



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT İNFLAMASYONU OLMAYAN PREDİYABETİK
HASTALARDA SERUM FERRİTİN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. VAHAP KÖKSAL
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
DOÇ. DR. KEREM SEZER

MERSİN-2010



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT İNFLAMASYONU OLMAYAN PREDİYABETİK
HASTALARDA SERUM FERRİTİN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. VAHAP KÖKSAL
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
DOÇ. DR. KEREM SEZER

Bu tez, BAP-TF DTB (VK) 2009–7 TU kodlu proje olarak Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

MERSİN–2010

TEŐEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum, uzmanlık eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında gösterdiği destek ve yardımdan dolayı, tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Kerem Sezer'e sonsuz saygı ve Őükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle büyük emekleri geçen İç Hastalıkları A.D'da görevli değerli bütün hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince tamamladığım rotasyonlarda klinik bilgi ve deneyimlerini aktararak mesleki gelişimime katkılar sağlayan değerli hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık süremi birlikte geçirdiğim asistan doktor arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca ihtisas sürem boyunca yardım ve güler yüzlerini esirgemeyen Mersin Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi bünyesinde çalıőan tüm servis, yoğun bakım, poliklinik hemőire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Hayatıma bir ışık gibi doğan, varlığından sonsuz mutluluk ve huzur duyduğum eőim Fatma Köksal'a teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemdeki emeklerini unutmayacağım, desteklerini hayatımın her anında hissettiğim ve her zaman yanımda olan ailemin tüm bireyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Vahap Köksal

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	8
Diabetes Mellitus	8
Epidemiyoloji	8
Diyabetin Tanı ve Sınıflandırması	9
Etyolojik Sınıflama	10
Prediyabet	10
Diyabetin Komplikasyonları	11
Tip 2 Diabetes Mellitusun Fizyopatolojisi	12
Tip 2 Diabetes Mellitusun Patogenezi	12
İnsülin Direnci	12
Oksidatif Stres ve Tip 2 Diabet	13
Demir Metabolizması	15
Demir Emilimi ve Transferi	16
Vücut Demir Depoları	17
Vücut Demir Yükünün Saptanması	18
Demir Toksik Etkisi ve Sonuçları	19
Demir ve Serbest Radikal Oluşumu Arasındaki İlişki	20
Demir ve Glukoz Metabolizması	22
Demir ve Tip 2 Diabetes Mellitus	24
GEREÇ VE YÖNTEM	28
BULGULAR	31
TARTIŞMA	38
SONUÇ ve ÖNERİLER	43
KAYNAKLAR	45
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	56
GRAFİKLER DİZİNİ	57
TABLolar DİZİNİ	58

ÖZET

Prediyabet; diyabetin ilk aşaması olup, bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve/veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT) varlığı olarak tanımlanmaktadır. Prediyabetik hastaların %25'i 3–5 yıl içerisinde diyabetes mellitus'a (DM) ilerlemektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda vücut demir deposu olarak yüksek ferritin düzeylerine sahip sağlıklı kişilerde tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) gelişme riskinin, ferritin düzeyi normal olanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Ayrıca ferritin düzeyi yüksek olan T2DM'li hastalarda demir şelasyonu veya flebotomiyle demir depolarının azaltılmasının, insülin direnci (ID) ve metabolik kontrolde düzelmeye sağladığına dair yayınlar bulunmaktadır.

Akut inflamasyonu olmayan prediyabetik bireylerde serum ferritin düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlı yapılmış olan tez çalışmasına; 2009 yılı Temmuz ile Aralık ayları arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji polikliniğine başvurmuş 100 prediyabetik hasta ve 100 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak alındı. Prediyabetik hasta grubunda olası akut inflamasyonu halini dışlamak amaçlı hastalarda WBC (White Blood Cells-Leukocytes) ve hsCRP (high sensitivity C-reactive protein) bakıldı.

Prediyabetik hasta grubu ile kontrol grubundaki bireyler serum ferritin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, hasta grubunun ferritin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur. Hasta grubunda median ferritin düzeyi ile trigliserid (TRG) arasında istatistiksel anlamlı ve pozitif korelasyon tespit edilirken, HDL (High-density lipoproteins) arasında anlamlı ve negatif korelasyon tespit edildi. Vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, hsCRP ve WBC ile ferritin düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Bulgularımız, ferritinle gösterilen vücut demir depoları ile T2DM'nin patogenezi arasında ilişki bulunduğunu desteklemektedir. Prediyabette vücut demir deposu olarak artmış serum ferritininin prediyabet ve T2DM gelişiminde ilişkisini ortaya koymak için daha ayrıntılı prelinik ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Ferritin, Prediyabet

ABSTRACT

Evaluation of Serum Ferritin Levels in Patients With Prediabetes Without Acute Inflammation

Prediabetes is the first stage of diabetes which shows itself with impaired fasting glucose or/and impaired glucose tolerance. Almost 25 percent of prediabetic patients convert to of diabetes mellitus within 3 to 5 years. Recent data obtained from recent studies have shown that the people who have higher levels of ferritin have more risk of suffering from Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). Moreover, there are some studies available which state that the insulin resistance and the metabolic control of the patients improve with the iron chelation treatment or flebotomy in patients with T2DM having high levels of ferritin.

To our study, where serum ferritin levels of prediabetic patients without acute inflammation were aimed to be evaluated, 200 people who applied to our endocrinology clinic in Mersin University Medical Faculty between July and December 2009 were involved. These people were divided into two groups; one hundred of them being the prediabetic and the other one hundred being the control group. In order to rule out the acute inflammation in the prediabetic group, white blood cell counts and high sensitivity C-reactive (hsCRP) protein levels were obtained and evaluated.

When prediabetic and the control groups were compared in terms of serum ferritin levels, it has been detected that the ferritin levels of the patient group were significantly higher than the control ones. While a statistically significant positive correlation between the median ferritin levels and the tryglycerid levels in the patient group was detected, there was a negative significant correlation with high-density lipoproteins levels. There was not a significant relationship between body mass index, waist circumference, hsCRP levels and white blood cell counts with ferritin levels.

Our findings support the idea that there is a relationship between ferritin which is the body iron store and T2DM pathogenesis. However more studies should be established and performed to exhibit the relationship between serum ferritin levels and prediabetes/T2DM develeopment.

Key words: Ferritin, Prediabetes

GİRİŞ VE AMAÇ

DM, ID ve/veya insülin eksikliğinden kaynaklanan, patofizyolojik temelli ve birçok organı etkileyen metabolik bozukluk olarak ifade edilmektedir¹. Diyabetin alt grubu olan T2DM, hiperglisemi ile mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla seyreden bir hastalıktır¹.

Prediyabet, diyabetin ilk aşaması olup, BAG ve/veya BGT varlığı olarak tanımlanmaktadır². BAG; açlık kan şekerinin 100–125 mg/dl olmasıdır. BGT ise; 75 gr'lık glukoz alımı sonrası 2. saatte bakılan kan şekerinin 140–199 mg/dl arasında olmasıdır³. Günümüzde BAG ve BGT prediyabet olarak tanımlanmakta olup 3–5 yılda yaklaşık %25'i T2DM'ye ilerlemektedir⁴.

Serbest demir en güçlü prooksidan moleküllerden biridir. Demirin oksidatif stres, toksik serbest radikal oluşumu, lipid peroksidasyonu ve endotel disfonksiyonu gibi pek çok süreçte aktif rol oynadığı bilinmektedir⁵. Serbest demir, süperoksit ve hidrojen peroksitin serbest radikallere dönüşümünü katalizleyerek hücrel membranlar, proteinler ve DNA'ya zarar vermektedir. Deneysel çalışmalarda artmış demir yükünün lipid oksidasyonu ve oksidatif stresi arttırarak, periferik dokularda insülinin kullanılabilirliğini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca demir fazlalığının pankreas β hücrelerinden insülin sentezini ve sekresyonunu bozduğu düşünülmektedir⁶.

Son yıllarda artmış demir depolarının T2DM gelişiminin göstergesi olduğu yönünde kanıtlar ortaya çıkmıştır. Bir çalışmada; normal populasyona göre, prediyabetik bireylerde yükselmiş serum ferritin düzeyleri saptanmıştır⁷. Yine birçok çalışmada da normal populasyona göre diyabetik bireylerde yükselmiş serum ferritin düzeyleri saptanmıştır⁸⁻¹⁰. Amerika'da yapılan başka bir çalışmada vücut demir depolarının ID ile direk olarak ilişkili olduğu ve yüksek ferritin düzeylerine sahip sağlıklı kişilerde T2DM gelişme riskinin, ferritin düzeyi normal olanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir¹¹.

Bu çalışmadaki amacımız; akut inflamasyonu olmayan prediyabetik bireylerde ferritin rolünün değerlendirilerek diyabet gelişimindeki etkisini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

Diabetes Mellitus

DM; insülin eksikliğinden, insülin etkisine cevabın bozulmasından veya her ikisinden kaynaklanan, hiperglisemi ile seyreden, zamanla mikro ve/veya makrovasküler komplikasyonların eşlik edebildiği kronik metabolik bir hastalıktır¹². DM uzun dönemde çeşitli organların, özellikle göz, böbrek, sinir, kalp ve kan damarlarının hasarı, fonksiyon bozukluğu ve yetmezliğine neden olur¹³.

Klinik olarak karakteristik belirtileri olan susama, poliüri, görme bulanıklığı ve kilo kaybı ile ortaya çıkabilir. En ağır formları ise ketoasidoz ve hiperosmolar nonketotik komadır ve tedavi edilmezse ölüme sonuçlanabilir.

Diyabetik hastaların çoğu etiyopatogenetik açıdan iki büyük kategoride yer alır. Tip 1 DM, otoimmün (%80–90) veya nedeni bilinmeyen (%10–20) bir sebeple, pankreas beta hücrelerinde harabiyet sonucu ortaya çıkar. T2DM ise, insülin sekresyonunda kısmi bozulma ve/veya hedef dokulardaki ID nedeniyle, insülin etkisindeki azalma sonucunda ortaya çıkar ve uzun süre belirti vermeden seyredebilir¹².

Epidemiyoloji

Son 20 yılda tüm dünyada DM prevalansı dramatik olarak artmıştır¹⁴. DM birçok ülkede ölüme neden olan ilk 5 hastalık içerisinde yer almaktadır. 2000 yılında yapılan bir analizde dünyada 141,9 milyon T2DM'li hasta olduğu ifade edilmiştir ki, bu rakam erişkin dünya nüfusunun %3,8'ine karşılık gelmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2025 yılı için DM'li hasta sayısı tahmini 334 milyondur¹⁵.

Tüm DM vakalarının %85'ini oluşturan T2DM'nin prevalansının batı dünyasında tüm erişkinlerin %10-15'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir. 2002'de yapılan bir çalışmada Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm yaş gruplarında diyabet prevalansı %6,3'tür (18,2 milyon kişi) ve her yıl 1,3 milyon yeni vaka saptanmaktadır¹⁶. Avrupa'da yapılan son çalışmalar, T2DM'den önce gelen BAG ve BGT'nin giderek arttığına ve özellikle yaş ilerledikçe daha fazla görüldüğüne işaret etmektedir. BGT'nin 20–44 yaş grubunda %3–5 olan prevalansı, 65–74 yaş grubunda %20-30'a yükselmektedir¹⁷.

Ükemizde yapılan en geniş çalışma Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Araştırması (TURDEP) olup; 20 yaş ve üzerinde, %45'i erkek ve %55'i kadın;

toplam 24.788 hastadan oluşan, toplum kökenli kesitsel bir alan çalışmasıdır. TURDEP çalışmasında DM prevalansı %7,2 (daha önce tanı almamış yeni DM %2,3) ve BGT prevalansı %6,7 bulunmuştur. Kadınlarda DM, BGT ve obezite daha yüksek olarak tespit edilmiştir¹⁸.

Diyabetin Tanı ve Sınıflandırması

Amerikan Diyabet Derneği'nin (ADA) 2010 yılı raporlarındaki kriterlere göre:

1. Günün herhangi bir saatinde, aç veya tok olunmasına bakılmaksızın ölçülen plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl (11,1 mmol/L)'ye eşit veya üzerinde olması ve beraberinde poliüri, polidipsi, glikozüri, ketonüri ve açıklanamayan ağırlık kaybı gibi diyabet semptomlarının bulunması.

2. En az 8 saatlik tam açlık sonrası, açlık plazma glukoz düzeyinin 2 kez 126 mg/dl (7,0 mmol/L)'ye eşit veya üzerinde olması.

3. 75 gr'lık oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında 2. saat plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl'ye eşit veya üzerinde olması.

4. A1C \geq 6,5 olması DM tanısı için yeterli bulunmaktadır¹⁹.

Aşırı kilolu [Vücut kitle indeksi (VKİ) \geq 25 kg/m²] ve ek risk faktörü olanlar tanı amaçlı 75 gr OGTT ile değerlendirilmelidir. Ek risk faktörleri:

— Fiziksel inaktivite

—1. derece akrabalarında diyabet öyküsü

—Yüksek riskli etnik gruplar (Afro-Amerikalılar, Latinler, Asya-Amerikalılar, Pasifik adaları yerli halkı)

—Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) veya makrozomi öyküsü (> 4 kg)

—Hipertansiyon (Kan basıncı \geq 140/90 mmHg)

—HDL değeri 35 mg/dl'den az ve/veya TRG değeri 250 mg/dl'den fazla

olanlar

—Polikistik over sendromlu kadınlar

—A1C \geq 5,7, Daha önce BAG veya BGT tanısı alanlar-İnsülin direnci ile ilişkili diğer klinik durumlar (Şiddetli obezite, akantozis nigrikans)

—Kardiyovasküler hastalık (KVH) öyküsü

2.Ek risk faktörü olmayan bireylerde 75 gr OGTT 45 yaşında başlanır.

3.Test sonuçları normal ise en az 3 yıl aralıklar ile tekrarlanır²⁰.

Etyolojik Sınıflama

2003'de ADA'nın yayınladığı kılavuza göre diyabet 4 klinik sınıfa ayrılmıştır²:

- Tip 1 DM (mutlak insülin eksikliğine yol açan β hücre destrüksiyonuna bağlı)
- T2DM (insülin rezistansı ile beraber progresif insülin sekresyon defektine bağlı).
- Diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet tipleri: Genetik β hücre fonksiyonu defektleri, insülin etkisinde genetik defektler, ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibrozis gibi), ilaç veya kimyasal maddelere bağlı (AIDS tedavisinde veya organ transplantasyonundan sonra kullanılan ilaçlar gibi).
- GDM

Prediyabet

Epidemiyolojik çalışmalar, T2DM'nin aşikâr hale gelmeden semptomların olmadığı, BGT veya BAG ile seyreden bir dönem olduğuna dair kanıtlar sunmaktadır. BGT; WHO'ya göre 75 gr glukoz ile yapılmış OGTT'de 2.saat plazma glukozunun 140–200 mg/dl arasında olduğu durumdur. ADA ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kabul edilen diğer bir yeni ara grup ise, açlık plazma glukoz değerlerinin diyabet tanısını koyduracak yükseklikte olmayan ancak normal sayılamayacak bir yükseklikte olan BAG'dır. Bu durumda ise açlık kan glukozu 100–126 mg/dl arasındadır. ADA 2006 değerlendirme raporunda, BGT ve BAG'nin prediyabet olarak resmen tanımlanabileceği belirtilmiştir. Metabolik sendromun (MS) prediyabetin eşdeğeri olarak kabul edilmesi görüşü de savunulmaktadır²¹.

Öncesinde prediyabet olarak adlandırılan BGT ve BAG; ADA 2010 yılı raporunda DM için yüksek risk kategorisi olarak yeniden adlandırılmıştır. BGT ve BAG için A1C aralığı %5.7 ile %6.4 arasında belirlenmiş ve bu A1C düzeyleri diyabet riski için ek bir kategori olarak dahil edilmiştir²². Bu safhaya diyabetin habercisi de denebilir. ABD'de 57 milyon kişinin, prediyabetik olduğu tahmin edilmektedir²³. Tüm dünyada prediyabetli kişi sayısı 314 milyon olarak tahmin edilmektedir ve 2025 yılında 418 milyona çıkacağı düşünülmektedir²⁴.

BGT'li hastalarda diyabete progresyon yılda %6–10 kadardır. BAG+BGT olanlar için 6 yılda diyabetin kümülatif insidansı %65'e kadar yükselmektedir²⁵. Prediyabetin diyabete ilerleyişi ve diyabetin komplikasyonlarının bu seviyede,

hatta daha düşük glisemik seviyelerde başlaması prediyabeti tedavi edelim mi sorusunu ortaya çıkarmıştır.

Prediyabetik hastalara tedavide yaşam stili değişikliği önerilmelidir. Vücut ağırlığının %5 ile 10 arasında kaybı ve bunun sürdürülmesi hem mikro hem makrovasküler hastalık risklerini azaltmanın yanında prediyabetten diyabete ilerleyişi etkili şekilde engelleyen ya da geciktiren temel tedavi yaklaşımıdır. Bu kilo azalması; azalmış yağ kitlesi, kan basıncı, kan glukozu ve TG ile de sonuçlanır²⁶.

Çalışmalarda medikal tedavide metformin ve akarbozun prediyabetten diyabete geçişi azalttığı gösterilmiştir^{27,28}. Diyabet tedavisinde kullanılan farmakolojik ilaçların BGT'li bireylerde kullanımının, 5 yıl içinde %25–35 arasında diyabeti önleyebildiği gösterilmiştir²⁹.

Prediyabetik bireylerde glisemik kontrolün, lipid ve kan basıncı hedeflerinin diyabetiklerle aynı hedeflerde olması gerektiği tavsiye edilmektedir³⁰. Glisemik durumu değerlendirmek için prediyabetli hastalarda, açlık glukozu ve A1C'nin yıllık ölçümüne ve ilerleyişinden şüphelenilenlerde 2. saat glukoz toleransının ölçümüne gerek vardır. Prediyabetli hastalar en azından yılda bir mikroalbuminüri, açlık lipid düzeyleri ve kan basıncı ölçümlerine sahip olmalıdır³¹.

Diyabetin Komplikasyonları

Diyabet kronik bir hastalık olduğu için akut ya da kronik dönemde gelişebilecek komplikasyonlar hastalığın seyri, tedavisi ve prognozu açısından önem taşımaktadır³².

Akut komplikasyonlar: Diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar nonketotik koma, hipoglisemi, laktik asidoz.

Kronik komplikasyonlar:

1. Makrovasküler komplikasyonlar: Koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik damar hastalığı, diyabetik ayak ve enfeksiyonlar.

2. Mikrovasküler komplikasyonlar: Diyabetik retinopati, diyabetik nefropati, diyabetik nöropati (periferik simetrik polinöropati, otonom nöropatiler, mononöropatiler).

Tüm bu komplikasyonlar hem tip 1 hem de T2DM'de görülebilmekle birlikte bazı farklılıklar vardır. T2DM'li hastaların mortalitesinde en çok suçlanan

makrovasküler komplikasyonlarken, tip 1 diyabette nefropatiye bağlı oluşan kronik böbrek yetmezliği ölümlerin çoğunlukla sebebidir.

BGT'li hastalarda (izole veya BAG ile beraber), normoglisemik hastalara göre makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar daha sık gözlenmektedir. BAG'da da normoglisemiye göre göreceli de olsa komplikasyon görülme sıklığı artmıştır. En sık görüleni makrovasküler olanlardır. Prediyabetik aralıktaki kan glukozu seviyeleri KVH riskini 2 kat arttırır³³. Mikrovasküler içerisinde en sık gözleneni ise renal komplikasyondur. Diyabetik hastalarda % 58 oranında en az bir komplikasyon gözlenirken, prediyabette bu oran %43–51 olarak bulunmuştur. Epidemiyolojik kanıtlar diyabetin komplikasyonlarının prediyabet döneminde başladığını dřndrr³⁴.

Tip 2 Diabetes Mellitus'un Fizyopatolojisi

T2DM karaciğer, kas ve yağ dokularının insüline duyarlılığının azalması ve bunların üzerine eklenmiş β hücresi salgı fonksiyonlarında bozulma ile karakterize kronik bir hastalıktır. Her ne kadar anormal karbonhidrat metabolizması esas bozukluk olsa da yağ ve protein metabolizması da bozulur. DM bütün sistemleri ilgilendiren metabolik bir hastalıktır³⁵.

Tip 2 Diabetes Mellitus'un Patogenezi

Normal glukoz dengesi, insüline karşı olan doku duyarlılığı ile insülin sekresyonu arasındaki iyi dengelenmiş dinamik ilişkiye bağlıdır. T2DM'nin patogenezinin β hücre disfonksiyonu, ID ve hepatik glukoz üretimi artışı gibi üç ana metabolik bozukluk sorumludur. Hepatik glukoz üretimi artışının primer bozukluk olduğunu gösteren bulgular azdır. İnsülin eksikliği ve/veya ID ise asıl nedeni oluşturur. Ciddi ID durumlarında bile, normal bir pankreas β hücresi, insülinin etkisindeki bozukluğu kapatacak kadar yeterli insülin miktarını salgılayabilir. Yani, T2DM gelişimi için hem insülin salınımı hemde insülin etkilerinde bozukluk olması şarttır. Ancak hangi bozukluğun primer olduğu tartışmalıdır^{36,37}.

İnsülin Direnci

ID, T2DM patogenezinde anahtar bir parametredir. ID eksojen verilen veya endojen sekrete edilen insüline biyolojik cevabın bozulması olarak tanımlanmaktadır³⁸.

İnsülin, hepatik glukoz yapımını baskılayarak ve iskelet kasında glukoz kullanımını stimüle ederek kan glukozunu düşürür. Glukoz tolerans bozukluğu

olanlarda ve T2DM'li kişilerde insülinin her iki etkisi de bozulmuştur³⁹. ID nedeniyle kasta glukoz kullanımı belirgin olarak bozulur ve postprandial plazma glukoz değerlerinde önemli yükselmeler görülür. Mevcut hiperinsülinemi ise açlık glukoz değerlerini ve hepatik glukoz yapımını normal sınırlar içinde tutabilir. Ancak ID'nin yeterince ağırlaşmasıyla dengeleyici hiperinsülinemi açlık glukoz düzeylerini normal sınırlar içinde tutmak için yeterli olmaz. Açlık ve postprandial hipergliseminin gelişmesi β -hücre sekresyonunu daha da stimüle eder ve ortaya çıkan hiperinsülinemi down regülasyon ve postreseptör olaylarda insülinin etkilerini bozarak ID'ni daha da artırır. Bazı kişilerde daha çok insülin salgılanması için β -hücresinin devamlı uyarılması, beta-hücre fonksiyonunda bozukluğa yol açar. Çalışmalar, kronik hipergliseminin, insülin sekresyonundaki kazanılmış bozukluktan sorumlu olabileceğini göstermiştir. Hipergliseminin insülin salgısında ilerleyici bozukluğa yol açtığı kişilerde, muhtemelen β hücre fonksiyonunda altta yatan bir genetik bozukluk vardır ve sürekli hiperglisemi bunun açığa çıkmasına neden olmaktadır. İnsülin eksikliğinin ortaya çıkması, insülin etkilerindeki postreseptör defektlerin ağırlaşmasıyla birlikte. Aslında ID'nin en sık nedeni postreseptör bozukluklardır. Bu durumlarda insülin bağlanmasından sonraki insülin sinyal yollarında ve efektif glukoz transportunda bozukluk vardır⁴⁰.

Oksidatif Stres ve Tip 2 Diabetes Mellitus

Oksidatif stres; serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengenin serbest radikaller lehine bozulmasıdır. Diyabet, kronik metabolik bir bozukluk olduğu gibi aynı zamanda da artmış bir oksidatif stres durumudur. Diyabette görülen oksidatif stres, diyabetin ortaya çıkmasından ve hastalığın ilerlemesinden sorumlu tutulmaktadır⁴¹. Deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda ve diyabetik hastalarda artmış oksidatif stresin, aşırı reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ve azalmış antioksidan savunma mekanizmasının bir sonucu olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir⁴².

Diyabette artmış serbest radikaller lipidler, proteinler ve nükleik asitlerle etkileşerek membran bütünlüğünün kaybına, proteinlerde yapısal veya fonksiyonel değişikliklere ve genetik mutasyonlara yol açmaktadır. Organizma bu zararlı radikallerin etkisiyle başa çıkabilmek için bazı enzimatik ve non enzimatik antioksidan savunma sistemlerine sahiptir⁴³. Serbest oksijen radikallerine karşı savunmada, hücre içi antioksidan enzimler içerisinde

süperoksit dismutaz (SOD) enziminin ilk basamak olabileceği düşünülmektedir⁴⁴. Diyabette uzamış hipergliseminin, SOD enziminin progresif glikasyonuna ve dolayısı ile aktivitesinde azalmaya yol açtığı düşünülmektedir. Buna ek olarak ROS'un sinyal ileticileri gibi davranarak, nükleer faktör kappa B üzerinden, SOD gibi antioksidan enzimlerin gen ekspresyonunu azalttığı düşünülmektedir⁴⁵.

ROS'un damar duvarında en önemli kaynakları NADPH oksidaz ve disfonksiyone indüklenebilir NO sentaz (iNOS) enzimleridir⁴⁶. Endotel disfonksiyonu ve ID olan hiperinsülinemik sıçanlarda NADPH oksidaz aracılığıyla olan süperoksit üretiminin en az 2 kat arttığı saptanmıştır⁴⁷. İnsanlarda NADPH oksidaz aracılığıyla olan süperoksit üretiminin klinik risk faktörleri varlığı ile ilişki gösterdiği bildirilmiştir⁴⁸.

Nitrik oksit, nitrik oksid sentaz (NOS) olarak bilinen sitozolik bir enzimin aktivitesi ile oluşur. Vasküler tonun regülasyonunda guanilat siklazı aktive eden nitrik oksit major rol oynar. 3 izoformu vardır: beyin izoformu (bNOS), endotelial izoformu (eNOS) ve indüklenebilir izoformu (iNOS). Hiperglisemi durumunda, süperoksit radikalleri beyin izoformunu inhibe ederken, iNOS de novo uyarılmaktadır, böylece NO üretimi sürmektedir⁴⁹.

NO bazı durumlarda bir antioksidan gibi davranır ve lipid peroksidasyonundan korur. Bununla birlikte süperoksit düzeylerinin arttığı durumlarda süperoksitle reaksiyona girer ve bir prooksidan olan peroksinitrit oluşturur⁵⁰. Peroksinitrit, iNOS enziminin kofaktörü olan tetrahidrobiopterin'i dihidrobiopterin'e okside ederek tetrahidrobiopterin eksikliğine yol açar. iNOS enzimi ortamda yeterli tetrahidrobiopterin kofaktörü olmadığında NO yerine süperoksit üretmektedir. Hiperglisemi sırasında peroksinitrite maruz kalınması ve eNOS enzimini de çinko azalması yoluyla aynı duruma sokarak süperoksit aşırı üretimine neden olmaktadır⁵¹. Bir çalışmada ID olan sıçanların tetrahidrobiopterin seviyelerinin düşük olduğu ve bu durumun artmış süperoksit üretimi ve sonuçta ID ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir⁵².

Sonuç olarak oksidatif stres T2DM'de belirgin olarak artmıştır. Süperoksit, hidroksil ve peroksinitrit gibi radikaller diyabetin ortaya çıkışında sorumlu olabilir.

Demir Metabolizması

Demir, vücudumuz için son derece önemli bir elementtir. Vücuttaki total demir miktarı 70 kg ağırlığındaki erkekte yaklaşık 4 gr kadardır⁵³. Hemoglobin, miyoglobin, sitokromlar ve demiri kofaktör olarak kullanan enzimlerde fonksiyonel şekilde demir bulunmaktadır⁵⁴. Fonksiyonel demir, vücut total demirinin %70-90'ıdır⁵³. Karaciğer, dalak, kemik iliği ve kasta ise geri kalan %10-30'luk kısmı ferritin ve hemosiderin şeklinde depolanır⁵⁵. Yaklaşık 3 mg kadar demir ise demir bağlayıcı protein olan transferine bağlı olarak plazmada dolaşır halde bulunur⁵³.

Tablo 1. Erişkin bir insanda demirin vücutta dağılımı

Kompartmanlar	Demir konsantrasyonu	
	Erkek	Kadın
1-Fonksiyonel demir		
Hemoglobin	31 mg/kg	28 mg/kg
Miyoglobin	5 mg/kg	4 mg/kg
Hem enzimleri	1 mg/kg	1 mg/kg
Non hem enzimleri	1 mg/kg	1 mg/kg
2-Transport demiri		
Transferin	<1(0,2) mg/kg	<1(0,2) mg/kg
3-Depo demiri		
Ferritin	8 mg/kg	4 mg/kg
Hemosiderin	4 mg/kg	2 mg/kg
Toplam	50 mg/kg	40 mg/kg

Normal diyetle günlük 12–18 mg kadar demir alınır. Alınan bu demirin ancak 1–2 mg'ı ince barsaklardan emilir⁵⁶. Demir Emilimi vücut demir depolarının doymuşluk oranına göre düzenlenir. Vücutta aşırı miktarda artmış olan demiri atmak için bir mekanizma olmadığı için barsaklardan demir Emilimi geri besleme mekanizması ile düzenlenir. Vücutta depo demiri azaldığı zaman demir Emilimi artar. Eritropoezis hızı da demir Emiliminin tayininde rol oynar. Eritropoetik aktivite arttığı zaman demir Emilimi de artar⁵³. Karaciğer ve daha

sıklıkla dalakta retiküloendotelyal sistemde bulunan makrofajlar yaşlanmış, kusurlu ve olgunlaşmamış eritrositleri fagosite ederler. Fagosite edilen hücrelerden açığa çıkan demir, transferin ile kemik iliğine taşınarak burada hemoglobin sentezinde kullanılır⁵³.

Demir Emilimi ve Transferi

Demirin tama yakın kısmı proksimal duodenumdan emilir. Diyetteki inorganik demirin çoğu ferrik (Fe+3) durumdadır, enterosit tarafından emilebilmesi içi ferröz (Fe+2) duruma indirgenmelidir. Bu indirgeme fırçamsı kenar epitelinde bulunan askorbat bağımlı demir redüktaz enzimi aracılığıyla olur. Oluşan ferröz durumdaki demir divalen katyon taşıyıcı 1 aracılığıyla fırçamsı kenar membrandan hücre içine transfer edilir. Demirin bazolateral enterosit membranından hücre dışına transferi ferroportinin katkısı ile olur⁵⁷. Bu dönüşümü vitamin C hızlandırır. Duodenal sitokrom B demir redüktaz ilk tanımlanan ferreredüktazdır. Demir eksikliği ve hipoksiye yanıt olarak ekspresyonu artar ve demir alımında önemli rol üstlenir⁵⁸. Bakır içeren, seruloplazmin homoloğu hephaestin, enterositleri terk eden Fe+2'yi Fe+3'e oksitler⁵⁷. Enterositler tarafından emilen demir ya ferritin şeklinde depo edilerek enterositin yaşlanıp dökülmesi ile feçese atılır ya da plazmaya transfer edilir. Portal dolaşımda demir hızla transferine bağlanır. Transferrinin Fe+3' e yüksek afinitesi mevcuttur ve hızlıca demiri bağlar⁵⁹. Transferrin demir metabolizmasında ana rol oynar. Demire nerede ihtiyaç varsa oraya taşır. Hücrelerin çoğu demiri plazmadan transferrin aracılığı ile alır⁵⁷.

Transferrin ile taşınan demirin çok az bir kısmı hepatositlere girmektedir. Hepatositlere transferrinle gelen demir dışında; haptoglobüline bağımlı hemoglobin, hemopeksine bağımlı hem ve dolaşımdaki ferritinin bir kısmındaki demir gibi muhtelif şekillerde demir girişi olur^{53,55}.

Transferin molekülü öncelikli olarak kemik iliğine gider. Eritroblast yüzeyinde reseptörle birleşince demir ayrılır ve hücre içine girer. Mitokondride protoporfirin halkasına bağlanarak hem oluşur. Hemoglobin yapımında kullanılır. Hem dışında demir apoferritinle birleşerek ferritin şeklinde depolanır^{53,55}. Depo demiri vücutta demir alımı ve vücuttan demir kaybı ile değişen bir denge halindedir. Depo demiri ferritin ve hemosiderinden oluşur⁵⁵.

Vücut Demir Depoları

Aşırı kan kaybından sonra hızlanmış eritropoeze demir sağlamada demirin ferritin olarak depolanması büyük bir öneme sahiptir. Depo edilen hücreler hepatositler (karaciğer) ve retikuloendotelyal makrofajlarıdır (karaciğer ve dalak).

Normal şartlar altında depo demirinin 2/3'ünü oluşturan ferritin, suda çözünebilen bir protein olup "apooferritin" adı verilen protein bir kılıf ve bunun içerisinde +3 halinde demirin depolandığı kristaloid bir kaviteden ibarettir. Her bir ferritin molekülü, bünyesindeki kavitede ortalama 4.000 demir molekülü bulundurabilmektedir. Kavite, demir geçişini sağlayan miçel çözelti ile dolu 6 adet kanal ile dış ortamla bağlantılıdır. Bu sayede ferritin hücre içerisinde bir tampon gibi davranabilir. Duodenum ve proksimal jejunumdan organizmanın ihtiyacına göre aktif ve pasif olarak +2 değerli emilen demir, transferine bağlanarak portal dolaşıma katılır ve sitozele taşınır. Sitozoldeki ihtiyaç fazlası demir okside olarak (+3) ferritin bünyesindeki bu kanallardan içeri girer ve depolanır⁶⁰. Hücre içerisinde demire ihtiyaç olduğu zaman depolanan bu demir yine transferin aracılığıyla kemik iliğine ulaştırılarak eritrosit prekürsörleri üzerinde bulunan transferin reseptörlerine bağlanır. Sitozole geçen +3 demir transferinden ayrılarak + 2'ye indirgenir ve hemoglobinin sentezindeki rolünü üstlenir⁶¹. Işık mikroskopunda görünmeyen, prusya mavisi ile boyanmayan, 440.000 dalton molekül ağırlığındaki 24 subüniteden oluşan ferritin H (ağır) ve L (hafif) olmak üzere iki formu vardır. H ferritin kalp ve eritrositlerde, L ferritin ise karaciğer, dalak ve plasentada daha yüksek oranda bulunur. Serumda az miktarda bulunan ferritinin tamamı L ferritin subünitesinden oluşmaktadır⁶⁰.

Metabolik turnover, mononükleer fagosit sistemi olarak adlandırılan retikuloendotelyal makrofajların rolü çok önemlidir. Başlıca dalakta bulunan makrofajlar yaşlı eritrositlerin fagositozundan sonra hemoglobini parçalar ve ortaya çıkan hem, hem oksijenaz ile katabolize edilir. Makrofajların eritrositleri ya da aşırı miktarda hemoglobini parçalama kapasitesi aşıldığında hemoglobin ya da hem dolaşıma salınır; sırasıyla haptoglobulin, hemopeksin ya da albumine bağlanır. Makrofaj içinde, "serbest demir" ferritin molekülüne alınır ya da dolaşıma salınır ve plazmada transferrine bağlanır. Ferritin ayrıca dolaşıma salınabilir ve karaciğerde kupffer hücrelerinden salınan ferritin hepatositler tarafından alınır. iNOS'a bağlı olarak aktive makrofajlar tarafından fazla

miktarda nitrik oksid salınır. Nitrik oksid sentaz ekspresyonu, hücre içindeki “serbest demir” tarafından kontrol edilir. Hücre içi serbest demirin artması iNOS transkripsiyonunu azaltırken, azalması tam tersi etki yapar. Desferoksamin makrofajlar tarafından nitrik oksid salınımını artırır⁶².

Demirin depolanmasında karaciğerin rolü esastır. Karaciğer besinlerin ilk geçiş etkisine uğradığı yerdir ve plazma transferrininin bağlama kapasitesini aşan dolaşan demirin bir kısmını kolayca alır. Hepatositlerin hemoglobin, haptoglobulin ve hem için transferrin ve ferritin reseptörleri vardır ve tüm bu moleküllerden demir alabilir, özellikle kuppfer hücrelerinden gelen ferritinden demir alır. Hepatositler demir yüklenmesi halinde, hemosiderinde bulunan ferritini lizozomlar vasıtasıyla parçalar. Karaciğerin depo havuzunun turnoverı çok yavaştır.

Sonuç olarak, demir emiliminin ve depolanmasının iyi regülasyonu ile masif kan kaybı durumunda hematopoez sürdürülürken demir yüklenmesi önlenir. Fakat hem erkeklerde hem de postmenapozal kadınlarda demir depoları yaşla orantılı olarak artar ve oksidatif stresle ilişkili durumlar ateroskleroz, kronik inflamatuvar hastalıklar ve kanser için ek risk oluşturur.

Vücut Demir Yükünün Saptanması

Klinikte vücut demir depolarını değerlendirmede serum demiri, demir bağlama kapasitesi değerleri, demir deposu üzerinde indirekt bilgi verirken, ferritin vücutta genel demir statüsü hakkında güvenilir bilgi verir. Serum ferritini epidemiyolojik çalışmalarda demir düzeyi için yaygın olarak kullanılan bir belirteçtir ve vücut demir depolarında yaş ve cinsiyete dayanarak farkı tam olarak yansıtır⁶³. Bununla beraber serum ferritin vücut demir depolarının bir belirteci olarak spesifitesi konusundaki bazı yorumlara da gözetmek gerekir. Ferritin bir akut faz proteindir. Akut ve kronik hastalıklarda düzeyleri artar. Pek çok kronik inflamatuvar hastalıklarda (inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, spondilartropatiler, bağ doku hastalıkları vs.) düzeyi yükselir^{64,65}. Bu nedenle ferritin düzeyiyle beraber serum transferrin saturasyonu yüzdesinin beraber değerlendirilmesi daha fazla yarar sağlayabilir. Demir yüklenmesi durumlarında hiperferritinemiye genellikle transferrin saturasyonu yüzdesinde artma eşlik eder. Buna karşılık, inflamatuvar durumu olan bireylerde hiperferritinemi sıklıkla transferrin saturasyonu yüzdesinde azalma ile birlikte.

Vücut demir depolarının tayininde altın standart boyanabilir doku demirinin (karaciğer veya kemik iliğinde) gösterilmesidir⁶³.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda T2DM'li hastalarda ferritin düzeyinin, sağlıklı bireylere göre artmış olduğu gösterilmiştir⁶⁶.

Demir Toksik Etkisi ve Sonuçları

Vücutta aşırı demir varlığında; retiküloendotelial sistem hücreleri, makrofajlar, mikroglia hücreleri, endotel hücreleri ve miyositlerde demir birikimi olur^{53,55}. Demir hepatosit ve miyosit hücrelerinde oldukça toksiktir. Membran poliansature yağ asitlerinin içeriğini azaltır. Mitokondride tiol bağımlı enzim aktivitelerinde kayıp olur. Süksinat dehidrogenaz ve NADH-sitokrom c oksidoredüktaz enzimleri inaktive olur. ATP miktarı azalır. Lizozomal frajilite artar. Lizozomal sindirim enzimleri hasarlanır. DNA hasarı sonucu hücre yaşlanması oluşur⁶⁷. Aşırı demir yüklenmesi artmış deri pigmentasyonu, karaciğer hastalığı, kalp yetmezliği, diyabetes mellitus, gonadal yetersizlik ve diğer endokrin bozukluklar, artropati, nadir nörolojik ve psikolojik bozukluklara neden olur⁵³.

Tablo 2. Spesifik dokularda demir birikimi ve ilişkili hastalıklar

Doku	Hastalık
Alveolar makofajlar	Pulmoner neoplazi ve infeksiyonlar
Anterior hipofiz	Gonadal disfaonksiyon ve büyüme geriliği
Aort, karotis ve koroner arterler	Ateroskleroz
Kolorektal mukoza	Adenom, karsinom
Kalp	Aritmiler, kardiyomyopati
İntestinal sistem	Botulizm, salmonelloz
Eklemler	Artropati
Karaciğer	Viral hepatit, siroz, karsinom
Makrofajlar	İntrasellüler infeksiyonlar
Pankreas	Asiner ve beta hücre nekrozu, karsinom
Plazma ve lenfa	Ekstraselüler infeksiyonlar
İskelet sistemi	Osteoporoz
Deri	Melanom
Yumuşak doku	Sarkom
Substantia nigra	Parkinson hastalığı

Demir ve Serbest Radikal Oluşumu Arasındaki İlişki

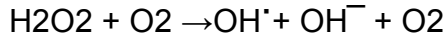
Fizyolojik şartlarda demir ve bakır gibi geçiş metalleri, çeşitli oksidasyon basamaklarında görev alırlar. Geçiş metalleri serbest radikal tepkimelerini hızlandırarak katalizör görevi üstlenirler. Bu tip maddelere oksidan stresör ismi verilmektedir^{68,69}. Demir, kolayca elektron alıp verebilme yeteneği sayesinde Fe+3 (ferrik) ve Fe+2 (ferröz) formu arasında değişim gösterir. Bu kapasitesi onu sitokrom, oksijen bağlayıcı moleküller (örneğin hemoglobin ve miyoglobin) ve bazı enzimlerin önemli bir komponenti yapar. Demir sülfür bileşikleri ve demir protoporfirin (örneğin hem) bu enzimlerin kofaktörleridir. Metal iyonlarının serbest radikal tepkimelerinde, lipid peroksidasyonu üzerine etkileri vardır. Oksijenin kendisi, süperoksit anyonu (O_2^-), Hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil

iyonu (OH^-) ve geçiş metallere iyonları serbest oksijen radikalleri biyokimyasında önemli rol oynayan maddelerdir⁷⁰.

Demir ayrıca süperoksit ve hidrojen peroksidin hücrel membranlar, proteinler ve DNA'ya saldıran serbest radikallere dönüşümünü katalizleyerek dokulara hasar verir. Proteinler bunu önlemek için demiri sekestre eder. Demir iyonları plazma transferrinine bağlı olarak dolaşır ve hücrelerde ferritin formunda depolanır. Normal koşullarda demirin yalnızca eser miktarları bu fizyolojik haller dışında bulunur. Sağlıklı koşullarda asla önemli miktarda serbest demir bulunmaz (ya da düşük moleküler ağırlıklı bileşiklerle şelate edilir). Salınan demir hücrelerde hemen sitrat ya da adozin difosfat gibi bileşiklerle şelate edilir ve bu "serbest" ya da "labil" demir, hidroksil radikallerinin oluşumunu katalizleyen Haber-Weiss kimyasında yerini alır⁶².

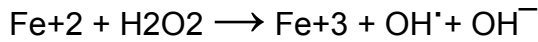
Canlı organizmalarda H_2O_2 ve O_2^- 'nin toksik etkileri, OH^- ve reaktif radikal metal komplekslerine dönüşmeleri ile oluşur⁷⁰. H_2O_2 , O_2^- ile Haber-Weiss tepkimesi adı verilen tepkimeye girerek hücre için son derece toksik olan OH^- 'lere parçalanır⁷¹.

Haber-Weiss tepkimesi

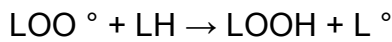
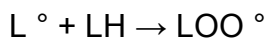
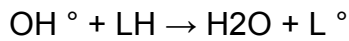


Bu tepkime katalizör varlığında veya katalizör olmadan da oluşabilmektedir. Katalizör olmadan oluşan tepkime oldukça yavaş ilerler⁶⁸.

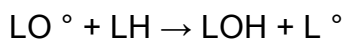
Tepkime eğer demir elementi ile katalizlenirse (Fenton tepkimesi) oldukça hızlı meydana gelir⁶⁸. Fenton tepkimesi:



OH^\cdot , lipid peroksidasyonunu başlatmak üzere poliansatüre yağ asitlerinden hidrojen atomu çıkarabilir.



Lipid hidroperoksidaz bir kez birikince serbest demir direkt ek lipid peroksidasyonunu başlatabilir.



Lipidhidroperoksitlerin birikmesi membran yapısını ve fonksiyonlarını bozar. OH radikali en fazla reaktif olan radikaldir, yarılanma süresi yalnızca 10^{-9} sn'dir ve lipidler, proteinler, DNA, şekerler ve tüm organik moleküllere zarar verebilir.

Bu, "serbest" ya da "labil" ya da "şelate edilebilir" demirin tehditini açıklar. Oksidatif stres yaratarak birçok patolojik olayda yer alır (ateroskleroz, diyabet, yaşlanma gibi). Sağlıklı durumda hücrede yalnızca eser miktarları bulunabilir ve calceine kullanan fluorometrik yöntemlerle ölçülür. Düzeyi 0,2–1.25 μmol arasında tahmin edilir. Bu düzey değişebilir, demir yüklenmesi sırasında artar ve şelasyondan sonra azalır. Ek olarak, oksidatif stresde O_2^- ve H_2O_2 'nin fazla üretilmesi enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklar, iskemi ve reperfüzyonu içeren hastalıklar gibi birçok patolojik durumda ortaya çıkar ve serbest demirin salınımı artar. O_2^- 'nin ferritinden demiri serbest bıraktığı gösterilmiştir⁶².

Sonuç olarak, serbest demir oksidatif stresde, özellikle demir depolarının fazla yüklenmesi ya da inflamatuvar reaksiyonlar sırasında süperoksitlerin fazla üretilmesi gibi durumlarda önemli bir rol oynar.

Demir ve Glukoz Metabolizması

Demir ile T2DM arasındaki ilişki 2 yönlüdür: Demir glukoz metabolizmasını etkilerken, glukoz metabolizması da bazı metabolik demir yollarını etkilemektedir. Oksidatif stres ve inflamatuvar sitokinler bu ilişkilerin başlangıç etkilerini artırır ve güçlendirir. Son yıllarda artmış demir depolarının T2DM gelişiminin göstergesi olduğu yönünde kanıtlar ortaya çıkmıştır. Demire bağlı hasar ayrıca diyabet komplikasyonlarını da etkilemektedir. Demirin azaltılmasının T2DM'de koroner arter yanıtlarını, endotel disfonksiyonunu, insülin sekresyonunu, etkisini ve metabolik kontrolü düzelttiği gösterilmiştir⁷².

İnsülin, demir metabolizmasını etkiler: İnsülin; pekçok besinin hücrenel alınımını uyaran anabolik bir hormondur. İnsülinin, yağ hücrelerinde bulunan transferrin reseptörlerini intrasellüler membran alanından hücre yüzeyine çıkararak, bu hücrelerin demir alımında hızlı ve belirgin stimülasyona yol açtığı gösterilmiştir⁷³. Ayrıca transferin reseptörlerinin, yağ hücrelerinin mikrozomal membranlarında bulunan insüline yanıtı glukoz taşıyıcıları ve IGF-2 reseptörleriyle aynı yerde yerleştiği tespit edilmiştir⁷⁴. Kültüre edilmiş gliom hücrelerinde insülinin artmış ferritin sentezine yol açtığı görülmüştür⁷⁵. Bu gözlemler, insülinin demir alımının regülasyonu ile glukoz transportu üzerindeki

etkilerinin paralel olduğunu düşündürmektedir. Hiperinsülinemiye yol açan herhangi bir faktör (obezite, yaşlanma, bazı kronik inflamatuvar hastalıklar), demir emiliminin uyarılması ve depolanması demirin artması yoluyla uzun dönemde ID'ni artırıyor olabilir.

Demir, glukoz metabolizmasını etkiler: Demir, insülinin karaciğerde glukoz yapımını inhibe edici etkisini azaltır. İnsülinin karaciğerden atılımı ve metabolizması, artmış demir depoları ile azalır ve bu da periferik hiperinsülinemiye yol açar⁷⁶. Aslında demir yüklenmesinin ilk ve en sık gözlenen anormal etkisi karaciğerde ID'dir.

Oksidatif stres hem glukoz, hem demir metabolizmasını etkiler: Oksidatif stres, insülinin etkisini azaltarak ID'ne yol açmakta ve ferritin sentezini arttırmaktadır⁷⁷. Demir oksidatif stresle yakın ilişkili bir elementtir. Demir, Fenton reaksiyonu yoluyla oldukça toksik serbest radikallerin oluşumunda yer alır. Örneğin lipid peroksidasyonuna yol açan hidroksil ve süperoksid anyonu oluşturması gibi. Demirin prooksidan olarak etki gösterebilmesi için serbest formunda bulunması gerekir. Demir ferritinden Fe+3'ü Fe+2'ye çeviren indirgeyici ajanlar yoluyla ayrılabilir. Transferinin glikasyonu ferröz demire bağlanmasını azaltır ve serbest demir havuzunu arttırarak ferritin sentezine yol açar. Glikolize holotransferrinin de serbest oksijen radikalleri oluşumunda kolaylaştırıcı etkisi olduğu bilinir (örneğin hidroksil radikali oluşumunda), bu şekilde demirin oksidatif etkilerini arttırmaktadır⁷⁸.

Kullanılmayan ve oldukça toksik olan demir fraksiyonu nötralize edilmek için ferritin olarak depolanır. Apoferritin, ferritin molekülünün protein fraksiyonudur ve okside demir moleküllerini (Fe+3) tutan merkezi bir oluk olarak katlanır, demir depolanması için yüksek kapasiteye sahiptir. Apoferritin sentezi serbest demirin varlığıyla hem transkripsiyonel hem de posttranskripsiyonel seviyelerde indüklenir. Fe+2'nin artması demir regülatuar element bağlayıcı proteinin ferritin m-RNA'nın 5' bölgesinde bulunan bağlayıcı alana affinitesini azaltır ve böylece ferritin translasyonunu arttırır.

Apoferritin molekülünün ağır zinciri peroksidaz aktivite gösterir ve Fe+2'nin Fe+3'e oksidasyonunu katalize eder. Böylece oksidatif hasarın yayılması ve artmasına yol açan demirin yol açtığı tekrarlı redox reaksiyonlarını önler. Bu aktivite aerobik durumlarda oluşur ve intrasellüler demirin depolanmasını sağlar. Antioksidanların miktarı az olduğunda indirgeyici

potansiyel ve anaerobik durum gittikçe artar ve ferritinden demirin hızlı salınımına yol açar. Ek olarak apoferritin ağır zincirinin peroksidaz aktivitesi de bu yolla down regüle edilir ve demirin ferritine katılımı azalır. Oksidatif reaksiyonların genel sonucu; ferritin molekülü ve hem grubu gibi diğer moleküllerin yıkımından serbest demirin elde edilebilirliğini arttırmaktır. Bu olaylar serbest radikallerin oluşumunu artırır ve hücrel doku hasarına yol açar. β hücrelerinde artmış ferritinin temel nedeni ferritinin antioksidan özellikler göstermesi ve β hücrelerinin oksijen radikallerine özellikle hassas olmasıdır. Bu yüksek miktardaki ferritin demirin neden tercihen β hücresinde kümüle olduğunu açıklar⁷⁹.

Hiperferritinemi T2DM'li hastaların %6,6'sında bulunur⁸⁰. Ferritin serum konsantrasyonları genellikle kötü kontrollü T2DM'li hastalarda artmıştır ve ferritin glukozdan bağımsız olarak HbA1C'nin prediktörüdür⁸¹ ve muhtemelen oksidatif stresi yansıtır. Glisemik kontrolün kısa süreli düzelmesiyle, serum ferritin konsantrasyonlarında değişik düzeylerde azalma gözlenir.

Sitokinler demir ve glikoz metabolizmasını etkiler: Sitokinler hücre yüzeyinde bulunan transferrin reseptörlerini artırarak demirin dokuda depolanmasına ve insülin direncine yol açar⁸².

Demir ve Tip 2 Diabetes Mellitus

Demirin T2DM gelişiminde rol oynadığı hipotezini destekleyen bilimsel kanıtlar 5 grupta toplanabilir. İlki; T2DM'nin demir yükünün arttığı hastalıklarda sık görülmesidir. Demir fazlalığının T2DM gelişiminde rol oynadığını gösteren önemli kanıtlar hemokromatozis ve beta talasemili hastalar üzerinde yapılan araştırmalardan sağlanmıştır. Transfüzyon tedavisinin sağkalımı olumlu etkilediği gösterilmiştir, ancak çoklu transfüzyonlar hastaların çoğunda kronik demir yüklenmesi ve buna bağlı olarak erken yaşta endokrin komplikasyonların gelişimine yol açmaktadır. Transfüzyona bağımlı talasemik hastaların %50'sinde BGT görülürken, değişik çalışmalarda T2DM görülme sıklığı %2,3–24 arasında değişmektedir. Gamberini ve arkadaşları 273 talasemili hastayı 30 senelik takip etmiş ve hastaların %14,2'sinde T2DM geliştiğini bildirmişlerdir⁸³.

Hereditör hemokromatozis en sık görülen hereditör metabolik bozukluktur ve 6. kromozomun kısa kolundaki bazı mutasyonlar sonucu demirin aşırı artmış intestinal emilimi ile karakterizedir. Tanı yüksek transferrin saturasyonu ve ferritin düzeyiyle beraber karaciğerde artmış demir yükünün gösterilmesi ile

konur. Fazla demir; karaciğer, kalp, pankreas, hipofiz ve paratiroid parankim hücrelerinde birikerek bu organlarda hasara ve fonksiyon bozukluğuna yol açar. Herediter hemokromatozisli hastaların %65'inden fazlasında diyabet gelişmektedir⁸⁴. Ayrıca T2DM'li bireyler arasında hemokromatozis prevalansının yüksek olduğu görülmüştür. Bir araştırmada⁸⁵ toplumda diyabetli bireylerde hemokromatozis riskinin %2,4, diğer bir çalışmada⁸⁶ ise %1,3 daha fazla olduğu saptanmıştır. Herediter hemokromatozisten sorumlu HFE genindeki en sık görülen mutasyonlar C282Y ve H63D'dir. HFE geniyle ilişkili mutasyonların T2DM'lilerin %20'sinden fazlasında görüldüğü ve C282Y mutasyonunun T2DM için potansiyel bir genetik beliteç olabileceğini bildirilmiştir⁸⁷. Buna karşın en az 4 ek çalışmada T2DM'li bireyler ve kontrol grubu arasında C282Y mutasyonu açısından anlamlı fark saptanmamıştır⁸⁸⁻⁹¹. Fransa'da 266 T2DM'li üzerinde yapılan bir çalışmada C282Y ve H63D mutasyonlarının sıklığı sırasıyla %9,8 ve %26 olarak tespit edilmiştir⁹².

DM idiopatik hemokromatozis ve beta talasemi major nedeniyle çoklu transfüzyonlarla tedavi edilen bireylerde ciddi demir birikiminin en sık görülme şeklidir. Talasemide diyabet gelişimi mekanizması pankreas β hücrelerinin erken ve progresif kaybıyla beraber sürekli ID olarak açıklanmaktadır. Fazla demir yükü ile ters orantılı olarak insülin sensitivitesinin talasemili bireylerde %40 civarında azaldığı bildirilmiştir⁹³. Talasemik hastalarda proinsülin düzeylerinin orantısız olarak yükseldiği ve bu yüksekliğin karaciğer demiri ve ferritinle ölçülen vücut demir yüküyle korele olduğu görülmüştür⁹⁴. Bu uygunsuz hiperinsülineminin demir birikimine bağlı erken beta hüce disfonksiyonu, demir birikimine bağlı karaciğer hastalığı sonucu gelişen insülin duyarlılığında azalma ve gelişen ID gibi mekanizmalarla geliştiği düşünülmektedir. ID'nin muhtemel nedenleri ise karaciğerde demir birikimi sonucu insülinin glukoneogenezi baskılama yeteneğinin ve hepatik insülin duyarlılığının azalması ve kaslarda demir hasarına bağlı olarak insülin uptake'inin azalması olarak düşünülmektedir⁹⁵.

İkinci olarak sık kan vermenin demir depolarını azaltarak diyabet gelişiminde koruyucu bir faktör olarak rol oynadığı gösterilmiştir. Bu bulgu batı ülkelerindeki genel popülasyonda artmış demir depolarının prevalansının yüksek olması ve artmış demir depolarının artmış T2DM insidansını gösterdiği

gözlemini önemli kılmaktadır. Deneysel modellerde, ratlarda seri kan alımları sonrası DM insidansının %78'den %22'ye düştüğü görülmüştür⁹⁶.

Üçüncüsü; yapılan randomize bir çalışmada demir depolarının T2DM'de insülinin etkisini etkilediği gösterilmiştir⁹⁷. Bu yayında serum ferritin düzeyi yüksek ve herediter hemokromatozis açısından C282Y mutasyonu negatif 28 T2DM'li hasta kan verenler (2 haftalık aralarla 3 kez 500 ml) ve gözlenenler olarak 2 gruba randomize edilmiştir. İnsülin sekresyonu ve sensitivitesi gelişte, 4 ve 12. aylarda bakılmıştır ve sonuçta kan veren grupta insülin sensitivitesinde gözlem grubuna göre anlamlı artış saptanmıştır. Ayrıca 4. ayda HbA1c düzeyinde kan veren grupta anlamlı düşme saptanmıştır.

Dördüncüsü; hiperferritinemi ve normal transferrin saturasyonu ile beraber olan ilginç bir hepatik demir aşırı yükü sendromu tanımlanmış ve herediter hemokromatozisin sık kullanılan bir markeri olan HLA-A3 antijeniyle ilişkisi saptanmamıştır⁹⁸. Bu durum ID ile ilişkili hepatik demir aşırı yükü olarak bilinir ve demir metabolizmasında anormallikler (hiperferritinemiyle beraber normal transferrin saturasyonu), steatohepatit ve ID sendromu (obesite, hiperlipidemi, BGT ve hipertansiyon) ile birlikte dir. Bu hastalarda karaciğer fibrozisi orta derecede demir yüküne rağmen vakaların %60'ında görülür. Oysa karaciğer fibrozisi hemokromatozisli hastaların sadece %33'ünü etkiler. ID ile ilişkili hepatik demir aşırı yüklü hastalar belirgin doku hasarına yatkın olduklarından ve bu durum kolay ve pahalı olmayan tedavilerle (flebotomi gibi) önlenebileceğinden bu hastalığın tanısını koymak için daha fazla dikkat gösterilmesi önerilmektedir.

Beşincisi; demirle diyabet ilişkisinin araştırıldığı bir diğer hasta grubu hepatit C'li bireylerdir. Giderek artan kanıtlar kronik hepatit C'nin patofizyolojisinde serbest demirin rol oynadığını göstermektedir. Hepatik demir içeriği hastalığın progresyonu ve tedaviye yanıt ile ilişkilidir. HCV(+) hastalarda desferoksaminle demir şelasyonunun interferon tedavisine yardımcı olup olamayacağı incelenmiş, sonuçta interferon tedavisine yanıtı arttırmadığı, ancak karaciğer histopatolojisinde gözlenen hasarın anlamlı olarak azaldığı görülmüştür⁹⁹. HCV(+) bireylerde diyabet sıklığı sağlıklı insanlardan anlamlı olarak fazladır¹⁰⁰. Hepatit C'li bireylerde ID ve ferritin düzeyleri sağlıklı bireylere göre yüksektir. Diyabetik hepatit C'lilerde ferritin düzeyi nondiyabetik hepatit C'lilere göre daha yüksektir. HCV'ye bağlı nondiyabetik sirotik hastalarda

hiperinsülinemi sıklığı diğer etyolojilere bağlı sirotik hastalardan daha yüksek bulunmuştur¹⁰¹. HCV(+)'lerde hiperinsülinemi ve ID, hepatik demir yükünün fazlalığına bağlanmıştır.

Anlamalı demir fazlalığı olmadığı zaman bile demir glukoz metabolizmasını etkilemektedir. Son zamanlarda yapılan kesitsel çalışmalarda serum ferritin konsantrasyonu olarak yansıtılan vücut demir depolarının hipertansiyon, dislipidemi, plazma insülin düzeyi, açlık kan şekeri, ID, MS, santral dağılımlı vücut yağ kitlesi (santral adipozite) ve kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olduğu görülmüştür¹⁰². Yüksek ferritin düzeylerine sahip gebelerin gestasyonel diyabet geliştirme riski daha yüksektir¹⁰³.

Artmış demir depolarının T2DM ile ilişkisini açıklayan az sayıda veri vardır. Artmış demir lipid oksidasyonuna yol açarak, oksidatif stresi arttırarak, periferik dokularda insülinin kullanılabilirliğini azaltarak karaciğerde ID'ne yol açıyor olabilir⁷. Ayrıca demir fazlalığının pankreas beta hücrelerinden insülin sentez ve sekresyonunu bozduğu düşünülmektedir.

Kötü kontrollü diyabetli bireylerde serum ferritin düzeyleri, iyi kontrollü diyabetiklere göre daha yüksek bulunmuştur¹⁰⁴. İlginç olarak, T2DM'li bireylerde desferoksamin ve flebotomi ile demir depolarının azaltılması metabolik kontrolü belirgin olarak iyileştirmektedir. Ayrıca kan donörlerinde diyabet insidansı kan vermeyen bireylere göre daha düşük bulunmuştur¹⁰⁵. Tüm bu gözlemler vücut demir depolarıyla T2DM arasında bir ilişki bulunduğunu göstermektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasına; 2009 yılı Temmuz ile Aralık ayı arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji polikliniğine başvurmuş ve açlık kan şekeri 100–126mg/dl arasında olan prediyabetik 100 kişi hasta grubu olarak alınmıştır. Herhangi bir hastalık tanısı olmayan 100 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak alındı. Tez çalışmamız; Mersin Üniversitesi etik kurul başkanlığından etik kurul onayı aldı. BAP-TF DTB (VK) 2009–7 TU kodlu proje olarak Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklendi.

Tablo 3. Çalışma dışı bırakma kriterleri:

—Yeni tanı DM
—Hepatik, nörolojik, endokrin ve diğer ek major sistemik hastalığı (malignite, böbrek yetersizliği v.s.)
—Akut/kronik inflamatuvar veya infeksiyöz hastalık
—Glukoz metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımı (steroid, tiroid hormonu, immunsupresif)
—Anemi (Erkeklerde hemoglobin < 13 g/dl, kadınlarda 12 < g/dl)
—Demir metabolizmasıyla ilgili hastalık (demir eksikliği anemisi, hemakromatozis)
—Son 1 yıl içinde demir, vitamin tedavisi veya transfüzyon öyküsü
—Alkol kullanımı öyküsü

Çalışmaya alınan tüm olgularda tam bir öykü ve fizik inceleme yapıldı. Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, ek hastalık, ilaç kullanımı açısından sorgulandılar ve bulguları kaydedildi.

Bireyler hafif giysilerle, açken tartıldı. Boyu ve ağırlığı baskülde ölçüldü. Boy ve kiloları tespit edilerek vücut kitle indeksi; boyun metre cinsinde karesine oranlanması ile (ağırlık/boy², kg/m²) elde edildi. VKİ≥30 kg/m² olanlar obez kabul edildi.

Abdominal obezite açısından en alt kosta ile processus spina iliaca anterior superior arasındaki en küçük bel çevresi; göbek üzerinden yere paralel transvers mezru veya çelik metre ile ölçülerek kaydedildi. Kadınların bel

çevresinin >88cm, erkeklerin bel çevresinin >102cm olması abdominal obezite olarak tanımlanmıştır.

Hastalar 15 dakika dinlendikten sonra, oturur pozisyonda, sağ koldan en az 3 dakika arayla, Erka marka tansiyon ölçüm cihazıyla 2 ölçüm yapılarak sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basınçlarının (DKB) ortalaması alınmıştır.

Çalışmaya alınan tüm olgulardan bir gece açlığı takiben (8 saat) sabah istirahat halinde biyokimyasal tetkikler ve tam kan sayımları için venöz kan örnekleri alındı. Çalışmaya dâhil edilen tüm olgularda, tam kan sayımı, açlık kan şekeri, serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyi, [Roche-Hitachi E-170 cihazında electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) yöntemi ile tespit edildi. (Referans aralıkları erkeklerde 30-400 ng/ml, kadınlarda 13-150 ng/ml) total kolesterol, TRG, HDL, hsCRP ve 75 gr glukoz yükleme sonrası 2. saat kan glukozu ölçümleri değerleri kaydedildi.

MS tanısı için National Cholesterol Education Program Adult treatment Panel III (NCEP ATP III) MS tanı kriterleri temel alınmıştır. Açlık kan şekeri 100-126mg/dl arasında olan hasta grubunda, 75 gr glukoz+ 300 ml su karışımını içeren solusyon ile OGTT sonrası 2. saatte bakılan kan glukozu 140-199 mg/dl olanlar; BAG+BGT olan prediyabetik hasta olarak tanımlandı.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 11,5 paket programı kullanıldı. Yapılan karşılaştırmalarda sürekli (sayısal ölçüm) değişken özelliği taşıyan biyokimyasal ölçümler için ortalama ve standart sapma değerleri verildi. Standart sapmanın ortalamaya göre yüksek olduğu ölçümler içinse medyan ve kartil değerleri verildi. Kodlanarak oluşturulan kategorik yapıdaki veriler için frekans ve oranlar verildi. Gruplar ortalama ve standart sapmalarına göre karşılaştırıldığında bu karşılaştırmalara yönelik olarak Error-Bar grafikleri verildi. Gruplar medyan ve kartil değerlerine göre karşılaştırıldığında bu karşılaştırmalara yönelik olarak Box-Plot grafikleri verildi. Gruplar arasında biyokimyasal değerler açısından yapılan karşılaştırmalarda, öncelikle verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. İki grup karşılaştırmalarında, normal dağılıma uyan sürekli veriler için anlamlılık testi olarak Student t testi kullanıldı. İki grup karşılaştırmalarında, normal dağılıma uymayan sürekli tipteki veriler için anlamlılık testi olarak Mann Whitney U testi kullanıldı. Grup sayısının ikiden fazla olduğu karşılaştırmalarda,

normal dağılıma uyan sürekli veriler için anlamlılık testi olarak One-Way ANOVA testi kullanıldı. ANOVA testinde en az iki grup arasında fark tespit edildiğinde bu iki grubun hangileri olduğunu belirlemek içinse Tukey HSD testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırmalarında ise Pearson Ki-Kare bağımsızlık testi kullanılarak, değişkenler arasında herhangi bir ilişki durumunun olup olmadığı değerlendirildi. $p < 0.05$ değerisi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamız 2009 yılı Temmuz ve Aralık ayları arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Endokrinoloji polikliniğine başvurmuş 100 prediyabetik hasta ile (BAG veya BAG+BGT olan), 100 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu olmak üzere 200 kişiyi kapsamaktadır.

Hasta ve kontrol grubunun klinik karakteristik özellikleri tabloda verilmiştir.

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun özellikleri

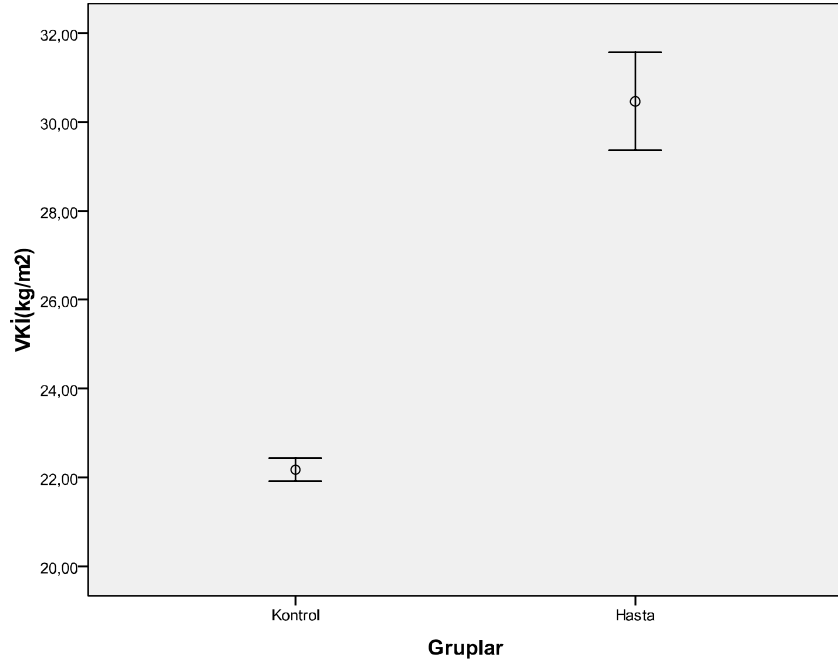
	Hasta grubu (n=100)	Kontrol grubu (n=100)	p
Yaş(yıl)	59,8±9	58,7±8,7	N.S.
Cinsiyet(K/E)	74(%74)/26(%26)	72(%72)/28(%28)	N.S.
AKŞ(mg/dl)	109,2±6,84	84,8±6,18	<0.001
VKİ(kg/m²)	30,4±5,57	22,1±1,28	<0.001
Bel Çevresi(cm)	96,1±10,83	77,5±8,41	<0.001
Demir(µg/dl)	91,6±22,93	78,4±22,35	<0.001
Serum demir bağlama kapasitesi(µg/dl)	338,7±45,57	309±37,23	<0.001
SKB(mmHg)	132,4±15,83	120,5±7,31	<0.001
DKB(mmHg)	81,2±9,86	74,9±5,91	<0.001
WBC (x10³/µL)	6634±1437	7022±1581	N.S.
Hemoglobin(g/dl)	13,5±0,87	13,1±0,73	0.001
HsCRP(mg/L)	1,8±1,13	1,6±1,12	N.S.
Total kolesterol(mg/dl)	194,6±39	173,2±21,31	<0.001
TRG(mg/dl)	139,5	100	<0.001
HDL kolesterol(mg/dl)	46,5±12,8	47,2±8,28	N.S.
Ferritin(ng/ml)	61	28	<0.001

(N.S. : Non significant)

Hasta ve kontrol gruplarında bulunan olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

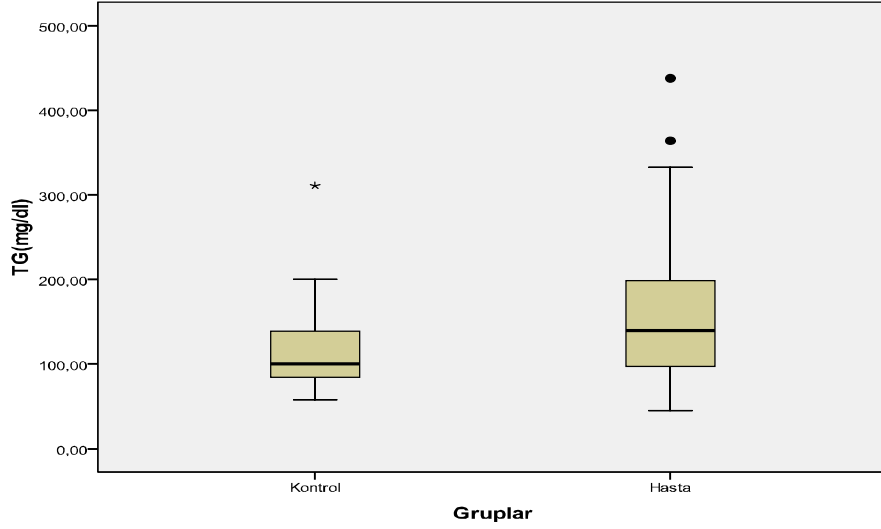
Gruplara göre cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0.75$).

Hasta ve kontrol grubunun açlık kan şekerleri düzeyleri arasında beklenildiği üzere istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.001$).



Grafik 1: Gruplara göre VKİ düzeyleri

Prediyabetik hastaların ortalama VKİ $30,4\pm 5,57$ kg/m^2 oranı, kontrol grubuna göre ortalama VKİ $22,1\pm 1,28$ kg/m^2 oranından yüksektir. Bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$).



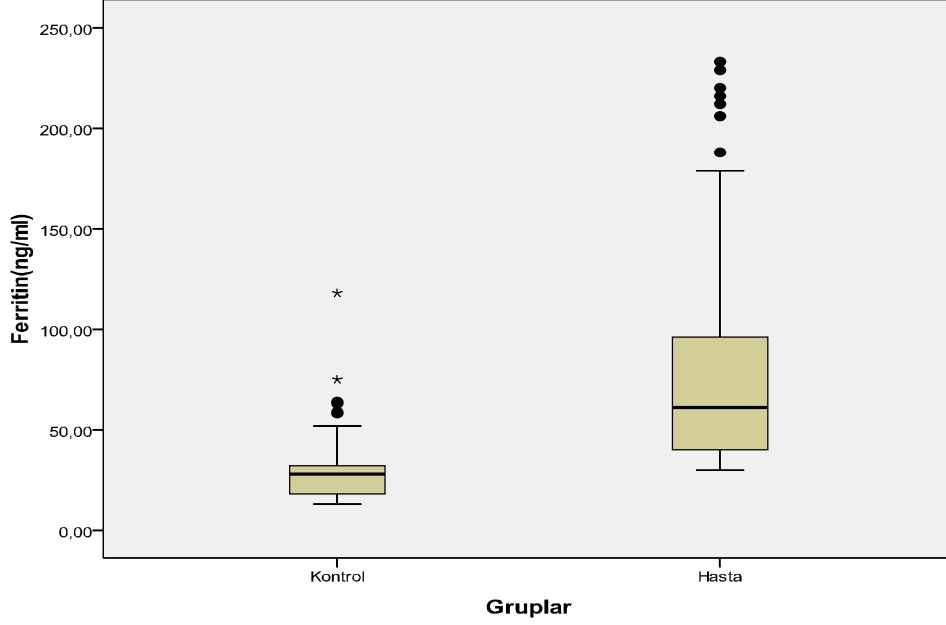
Grafik 2: Gruplara göre TRG düzeyleri (*: Aşan değerler •: Sapan değerler)

Lipid profillerine bakıldığında; hasta grubunda total kolesterol ($194,6 \pm 39$ mg/dl) ve TRG (139,5 mg/dl) düzeylerinin her ikisi de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (her ikisi için de $p < 0.001$). HDL kolesterol düzeyleri açısından 2 grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p = 0.381$).

Hasta grubunun ortalama SKB ($132,4 \pm 15,83$ mmHg) ve DKB ($81,2 \pm 9,86$ mmHg) değerleri ile kontrol grubunun değerleri arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (her ikisi için de $p < 0.001$).

Hasta ve kontrol grubunun WBC ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p = 0,135$).

Hasta ve kontrol grubunun hsCRP ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p = 0,145$).



Grafik 3: Gruplara göre ferritin düzeyleri (*: Aşan değerler •: Sapan değerler)

Hasta ve kontrol grubundaki bireyler ferritin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, hasta grubunun median ferritin düzeyi (61 ng/ml), kontrol grubunun median ferritin düzeyinden (28 ng/ml) yüksek bulundu. Bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$).

Hasta grubunun median ferritin düzeyiyle diğer parametreler arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. Buna göre:

Kadın hastaların median ferritin düzeyiyle (61 ng/ml), erkek hastaların median ferritin düzeyi (59 ng/ml) arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ($p = 0,527$).

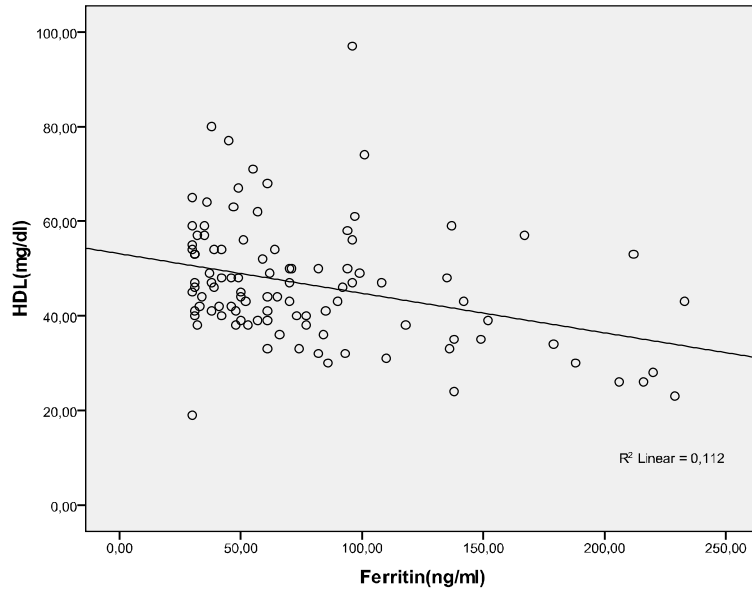
Hasta grubunda median ferritin düzeyi ile VKİ ($r = -0,076$, $p = 0,452$), bel çevresi ($r = 0,009$, $p = 0,932$), WBC ($r = -0,032$, $p = 0,751$), hsCRP ($r = 0,070$, $p = 0,490$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 5).

Hasta grubunda median ferritin düzeyiyle TRG arasında anlamlı ve pozitif korelasyon ($r = 0,217$, $p = 0,03$), HDL düzeyi arasında anlamlı ve negatif korelasyon ($r = -0,326$, $p = 0,001$) saptandı.

Tablo 5. Hasta grubunda ferritinin diğ er parametrelerle korelasyonu

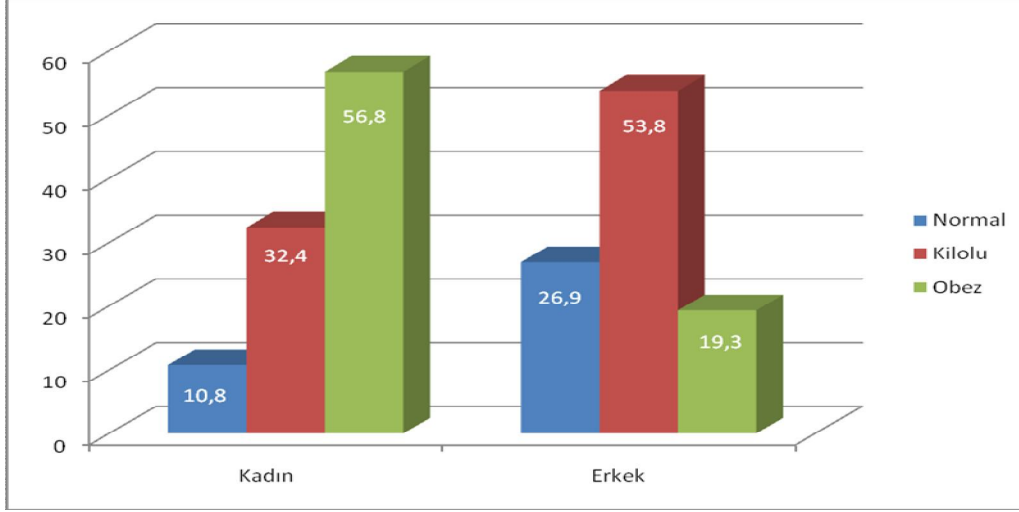
	Ferritin	
	r	p
VKİ	—0,076	0,452
Bel çevresi	0,009	0,932
STA	—0,024	0,816
DTA	0,063	0,537
Açlık kan şekeri	0,039	0,697
Demir	0,077	0,445
SDBK	—0,353	<0,001
WBC	—0,032	0,751
Hb	0,137	0,175
hsCRP	0,070	0,490
Total kolesterol	—0,007	0,941
TRG	0,217	0,030
HDL	—0,326	<0,001

r: Korelasyon katsayısı



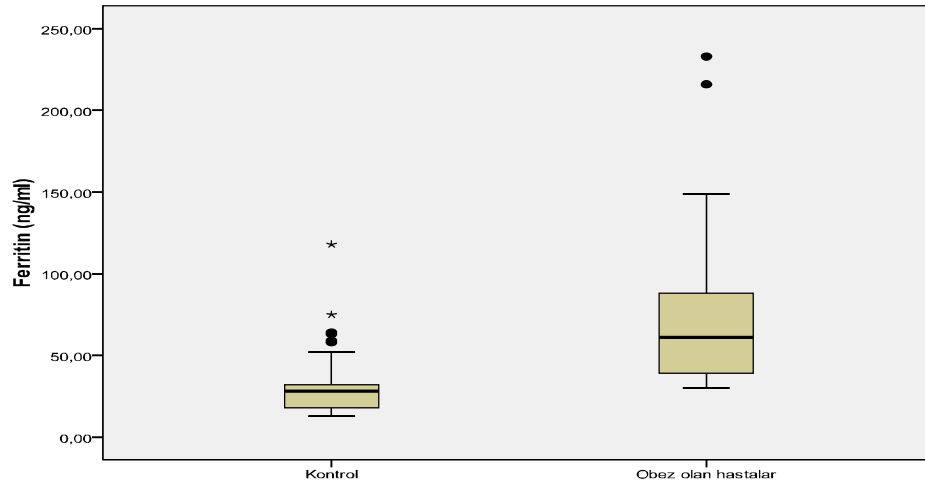
Grafik 4: Hasta grubunda ferritin ile HDL arasındaki ilişki

Hasta grubu; obez olanlar ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ve olmayanlar ($VKİ < 30 \text{ kg/m}^2$) olmak üzere ikiye ayrıldı. Buna göre hasta grubunun %47'sini ($n=47$) obez olan, %53'ünü ($n=53$) obez olmayan hastalar oluşturmaktaydı.



Grafik 5: Hasta grubunda cinsiyete göre VKİ değerlendirilmesi

Prediyabetik hasta grubunda cinsiyete göre VKİ ortalamalarına bakıldığında, kadınların ortalama VKİ ($31,4 \pm 5,83 \text{ kg/m}^2$) erkeklerin ortalama VKİ ($27,7 \pm 3,65 \text{ kg/m}^2$) değerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmaktadır ($p=0.004$).

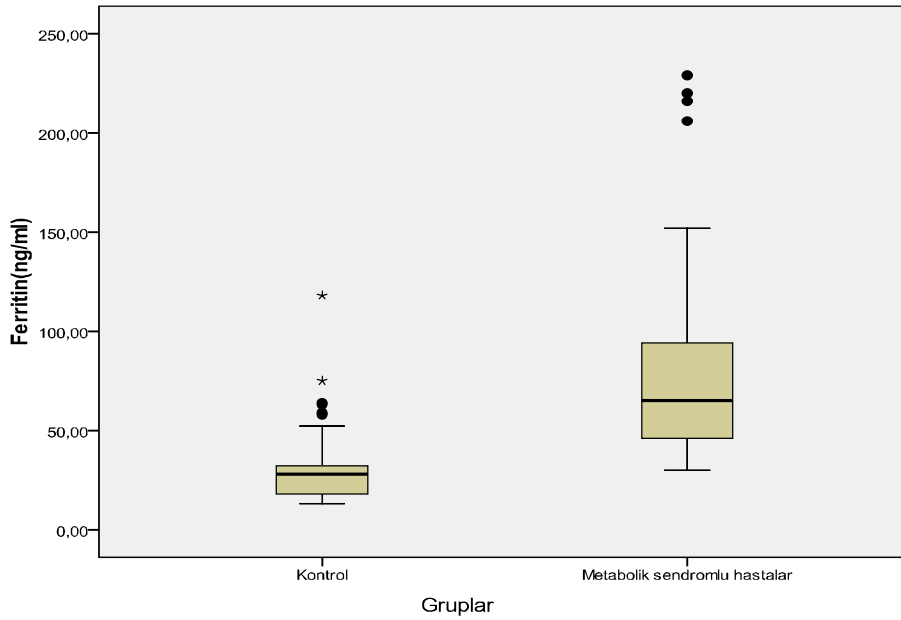


Grafik 6: Obez olan hastalar ile kontrol grubunun ferritin düzeyleri (*: Aşan değerler •: Sapan değerler)

Hasta grubunu oluşturan prediyabetik bireylerde, obez olanların median ferritin düzeyi (61 ng/ml), kontrol grubunun median ferritin düzeyinden (28 ng/ml) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmaktadır ($p<0.001$).

BAG ile beraber BGT olanlar, hasta grubun %55'ini ($n=55$) (42 kadın, 13 erkek), sadece BAG olanlar hasta grubunun %45'ini ($n=45$) (32 kadın, 13 erkek) oluşturmaktaydı.

Hasta grubu MS'u olan ve olmayan hastalar olmak üzere ikiye ayrıldı. Buna göre hasta grubunun %65'ini ($n=65$), MS'u olan, %35'ini ($n=35$) MS'u olmayan hastalar oluşturmaktaydı.



Grafik 7: MS'u olan hastalar ile kontrol grubunun ferritin düzeyleri(*: Aşan değerler •: Sapan değerler)

Hasta grubunda MS'u olan prediyabetiklerin ferritin düzeyi ile kontrol grubunun ferritin düzeyi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

TARTIŞMA

Akut inflamasyonu olmayan prediyabetik bireylerde serum ferritin düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlı yapılmış olan tez çalışmamızda; prediyabetik hasta grubunda serum ferritin düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. T2DM'li hastalar ile sağlıklı grubun karşılaştırıldığı çeşitli çalışmalarda serum ferritin düzeyleri açısından farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Dinnien ve arkadaşlarının; 50 T2DM'li hasta ile 17 sağlıklı kontrol grubunun otopsi örneklerinde hepatik demir miktarlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında hepatik demir miktarı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulmamışlardır¹⁰⁶. Bu sonuç T2DM gelişiminin demir yüklenmesinin mutlak düzeyiyle beraber olmadığını düşündürmüştür.

Salonen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaşları 42 ile 60 arasında değişen, açlık glukoz konsantrasyonu 110 mg/dl altında olan, 1038 Finlandiyalı erkek olgu 4 yıl boyunca takip edilmiştir. 41 olguda izlem sırasında diyabet gelişmiş ve bu bireylerin sonuçları 82 kontrol vakası ile karşılaştırılmıştır. Lojistik regresyon analizi sonucunda yüksek demir deposu olan erkeklerde diyabet riskinin düşük demir deposu olan erkeklere kıyasla 2,4 kat daha fazla olduğu bulunmuştur⁹.

Yine birçok çalışmada gestasyonel diyabetli kadınlarda serum ferritin düzeyleri, sağlıklı anne adaylarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Lao ve arkadaşları anemik olmayan 97 gestasyonel diyabet tanılı gebede artmış demir depoları ile ilgili parametreleri incelemiş, yaş ve parite açısından birebir eşleştirilmiş 194 kontrol gebe ile bu parametreleri karşılaştırmıştır. Bu çalışmada artmış demir depoları ile glukoz intoleransı arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır¹⁰³. Ülkemizde yapılmış ve anemik olmayan 71 gebeyi kapsayan prospektif bir çalışmada, oral demir takviyesi alan grup, almayan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. 24–28. haftalarda gerçekleştirilen 50 gr OGTT ile saptanan bozuk OGTT'li gebe sayısı, demir takviyesi alan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu durum artmış ferritin seviyelerinin gestasyonel glukoz tolerans bozukluğuna sebep olabileceğini düşündürmektedir¹⁰⁷. 97 prediyabetik hastanın olduğu başka bir çalışmada, prediyabetik bireylerde serum ferritin düzeyleri, sağlıklı kontrol grubunun ferritin düzeylerine göre anlamlı yüksek bulunmuştur⁷.

Diyabetin patogeneğinde artmış demir depolarının rolünün gösterilmesi sonucu diyabet tedavisinde vücut demir depolarının azaltılmasının yardımcı olup olmayacağı araştırılmıştır. Flebotomi 1950'lerde hemokromatozis tedavisinde kullanılmıştır. Diyabetik hemokromatozis hastalarının %35-45'inde demirin azaltılmasından sonra metabolik kontrol düzelmiştir¹⁰⁸. 1969'da Williams ve arkadaşları flebotomi yapılan diyabetik olguların flebotomi uygulanan süre boyunca, diğer diyabetik hastalara göre daha az insüline ihtiyaç duyduğunu belirlemişlerdir¹⁰⁹. 1972'de Dymock ve arkadaşları flebotomiyi takiben günlük total insülin dozunda anlamlı bir azalma olduğunu belirlemişlerdir¹¹⁰.

Facchini sağlıklı bireylerde 550 ml flebotomi uygulandıktan 1 ay sonra insülin konsantrasyonlarında anlamlı azalma olduğunu bulmuştur. Bu durum vejeteryanlarda görülen artmış insülin sensitivitesinin düşük demir alımıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Sık kan vermenin demir depolarında azalmaya yol açarak sağlıklı bireylerde postprandial hiperinsülinemiyi düzelttiği¹¹¹, insülin sensitivitesini iyileştirdiği ve T2DM gelişiminde koruyucu bir rol oynadığı gösterilmiştir¹¹². Bu durum batı ülkelerindeki genel popülasyonda artmış demir depolarının prevalansının yüksek olması ve artmış demir depolarının artmış T2DM insidansını gösterdiği gözlemini önemli kılmaktadır⁹.

Serum ferritin düzeyleri ile diyabet riskini inceleyen en geniş seri Ford ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. 9486 Amerikalı kişi üzerinde yapılan bu kesitsel çalışmada yüksek ferritin düzeylerine sahip bireylerin oranı diyabeti olmayan grupta en düşük, BGT olanlarda daha yüksek ve diyabetli grupta en yüksek bulunmuştur¹¹.

Çalışmamızda hasta grubunda, artmış ferritin konsantrasyonunun akut faz reaktanı olması ile ilişkili yüksekliklerini dışlamak amaçlı hsCRP ve olası infeksiyon halini dışlamak amaçlı WBC baktık. Akut inflamasyonu olmayan prediyabetik hastalarda serum ferritin düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlı yapılmış olan çalışmamızda; prediyabetik hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanan ferritin değerlerinin; diyabet patogeneğinde rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır.

Hasta grubunun %47'si obezdi. Cinsiyete göre VKİ yüzdelerine bakıldığında kadınlarda obezite görülme oranı daha yüksekti. ABD'de 1988–1994 yıllarında yapılan National Health and Nutrition Examination Survey

(NHANES III) alışması ile 1971–1974 yılları arasında yapılan NHANES I ve 1976–1980 yılları arasında yapılan NHANES II'nin sonuçları karşılaştırıldığında yıllar içinde obezite prevalansındaki artış oldukça dikkat çekicidir. VKİ'ne göre yapılan değerlendirmelere göre obezite prevalansının %16,5'dan %25'e, erkeklerde ise %12'den %20'ye çıktığı görülmüştür.1994'den itibaren bildirilen yıllık oranlar obezite prevalansının arttığını göstermekte ve 2025 yılında obezite prevalansının %50 olması beklenmektedir¹¹³. Ülkemizde yapılan TURDEP çalışmasında kadınlarda %30, erkeklerde %13, genelde ise %22,3 oranında obezite prevalansı tespit edilmiřtir¹¹⁴. Türk erişkinlerinde kalp Hastalığı ve risk faktörleri çalışmasında Onat ve arkadaşları 1990'dan 2000 yılına ülkemizde obezite prevalansının kadınlarda %36, erkeklerde %75 oranında arttığını; 2000 yılında obezite prevalansının eriskin kadınlarda %43, erkeklerde ise %21,1 olduğunu bildirmişlerdir. Hatemi ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği ve yaklaşık 25.000 kisinin tarandığı Türkiye obezite ve hipertansiyon taraması sonuçlarında ise VKİ'ne göre obezite insidansı kadınlarda %36, erkeklerde %17 ve genelde %25 olarak bulunmuřtur¹¹⁵.

Çalışmamızda hasta grubunda ferritin düzeyi ile VKİ arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Wrede ve arkadaşlarının 1070 kişiye içeren çalışmasında serum ferritin düzeylerinin VKİ 25 kg/m²'den büyük bireylerde yüksek olduğu saptanmıřtır¹¹⁶. Farklı çalışmalarda prediyabetik hasta grubunda ferritin düzeyi ile VKİ arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır^{7,81}.

Çalışmamızda obez olan hastalarda ferritin, kontrol grubunun ferritin düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. NHANES verilerine göre kadın ve erkekte VKİ ile serum ferritin düzeyleri arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Ayrıca NHANES III diğer analizlerinde; 20–49 yaş arası Meksika kökenli Amerikalı erkeklerde vücut yağ dağılımı indekslerinin (bel/kalça oranı, santral periferel deri kıvrımı oranı) yaş ve VKİ'den bağımsız olarak serum ferritin seviyeleri ile pozitif ilişkisi bulunmuştur. Ayrıca orta yaşlı Japon kadın ve erkeklerden oluşan başka bir çalışmada serum ferritin düzeyinin BT ile ölçülen visseral yağ, subkutan yağ ve hepatik yağ miktarı ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada vücut demir deposu olarak serum ferritininin ID ve sistemik yağ içeriğinin başarılı bir belirteci olabileceği sonucuna varılmıřtır¹¹⁷.

Wrede ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VKİ'i 25 kg/m²'den büyüklerde ferritin ile ilişki saptanmıştır, bu grup obezite sınıflamasına göre hafif kiloludur. Daha düşük VKİ değerleri için ferritin ile ilişki bakılmamıştır.

Çalışmamızda bel çevresi dışında vücut yağ dağılımı indekslerine ve yağ miktarlarına bakılmadı. Sonuç olarak obezitede ferritin yüksekliğinin VKİ'den bağımsız vücut yağ miktarı ve yağ dağılımı ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Hiperkolesterolemi ile ferritin arasında sinerjistik bir etki söz konusudur. Bir çalışmada ferritin düzeylerinin serum kolesterolü 200 mg/dl'nin üzerinde olanlarda arttığı saptanmıştır¹¹⁶. Farklı iki çalışmada sağlıklı bireylerde ferritin düzeyleri ile karotis ateroskerozu arasında ilişki bulunduğu, total ve LDL kolesterol ile ferritin düzeylerinin korele olduğu görülmüştür^{118,119}. Fernandez ve arkadaşlarının çalışmasında sağlıklı bireylerde ferritin ile lipid profili arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır⁸¹. MS ile ferritin ilişkisini inceleyen bir çalışmada serum TRG düzeyi ile ferritin düzeyi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur¹²⁰. Ford ve arkadaşlarının 9486 erişkin Amerikalı üzerinde yaptıkları çalışmada serum ferritininin artan düzeyleri ile total kolesterol ve TRG düzeylerinde artma izlenirken, HDL düzeyi ile lineer artış saptanmamıştır¹¹. Finlandiya'dan bir çalışmada ise ferritin TRG ve apolipoprotein B ile pozitif, HDL ile negatif korele olduğu görülmüştür¹²¹. Ancak dislipidemi ile demir yükü arasındaki muhtemel ilişkiye yönelik en önemli kanıt demir depolarının azaltılmasının lipid profili üzerindeki olumlu etkilerinin gösterilmesi olmuştur. Yapılan çalışmalarda flebotomiyle demir depolarının azaltılmasının gerek sağlıklı gerek diyabetik bireylerde TRG düzeyini düşürdüğü, HDL kolesterol düzeyini arttırdığı gösterilmiştir^{122,123}.

Çalışmamızda prediyabetik hasta grubunda VKİ, bel çevresi, TRG, total kolesterol ve tansiyon arteriyel ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Çalışmamızda iki grup arasında HDL açısından farklılık bulunmamıştır. Lindahl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 30–60 yaşlarındaki 21057 erkek ve kadın incelenmiştir. Prediyabetik grupta sağlıklı kontrol grubuna göre hem kadınlarda hem erkeklerde VKİ, kan basıncı, plazma TRG konsantrasyonları daha yüksek, HDL daha düşük tespit edilmiştir¹²⁴. Haffner ve arkadaşlarının diyabet gelişme riski yüksek populasyon olarak bilinen Meksika kökenli Amerikalılarda yaptıkları çalışmada, T2DM gelişmeden önce HDL düşüklüğü, total kolesterol, TRG, açlık glukozu, VKİ ve kan basıncı

gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin diyabeti olmayan kişilere göre daha yüksek bulmuşlardır¹²⁵. Kametani ve arkadaşlarının Japonya'da Japon popülasyonunda yaptığı bir çalışmada normoglisemik 7222 olgu yaklaşık 9 yıl izlenmiştir. İzlem süresince BAG ve diyabet tanısı konulanlarda yüksek TRG seviyeleri tespit etmişlerdir¹²⁶. Akut inflamasyonu olmayan prediyabetik hastalarda serum ferritin düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlı yapılmış olan çalışmamızda; prediyabetiklerde sadece glukoz metabolizması bozukluğu ele alınmamalı, beraberinde eşlik edebilecek hipertansiyon, dislipidemi gibi durumlar gözden geçirilmelidir.

Çalışmamıza alınan 100 prediyabetik hastanın 65'ine (%65); NCEP-ATPIII kriterlerine göre MS tanısı konuldu. Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması Anketi veri tabanı NHANES-III'te yer alan bir çalışmada, NCEP ATPIII temelinde, MS'nin Amerika'daki yetişkinler arasındaki prevalansı %23,7 olarak saptandı. Türkiye'de yapılan Türk erişkinlerinde kalp hastalığı ve risk faktörleri çalışmasında, NCEP-ATP III kriterlerine göre Türk halkındaki MS yaygınlığı 30 yaş ve üzerindeki erkeklerde %28, kadınlarda % 45 olarak belirlenmiştir. MS'nin 30 yaş üzerindeki nüfusumuzun %37'sinde (5,7 milyonu kadın olmak üzere, yaklaşık 9,1 milyon yetişkinde) bulunduğu ve başka ülkelere kıyasla daha yaygın olduğu belirtilmiştir. 4264 kişinin tarandığı Türkiye metabolik sendrom araştırması çalışmasının sonuçlarına göre ülkemizde erişkinlerde MS görülme sıklığı %33.9 olarak tespit edilmiştir¹²⁷. Tai ES ve arkadaşlarının çalışmasında, açlık kan şekeri 100–126 mg/dl olan prediyabetik BAG grubunun %63,5'inde santral obezite, TRG yüksekliği ve hipertansiyon en yaygın olmak üzere en azından 1 tane MS parametresinin beraber bulunduğu tespit edilmiştir¹²⁸.

Çalışmamızda hasta grubunda MS'si olanlar ile kontrol grubu ferritin düzeyi açısından karşılaştırıldığında; MS'si olan hastaların ferritin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. NHANES III verilerinde 20 yaş üzeri 6044 erişkin hastada ferritin ölçümü ile değerlendirilen vücut demir depolarının MS varlığı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. 469 erkek ve 475 kadının olduğu başka bir çalışmada yüksek ferritin seviyelerinin MS prevalansında artış ile ilişkili olduğu saptanmış. 6 yıllık takip süresince MS insidansı ile de pozitif ilişki saptanmıştır¹²⁹.

SONUÇ VE ÖNERİLER

DM'nin tüm dünyada prevalansı giderek artmaktadır. DM birçok ülkede; ölüme sebep olan ilk 5 hastalık içerisinde yer almaktadır. Üstelik DM'ye ölüm raporları içerisinde yer verilemediğinden mortaliteye etkisi olduğundan daha az hesaplanmaktadır.

Tüm DM vakalarının %85'ini T2DM oluşturur. T2DM belirgin hale gelmeden semptomların olmadığı, BAG ve/veya BGT ile seyreden, prediyabet olarak tanımlanan bir dönem vardır. Tüm dünyada prediyabetli kişi sayısı 314 milyon olarak tahmin edilmektedir. Diyabetin komplikasyonlarının bu glukoz seviyelerinde dahi başlaması, prediyabetin diyabete progresyonunun devam etmesi sonucu diyabetle ilişkili morbidite ve mortalite önemli halk sağlığı sorunlarından biri haline gelmiştir. Bu sebeple T2DM gelişiminde etkisi olabilecek patogenetik mekanizmalar saptanır ve zaman içerisinde bu mekanizmalara yönelik çözümler geliştirilebilirse, prediyabetik dönemden T2DM'ye geçiş önlenabilir veya geciktirilebilir.

Çalışmamızda akut inflamasyonu olmayan prediyabetik bireylerde, sağlıklı kontrol grubuna göre ferritin düzeyleri incelenmiştir. Prediyabetik bireylerde MS kriterleri gözden geçirilmiş, MS'si olan hastalarda ferritin düzeyleri incelenmiştir.

Çalışmamızda prediyabetik bireylerde ferritin düzeyleri, kan şekeri normal sınırlarda olan sağlıklı kontrol grubunun ferritin düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Artmış demir deposu olarak yüksek ferritin düzeylerinin diyabet patogenezinde etkisinin olabileceği sonucuna varılmıştır.

Prediyabet; ileride gelişebilecek olan T2DM'nin habercisidir. Prediyabet olarak adlandırılan, diyabet öncesi bu dönemdeki hastaların çoğunda; dislipidemi, hipertansiyon ve bel çevresindeki artış gibi MS kriterlerinden en az bir tanesi de gözlenebilmektedir. Bu da T2DM'de major ölüm sebebi olan KVKH'nın risk faktörlerinde artışa neden olmaktadır. Bu sebeple prediyabetik hasta değerlendirilirken, sadece glukoz metabolizması bozukluğu ele alınmamalı, T2DM takiplerinde olduğu gibi, beraberinde eşlik edebilecek, hipertansiyon, dislipidemi gibi durumlar da gözden geçirilmelidir.

MS, dünyada giderek daha fazla insanı etkileyen önemli bir morbidite nedenidir. Bizim çalışmamızda prediyabetik hastaların %65'inde MS saptandı.

MS saptanan hastaların ferritin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Bu sonuç artmış demir deposu olarak ferritin düzeylerinin MS varlığı ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür.

Akut inflamasyonu olmayan prediyabetiklerde serum ferritin düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlı yapılmış olan çalışmamızda;

—Artmış demir deposu olarak yüksek ferritin düzeylerinin diyabet patogeneğinde etkisi olabileceği sonucuna varılmıştır. Ancak diyabet gelişiminde etkisi olduğu düşünülen bu mekanizmanın kesinliği ve buna uygun çözüm için daha geniş kapsamlı ek çalışmalara ihtiyaç duyulacaktır.

—Prediyabetik hastalarda MS bileşenleri içerisinde yer alan dislipidemi, hipertansiyon gibi durumlar gözden geçirilmeli, olguların yönetimi ve tedavi stratejileri belirlenirken bunlar da dikkate alınarak yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Report of the Expert Committee. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183–97.
2. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Follow-up report on the diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160–7.
3. Nathan DM, Davidson MB, De Fronzo A, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: Implications for care. *Diabetes Care* 2007; 30: 753.
4. Nichols GA, Hillier TA, Brown JB. Progression from newly acquired impaired fasting glucose to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 228.
5. McCord JM. Iron, free radicals and oxidative injury. *Semin Hematol* 1998; 35(1): 5–12.
6. Cooksey RC, Jouihan HA, Ajioka RS, et al. Oxidative stress, beta-cell apoptosis and decreased insulin secretory capacity in mouse models of Hemochromatosis. *Endocrinology* 2004; 145(11): 5305–12.
7. Sharifi F, Nasab NM, Zadeh HJ. Elevated serum ferritin concentrations in prediabetic subjects. *Diabetes Vasc Dis Res* 2008; 5: 15–18.
8. Sharifi F, Sazandeh SH. Serum ferritin in type 2 diabetes mellitus and its relationship with HbA1c. *Acta Medica Iranica* 2004; 42: 142–5.
9. Salonen JT, Tuomainen TP, Nyysönen K, et al. Relation between iron stores and non-insulin dependent diabetes in men: Case-control study. *BMJ* 1998; 317: 727–30.
10. Haap M, Fristsche A, Mensing HJ, et al. Association of high serum ferritin concentration with glucose intolerance and insulin resistance in healthy people. *Ann Int Med* 2003; 139: 869–71.
11. Ford ES, Cogswell ME. Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999; 22(12): 1978–83.
12. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 5–14
13. Report of the Expert Committee. Diagnosis and classification of diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(1): 5–20

- 14.** Özata M, Yöner A. Endokrinoloji metabolizma ve diyabet, 1. baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık 2006: 275–7, 321–3, 359.
- 15.** Gren A, Hirsch NC. The changing world demography of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19: 3–7.
- 16.** Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes and obesity-related health risk factors. *JAMA* 2003; 289(1): 76–79
- 17.** Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S. population aged 20–74 yr. *Diabetes* 1987; 36(4): 523–34.
- 18.** Satman I, Yılmaz T, Sengül A, et al. The TURDEP group: Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Result of the Turkish diabetes epidemiology study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1551–1556.
- 19.** American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* 2010; 33(1): 67.
- 20.** American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes care* 2010; 33(1): 14.
- 21.** Nathan DM, Davidson MB, De Fronzo RA. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes care* 2007; 30(3): 753–759.
- 22.** American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* 2010; 33(1): 3.
- 23.** Garber AJ, Handelsman Y, Einhorn D, et al. Prediabetes consensus statement, *Endocr Pract* 2008; 14(7): 935.
- 24.** Sharma MD, Garber AJ. What is the best treatment for diabetes? *Curr Diab Rep* 2009; 9(5): 335–41.
- 25.** De Vegt F, Dekker JM, Jager A, et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: The Hoorn Study. *JAMA* 2001; 285: 2109–2113.
- 26.** Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: Follow-up of the Finnish diabetes prevention study. *Lancet* 2006; 368: 1673–1679.
- 27.** Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.

- 28.** Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: The STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2072–2077.
- 29.** Adler AI, Neil HA, Manley SE, et al. Hyperglycemia and hyperinsulinemia at diagnosis of diabetes and their association with subsequent cardiovascular disease in the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *DM Heart J* 1999; 138: 353–359.
- 30.** Garber AJ, Handelsman Y, Einhorn D, et al. Prediabetes consensus statement, *Endocr Pract* 2008; 14(7): 939
- 31.** Garber AJ, Handelsman Y, Einhorn D, et al. Prediabetes consensus statement, *Endocr Pract* 2008; 14(7): 940
- 32.** Buse JB, Polonsky KS, Burant JF. Tip 2 Diabetes Mellitus. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders, 2003: 1427–84.
- 33.** Nichols GA, Arondekar B, Herman WH. Complications of Dysglycemia and Medical Costs Associated With Nondiabetic Hyperglycemia *Am J Manag Care* 2008; 14(12): 791–798.
- 34.** Levitzky YS, Pencina MJ, D’Agostino RB, et al. Impact of impaired fasting glucose on cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 264–270.
- 35.** Mahler RJ, Adler ML. Type 2 diabetes mellitus: Update on diagnosis, pathophysiology and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1165–1171
- 36.** Polonsky KS. The β cell in diabetes: from molecular genetics to clinical research. *Diabetes* 1995; 44: 705–717.
- 37.** Yki-Jarvinen H. Pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1994; 343: 91–95.
- 38.** Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 165–169.
- 39.** Mitrakou A, Kelley D, Mookan M, et al. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 1992; 326: 22–29.
- 40.** Hunter SJ, Garvey WT. Insulin action and insulin resistance: Diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction and the glucose transport effector system. *Am J Med* 1998; 105: 331–345.

- 41.** Pieper GM, Gross GJ. Oxygen free radicals abolish endothelium dependent relaxation in diabetic rat aorta. *Am J Physiol* 1988; 255: H825-H833.
- 42.** Wolff SP, Dean RT. Glucose autooxidation and protein modification: the potential role of autooxidative glycosylation in diabetes. *Biochem J* 1987; 245: 243–50.
- 43.** Memişoğulları R, Bakan E. Levels of ceruloplasmin, transferrin, and lipid peroxidation in the serum of patients with Type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2004; 18: 193– 197.
- 44.** Michiels C, Raes M, Toussaint O, et al. Importance of Se-GPx, Catalase, Cu-Zn SOD for cell survival against oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 1994; 17: 235–48.
- 45.** Wiernsperger NF. Oxidative stress as a therapeutic target in diabetes: Revisiting the controversy. *Diabetes Metab* 2003; 29: 579–85.
- 46.** Grindling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase. Role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 2000; 86: 494–501.
- 47.** Kashiwagi A, Shinozaki K, Nishio Y, et al. Endothelium-specific activation NAD(P)H oxidase in aortas of exogenously hyperinsulinemic rats. *Am J Physiol* 1999; 277: E976-E983.
- 48.** Guzik TJ, West NEJ, Black E, et al. Vascular superoxide production by NAD(P)H oxidase. Association with endothelial dysfunction and clinical risk factors. *Circulation Res* 2000; 86: e85-e90.
- 49.** Du XL, Edelstein D, Dimmeler S, et al. Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site. *J Clin Invest* 2001; 108: 1341–1348.
- 50.** Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocrine Reviews* 2004; 25: 612–628.
- 51.** Cariello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a “Casual” antioxidant therapy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1589–1596.
- 52.** Shinozaki K, Kashiwagi A, Nishio Y, et al. Abnormal biopterin metabolism is a major cause of impaired endothelium dependent relaxation through nitric oxide/O₂ imbalance in insulin resistant rat aorta. *Diabetes* 1999; 48: 2437–2445.
- 53.** Brittenham G. Disorders of iron metabolism: Iron deficiency and overload. In: Hoffman R, Benz E, Shattil S, Furie B, Cohen H, Silberstein L, Mcglave P

(eds). Hematology, basic principles and practice. 3rd ed. New York: Elsevier, 2000: 397–428.

54. Sharma N, Butterworth J, Cooper BT, et al. The emerging role of the liver in iron metabolism. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 201–206.

55. Beutler E. Disorders of iron metabolism. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT (eds). *Williams Hematology*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2006: 511–553.

56. Crichton RR, Wilmet S, Legssyer R, et al. Molecular and cellular mechanisms of iron homeostasis and toxicity in mammalian cells. *J Inorg Biochem* 2002; 91: 9–18.

57. Umbreit J. Iron deficiency: A concise review. *Am J Hematol* 2005; 78: 225–231.

58. Andrews NC, Schmidt PJ. Iron homeostasis. *Annu Rev Physiol* 2007; 69: 69–85.

59. Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. Heparin-binding epidermal growth factor-like factor 1—central regulator of iron metabolism. *Eur J Haematol* 2007; 78: 1–10.

60. Pereira AS, Tavares P, Lloyd SG, et al. Departments of Physics, Emory University. *Biochemistry (U.S.)* 1997; 36(25): 7917–7927.

61. Cook JD, Skikne BS, Baynes RD. Serum transferrin receptor. *Annual Review of Medicine* 1993; 44: 63–74

62. Emerit J, Beaumont C, Trivin F. Iron metabolism, free radicals and oxidative injury. *Biomed Pharmacother* 2001; 55(6): 333–9.

63. Weinberg ED. Iron loading and disease surveillance. *Emerg Infect Dis* 1999; 5(3): 346–52.

64. Kalantar-Zadeh K, Rodriguez RA, Humphreys MH. Association between serum ferritin and measures of inflammation, nutrition and iron in haemodialysis patients. *Nephrol Dialysis Transplant* 2004; 19: 141–149.

65. Lim MK, Lee CK, Ju YS, et al. Serum ferritin as a serologic marker of activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2001; 20: 89–93.

66. Herandez C, Lecube A, Carrera A, Simo R. Soluble transferrin receptors and ferritin in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2005; 22(1): 97–101.

67. Eaton JW, Qian M. Molecular bases of cellular iron toxicity. *Free Radic Biol Med* 2002; 32: 833–840.

- 68.** Rao KS, Free radical induced oxidative damage to DNA: Relation to brain aging and neurological disorders. *Indian J Biochem Biophys* 2009; 46(1): 9–15.
- 69.** Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82: 47–95
- 70.** Valko M, Leibfritz D, Moncol J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44–84.
- 71.** Karihtala P, Soini Y. Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. *APMIS* 2007; 115: 81–103.
- 72.** Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Ricart W. Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes* 2002; 51(8): 2348–54.
- 73.** Davis RJ, Corvera S, Czech MP. Insulin stimulates cellular iron uptake and causes the redistribution of intracellular transferrin receptors to plasma membrane. *J Biol Chem* 1986; 261(19): 8708–11.
- 74.** Tanner LI, Lienhard GE. Localization of transferrin receptors and insulin-like growth factor II receptors in vesicles from 3T3-L1 adipocytes that contain intracellular glucose transporters. *J Cell Biol* 1989; 108(4): 1537–45.
- 75.** Yokomori N, Iwasa Y, Aida K, et al. Transcriptional regulation of ferritin messenger ribonucleic acid levels by insulin in cultured rat glioma cells. *Endocrinology* 1991; 128(3): 1474–80.
- 76.** Niederau C, Berger M, Stremmel W, et al. Hyperinsulinemia in non-cirrhotic haemochromatosis: Impaired hepatic insulin degradation? *Diabetologia* 1984; 26: 441–444.
- 77.** Adams PC, Kertesz AE, Valberg LS. Clinical presentation of hereditary hemochromatosis: A changing scene. *Am J Med* 1991; 90: 445–9.
- 78.** Fujimoto S, Kawakami N, Ohara A. Nonenzymatic glycation of transferrin: Decrease of iron-binding capacity and increase of oxygen radical production. *Biol Pharm Bull* 1995; 18: 396–400.
- 79.** Juckett MB, Balla J, Balla G, et al. Ferritin protects endothelial cells from oxidized low density lipoprotein in vitro. *Am J Pathol* 1995; 147: 782–789.
- 80.** O'Brien T, Basset B, Burray DM, et al. Usefulness of biochemical screening of diabetic patients for hemochromatosis. *Diabetes Care* 1990; 13: 532–534.

- 81.** Fernandez-Real JM, Ricart W, Arroyo E, Balanca R, Casamitjana R, Cabrero D. Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1998; 21: 62–68.
- 82.** Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1154–1159.
- 83.** Gamberini MR, Fortini M, Gilli G, et al. Epidemiology and chelation therapy effects on glucose homeostasis in thalassaemic patients. *Clin Invest Med* 1998; 21(6): 251–7.
- 84.** Adams PC, Kertezs AE, Valberg LS. Clinical presentation of hereditary hemochromatosis: A changing scene. *Am J Med* 1991; 90: 445–9.
- 85.** Phelps G, Chapman I, Hall P, et al. Prevalence of genetic haemochromatosis among diabetic patients. *Lancet* 1989; 2: 233 –234.
- 86.** Conte D, Manachino D, Colli A, et al. Prevalence of genetic hemochromatosis in a cohort of Italian patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1998; 128: 370 –373.
- 87.** Kwan T, Leber B, Ahuja S, et al. Patients with type 2 diabetes have a high frequency of the C282Y mutation of the hemochromatosis gene. *Clin Invest Med* 1998; 21: 251 –257.
- 88.** Fernandez-Real JM, Vendrell J, Baiget M, et al. C282Y and H63D mutations of the hemochromatosis candidate gene in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 525 –526.
- 89.** Dubois-Laforgue D, Caillat-Zucman S, Djilali-Saiah I, et al. Mutations in HFE, the hemochromatosis candidate gene, in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 371 –1372.
- 90.** Frayling T, Ellard S, Grove J, et al. C282Y mutation in HFE gene and type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 351: 1933 –1934.
- 91.** Braun J, Donner H, Plock K, et al. Hereditary haemochromatosis mutations in patients with type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 1998; 41: 983 –984.
- 92.** Dubois-Laforgue D, Caillat-Zucman S, Boitard C, et al. Clinical characteristics of type 2 diabetes in patients with mutations of HFE. *Diabetes Metab* 2000; 26(1): 65–8.

- 93.** Cavallo-Perin P, Pacini G, Cerutti F, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in homozygous β -thalassemia. *Metabolism* 1995; 44: 281–286.
- 94.** Cario H, Holl RW, Debatin KM, et al. Disproportionately elevated fasting proinsulin levels in normoglycemic patients with thalassemia major are correlated to the degree of iron overload. *Horm Res* 2003; 59(2): 73–8.
- 95.** Merkel PA, Simonson DC, Amiel SA, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with thalassemia major treated by hypertransfusion. *N Engl J Med* 1988; 318: 809–814.
- 96.** Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Ricart W. Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes* 2002; 51(8): 2348–54.
- 97.** Fernandez-Real JM, Penarroja G, Castro A, et al. Blood letting in high-ferritin type 2 diabetes: Effects on insulin sensitivity and β -cell function. *Diabetes* 2002; 51: 1000–1004.
- 98.** Moirand R, Mortaji A, Loreal O, et al. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet* 1997; 349: 95–97.
- 99.** Di Bisceglie AM, Bonkovsky HL, Chopra S, et al. Iron reduction as an adjuvant to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C who have previously not responded to interferon: A multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Hepatology* 2000;32(1): 135–8.
- 100.** Elsammak M, Refai W, Elsayaf A, et al. Elevated serum tumor necrosis factor alpha and ferritin may contribute to the insulin resistance found in HCV positive Egyptian patients. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(4): 527–34.
- 101.** Lecube A, Hernandez JC, Genesca J, et al. Diabetes Is the Main Factor Accounting for the High Ferritin Levels Detected in Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Diabetes Care* 2004; 27(11): 2669–2675.
- 102.** Jehn M, Jeanne CM, Guallar E. Serum ferritin and the risk of the metabolic syndrome in U.S. adults. *Diabetes Care* 2004; 27: 2422–2428.
- 103.** Lao TT, Kam TF. Maternal serum ferritin and gestational impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1997; 20(9): 1368–9.
- 104.** Canturk Z, Cetinarslan B, Tarkun I, et al. Serum ferritin levels in poorly and well-controlled diabetes mellitus. *Endocr Res* 2003; 29(3): 299–306.
- 105.** Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Ricart W. Iron stores, blood donation, and insulin sensitivity and secretion. *Clin Chem* 2005; 51(7): 1201–5.

- 106.** Dinneen SF, Silverberg JD, Batts KP, et al. Liver iron stores in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1994; 69(1): 13–15.
- 107.** Özyiğit EA, Uğur M, Ünlü S, ve ark. Anemik olmayan gebelerde oral demir takviyesinin glukoz metabolizması üzerine etkisi. *Ulusal Hematoloji ve Onkoloji Dergisi* 2008; 18(3): 155–162
- 108.** Davis WD, Arrowsmith WR. The treatment of haemochromatosis by massive venesection. *Ann Intern Med* 1953; 39: 723–734.
- 109.** Williams R, Smith PM, Spicer EJJ, et al. Venesection therapy in idiopathic haemochromatosis: An analysis of 40 treated and 18 untreated patients. *Q J Med* 1969; 149:1–16.
- 110.** Dymock IW, Cassar J, Pyke DA, et al. Observations on the pathogenesis, complications and treatment of diabetes in 115 cases of hemochromatosis. *Am J Med* 1972; 203 –210.
- 111.** Facchini FS. Effect of phlebotomy on plasma glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care* 1998; 21: 2190.
- 112.** Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci E, Willett WC, et al. Blood donations and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 2001; 103: 52.
- 113.** Kuczmarski R, Flegal K, Campbell S, et al. Increasing prevalence of overweight among U.S. adults: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA* 1994; 205–11.
- 114.** Satman D, Sengül AM, Uygur S, et al. Population based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish diabetes epidemiology study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1551–6.
- 115.** Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V. Türkiye obezite ve hipertansiyon taraması sonuçları. *Endokrinde Yönelişler Dergisi* 2002; 11: 1–15.
- 116.** Wrede CE, Buettner R, Bollheimer LC, et al. Association between serum ferritin and the insulin resistance syndrome in a representative population. *Eur J Endocrinol* 2006; 154(2): 333–40.
- 117.** Iwasaki T, Nakajima A, Yoneda M, et al. Serum ferritin is associated with visceral fat area and subcutaneous fat area, *Diabetes Care* 2005; 28: 2486–2491.

- 118.** Wolff B, Volzke H, Ludemann J. Association between high serum ferritin levels and carotid atherosclerosis in the study of health in Pomerania. *Stroke*. 2004; 35(2): 453–7.
- 119.** Kiechl S, Willeit J, Egger G, et al. Body iron stores and the risk of carotid atherosclerosis: Prospective results from the bruneck study. *Circulation* 1997; 96(10): 3300–7.
- 120.** Jehn M, Jeanne CM, Guallar E. Serum ferritin and the risk of the metabolic syndrome in U.S adults. *Diabetes Care* 2004; 27: 2422–2428.
- 121.** Salonen JT, Nyysönen K, Korpela H, et al. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnishmen. *Circulation* 1992; 86(3): 803–11.
- 122.** Bofill C, Joven J, Bages J, et al. Response to repeated phlebotomies in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1994; 43(5): 614–20.
- 123.** Van Jaarsveld J, Pool GF. Beneficial effects of blood donation on high density lipoprotein concentration and the oxidative potential of high density lipoprotein. *Atherosclerosis* 2002; 16: 395–402.
- 124.** Lindahl B, Weinehall L, Asplund K. Screening for impaired glucose tolerance. Results from a population-based study in 21057 individuals. *Diabetes Care* 1999; 22: 1988–1992.
- 125.** Haffner SM, Stern MP, Hazudo HP, et al. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: Does the clock for coronary heart disease start tracking before the onset of clinical diabetes. *JAMA* 1990; 263: 2934.
- 126.** Kametani, Koshida H, Nagaoka T, et al. Hypertriglyceridemia is an independent risk factor for development of impaired fasting glucose and diabetes mellitus: a 9 year logitudinal study in Japanese. *Intern Med* 2002; 41(7): 516–521.
- 127.** Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın başsuçlusu metabolik sendromlu sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk kardiyol dern arş* 2002; 30: 8–15
- 128.** Tai ES, Goh SY, Lee JJM, et al. Lowering the criterion for impaired fasting glucose: Impact on disease prevalance and associated risk of diabetes and ischemic heart disease. *Diabetes Care* 2004; 27(7): 1728.

129. Vari IS, Balkau B, Kettaneh A, et al. Ferritin and transferrin are associated with metabolic syndrome abnormalities and their change over time in a general population: Data from an epidemiological study on the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 2007; 30: 1795–1801.

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ADA:	Amerikan Diyabet Derneği
BAG:	Bozulmuş açlık glukozu
BGT:	Bozulmuş glukoz toleransı
DKB:	Diyastolik kan basıncı
DM:	Diyabetes Mellitus
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
HDL:	High-density lipoproteins
hsCRP:	High sensitivity C-reactive protein
H2O2:	Hidrojen peroksit
ID:	İnsülin direnci
IDF:	Uluslararası Diyabet Federasyonu
KVH:	Kardiyovasküler hastalık
MS:	Metabolik Sendrom
NCEP ATP III:	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NHANES:	National Health and Nutrition Examination Survey
NOS:	Nitrik oksid sentaz
O2⁻:	Süperoksit anyonu
OGTT:	Oral glukoz tolerans testi
OH⁻:	Hidroksil iyonu
ROS:	Reaktif oksijen türleri
SKB:	Sistolik kan basıncı
SOD:	Süperoksit dismutaz
T2DM:	Tip 2 Diyabetes Mellitus
TRG:	Trigliserid
TURDEP:	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Araştırması
VKİ:	Vücut kitle indeksi
WBC:	White Blood Cells-Leukocyte

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafikler	Sayfa No
Grafik 1. (Gruplara göre VKİ düzeyleri)	32
Grafik 2. (Gruplara göre TRG düzeyleri)	33
Grafik 3. (Gruplara göre ferritin düzeyleri)	34
Grafik 4. (Hasta grubunda ferritin ile HDL arasındaki ilişki)	35
Grafik 5. (Hasta grubunda cinsiyete göre VKİ değerlendirilmesi)	36
Grafik 6. (Obez olan hastalar ile kontrol grubunun ferritin düzeyleri)	36
Grafik 7. (MS'u olan hastalar ile kontrol grubunun ferritin düzeyleri)	37

TABLULAR DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1. (Erişkin bir insanda demirin vücutta dağılımı)	15
Tablo 2. (Spesifik dokularda demir birikimi ve ilişkili hastalıklar)	20
Tablo 3. (Çalışma dışı bırakma kriterleri)	28
Tablo 4. (Hasta ve kontrol grubunun özellikleri)	31
Tablo 5. (Hasta grubunda ferritinin diğer parametrelerle korelasyonu)	35