üzerinden hepatik glukoz üretimini (glukoneogenez) inhibe eder ve yağ asitlerinin beta oksidasyonunu artırır. İskelet kasında da yağ asitlerinin beta oksidasyonu ve glukoz alımını stimüle eder.
- 3- Adiponektin, karaciğer ve iskelet kasında PPAR-alfa aktivasyonu ve AMPK üzerinden yağ asidi oksidasyonunu arttırarak doku trigliserit içeriğinin azalmasına yol açar. Doku trigliserit içeriğinin artmasının, insülinle uyarılmış PI-3 kinaz aktivasyonu ve takiben GLUT-4 translokasyonu ve glukoz alımını engelleyerek insülin direncine yol açtığı bildirilmektedir. Adiponektin, karaciğer ve iskelet kasında doku trigliserit içeriğini azaltarak insülin sinyal iletiminin iyileşmesine katkıda bulunabilir.

Çalışmamızda adiponektin ile insülin ve HOMA-IR arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Diğer bir ifade ile adiponektin düzeylerindeki azalmanın insülin direnciyle doğrudan ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Adiponektin eksik ratlarda, özellikle karaciğer başta olmak üzere azalmış insülin duyarlılığı karakterizedir (75). Bu olayın altında yatan biyokimyasal mekanizmanın, adiponektinin karaciğerde glukoz düşürücü işlevleri, AMPK'ın glukoz-6-fosfataz ve fosfoenolpirüvat karboksikinaz-1 gibi hepatik glukoneogenik enzimlerini kodlayan gen ekspresyonunu azaltan hepatik aktivasyonuna bağlı olduğunu düşünülmektedir (62). Sonuç olarak adiponektin, iskelet kası yağ asidi oksidasyonu, yağ dokusu ve

iskelet kasında glukoz alınımı ve kullanımı ve hepatik glukoz üretimi inhibisyonu ile birlikte gliseminin regülasyonunu sağlamaktadır (60).

Adiponektin, iskelet kası ve karaciğerde yağ asidi oksidasyonunu arttırarak trigliserit sentezi ve VLDL sekresyonunun azalmasına yol açar. Ayrıca adiponektin, apoB100 sekresyonunu azaltırken apoA-1’ide içeren ters kolesterol transportu ile ilişkili çeşitli proteinlerin ekspresyonunu artırarak HDL sentezini hızlandırır (145). Çalışmamızda ve çok sayıdaki literatürlerde adiponektin ile trigliserit arasında negatif, HDL ile pozitif korelasyon bulunması bu bilgileri desteklemektedir.

Tedavi alan T2DM’li hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında adiponektin düzeyleri yaklaşık iki kat düşük bulunmasına rağmen, tedavi alan grupta yeni tanı alan gruba göre adiponektin düzeyleri yükselme eğilimi göstermektedir. Tip 2 DM tedavisinde kullanılan TZD grubu ilaçların adipoz dokuda PPAR gamma’yı aktive ederek insülin duyarlılığını arttırdığı ve adiponektin gen transkripsiyonunu aktive ederek adiponektin salgılanmasını ve ekspresyonunu arttırdığı bilinmektedir (94, 97). Tedavi ile adiponektin düzeylerinin artmış olması Gutierrez ve ark. (146), Pita ve ark. (147), Shen ve ark. (138), Kudoh ve ark. (148), Aso ve ark. (149), Derosa ve ark. (150) ve Erdem ve ark.’nın (151) bulgularıyla uyumluluk göstermektedir. Nakatsuji ve ark.’nın (152) 2013 yılında yaptıkları bir çalışmada tip 2 diyabet hastalarına 15 veya 30 mg/gün üç ay süresince pioglitazon tedavisi uygulandıktan sonra adiponektin düzeylerinin yaklaşık olarak iki katına yükseldiği bulunmuştur. Mashalidis ve ark.’nın (153) 2013 yılında yaptıkları bir çalışmada da tip 2 diyabet hastalarına 30 mg/gün 12 hafta boyunca pioglitazon tedavisi uygulandıktan sonra dolaşımda bulunan adiponektin formlarında (trimer, hekzamer, dodekamer) anlamlı bir yükselme tespit edilmiştir. Bunlara ek olarak Shen ve ark. (138), Pita ve ark. (147) ve Kudoh ve ark.’nın (148) yaptıkları deneysel çalışmalarda ratlara verilen TZD grubu ilaçların adiponektin düzeylerinin yanı sıra adiponektin reseptörlerinin (AdipoR1 ve AdipoR2) ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada adiponektin seviyelerinin diyabet sürelerine göre değişip değişmediği de araştırıldı. Yeni tanı grubuna göre 1-5 yıl grubunda adiponektin düzeyleri artarken, 5 yıl üstü grubundaki adiponektin düzeyleri ise yeni tanı grubundaki benzerdir. Tiazolidinedion grubu ilaçlar verilerek yapılan çalışmalarda adiponektin düzeyleri, T2DM’li hastalarda sağlıklı kontrol grubuyla benzer

seviyelere kadar yükselmiştir. Bu çalışmada, T2DM+Tdv alan grupta yeni tanı grubuna göre adiponektin düzeylerinde yaklaşık olarak %30 yükselme tespit edilmiştir. Adiponektin düzeylerinde diyabet süresi 1-5 yıl grubunda, yeni tanı grubuna göre yaklaşık olarak %45 yükselme tespit edilmiş olup, diyabet süresi 5 yıl üstü olan grupta ise yeni tanı almış grubun değerlerine paralel seyretmektedir. Gerek T2DM+Tdv grubunda gerekse diyabet süresi 1-5 yıl olan grupta adiponektin düzeyleri sağlıklı kontrol grubundaki değerlerinin altında seyretmektedir. Bu mevcut veriler adiponektin düzeylerinin tedavi ile artmış olduğunu göstermiş olmasına rağmen fizyolojik değerlere ulaşamadığını göstermektedir. Bunun muhtemel sebebinin, T2DM+Tdv grubundaki hastaların sadece %25'inin TZD grubu ilaç kullanıyor olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Diyabet süresi 1-5 yıl olan grupta hastaların yaklaşık olarak %35'i, diyabet süresi 5 yıl üstü olan grupta ise hastaların yaklaşık olarak %14'ü TZD grubu ilaç kullanmaktadır. Bu bilgiler, adiponektin düzeylerinin diyabet süresi 1-5 yıl grubunda, yeni tanı grubuna göre anlamlı şekilde yükselme tespit edilmesini, diyabet süresi 5 yıl üstü olan grupta ise yeni tanı almış grubun değerlerine paralel seyretmesini açıklamaktadır.

Çalışmamızda diyabetli hastalarda resistin düzeylerinin nasıl değiştiğini de araştırdık. Resistin düzeyleri yeni tanı ve T2DM+Tdv grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek tespit edilmiştir. Birçok çalışma, gerek plazmada gerekse serumda resistin düzeylerinin T2DM ile birlikte attığını rapor etmiş olup çalışmamızla uyumluluk içindedir (117, 154-157). Yine son zamanlarda Uslu ve ark. (127), Yin ve ark. (158), Bauer ve ark. (128), Al-Salam ve ark. (159) ve Bobbert ve ark. (130) tarafından yapılan çalışmalarda resistin düzeylerinin T2DM ile birlikte arttığını rapor etmişlerdir. Yin ve arkadaşlarının (158) yaptıkları çalışmada, diyabetli hastalarda resistin düzeylerinin sadece serum ve plazmada değil tükürükte de arttığını rapor etmişlerdir. Araştırmacılar resistin seviyelerinin tükürükte artmasına bağlı olarak invaziv olmadığından dolayı insülin direncinin değerlendirilmesinde kan örneğine alternatif olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu bilgiler bize diyabette yükselen resistinin kolayca tükürüğe transport olduğunu düşündürmektedir.

Yukarıda da bahsettiğimiz T2DM tedavisinde kullanılan TZD grubu ilaçların resistin üretimini inhibe ederek insülin direncini azalttığı belirtilmektedir (97, 160). Yeni tanı grubuna göre T2DM+Tdv grubunda resistin düzeyleri anlamlı bir şekilde

azalmıştır. Tedavi ile resistin düzeylerinin azalmış olması Gomez Diaz ve ark. (161), Derosa ve ark. (150) ve Jung ve ark.'nın (162) çalışmalarıyla uyumludur. Derosa ve ark.'nın (163) 2010 yılında yaptıkları bir araştırmada tip 2 diyabet hastalarına 30 mg/gün bir yıl boyunca pioglitazon tedavisi uyguladıktan sonra resistin değerlerinde anlamlı bir azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Diyabet süresi 1-5 yıl olan grupta, yeni tanı grubuna göre anlamlı bir düşüş gözlemlenmesine rağmen diyabet süresi 5 yıl üstü olan grupta anlamlı bir azalma tespit edilmemiştir. Hem diyabet süresi 1-5 yıl hem de T2DM+Tdv gruptaki bu azalmalar fizyolojik sınırların üzerinde seyretmekteydi. Bunun muhtemel sebebinin, adiponektinde olduğu gibi T2DM+Tdv grubundaki hastaların %25'inin, diyabet süresi 1-5 yıl grubundaki hastaların yaklaşık olarak %35'inin ve diyabet süresi 5 yıl üstü olan gruptaki hastaların yaklaşık olarak %14'ünün TZD grubu ilaç kullanıyor olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Tüm bu raporların aksine resistin düzeylerinin diyabetle değişmediğine dair çalışmalarda mevcuttur. Yaturu ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları çalışmada kontrol ve DM grubunun resistin düzeyleri benzer bulunmuştur. Araştırmacılar bu sonuçların glukoz düşürücü etkileri ve insülin duyarlaştırıcı bir ilaç olan TZD grubu ilaçların resistin ekspresyonlarının supresyonuna bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Diğer birkaç çalışmada ve Chen ve ark.'nın (164) yaptıkları çalışmada kontrol ve T2DM'li bireyler arasında resistin düzeyleri arasında bir farklılık görülmemiştir ve bu bulguların resistinin T2DM'nin patogenezinde rol oynamadığı hipotezini desteklediğini ileri sürmüşlerdir. Ancak bu çalışmalar yaklaşık sekiz yıl önceki çalışmalar olup son yıllarda yapılan çalışmalarla uyumluluk göstermemektedir. Sheng ve arkadaşlarının (138) yaptıkları bir çalışmada resistinin insanlarda hepatositlerden salgılanmakla birlikte farelerdeki gibi insülin rezistansında etkili olduğunu göstermişlerdir. Resistin reseptörleri ve sinyal yolları henüz tanımlanmamış olmasına rağmen mevcut veriler ve aşağıda anlatacağımız bilgiler resistinin diyabetin patogenezinde rol oynadığını gösteren önemli mekanizmalardır (165). Bu mekanizmalar:

- 1- Hücre yüzeyi glukoz transportlarının, intrinsik aktivitesinin inhibisyonu
- 2- GLUT-4 translokasyonun veya gen ekspresyonunun supresyonu
- 3- İnsülin sinyal inhibitörü SOCS-3'ün indüksiyonu

- 4- İnsülin sinyal transdüksiyon yollarının blokajı
- 5- AMPK aktivitesinin azalması ve karaciğerde glukoneogenik enzimlerin ekspresyonunun artması sebebiyle hepatik glukoz üretiminin stimülasyonu
- 6- Adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin salınımlarının aktivasyonudur.

Al-Salam ve arkadaşları (159) tarafından 2011 yılında yapılan bir çalışmada resistinin insan pankreatik adacık hücrelerinden eksprese edildiğini ve bu ekspresyonun T2DM’li hastalarda arttığını buna ek olarak resistinin pankreas adacık hücrelerinde insülin direncini indüklediğini ve glukoz-stimüle insülin sekresyonunu inhibe ettiğini rapor etmişlerdir. Çalışmamızda resistin düzeyleri ile insülin ve HOMA-IR arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu bilgiler, yukarıda bahsettiğimiz mekanizmalar ve son yıllarda yapılan çalışmalar göz önüne alındığında resistinin, pankreas hücre fonksiyonunun regülasyonunda ve T2DM’nin patogenezinde önemli rol oynadığını göstermektedir. Diabetes mellitus patogenezinde rol oynayan proinflamatuvar sitokinler TNF- α ve IL-6’nın resistin sentezini stimüle, adiponektin sentezinin inhibe ettiği belirtilmektedir (120). Çalışmamızda resistin ile CRP arasında pozitif korelasyon, adiponektin ile zayıf negatif korelasyon bulunması, resistinin proinflamatuvar sitokinler ile ilişkili olduğunu açıkça göstermektedir.

Çalışmamızda pankreas beta hücrelerinde salgılanan yeni bir peptid olan preptinin T2DM’ye bağlı olarak dolaşımdaki seviyelerinin nasıl değiştiğini de araştırdık. Yeni tanı ve T2DM+Tdv grubundaki hastaların preptin değerleri, kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı bir şekilde yüksek olduğu tespit edildi. Tip 2 DM’li hastalarda preptin düzeyinin nasıl değiştiği araştırılan tek çalışma bulunmaktadır. Yang ve ark.’nın (123) yaptıkları bu çalışmada T2DM’li hastalarda preptin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş olup çalışmamızla uyumludur. Bu artışın muhtemel sebebinin glukozu cevap olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü izole rat pankreasına sentetik preptin infüzyonunun pankreas beta adacıklarından glukoz aracılı insülin sekresyonunu arttırdığı bildirilmiştir. Diğer bir ifade ile izole edilmiş rat pankreasına preptin infüzyonu glukoz aracılı insülin sekresyonunun ikinci fazını %30 arttırdığı, antipreptin antikorlarının infüzyonu ise, insülin sekresyonunun birinci fazını %29 ikinci fazını ise %26 azalttığı gösterilmiştir (121). Bu da demektir ki preptin insülin sekresyonu ile doğrudan ilişkilidir. Cheng ve

arkadaşlarının (122) 2012 yılında yaptıkları çalışmada ratlara intravenöz preptin infüzyonu, glukoz yükleme süresince insülin sekresyonuna bağlı olarak plazma glukoz düzeyindeki azalmayı indüklediğini rapor etmişlerdir. Yine bu çalışmada pankreas beta hücrelerinde ATP duyarlı potasyum kanallarını inhibe ederek insülin sekresyonunu uyaran glibenklamid ile preptinin insülin sekresyonu üzerindeki etkilerinin benzer (aynı doz) olduğu gösterilmiştir (122). Ayrıca çalışmamızda ve Yang ve ark. yaptıkları çalışmada preptin düzeyleri ile insülin, HOMA-IR, glukoz ve HbA_{1C} arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Tüm bu verileri bir araya getirdiğimizde preptinin glukoz aracılı insülin sekresyonuyla direkt olarak ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Burada akla gelebilecek en önemli düşünce T2DM'de insülin direncine bağlı olarak dolaşımda artan insülinin preptin konsantrasyonları ile ne derece ilişkili olduğudur. Diabetes mellitusta, dirence bağlı olarak artan insülin düzeylerinin pankreas beta hücrelerinin kapasitesinin artmasından mı yoksa artan preptinin insülin sekresyonunu arttırmasından mı kaynaklandığı göz önüne alındığında yeniden düşünmekte fayda olacağı kanaatindeyiz. Kısacası gerek bu çalışmada gerekse Yang ve ark. yaptıkları çalışmada preptin düzeylerinin diyabete bağlı olarak attığı tespit edilmiştir. Hatta gestasyonel DM'li bireylerde kontrol grubundakilere göre preptin düzeyleri yüksek tespit edilmiş (166) olup rapor ettiğimiz bulgularla bu veriler uyum içindedir.

Sonuç olarak bu çalışmada T2DM'li hastalarda glukoz, HbA_{1C}, insülin, C-peptid, HOMA-IR, karaciğer enzimleri (ALT, AST, GGT), total kolesterol, trigliserit, LDL-K, CRP, resistin ve preptin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Adiponektin ve HDL-K düzeyleri ise T2DM'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Tip 2 DM'de insülin direncinin moleküler mekanizması henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Tip 2 DM'nin önlenmesi ve tedavisi için fizyopatolojisinin anlaşılması yol gösterici olacaktır. Bozuk olan mekanizmaların tespiti, o noktaları düzeltmeye yönelik tedavi imkanlarının araştırılmasını sağlayacaktır. Nitekim günümüzde insülin direncine neden olan birçok bozukluk basamağını olumlu yönde etkileyebilen ilaçlar bulunmaktadır. Örneğin TZD grubu ilaçlar, adipoz dokuda PPAR gamma'yı aktive ederek insülin duyarlılığını arttırmaktadırlar.

Adiponektin düzeylerinin azalması ve resistin düzeylerinin artması glukoz alınımında azalmaya, glukoneogenezde artışa ve karaciğer ve iskelet kasında yağ asidi oksidasyonunda azalmaya neden olur. Yağ asidi oksidasyonunun azalması serbest yağ asitlerinin artışına ve intrasellüler yağ asitlerinin birikimine yol açar (diaçilgliserol ve seramid gibi). Hücre içi serbest yağ asidi metabolitleri, insülin sinyal moleküllerinin serin fosforilasyonuna (tirozinden ziyade) neden olarak insülin reseptör substratlarının PI-3 kinazı aktive etme yeteneğini azaltırlar ve böylece GLUT-4 translokasyonunu azaltırlar. Sonuç olarak insülin reseptörlerinin glukoz taşıyıcı aktivitesi azalmıştır ve bu durumda adipoz doku ve iskelet kas hücrelerine glukoz alınımı azalır. Glukoz alınımında azalma ve glukoneogenezin artması sonuçta plazma glukozunun artmasına ve T2DM'ye neden olmaktadır (64).

Aslında azalan adiponektin düzeyleri ve artan resistin düzeyleri, T2DM'nin diğer bulguları ortada yokken gelecekteki gelişiminin tespitinde biyobelirteç olarak kullanılabilir. Diğer bir ifade ile adiponektin ve resistin parametrelerinin standardizasyonu sağlandıktan sonra T2DM'nin erken tanısında yararlı olacağını düşünmekteyiz. Adiponektin düzeylerindeki azalmanın ve resistin düzeyindeki artışın tedavisi için TZD grubu ilaçlar kullanılabilir. Pankreas beta hücrelerinde salgılanan preptinin, glukoz aracılı insülin sekresyonuyla direkt olarak ilişkili olduğunu kanaatindeyiz. Yakın zamanda (122) yapılan bir çalışmada preptinin, IGF2R'yi aktive ettiği ve bunun sonucunda protein kinaz C ve fosfolipaz C ile bağlantılı olarak yüksek glukoz konsantrasyonlarında kalsiyum bağımlı insülin sekresyonunu indüklediği düşünülmektedir. Preptinin, insülin sekresyonunu uyaran glibenklamid ile insülin sekresyonu üzerindeki etkilerinin benzer olması preptin analoglarının, T2DM tedavisinde kullanılabileceğini akla getirmektedir.

Adiponektin, resistin ve preptinin sinyal yollarının karmaşık yapısının yanı sıra özellikle insanlarda insülin duyarlılığının düzenleyicileri olarak fizyolojik önemlerinin anlaşılabilmesi için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Adiponektin, resistin ve preptinin etki şekilleri ve diyabet gelişimi üzerindeki bilgi birikimimiz giderek artmaktadır. Yukarıda bahsettiğimiz mekanizmalar ve adiponektin, resistin ve preptinin diyabete bağlı olarak değişen konsantrasyonları bu üç hormonun, bu yüzyılda ve gelecek yüzyılda da önemli bir halk sağlığı sorunu olan DM'nin patogeneğinde rol aldıklarını göstermektedir.

5. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: World Health Organisation, 1999.
2. Inzucchi SE, Sherwin RS. Diabetes Mellitus. Goldman L, Schafer AI (editors). Goldman's Cecil Medicine. Twenty-fourth edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2013; 36: 67-74.
4. Powers AC. Diabetes Mellitus. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J (editors). Harrison's Principles of Internal Medicine. Eighteenth Edition, USA: McGraw-Hill, 2012.
5. International Diabetes Federation. Fifth edition IDF Diabetes Atlas update 2012. International Diabetes Federation, 2012.
6. Kahn CR, Weir GC, King GL, Moses AC, Smith RJ, Jacobson AM. Joslin's Diabetes Mellitus. Fourteenth edition, Boston: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 331-338.
7. Harvey RA, Ferrier DR (editors). Diabetes Mellitus. Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry. Fifth edition, Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 2011: 337-348.
8. Kozak BM, Tjota MY, Close KL. Journal of Diabetes News. Journal of Diabetes 2012; 4: 8-17.
9. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Fifth edition, Brussels: International Diabetes Federation, 2011.
10. Maraschin JF, Murussi N, Witter V, Silverio SP. Diabetes Mellitus Classification. Arq Bras Cardiol 2010; 95: e40-e47.
11. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem

Kılavuzu. 4.Baskı, Ankara: Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti, 2011.

12. World Health Organization. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva: WHO, 2006.
13. Khan MI, Weinstock RS. Diabetes Mellitus. McPherson RA, Pincus MR (editors). Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Twenty-Second edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011: 214-217.
14. Beigi FI. Pathogenesis and Glycemic Management of Type 2 Diabetes Mellitus: A Physiological Approach. Arch Iran Med 2012; 15: 239-246.
15. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2013. Diabetes Care 2013; 36: 11-66.
16. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 1327-1334.
17. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 2002; 25: 275-278.
18. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ; A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. Diabetes Care 2008; 31: 1473-1478.
19. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2012; 55: 1577-1596.
20. Ackermann RT, Cheng YJ, Williamson DF, Gregg EW. Identifying adults at high risk for diabetes and cardiovascular disease using hemoglobin A1c National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. Am J Prev Med 2011; 40: 11-17.

21. Joshi SR, Parikh RM, Das AK. Insulin-history, biochemistry, physiology and pharmacology. *J Assoc Physicians India* 2007; 55: 19-25.
22. Tengholm A, Gylfe E. Oscillatory control of insulin secretion. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 297: 58-72.
23. Seino S, Shibasaki T, Minami K. Dynamics of insulin secretion and the Clinical implications for obesity and diabetes. *J Clin Invest* 2011; 121: 2118-2125.
24. Stützer I, Esterházy D, Stoffel M. The pancreatic beta cell surface proteome. *Diabetologia* 2012; 55: 1877-1889.
25. Gray S, Kim JK. New insights into insulin resistance in the diabetic heart. *Trends in Endocrinol Metab* 2011; 22: 394-403.
26. Bansal P, Wang Q. Insulin as a physiological modulator of glucagon secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295: 751-761.
27. Taborsky GJ Jr. The Physiology of Glucagon. *J Diabetes Sci Technol* 2010; 4: 1338-1344.
28. Nauck MA. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med* 2011; 124: S3-S18.
29. Gastaldelli A. Role of beta-cell dysfunction, ectopic fat accumulation and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93: 60-65.
30. Choi SH, Ginsberg HN. Increased Very Low Density Lipoprotein Secretion, Hepatic Steatosis, and Insulin Resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2011; 22: 353-363.
31. Herder C, Roden M. Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance. *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 679-692.
32. Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, Morris AP, Dina C, Welch RP, et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet* 2010; 42: 579-589.

33. Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, Voight BF, Marchini JL, Hu T, et al. Meta analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet* 2008; 40: 638-645.
34. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet* 2011; 378: 169-181.
35. Sluik D, Boeing H, Montonen J, Pischon T, Kaaks R, Teucher B et al. Associations between general and abdominal adiposity and mortality in individuals with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 2011; 174: 22-34.
36. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *J Biomed Biotechnol* 2010; 2010: 476279.
37. Samaras K, Botelho NK, Chisholm DJ, Lord RV. Subcutaneous and visceral adipose tissue gene expression of serum adipokines that predict type 2 diabetes. *Obesity* 2010; 18: 884-889.
38. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9: 367-377.
39. Rahier J, Guiot Y, Goebbels RM, Sempoux C, Henquin JC. Pancreatic beta-cell mass in European subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 32-42.
40. Zraika S, Hull RL, Verchere CB, Clark A, Potter KJ, Fraser PE, et al. Toxic oligomers and islet beta cell death: guilty by association or convicted by circumstantial evidence? *Diabetologia* 2010; 53: 1046-1056.
41. Nolan CJ. Failure of islet β -cell compensation for insulin resistance causes type 2 diabetes: what causes non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis? *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1594-1597.
42. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009; 374: 1677-1686.

43. Marshall SM, Flyvbjerg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. *BMJ* 2006; 333: 475-480.
44. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011; 154: 554-559.
45. Akalin S, Berntorp K, Ceriello A, Das AK, Kilpatrick ES, Koblik T, et al. Intensive Glucose therapy and clinical implications of recent data: a consensus statement from the Global Task Force on Glycaemic Control. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 1421-1425.
46. Lee SJ, Eng C. Goals of glycemic control in frail older patients with diabetes. *JAMA* 2011; 305: 1350-1351.
47. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144: 485-495.
48. Wing RR, Tate DF, Gorin AA, Raynor HA, Fava JL. A self-regulation program for maintenance of weight loss. *N Engl J Med* 2006; 355:1563-1571.
49. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 221-228.
50. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1191-1201.
51. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP Jr, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011; 34: 916-922.
52. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 7-18.

53. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1736-1747.
54. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116: 1784-1792.
55. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 26746-26749.
56. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996; 271: 10697-10703.
57. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221: 286-289.
58. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem* 1996; 120: 803-812.
59. Ohashi K, Ouchi N, Matsuzawa Y. Anti-inflammatory and anti-atherogenic properties of adiponectin. *Biochimie* 2012; 94: 2137-2142.
60. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83: 192-203.
61. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316: 129-139.
62. Harwood HJ Jr. The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis. *Neuropharmacology* 2012; 63: 57-75.
63. Villarreal-Molina MT, Antuna-Puente B. Adiponectin: anti-inflammatory and cardioprotective effects. *Biochimie* 2012; 94: 2143-2149.

64. Sheng T, Yang K. Adiponectin and its association with insulin resistance and type 2 diabetes. *J Genet Genomics* 2008; 35: 321-326.
65. Richards AA, Stephens T, Charlton HK, Jones A, Macdonald GA, Prins JB et al. Adiponectin multimerization is dependent on conserved lysines in the collagenous domain: evidence for regulation of multimerization by alterations in posttranslational modifications. *Mol Endocrinol* 2006; 20: 1673-1687.
66. Schraw T, Wang ZV, Halberg N, Hawkins M, Scherer PE. Plasma adiponectin complexes have distinct biochemical characteristics. *Endocrinology* 2008; 149: 2270-2282.
67. Higgins PB, Bastarrachea RA, Lopez-Alvarenga JC, Garcia-Forey M, Proffitt JM, Voruganti VS, et al. Eight week exposure to a high sugar high fat diet results in adiposity gain and alterations in metabolic biomarkers in baboons (*Papio hamadryas* sp). *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9: 71.
68. Wagner JD, Shadoan MK, Zhang L, Ward GM, Royer LJ, Kavanagh K, et al. A selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist, CP-900691, improves plasma lipids, lipoproteins, and glycemic control in diabetic monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 333: 844-853.
69. Wagner JD, Zhang L, Kavanagh K, Ward GM, Chin JE, Hadcock JR, et al. A selective cannabinoid-1 receptor antagonist, PF-95453, reduces body weight and body fat to a greater extent than pair-fed controls in obese monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 335: 103-113.
70. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* 2008; 29: 2959-2971.
71. Lee B, Shao J. Adiponectin and lipid metabolism in skeletal muscle. *APSB* 2012; 2: 335-340.
72. Tomas E, Tsao TS, Saha AK, Murrey HE, Zhang CC, Itani SI, et al. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 16309-16313.

73. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8: 1288-1295.
74. Combs TP, Pajvani UB, Berg AH, Lin Y, Jelicks LA, Laplante M, et al. A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity. *Endocrinology* 2004; 145: 367-383.
75. Nawrocki AR, Rajala MW, Tomas E, Pajvani UB, Saha AK, Trumbauer ME, et al. Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and reduced responsiveness to peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Biol Chem* 2006; 281: 2654-2660.
76. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423: 762-769.
77. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med* 2007; 13: 332-339.
78. Yamaguchi N, Argueta JG, Masuhiro Y, Kagishita M, Nonaka K, Saito T, et al. Adiponectin inhibits Toll-like receptor family-induced signaling. *FEBS Lett* 2005; 579: 6821-6826.
79. Trujillo ME, Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr Rev* 2006; 27: 762-778.
80. Neumeier M, Weigert J, Schäffler A, Wehrwein G, Müller-Ladner U, Schölmerich J, et al. Different effects of adiponectin isoforms in human monocytic cells. *J Leukoc Biol* 2006; 79: 803-808.
81. Civitarese AE, Jenkinson CP, Richardson D, Bajaj M, Cusi K, Kashyap S, et al. Adiponectin receptors gene expression and insulin sensitivity in non-diabetic Mexican Americans with or without a family history of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 816-820.

82. Debard C, Laville M, Berbe V, Loizon E, Guillet C, Morio-Liondore B, et al. Expression of key genes of fatty acid oxidation, including adiponectin receptors, in skeletal muscle of Type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2004; 47: 917-925.
83. Staiger H, Kaltenbach S, Staiger K, Stefan N, Fritsche A, Guirguis A, et al. Expression of adiponectin receptor mRNA in human skeletal muscle cells is related to in vivo parameters of glucose and lipid metabolism. *Diabetes* 2004; 53: 2195-2201.
84. Mao X, Kikani CK, Riojas RA, Langlais P, Wang L, Ramos FJ, et al. APPL1 binds to adiponectin receptors and mediates adiponectin signalling and functions. *Nat Cell Biol* 2006; 8: 516-523.
85. Ceddia RB, Somwar R, Maida A, Fang X, Bikopoulos G, Sweeney G. Globular adiponectin increases GLUT4 translocation and glucose uptake but reduces glycogen synthesis in rat skeletal muscle cells. *Diabetologia* 2005; 48: 132-139.
86. Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 10308-10313.
87. Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006; 55: 1537-1545.
88. Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, Rajala MW, Doebber T, Berger JP, et al. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem* 2004; 279: 12152-12162.
89. Wang Y, Lam KS, Chan L, Chan KW, Lam JB, Lam MC, et al. Post-translational modifications of the four conserved lysine residues within the collagenous domain of adiponectin are required for the formation of its high molecular weight oligomeric complex. *J Biol Chem* 2006; 281: 16391-16400.
90. Kobayashi H, Ouchi N, Kihara S, Walsh K, Kumada M, Abe Y, et al. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circ Res* 2004; 94: e27-e31.

91. Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin T, Hayden J, Reaven GM, et al. Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin. *Diabetes* 2004; 53: 585-590.
92. Ranheim T, Haugen F, Staff AC, Braekke K, Harsem NK, Drevon CA. Adiponectin is reduced in gestational diabetes mellitus in normal weight women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 341-347.
93. Wang C, Mao X, Wang L, Liu M, Wetzel MD, Guan KL, et al. Adiponectin sensitizes insulin signaling by reducing p70 S6 kinase-mediated serine phosphorylation of IRS-1. *J Biol Chem* 2007; 282: 7991-7996.
94. Tishinsky JM, Robinson LE, Dyck DJ. Insulin-sensitizing properties of adiponectin. *Biochimie* 2012; 94: 2131-2136.
95. Hirose H, Kawai T, Yamamoto Y, Taniyama M, Tomita M, Matsubara K, et al. Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution, and serum adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2002; 51: 314-317.
96. Yu JG, Javorschi S, Hevener AL, Kruszynska YT, Norman RA, Sinha M, et al. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2002; 51: 2968-2974.
97. Cariou B, Charbonnel B, Staels B. Thiazolidinediones and PPAR γ agonists: time for a reassessment. *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23: 205-215.
98. Evans RM, Barish GD, Wang YX. PPARs and the complex journey to obesity. *Nat Med* 2004; 10: 355-361.
99. Iwaki M, Matsuda M, Maeda N, Funahashi T, Matsuzawa Y, Makishima M, et al. Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors. *Diabetes* 2003; 52: 1655-1663.
100. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-312.
101. Kim KH, Lee K, Moon YS, Sul HS. A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 2001; 276: 11252-11256.

102. Holcomb IN, Kabakoff RC, Chan B, Baker TW, Gurney A, Henzel W, et al. FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. *EMBO J* 2000; 19: 4046-4055.
103. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin-the classical, resistin-the controversial, adiponectin-the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 525-546.
104. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 18-23.
105. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004; 50: 1511-1525.
106. McTernan PG, McTernan CL, Chetty R, Jenner K, Fisher FM, Lauer MN, et al. Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2407-2410.
107. Patel SD, Rajala MW, Rossetti L, Scherer PE, Shapiro L. Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones. *Science* 2004; 304: 1154-1158.
108. Rajala MW, Qi Y, Patel HR, Takahashi N, Banerjee R, Pajvani UB, et al. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. *Diabetes* 2004; 53: 1671-1679.
109. Qi Y, Nie Z, Lee YS, Singhal NS, Scherer PE, Lazar MA, et al. Loss of resistin improves glucose homeostasis in leptin deficiency. *Diabetes* 2006; 55: 3083-3090.
110. Banerjee RR, Rangwala SM, Shapiro JS, Rich AS, Rhoades B, Qi Y, et al. Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science* 2004; 303: 1195-1198.
111. Rangwala SM, Rich AS, Rhoades B, Shapiro JS, Obici S, Rossetti L, et al. Abnormal glucose homeostasis due to chronic hyperresistinemia. *Diabetes* 2004; 53: 1937-1941.
112. Muse ED, Obici S, Bhanot S, Monia BP, McKay RA, Rajala MW, et al. Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance. *J Clin Invest* 2004; 114: 232-239.

113. Heilbronn LK, Rood J, Janderova L, Albu JB, Kelley DE, Ravussin E, et al. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1844-1848.
114. Ort T, Arjona AA, MacDougall JR, Nelson PJ, Rothenberg ME, Wu F, et al. Recombinant human FIZZ3/resistin stimulates lipolysis in cultured human adipocytes, mouse adipose explants, and normal mice. *Endocrinology* 2005; 146: 2200-2209.
115. Kawanami D, Maemura K, Takeda N, Harada T, Nojiri T, Imai Y, et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 314: 415-419.
116. Mojiminiyi OA, Abdella NA. Associations of resistin with inflammation and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67: 215-225.
117. Hui-bing H, Migita K, Miyashita T, Madea Y, Nakamura M, Yatsuhasi H, et al. Relationship between serum resistin concentrations and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2006; 55: 1670-1673.
118. Jørgensen SB, Honeyman J, Oakhill JS, Fazakerley D, Stöckli J, Kemp BE, et al. Oligomeric resistin impairs insulin and AICAR-stimulated glucose uptake in mouse skeletal muscle by inhibiting GLUT4 translocation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297: 57-66.
119. Sheng CH, Di J, Jin Y, Zhang YC, Wu M, Sun Y, et al. Resistin is expressed in human hepatocytes and induces insulin resistance. *Endocrine* 2008; 33: 135-143.
120. Calle MC, Fernandez ML. Inflammation and type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2012; 38: 183-191.
121. Buchanan CM, Phillips AR, Cooper GJ. Preptin derived from proinsulin-like growth factor II (proIGF-II) is secreted from pancreatic islet beta-cells and enhances insulin secretion. *Biochem J* 2001; 360: 431-439.

122. Cheng KC, Li YX, Asakawa A, Ushikai M, Kato I, Sato Y, et al. Characterization of preptin-induced insulin secretion in pancreatic β -cells. *J Endocrinol* 2012; 215: 43-49.
123. Yang G, Li L, Chen W, Liu H, Boden G, Li K. Circulating preptin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Ann Med* 2009; 41: 52-56.
124. Özdemir O. Medikal İstatistik. 1. Baskı, İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006: 69-71.
125. Kadoglou NP, Vrabas IS, Kapelouzou A, Angelopoulou N. The association of physical activity with novel adipokines in patients with type 2 diabetes. *Eur J Intern Med* 2012; 23: 137-142.
126. Monickaraj F, Gokulakrishnan K, Prabu P, Sathishkumar C, Anjana RM, Rajkumar JS, et al. Convergence of adipocyte hypertrophy, telomere shortening and hypoadiponectinemia in obese subjects and in patients with type 2 diabetes. *Clin Biochem* 2012; 45: 1432-1438.
127. Uslu S, Kebapçı N, Kara M, Bal C. Relationship between adipocytokines and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Ther Med* 2012; 4: 113-120.
128. Bauer S, Neumeier M, Wanninger J, Walter R, Kopp A, Bala M, et al. Systemic resistin is increased in type 2 diabetic patients treated with loop diuretics. *J Diabetes Complications* 2011; 25: 377-381.
129. Ukkola O. Ghrelin in Type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 340: 26-28.
130. Bobbert P, Eisenreich A, Weithäuser A, Schultheiss HP, Rauch U. Leptin and resistin induce increased procoagulability in diabetes mellitus. *Cytokine* 2011; 56: 332-337.
131. Bandaru P, Shankar A. Association between plasma leptin levels and diabetes mellitus. *Metab Syndr Relat Disord* 2011; 9: 19-23.

132. Esteghamati A, Alamdari A, Zandieh A, Elahi S, Khalilzadeh O, Nakhjavani M, et al. Serum visfatin is associated with type 2 diabetes mellitus independent of insulin resistance and obesity. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 91: 154-158.
133. Hu W, Feng P. Elevated serum chemerin concentrations are associated with renal dysfunction in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 91: 159-163.
134. Pan HY, Guo L, Li Q. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 88: 29-33.
135. Choi YK, Kim MK, Bae KH, Seo HA, Jeong JY, Lee WK, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 100: 96-101.
136. Leal Vde O, Mafra D. Adipokines in obesity. *Clin Chim Acta* 2013; 419: 87-94.
137. Lee MJ, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue heterogeneity: Implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Mol Aspects Med* 2013; 34: 1-11.
138. Shen X, Li H, Li W, Wu X, Ding X. Pioglitazone prevents hyperglycemia induced decrease of AdipoR1 and AdipoR2 in coronary arteries and coronary VSMCs. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 363: 27-35.
139. Tsai CJ, Hsieh CJ, Tung SC, Kuo MC, Shen FC. Acute blood glucose fluctuations can decrease blood glutathione and adiponectin levels in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 98: 257-263.
140. Aso Y, Takebayashi K, Wakabayashi S, Momobayashi A, Sugawara N, Terasawa T, et al. Relation between serum high molecular weight adiponectin and serum ferritin or prohepcidin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 90: 250-255.
141. Dogru T, Sonmez A, Tasci I, Bozoglu E, Yilmaz MI, Genc H, et al. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76: 24-29.

142. Lenghel AR, Kacso IM, Bondor CI, Rusu C, Rahaian R, Gherman Caprioara M. Intercellular adhesion molecule, plasma adiponectin and albuminuria in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 95: 55-61.
143. Hansen D, Dendale P, Beelen M, Jonkers RA, Mullens A, Corluy L, et al. Plasma adipokine and inflammatory marker concentrations are altered in obese, as opposed to non-obese, type 2 diabetes patients. *Eur J Appl Physiol* 2010; 109: 397-404.
144. Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta* 2013; 417: 80-84.
145. Tsubakio-Yamamoto K, Sugimoto T, Nishida M, Okano R, Monden Y, Kitazume-Taneike R, et al. Serum adiponectin level is correlated with the size of HDL and LDL particles determined by high performance liquid chromatography. *Metabolism* 2012; 61: 1763-1670.
146. Gutierrez AD, Sathyanarayana P, Konduru S, Ye Y, Birnbaum Y, Bajaj M. The effect of pioglitazone treatment on 15-epi-lipoxin A4 levels in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2012; 223: 204-208.
147. Pita J, Panadero A, Soriano-Guillén L, Rodríguez E, Rovira A. The insulin sensitizing effects of PPAR- γ agonist are associated to changes in adiponectin index and adiponectin receptors in Zucker fatty rats. *Regul Pept* 2012; 174: 18-25.
148. Kudoh A, Satoh H, Hirai H, Watanabe T. Pioglitazone upregulates adiponectin receptor 2 in 3T3-L1 adipocytes. *Life Sci* 2011; 88: 1055-1062.
149. Aso Y, Hara K, Ozeki N, Yatsuka C, Nakano T, Matsumoto S, et al. Low-dose pioglitazone increases serum high molecular weight adiponectin and improves glycemic control in Japanese patients with poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 85: 147-152.
150. Derosa G, D'Angelo A, Salvadeo SA, Ferrari I, Fogari E, Gravina A, et al. Modulation of adipokines and vascular remodelling markers during OGTT with acarbose or pioglitazone treatment. *Biomed Pharmacother* 2009; 63: 723-733.
151. Erdem G, Dogru T, Tasci I, Bozoglu E, Muhsiroglu O, Tapan S, et al. The effects of pioglitazone and metformin on plasma visfatin levels in patients with treatment naive type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82: 214-218.

152. Nakatsuji H, Kishida K, Kobayashi H, Funahashi T, Shimomura I; Senri Study II Group. Three-month treatment with pioglitazone reduces circulating C1q-binding adiponectin complex to total-adiponectin ratio, without changes in body mass index, in people with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 99: 14-17.
153. Mashalidis EH, Briggs DB, Zhou M, Vergara AM, Chhun JJ, Ellsworth RK, et al. High-resolution identification of human adiponectin oligomers and regulation by pioglitazone in type 2 diabetic patients. *Anal Biochem* 2013; 437: 150-160.
154. Gharibeh MY, Al Tawallbeh GM, Abboud MM, Radaideh A, Alhader AA, Khabour OF. Correlation of plasma resistin with obesity and insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2010; 36: 443-449.
155. Dullaart RP, de Vries R, Sluiter WJ, Voorbij HA. High plasma C-reactive protein (CRP) is related to low paraoxonase-I (PON-I) activity independently of high leptin and low adiponectin in type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 221-226.
156. Gokalp D, Bahceci M, Ozmen S, Arikan S, Tuzcu A, Danis R. Adipocyte volumes and levels of adipokines in diabetes and obesity. *Diabetes Metab Syndr* 2008; 2: 253-258.
157. Tokuyama Y, Osawa H, Ishizuka T, Onuma H, Matsui K, Egashira T, et al. Serum resistin level is associated with insulin sensitivity in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2007; 56: 693-698.
158. Yin J, Gao H, Yang J, Xu L, Li M. Measurement of Salivary Resistin Level in Patients with Type 2 Diabetes. *Int J Endocrinol* 2012; 2012: 359724.
159. Al-Salam S, Rashed H, Adeghate E. Diabetes mellitus is associated with an increased expression of resistin in human pancreatic islet cells. *Islets* 2011; 3: 246-249.
160. Sotiriou A, Blaauw RH, Meijer C, Gijsbers LH, van der Burg B, Vervoort J, et al. Correlation between activation of PPAR γ and resistin downregulation in a mouse adipocyte cell line by a series of thiazolidinediones. *Toxicol In Vitro* 2013; 27: 1425-1432.

161. Gómez-Díaz RA, Talavera JO, Pool EC, Ortiz-Navarrete FV, Solórzano-Santos F, Mondragón-González R, et al. Metformin decreases plasma resistin concentrations in pediatric patients with impaired glucose tolerance: a placebo-controlled randomized clinical trial. *Metabolism* 2012; 61: 1247-1255.
162. Jung HS, Youn BS, Cho YM, Yu KY, Park HJ, Shin CS, et al. The effects of rosiglitazone and metformin on the plasma concentrations of resistin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2005; 54: 314-320.
163. Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, Ferrari I, Ragonesi PD, Querci F, et al. Effects of sitagliptin or metformin added to pioglitazone monotherapy in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients. *Metabolism* 2010; 59: 887-895.
164. Chen MP, Chung FM, Chang DM, Tsai JC, Huang HF, Shin SJ, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 295-299.
165. Stofkova A. Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity. *Endocr Regul* 2010; 44: 25-36.
166. Aslan M, Celik O, Karsavuran N, Celik N, Dogan DG, Botan E, et al. Maternal serum and cord blood preptin levels in gestational diabetes mellitus. *J Perinatol* 2011; 31: 350-355.

6. ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Kahramanmaraş'ın Afşin ilçesinde doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Afşin'de tamamladım. 2001 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yükseköğrenimime başladım ve 2007 yılında bu fakülteden mezun oldum. Yozgat Yerköy 2 Nolu Sağlık Ocağı'nda 18 ay hekimlik yaptım. Daha sonra 2009 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.