



**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Gözde VARAN
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet Rami HELVACI**

HATAY – 2015

**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gözde VARAN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mehmet Rami HELVACI

HATAY – 2015

TEZ ONAY SAYFASI
T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİ TANI ALMIŞ PREDİYABETİK ve DİYABETİK HASTALARDA
AKARBOZ KULLANIMININ METABOLİK PARAMETRELER ÜZERİNE
ETKİSİ**

Dr. Gözde VARAN

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof.Dr. Yusuf ÖNLEN

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof.Dr.Hasan KAYA
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Prof. Dr. Mehmet Rami HELVACI
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Mehmet Rami HELVACI.....
2. Prof. Dr. Cumali GÖKÇE.....
- 3.Prof. Dr. Alper SEVİNÇ.....

I.İÇİNDEKİLER

II. TABLOLAR LİSTESİ	V
III. ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
IV. KISALTMALAR	VII
V. TEŞEKKÜR	XI
VI. ÖZET	XII
VII. ABSTRACT	XIII
1. GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	1
2.1.DİYABETES MELLİTUS.....	1
2.1.1.Tanımve Tarihçe	1
2.1.2.Epidemiyoloji ve Prevalans:	2
2.1.3. Tanı Kriterleri.....	4
2.1.4.Tarama Endikasyonları	7
2.1.5. DM Sınıflaması	7
2.1.5 Diabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflaması	8
2.1.5 I. Tip 1 DM	8
2.1.5.II. Tip 2 DM	9
2.1.5.III. Diğer Spesifik DM Tipleri	9
2.1.5.IV.Gestasyonel diabetes mellitus	13
2.1.6.Patofizyoloji.....	12
2.1.6.1.Tip 1 Diabet Patogenezi	13
2.1.6.2.Tip 2 Diabet Patogenezi.....	13
2.1.7.DM Komplikasyonlar.....	19
2.1.7.1.Akut Komplikasyonlar	19
2.1.7.2. Kronik Komplikasyonlar.....	20

2.1.8. Diabetes Mellitusun Tedavisi.....	20
2.1.8.1.Diyabetli Hastalarda Standart Bakım İlkeleri	20
2.1.8.2.1. Hasta Eğitimleri ve Nonmedikal Tedavi.....	21
2.1.8.2.2.Medikal tedavi.....	21
2.1.8.2.2.1Oral Antidiyabetikler	21
2.1.8.2.2.1.1.İnsülin Salgılatıcılar	22
2.1.8.2.2.1.1.A.Sülfonilüreler.....	22
2.1.8.2.2.1.1.B.Glinidler	20
2.1.8.2.2.1.2.İnsülin Duyarlılaştırıcı (Sensitizer) İlaçlar	23
2.1.8.2.2.1.2.A.Biguanidler:.....	24
2.1.8.2.2.1.2.B.Tiazolidindionlar	25
2.1.8.2.2.1.3.Alfa glukozidaz inhibitörler:	25
2.1.8.2.2.1.4.İnkretin-Bazlı İlaçlar:	29
2.1.8.2.2.1.4.İnkretinmimetikler.....	29
2.1.8.2.2.1.5.İnkretin artırıcılarDipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri.	29
2.1.8.2.2.1.6.Aminin Analogları	30
2.1.8.2.2.2İnsülin kullanımı	30
3. METABOLİK SENDROM.....	32
3.1.1. Metabolik Sendrom Tanımı	32
3.1.2. Epidemiyoloji.....	32
3.1.3. MS Tanı Kriterleri.....	33
3.1.4.Metabolik Sendrom Bileşenleri ve Etyopatogenezi.....	35
3.1.4 Metabolik Sendrom ve ilişkili Oldugu Klinik Durumlar	36
3.1.4.1.Metabolik Sendrom ve İnsulin Direnci	36
3.1.4.2. Metabolik Sendrom ve Obezite.....	36
3.1.4.3.Metabolik Sendrom ve Hipertansiyon	38

3.1.4.4. Metabolik Sendrom ve Dislipidemiler:	39
3.1.4.5. Metabolik Sendrom ve Koroner arter hastalığı	40
3.1.4.6. Metabolik Sendrom ve Non-alkolik yağlı KC Hastalığı	41
3.1.4.7. Metabolik Sendrom ve Polikistik over sendromu	42
3.1.4.8 Metabolik Sendrom ve Subklinik İnflamasyon	42
3.1.4.9. Metabolik Sendrom ve Endotel Disfonksiyonu	43
3.1.4.10. Metabolik Sendrom ve Hematolojik parametreler	44
3.1.4.11. Metabolik Sendrom ve Ürik Asid	46
3.1.5. Metabolik Sendrom Tedavisi	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM	49
4. BULGULAR	52
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	78
7. KAYNAKLAR	80
8. ÖZGEÇMİŞ	98

II. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Diabetes mellitus tanı kriterleri.....	4
Tablo 2: Hb A1C eşik değerinin DM tanısı koymada avantaj ve dezavantajları... 5	5
Tablo 3: Glukoz metabolizmasının bozukluklarında tanı kriterleri	6
Tablo 4: OGTT ile tarama endikasyonlar.....	7
Tablo 5: Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması.....	11
Tablo 6: Diabetes mellitusun akut komplikasyonları.....	18
Tablo 7: Diabetes mellitusun kronik komplikasyonları	18
Tablo 8: Diabetes mellitusun tedavisinde Hedef değerler ADA 2014.....	19
Tablo 9: Diabetes mellitusun tedavisinde kullanılan oral antidiyabetikler.....	21
Tablo 10: Diabetes mellitusun tedavisinde kullanılan İnsülinler	28
Tablo11: Metabolik SendromTanı Kriterleri-Klavuz Önerileri.....	31
Tablo12:Hemogram ve biyokimyasal parametrelerin normal değerleri	43
Tablo13: Metabolik Sendrom tedavisinde TEMD önerileri	44
Tablo14: Hastaların ADA 2014 DM tanı kriterlerine göre dağılımı	48
Tablo15: Değişkenlerin ortanca, standart sapma, en büyük ve küçük değerleri ..	49

III. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Tip 2 diabetes mellitus gelişim mekanizması	17
Şekil 2: Akarboz etki mekanizması	24
Şekil 3: Obezitenin metabolik sendrom üzerine etkisi.....	32
Şekil 4: Hipertansiyon mekanizması ve metabolik sendrom	34
Şekil 5: Hastaların eğitim durumu	47
Şekil 6: Hastaların meslek durumu	47
Şekil 6: Hastaların yaş dağılımı	48
Şekil 7: Açlık ve tokluk kan şekeri değişim grafiği	50
Şekil 8: HbA1c değişim grafiği	57
Şekil 9: Hastaların kan basıncı değişim grafiği.....	51
Şekil 10: Hastaların obezite değerlendirme grafiği	52
Şekil 11: Akarboz sonrası lipid profili	52
Şekil 12: Akarboz sonrası karaciğer fonksiyon testleri	53
Şekil 13: Serum albumin ve hepatosteatoz değişim grafiği.....	53
Şekil 14: Böbrek fonksiyon testleri üzerine akarbozun etki grafiği.....	54
Şekil 15: Sedimentasyon, CRP ve TSH değişimleri grafiği	55
Şekil 16: Akarbozun hematolojik parametreler üzerine etkileri	55
Şekil 17: Akarbozun beyaz kan hücreleri üzerine etkileri.....	56
Şekil 18: Akarbozun nötrofil, lenfosit, nötrofil yüzdesi ve lenfosit yüzdesi üzerine etkileri.....	56
Şekil 19: Akarbozun platelet, platelet dağılım genişliği ve ortalama platelet hacmi üzerine olan etkileri	57

IV. KISALTMALAR

AHA	: Adacık hücre antikorları
AMPK	: Adenozin monofosfat aktivasyonlu protein kinaz
APG	: Açlık plazma glukozu
AT II	: Anjiotensin II
ATP III	: Adult Treatment Panel III (Erişkin Tedavi Paneli III)
BAG	: Bozulmuş açlık glukozu
BÇ	: Bel çevresi
BGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
Ca ⁺²	: Kalsiyum
c-AMP	: Siklik adenozin monofosfat
CGRP	: Calcitonin Gene Related Peptid
DCCT	: Diabetes Control and Complications Trial (Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması)
Dk	: Dakika
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DL	: Dislipidemiler
DM	: Diabetes mellitus
E	: Erkek cinsiyet
EGIR	: İnsülin Direnci Çalışma Grubu
FINDRISC	: Finnish Diabetes Risk Skorlaması
GDM	: Gestasyonel diabetes mellitus
GİP	: Gastrik İnhibitör Polipeptid
GiS	: Gastro İntestinal Sistem
GLP-1	: Glukagon like Peptid -1

Hb	: Hemoglobin
HbA1c	: Glikozillenmiş hemoglobinA1c
Hct	: Hematokrit
HDL kolesterol	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HL	: Hiperlipidemi
Hs-CRP	: Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein
İD	: İnsülin direnci
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IFCC	: Uluslararası Klinik Kimyacılar Federasyonu
IFG	: Bozulmuş açlık glukozu
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
K	: Kadın cinsiyet
K ⁺	: Potasyum
KB	: Kan basıncı
KC	: Karaciğer
KH	: Karbonhidrat
Kr	: Kromozom
LDL kolesterol	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
MCH	: Ortalama kırmızı küre hemoglobini
MCHC	: Ortalama kırmızı küre hemoglobin yoğunluğu
MCV	: Ortalama kırmızı küre hacmi
METSAR	: Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
MI	: Miyokart enfarktüsü
MODY	: Monogenik diyabet

MPV	: trombosit hacmi
MS	: Metabolik sendrom
MSS	: Merkezi sinir sistemi
Na	: Sodyum
NASH	: Non-alkolik steatohepatit
NAYKH	: Non-alkolik yağlı karaciğer
NCEP Eğitim Programı)	: National Cholesterol Education Program (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı)
NHANES İnceleme Taraması	: (Nutrition Examination Survey)Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması
NO	: Nitrik oksit
OAD	: Oral antidiyabetik
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
OSAS	: Tıkayıcı uyku apne hastalığı
PAİ	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PDW	: Trombosit dağılım genişliği
PG	: Plazma glukozu
PP	: Postprandiyal
PPAR-γ	: Peroksizom proliferatör aktiflenmiş reseptör gama
RBC	: Kırmızı küre
RDW	: Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği
SC	: Ciltaltı
SKB	: Siyastolik kan basıncı
SSS	: Sempatik sinir sistemi
STOP-NIDDM	: Study to Prevent Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus
SUR	: Sülfonilüre reseptörleri

SYA	: Serbest yağ asidi
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Çalışması
TG	: Trigliserid
T1DM	: Tip 1 diabetes mellitus
T2DM	: Tip 2 diabetes mellitus
TSH	: Tiroid uyarıcı hormon
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
UA	: Ürik Asid
UDUK	: Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi
UKPDS	: United Kingdom Prospective Diabetes Study
VAD	: Viseral adipoz doku
VKE	: Vücut kitle endeksi
VLDL kolesterol	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
α	: Alfa
β	: Beta

V.TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Uzmanlık Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, bana yol gösteren, bilimsel ve manevi desteğini esirgemeyen, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanım Sayın Prof. Dr. Hasan KAYA'ya,

Tez çalışmam süresince her konuda desteğini, teorik ve pratikte değerli bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mehmet Rami HELVACI'ya,

Araştırma görevliliğim süresince tüm sorunlarımıza anlayışla yaklaşan, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen mesleki gelişimime büyük katkılar sağlayan Endokrinoloji Anabilim Dalı Başkanım Sayın Prof. Dr. Cumali GÖKÇE'ye

Bilimsel ve mesleki deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Ümit Bilge DOĞAN, Doç. Dr. Edip UÇAR, Doç. Dr. İhsan ÜSTÜN, Doç. Dr. Faruk Hilmi TURGUT, Doç. Dr. Mehmet DEMİR, Doç. Dr. Murat ÇELİK, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Taner SÜMBÜL, Yrd. Doç. Dr. Adnan TAŞ, Yrd. Doç. Dr. Önder TONYALI, Yrd. Doç. Dr. Müge ÖZSAN'a,

Mustafa Kemal Üniversitesi Dahiliye Kliniği'ndeki asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personel arkadaşlarıma, tez yazım süresince yardımını hiç esirgemeyen, sınırsız sevgi ve desteğini her an yanımda hissettiğim, bugünlere gelmemi sağlayan tüm aile bireylerime minnet ve şükranlarımı sunuyorum.

Dr. Gözde VARAN
HATAY- 2015

VI. ÖZET

YENİ TANI ALMIŞ PREDİYABETİK ve DİYABETİK HASTALARDA AKARBOZ KULLANIMININ METABOLİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ

Amaç: Diabetes mellitus dünya çapında sıklığı hızla artan, sistemik ve kronik bir hastalıktır. Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önemli rol alan ve ortak etiopatogenezi paylaştıkları düşünülen diabetes mellitus, hipertansiyon, obezite ve dislipidemi çoğu zaman metabolik sendrom başlığı altında ele alınmaktadır. Akarboz, diabetes mellitus ve metabolik sendrom parametreleri üzerine olumlu etkileri olan alfa glukozidaz inhibitörü bir oral antidiyabetiktir. Bu çalışmanın amacı prediyabetik ve diyabetik bireylerde akarboz kullanımının metabolik parametreler üzerine etkisini incelemektir.

Materyal ve yöntemler: Bu çalışma Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğine Aralık 2012 ve Ocak 2014 tarihleri arasında başvuran prediyabetik ve diyabetik hastalarda yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, eğitim seviyesi ve meslekleri sorgulandı. İlk geliş esnasında ve en az altı aylık 3x100mg/gün dozunda akarboz kullanımı sonrasında, boy, kilo, vücut kitle endeksi, kan basıncı ölçümleri ve metabolik parametreleri kaydedildi. İstatiksel değerlendirmeler için Statistical Package for Social Sciences for Windows 15.0 paket programı kullanıldı. Tüm istatistiksel veriler için $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya yaşları 17 ile 87 arası toplam 134 prediyabetik veya diyabetik hasta alındı. Katılımcıların 96'sı kadın, 38'i erkekti. ADA 2014 tanı kriterlerine göre bozulmuş açlık glukozu olan 8 kişi (%5,9), bozulmuş glukoz toleransı olan 27 kişi (%20.1), kombine bozulmuş açlık glukozu + bozulmuş glukoz toleransı olan 58 kişi (%43.2) ve diabetes mellitusu olan 41 kişi (%30.5) tespit edildi. Hastaların akarboz kullanımı sonrası glisemik kontrolleri, kan basıncı parametreleri, vücut kitle endeksleri, lipid profilleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, hepatosteatoz dereceleri, sedimentasyon, tiroid uyarıcı hormon ve trombosit ilişkili göstergelerinde iyileşme izlendi.

Sonuç: Akarboz, prediyabetik ve diyabetik hastalarda ilk sıralarda aklımıza gelmesi gereken etkili, güvenilir, ucuz ve kullanımı kolay bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar kelimeler: Akarboz, diabetes mellitus, metabolik sendrom

VII. ABSTRACT

EFFECTS OF ACARBOSE ON METABOLIC PARAMETERS IN NEW DIABETIC AND PREDIABETIC PATIENTS

Aim: Diabetes mellitus is a common, systemic, and chronic disease with an increasing incidence all over the world. A role in the development of cardiovascular disease and thought to share a common etiopathogenesis such as diabetes, hypertension, obesity, dyslipidemia coexistence of risk factors is called the metabolic syndrome. Acarbose, that have a positive effect on diabetes and metabolic syndrome parameters, is oral antidiabetic α -glucosidase inhibitor. The aim of this study is to examine the effects of acarbose on metabolic parameters in prediabetic and diabetic patients.

Material and methods: This study was performed in the Internal Medicine Polyclinics of the Mustafa Kemal University on the prediabetic and diabetic patients between December 2012 and January 2014. Patients' age, gender, training, and occupations were learned. Patients' height, weight, body mass index, arterial blood pressure, and metabolic parameters were compared between the admission and after the use of at least six months of acarbose with a daily dose of 300mg.

Results: The study included 134 patients (96 females and 38 males) between the ages of 17 and 87 years. According to the 2014 ADA criteria, there were eight (5.9%) patients with impaired fasting glucose, 27 (20.1%) with impaired glucose tolerance, 58 (43.2%) with both impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance, and 41 (30.5%) patients with diabetes mellitus in the study. After the use of acarbose at least for the six-month period, blood glucose levels, blood pressure measurements, body mass index, lipid profile, hepatic and renal function tests, degree of hepatosteatosis, erythrocyte sedimentation rate, thyroid stimulating hormone, and platelet indices were all showed beneficial improvements.

Conclusions: Acarbose is an effective, safe, cheap, and orally used drug that should be kept in mind for the treatment of prediabetic and diabetic patients.

Key words: Acarbose, diabetes mellitus, metabolic syndrome

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), insülin hormonun eksikliği ya da insülin etkisinin periferik dokularda insülin direnci (İD) sebebiyle azalması sonucunda kronik hiperglisemiyle seyreden, devamlı tıbbi bakım ve tedavi gerektiren yaygın dünya çapında insidansı hızla artan sistemik metabolizma hastalığıdır. DM; toplum sağlığını ciddi bir şekilde etkileyen ve olumsuz sonuçlara yol açan ekonomik maliyeti oldukça yüksek olan yaygın bir hastalıktır (1,2). Genetik faktörler, yaşam süresinin uzaması, obezite ve fiziksel inaktivite etkisiyle özellikle de gelişmekte olan ülkelerde dramatik artar (2,3). Prediyabet de kardiyovasküler hastalık riskinin ve mortalitesinin güçlü bir prediktörüdür. İleride prediyabetik bireylerin diyabetiklere döneceğinden önemlidirler (1,4).

Metabolik sendrom (MS) insülin direnciyle sendromu ya da sendrom X olarak da bilinen, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya tip 2 DM, dislipidemi(DL), hipertansiyon(HT) ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül patolojilere kadar ilerleyebilen birçok metabolik ve kardiyovasküler hastalıkları barındıran sistemik bir endokrin sendromdur (5). Son 20 yılda, dünya genelinde, obezite ve DM prevalansındaki artışla yakından ilişkili olarak, MS'li hasta sayısında ciddi artış gözlenmiştir (6). MS dünya çapında ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (7). MS patogenezinin insülin direnciyle(İD), hiperinsülinemi, obezite, DL, HT, proinflamasyon, hiperkoagülabilité, genetik, sedanter yaşam, hormonal dengesizlik ve yaşlanma suçlanmaktadır (5,7,9). Yaşam tarzı değişikliğine ek prediyabetiklerde akarboz kilo kaybı sağlayarak diyabetin önlenmesinde kullanılabilir (10).

Akarboz 1977'de ilk kez keşfedilerek, 1990 yılında piyasaya sürüldü. İnce barsaktaki α -glukozidaz enziminin reversibl inhibitörü olan oral antidiyabetiktir. STOP-NIDDM çalışmasında akarbozun yeni diyabet insidansında %34,4, yeni HT insidansında %34; yeni kardiyovasküler hastalık insidansında %49'luk azalma sağladığı kanıtlanmıştır. Ayrıca akarboz glisemik parametrelerden açlık plazma ve

tokluk plazma glukozunu, glikolize hemoglobulin seviyelerinide dűűrerek glisemik kontrol saęlar. Lipid profilini dűzeltir. Kilo kaybı saęlar (11).

IDF(Uluslararası Diyabet Federasyonu) ve AACE (American Association of Clinical Endocrinologists)'ye gűre DM'in 1. basamak tedavisinde kullanılabilir (12,13).

Çalıřmamızda prediyabetik ve diyabetik bireylerde akarboz kullanımının metabolik parametreler űzerine etkisini incelemeyi amaçladık. Akarbozun metabolik sendrom paramaterelerinden obezite, HT, hiperlipidemi, hiperglisemi proinflamasyon ve kardiyovaskuler hastalıklar űzerine etkilerini belirlemeyi planladık. Akarbozun hipoglisemi, ilaç etkileřimi aından gűvenilirlięini ve etkinlięini deęerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Diyabetes Mellitus

2.1.1.Tanımve Tarihçe

DM, insülin hormonunun eksikliği (β hücre azalması) ya da insülin etkisinin azalması (periferik dokularda İD) sonucunda kronik hiperglisemiyle seyreden, devamlı tıbbi bakım ve tedavi gerektiren yaygın dünya çapında insidansı hızla artan sistemik metabolizma hastalığıdır. İnsülinin hedef dokulardaki yetersiz etkisinden dolayı organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yararlanamaması sonucunda mikrovasküler, makrovasküler komplikasyonlar gelişir (1,2,3). DM; toplum sağlığını ciddi bir şekilde etkileyen ve olumsuz sonuçlara yol açan ekonomik maliyeti oldukça yüksek olan yaygın bir hastalıktır(14). Kliniği ve özellikleriyle antik çağlardan beri bilinmektedir. Milattan önce 1550 yılına ait Ebers Papirüsünde poliürik olduğu belirtilmiştir. Millattan sonra 2. yüzyılda Kapadokyalı Arateus çok idrar yapan ve kilo kaybeden insanları sifonlu fiçiyə benzeterek hastalığa “Diabetes” adını vermiş ve artmış idrar volümü, susama ve kilo kaybıyla seyreden klinik bulgularını tasvir etmiştir. 5. ve 6.yüzyıllarda Hintli hekim Sushrut böcek ve karıncaların yöneldiği idrarın sekerli olduğunu fark ederek DM’in iki formundan bahsetmiştir. “Lemahudmeha-ballı idrar” tanımlaması yapılmıştır.

İbn-i Sina; idrardaki tortuda bal tadını belirterek gangreni tanımlamıştır. “İbn el-Isehezzar” adlı bir kitap yayınlamıştır. Milattan sonra. 900-1500 tarihlerinde tıp okullarında ders kitabı olarak okutulmuştur. 1621-1675 yıllarında yaşamış olan İngiliz hekim Thomas Willis’in diyabetik idrarın tatlı olduğunu yeniden keşfetmesine kadar DM Avrupa’da uzunca bir süre ihmal edilmiştir. Liverpool’lu hekim Matthew Dubson (1735 -1784) idrardaki tatlılığın kaynağının glukoz olduğunu keşfetmiştir. 1809’da Yunanca ve Latince’de bal anlamına gelen “mellitus” terimini ilk kullanan John Rollo olmuştur. 19. yüzyılda Fransız fizyolog Claude Bernard idrardaki glukozun karaciğerde(KC) glikojen olarak depolandığını bularak merkezi sinir sistemi(MSS) ile DM arasındaki bağlantılardan bahsetmiştir. 1889’da Oscar Minkowski ve Joseph Von Mering pankreatik bozuklukları göstermişlerdir. Berlin’de

tıp öğrencisi Paul Langerhans pankreastan alınan dokularda küçük hücre adalarını 1869'da tanımlayan ilk kişidir. Ancak bu hücrelerin işlevi hakkında yorum yapmamıştır. 1893'de Fransız Edouard Laguesse bu hücreleri "Langerhans adacıkları" olarak adlandırarak pankreasın endokrin doku olduğunu ve glukoz düşürücü bir hormon salgıladığını öne sürmüştür. İnsülin ilk kez 1921 yılında ise Kanada Toronto Üniversitesi'nden cerrah Frederick G Banting, asistanı Charles H Best, biyokimyacı James B Collip ve fizyolog JJR Macleod tarafından bulunmuştur. Collip pankreastan insülin elde etmiştir. 11,01,1922'de insülin Tip 1 diyabetli (T1DM) Leonard Thompson'a uygulanmıştır. İnsülinin kliniğe girmesinden sonra İngiliz Frederick Sanger insülinin primer yapısı, aminoasit dizilimini göstererek 1958 yılında Nobel ödülü almıştır. 1969'da Oxford'dan Dorothy Hodgkin X ışıklı kristallografi kullanarak insülinin üç boyutlu yapısıyla Nobel ödülü almışlardır. 1950'li yıllarda hastalığın doku komplikasyonları gösterilerek tedavisinde kullanılan oral ajanlar keşfedilmiştir (1,15,17).

2.1.2.Epidemiyoloji ve Prevalans:

T1DM hücre aracılığıyla β hücre harabiyetiyle mutlak insülin eksikliğiyle sıklıkla 30 yaşın altında görülür.T1DM etiyolojisi genetik, otoimmün, idiyomatikve komplekstir. Epidemiyolojisiyle ilgili dünyanın %5'ine ait veriler mevcuttur. Prevalansını gösteren epidemiyolojik çalışmalar sıklıkla yaşa ve bireysel başvurusu ilekoyulan tanıya dayanır (1,3). DM, batı toplumlarının yaklaşık %22'inde görülürken, hastalığın prevalansı yaşlanmayla artmaktadır. 2013 yılında nüfusun %11,1'ini oluşturan 60 yaş üzeri yaklaşık 1 milyar kişi bulunmaktadır. 2035'te nüfusunun %17,6'sı olan 1,5 milyar kişinin 60 yaş üzeri olacağı tahmin edilmektedir (18,19). IDF'nin2013'de 20-79 yaş grubunda dünyadaki DM'liler 381,8 milyon olarak açıklanmıştır. IDF'ye göre 2035 yılında DM'lilerin %55'lik bir artışla 591,9 milyona ulaşması beklenmektedir(18).T2DMprevalansının artışına bağlıdırGenetik faktörler, yaşam süresinin uzaması, obezite ve fiziksel inaktivite etkisiyle özellikle de gelişmekte olan ülkelerde dramatik artar (14,20). 2013'de DM'ye bağlı ölen kişi sayısı dünyada 5,1 milyon Türkiye'de 59,786'dır. Dünyada 548 milyar dolar Türkiye'de ise 866 milyar dolar DM'lilerin sağlık harcamalarında kullanılmaktadır

(18). İnsidansı ülkeler, etnik gruplar arasında farklılık gösterir. 2013 yılında 20-79 yaşta Avrupa'da 4, 572, 906,50 kişi, Türkiye'de 48.294.33 kişi vardır. DM Avrupa'da 381,834, 36 kişide, Türkiye'de ise 7.043.29 kişide saptanmıştır. Türkiye 2013'de Avrupa'da DM'li hasta sayısı ile Rusya ve Almanya'dan sonra Avrupa'da 3. ülkedir. 2013'de DM prevalansı Avrupa'da %8.26 iken %14.85'lik prevalansla Türkiye Avrupa birincisidir. Bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve Bozulmuş glukoz toleransında (BGT) yaş ilerledikçe sıklığı artar. 2013 yılı IDF'ye göre dünyadaki 20-79 yaş BGT'liler 316,506.51 kişi iken Türkiye'de 3,668.10 kişidir (18). BGT'nin Türkiye'deki prevalansı %7.62 ile dünya prevalansından (%6,87) daha yüksektir. Avrupa'da 0-15 yaş arasında T1DM 129.400 kişidir Prevalansı 2020'de 1989'dan %70 daha fazla vaka beklenmektedir (21).

Ülkemizde DM sıklığıyla ilgili ilk çalışmalar 1940'larda başlamıştır. 1990'da Onat ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri çalışmasında (TEKHARF) DM prevalansı erkeklerde(E) %8,1, kadınlarda(K) %8,9; BGT prevalansı E'de %2,2, K'da %2,7 bulunmuştur. 2001'deki güncelleştirmesinde ise DM prevalansının her yıl ortalama %6,7 oranında ve 10 yılda toplam %92 oranında arttığı anlaşılmıştır. 10 yıl sonra erişkinlerde DM prevalansı E'de % 8,3; K'da ise %9,7 iken; BGT E'de %2,3'e K'da ise % 2,6'ya yükselmiştir. TEK HARF çalışmasına göre ülkemizde MS görülme sıklığı E 40-49 yaş grubunda %44, K 60-69 yaş grubunda % 56 gibi yüksek oranlardadır (22). Türkiye'de ilk nüfusa dayalı DM taraması 1999-2000 yıllarında Türk DM Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP-I) tarafından yapılmıştır. %85 katılımı ile 20 yaş üzerinde, 24,788 kişi[(13.708 K,11.080 E);(15.669 Kentsel, 9.119 Kırsal kesim)] alındı. DM prevalansı %7,2, BGT prevalansı %6,7,yeni DM %32,3, bilinen DM %67,7 olarak bulunmuştur (23). TURDEP-II'de kentsel ve kırsal DM sıklığı arasında anlamlı bir fark 2010'da 15 ilde 540 merkezde yapılan TURDEP II'ye. 20 yaş ve üzeri rastgele seçilen nüfusa uygun 26499 kişi katılmıştır. TURDEP II'de %89 katılımı ile 20 yaş üzerinde, DM sıklığı 26,499 kişiyle [(16.696'sı K, 9.327'si E), (15.783 kentsel,10.441 kırsal)] %13,7'dir. TURDEP-I'in aksine kentsel DM oranı daha yüksek olmasına rağmen bulunmamıştır. DM sıklığı E'lerde daha düşük olup K ve E arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Bölgesel DM prevalansı Doğu Anadolu'da %18,2 ile en fazla iken %14,5 lik oranla Kuzey Anadolu'da en az sıklıktadır. TURDEP-II'de 40-44

yaşın en az % 10'u DM'lidir. DM 1998 yılına göre 5 yaş daha erken başlar. DM oranları Bursa ve Malatya'da %20'nin üzerinde; Diyarbakır, İstanbul, Antalya, Adana, Gaziantep, İzmir, Denizli, Eskişehir, Ankara ve Konya'da ise %15'in üzerindedir (24).

2.1.3.Tanı Kriterleri:

2.1.3.1.Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri:

1997'de, Amerikan DM Birliği (ADA) yayınladığı yeni tanı ve sınıflama kriterlerini 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) revizyonlarla kabul etmiştir. 2003'de BGT tanısında, ADA tarafından yenilenme yapılmıştır. 2006'da WHO ve IDF raporlarında ise 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. 2007'de ADA ve Avrupa DM Çalışma Birliği(EASD) 2003 raporları kabul etmiştir (25). WHO ve ADA'ya göre açlık plazma glukozu (APG) 126 mg/dl (7 mmol/L) veya üstünde ise DM denir. Mevcut eşik değer normal insanlardaki APG ve OGTT (oral glukoz tolerans testi) ye cevap olan glukoz değerleri göz önünde tutularak değil de DM'e bağlı komplikasyonların geliştiği glisemi düzeylerine göre hesaplanmıştır. 1990'lardaki çalışmalarda diyabetik retinopati gelişiminin APG değeri 116 mg/dl (6,4 mmmol/L)'yi geçtiğinde arttığı saptanmıştır(4). WHO'ya göre açlıktaki kapiller kanın glukoz düzeyi venöz plazmadaki düzeye eşit iken toklukta kapiller kanda glukoz düzeyi plazmadakinden ortalama %11 daha düşük olmasının sebebi hematokrittir(Hct). Hct % 55 ise fark %15 iken Hct %30 olan bir kişide %8'dir (25).

Tablo 1: Diabetes Mellitus Tanı kriterleri (2,12)

1.Poliüri, polidipsi, kilo kaybı, polifaji ve ya iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, noktüri gibi DM semptomları olan birinde son yemek zamanından bağımsız herhangi bir zamanda rastgele ölçülen plazma glukozu 11,1 mmol/L'e(200 mg/dl) eşitse ya da büyükse
2.1 hafta arayla yapılan en az 2 ayrı ölçümde açlık (8 saatten az olmayan açlık durumunda) plazma glukozu (PG) 7 mmol/L (126 mg/dl) eşitse ya da büyükse
3.OGTT (erişkinlerde 75 gr glukoz yükleme, çocuklarda 1,75 gr/kg'dan yapılır) yapılanlarda 2.saat PG 200 mg/dl 'ye eşitse ya da büyükse,

4.Hemoglobin A1c (HbA1c) % 6,5 (48 mmol/mol) eşitse ya da büyükse DM vardır

Akut metabolik bozukluk ve aşikar hiperglisemi yokluğunda bu ölçütler en az iki farklı ölçümde doğrulanmalıdır. DM riski varsa OGTT yapılmalıdır. DM tanısında APG benimsenmelidir. Bazı kişilerde OGTT’de APG ve 2.saat PG normal (ya daBAG / BGT aralıklarında) bulunmasına rağmen 1.saat PG düzeyinin 200 mg/dl’nin üzerinde gelirse aşikar DM gibi takip edilmektedir. Uzunca yıllar standardizasyonundaki sorunlar ve tanı eşliğindeki belirsizlik nedeniyle HbA1c’nin DM tanı aracı olarak kullanılmamıştır. Amerika’da tüm laboratuarlardaki HbA1c ölçüm yöntemi ‘Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı’ tarafından sertifikalandırılmıştır. Sonuçların Diabet Kontrol Komplikasyonlarıçalışmasında kullanılan, altın standart olarak kabul edilen yüksek performanslı likid kromatografi yöntemine göre kalibrasyonu HbA1c DM tanı testi olarak kullanılmaktadır. TURDEP-II’de, HbA1c’ye göre DM tanısı alanların, APG veya OGTT ile tanı alanlara göre daha kötü durumda bulunmuştur. 2008’de DM tanısı için ADA, EASD, IDF ve Uluslararası Klinik Kimyacılar Federasyonu(IFCC) tarafından oluşturulan Uluslararası DM Uzmanlar Komitesi (UDUK) HbA1c kesim noktasını %6,5 (48 mmol/mol) olarak belirlemiştir. OGTT’ye alternatif olarak APG ≥ 126 mg/dl ve HbA1c $\geq 6,5$ (≥ 48 mmol/mol) ise DM’dir. 2011’deki WHO’ya göre, uluslararası referans değerlerine göre düzenli olarak standardize edilirse HbA1c’nin tanı testi olarak kullanılabilir (1,2,3,14,20,25-27).

Tablo 2. Hb A1C $\geq 6,5$ (≥ 48 mmol/mol) eşik değerinin DM tanısı koymada avantaj ve dezavantajları vardır

AVANTAJ	DEZAVANTAJ
HbA1C geçmiş haftaların(8-12 haftalık) glisemik değerlerini yansıtır.	Hb A1C belirtilen durumlarda yanlış sonuç 1. Demir eksikliği anemisi 2. Hemoglobinopati(hb C,S,D) 3. Hb F mevcudiyeti 4. Hemoraji, terapötik flebetomiler 5. Hemolitik bozukluklar 6. Akut, kronik böbrek yetmezliği 7. Etnik grup farklılığı 8. Prehemoglobin A1C (reversibl aldimin ara ürünü)

HbA1C, APG ve PG değerlerine kıyasla anlamlı biyolojik değişiklikleri yansıtmaz.	HbA1C yaşla değişerek artar
APG'na gereksinimini, analiz öncesi yanlışları önler. Uygulanabilirlik açısından daha kolaydır.	HbA1C maliyet açısından daha fazladır.
HbA1C <%6,5 ise kişide aşikar retinopati yoktur.' Bilgisi kolay erişilebilir olması(27).	HbA1C standardizasyonu zordur.Kromatografi öncesi reversibl Pre-HbA1C nin uzaklaştırılması gerekmektedir.
A1C testi ile yüksek riskli olarak belirlenen kişiler,BGT ve BAG'dan daha ileri bir glukoz metabolizması bozukluğu olan kişileri kapsamaktadır.	A1C testi ile tanı koyulanlar APG ve 2.saat PG na göre tanı koyulanlar farklı popülasyonlardır.

2.1.3.2. Prediyabet tanı kriterleri:

DM ve kardiyovasküler hastalık (KVH) için önemli risk faktörleri olan BGT ve BAG'ya 'Latent DM', 'Sınırdaki DM', 'Prediyabet'(PDM) denilmektedir. 'İzole BAG için APG 100-125 mg/dl ve 2. saat PG140 mg/dl'nin altında olmalıdır. 'İzole BGT için 2.saat PG 140-199 mg/dl ve APG 100 mg/dl'nin altında olmalıdır. Buna göre 'Kombine BGT ve BAG' ise hem APG 100-125 mg/dl hem de 2.saat PG 140-199 mg/dl arasında olmalıdır (2,25). İleri bozukluktur, kardiyovasküler hastalık(KVH) riskinin ve mortalitesinin güçlü bir prediktörüdür. Bu değerlerin 2010 yılındaki bir metaanalizde KV risk ve mortalitenin güçlü bir prediktörü olup, ileride prediyabetik bireylerin diyabetiklere döneceğinden önemlidirler (4). 2011 yılındaki metanalizde diyabete ilerleme geciktirilse de KVH mortalite ve MI'de azalma sağlanamadığı saptanmıştır (28). BGT/BAG olanlarda yaşam tarzı değişikliği DM'ü önlemede en önemli yaklaşımdır. 2006 WHO ve IDF raporunda BGT/BAG'na 'Glukoz Metabolizmasının Ara (İntermedier) Bozuklukları' denir. BAG için APG 110-125mg/dl olarak benimsenmiştir. 2007 ADA ve EASD raporlarında, BGT/BAG'ya 'PDM'denir. 2009 raporunda ise APG 100 mg/dl olarak kabul edilmiştir (1,2,25).

Tablo 3:DM ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

	DM	BAG	BGT	BAG+BGT	DM Riski
--	----	-----	-----	---------	----------

APG	≥ 126	100-125	<100	100-125	-
2.saatePG	≥ 200	<140	140-199	140-199	-
Rastgele PG	≥ 200	-	-	-	-
A1C	≥ 6.5	-	-	-	%5,7-6,4

2.1.4.Tarama Endikasyonları

Tablo 4: OGTT yapma endikasyonları (2, 25)

A 40 yaşından itibaren 3 yılda bir obez veya kilolu ($BKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$) ve özellikle santral obezitesi (bel çevresi $K \geq 88 \text{ cm}$, $E \geq 102 \text{ cm}$) olanlarda, APG ile yapılmalıdır.
B $BKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ise, aşağıdaki risk gruplarından birisi varsa genç yaşlarda araştırılmalıdır.
<ol style="list-style-type: none"> 1. Birinci derece yakınlarında DM bulunanlar 2. DM prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler 3. İri bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar 4. Kan basıncı: $KB \geq 140/90 \text{ mmHg}$ ya da HT (HT) için tedavi alanlar 5. Dislipidemikler (DL) [$HDL\text{-kolesterol} \leq 35 \text{ mg/dl}$ veya $TG \geq 250 \text{ mg/dl}$] 6. Daha önce BAG veya BGT saptanan bireyler, $HbA1C > \%5,7$ 7. Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar 8. İD ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunanlar 9. Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar 10. Düşük doğum tartılı doğan kişiler 11. Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler 12. Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar 13. Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler 14. Solid organ (özellikle renal) organ nakli yapılmış hastalar (1, 14)

2.1.5 DM Sınıflaması:

Tarihsel sınıflama yaşına göre yapıldı. 1979'da NIH (DM Veri Grubu) DMi

tedaviye göre insülin bağımlı DM (IDDM) ve insülin bağımlı olmayan DM (NIDDM) olarak ayırmıştır. IDDM T1DM, NIDDM ise T2DM karşılık gelmekteydi. 1997’da ADA ve WHO sınıflamanın farmakolojik olduğunu saptamıştır. DM’in özellikli tipleri ise geniş bir gruptur (1,26). DM sınıflaması dörde ayrılır (2). (Tablo1). T1DM ve T2DM ayırımı kliniğine ve labratuara göre yapılmaktadır. T1DM’liler susama, polidipsi, poliüri, kilo kaybı, kusma, hiperventilasyon, dehidratasyon, şuur bulanıklığı gibi ani başlayan acil insulın replasmanı gerektiren hayati tehlikesi olan, ciddi semptomlarla seyreden ketoasidozla gelirler. C-peptit eksiktir. Adacık hücre antikorları(AHA) gibi otoimmünite markırları pozitifdir. T1DM’de human lökosit antijen (HLA) DR3, DR4 haplotipleriyle bağlantılıdır. T2DM’da hastalar susama, poliüri, noküri, yorgunluk gibi semptomlarla gelirler. Obezdir ve sık enfeksiyon geçirirler (1,26).

2.1.5 Diabetes Mellitus’un Etyolojik Sınıflaması

2.1.5 I. Tip 1 DM: (Genellikle sıklıkla insülin eksikliğine sebep olan β hücre yıkımı)

2.1.5.I.A.İmmün aracılıklıT1ADM:

%90’dan fazlası otoimmüniteye bağlıdır. Otoimmünite genetik yatkınlığı bulunan kişilerde virüsler, toksinler, emosyonel stres gibi çevresel tetikleyici faktörlerin etkisiyle ilerleyici β hücre hasarı başlar. β hücre rezervi %80-90 azaldığında klinik semptomlar ortaya çıkarken rezervlerin tükenmesine bağlı insuline bağımlı hale gelirler. AHA pozitifdir. En yüksek insidansı İskandinavya ve Kuzey Avrupa’dır. T1DM çocukluk ve adolesanlarda pik yapar. İlk ketoasidozla gelebilecekleri gibi hiperglisemiye sekonder osmotik diürez sonucu yeni başlayan gece enürez, halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, poliüri, tekrarlayan bulanık görme, periferik nöropatiyle de gelebilirler. Avrupa’da T2DM’li hastalarda Amerikan Kalp Cemiyeti çalışmaları sonucu LADA oldukları anlaşılmıştır. Graves, Hashimoto, Addison, Vitiligo, Çölyak, Otoimmün Hepatit, Myastenia Gravis, Hipogonadizm, Pernisiyöz Anemi gibi otoimmün hastalıklara eğilimlidirler (1,2,25,26).

1.1.5.I.B.İdiyopatik T1DM:

%10’dan azıdır. Etiyoloji bilinmemektedir. Afrika ve Asya kökenlilerdedir.

Mutlak insülin eksikliği sonucu gelişir. Otoimmuniteye ait kanıt ve HLA birlikteliği yoktur. Kanda AHA bulunmaz (1,2,26,29).

2.1.5.II. Tip 2 DM(İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti):

T2DM diyabetlilerin %90-95'ini kapsar. İD'yle beraber progresif insülin sekresyon defekti gelişen bu bireylerin %80'i obezdir. 1999–2010 yılları arasında yapılan. Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması (NHANES) prospektif çalışmasında Finnish Diabetes Risk Skorlamasında (FINDRISC) kullanılmıştır(30).

2.1.5.III. Diğer Spesifik DM Tipleri:

2.1.5.III. A: β hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik DM):

Otozomal dominant geçen 25 yaşından önce erken başlangıçlı insülin bağımlı olmayan gençlerin diyabetine MODY denir. Monogenetik geçişli β hücre fonksiyon defektleri sonucu, insülin sekresyon mekanizması bozuktur. İnsülin tedavisi gerekmez ya da düşük dozlarla regüle olur. Sülfonilürelere aşırı hassasiyeti olan genç yaştakilerde düşünülmelidir. İD'ne ve obeziteye sık rastlanmaz. T1DM adolesan çağından sonra başlamışsa MODY ile karışırsa otoAHAbakılmalıdır. Avrupa'da DM'lilerin %2'si MODY'dir. İnsidansı binde onüçtür. %75'inde insülin üretim ve sekresyonundan sorumlu nükleer transkripsiyon faktörlerinde mutasyonlar vardır. En sık görüleni 12. KRda bulunan hepatosit nükleer faktör(HNF)-1 α [(MODY3) %69 sıklıkla mutasyonudur. Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL k) artar. Yüksek duyarlılıklı C reaktif protein (hsCRP) düzeyi düşüktür. 7.KR'un kısa kolundaki glukokinaz (MODY2), %14 sıklıkla mutasyonu görülür. Glukokinaz, glukoz sensörü gibi davranarak hangi glukoz düzeyinde insülin salınacağını konusunda belirleyicidir. Glukoz duyarlı glukokinaz enzimdeki defekt insülin salınımının normal kan glukoz seviyesinden daha fazla olmasıyla APG'nu artırır. MODY2 iyi seyredir tedavi gerektirmez. Sıklıkla komplikasyonlar gelişmez. Daha nadir görülen diğer MODY tiplerinde tedavi gerekir, komplikasyonlar görülebilir. MODY şüphesi olan ailelerde genetik tarama testlere bakılmalıdır ancak pahalı olduğundan kısıtlı merkezlerde yapılmaktadır. MODY için diagnostik kriterlerde En az bir aile üyesinde 25 yaş altında erken tanı alır. İnsülin gerektirmez. Otozomal dominant kalıtım ile en az 2 kuşakta benzer fenotipli vertikal geçiş gösteren bireyler

bulunmalıdır (1,2,25,29,31).

Mitokondrial DM 3243 pozisyonundaki heteoplazmik mitokondrial DNA'daki nokta mutasyonlar ile oluşan DM anneden çocuklara geçer. Avrupalı T2DM'lerde % 0,2- 0,5 sıklıkta görülmektedir. En yüksek prevalansı %1-2 oranıyla Japonya'dadır. %65 oranında senserinöral sağırılık ,%15 miyopati görülür. Pigmente retinopati, kardiyomyopati ve nörolojik anomaliler görülebilir. MELAS (myopati, ensefalopati, laktik asidoz, inme) en kötü prognozlusudur(1,25,26,29).

2.1.5.III. B: İnsülinin etkisindeki genetik defektler:

İnsülin reseptör veya postreseptör mutasyonu ile ortaya çıkar. Aşırı insülinin epidermal ve melaninden oluşan cilt hücrelerindeki IGF reseptörlerine bağlanarak bu mutasyonlara sahip bazı bireylerde boyun kıvrımı, aksilla ve kasıkta oluşturduğu hiperpigmentasyona 'Akantozis nigrikans denir. Yüksek insülin overin hiler hücreleri uyarak virilizasyon ve polikistik overlerin oluşumuna sebep olur. Tip A İD de denir. %25 oranında β subünitesinde tirozin kinaz mutasyonu vardır. Leprechaunism, Rabson-Mendenhall Sendromu α -subünitesindeki mutasyon ve İD'yle karakterizedir. Total ya da parsiyel yağ dokusu eksikliğiyle birlikte İD've postreseptör sinyal iletimi defektli seyreden nadir görülen lipodistrofik diabet denilen kalıtsal hastalıklar bulunmaktadır. Leptin ve adinopektin verilmesiyle İD'nin düzelir. Kobberling-dunnigan sendromunda parsiyel lipodistrofi, nükleer lamina yapısındaki lamin, A/C kodlayıcısı veya PPAR- γ genindeki mutasyonlar defektif adipositler oluşur. T2DM, hiper trigliseridemi(TG), steatoz ve pankreatit görülür(1,25,26,29).

2.1.5.III. C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları:

Tüm DM'lilerin %1'ni oluşturur. Akut pankreatitin %15'i T2DM; kronik pankreatitin %40-50'si BGT ve T2DM; tropik kalsifik pankreatitin %90'nı Kistik fibrozisin dördüncü dekatta %6-7'si T2DM; Hemakromatozisin % 25'i Bronz DM'e neden olur. Adrenokarsinom, travma, injeksiyon, pankreatektomi de T2DM'e neden olabilirler(1,25,26,29)

2.1.5.III. D.Endokrinopatiler:

İnsülinin etkisine zıt etki gösteren büyüme hormonu, kortizol, glukagon ve epinefrin gibi hormonların vücutta aşırı miktarda bulunması DM'a yol açabilir.

Cushing sendromu, cushing hastalığı, ektopik ACTH, steroid ilaç alımı, adrenal tümör gibi glukortikoid fazlalığıyla %20 T2DM gelişir. Akromegali (1/3), Glukogonomalar, Somatostatinoma'da DM ve Feokromasitomada (%75) BGT görülür. Tiroksikozisde glukoza periferik yanıt bozulup T2DM görülebilir (1,25,26,29).

2.1.5.III. E. İlaç veya kimyasal ajanlar:

Vacor(fare zehiri)ve pentamidin kalıcı β hücre hasarıyla; Tiyazidler, fenitoin, yüksek doz kalsiyum kanal blokerleri ve klonidin insulinin inhibisyonuyla; glukortikoidler ve doğum kontrol ilaçları İD'yle; α -İnterferon ise pankreatik AHA'larıyla ilişkili insülin yetersizliğiyle T2DM'ye yol açarlar (1,25,26,29)

2.1.5.III.F. İmmun aracılıklı nadir DM formları:

Stiff-man sendromunda aksiyal kaslarda ağrılı spazm ve sertlikle karakterize MSS'nin otoimmün bir hastalığıdır. Antiglutamik asit dekarboksilaz ve Antiinsülin reseptör antikolarıinsülin reseptörlerine bağlanarak DM'a yol açar. Eskiden tip B insülin rezistansı denilen Antiinsülin reseptör antikoları pozitiflerde akantozis nigrigans bulunur. Oynak glisemiden dolayı tedavileri zor hastalardır (1,25,26,29).

2.1.5.III. G. DM'le ilişkili genetik sendromlar:

Down, Klinefelter, Turner ve Wolfram sendromlarında DM görülür. Wolfram sendromu (DIDMOAD)' Diabetes insipitus, Diabetes mellitus, optik atrofi, sinirsel tipte sağırlıkla seyreder (1,25,26,29).

21.5.III.H. İnfeksiyonlar:

Rubella, Koksakivirüs B en sık görülen ajanlardır (1,2,25,26,29).

Tablo 5:Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması

I. Tip 1 DM	A. İmmun aracılıklı B.İdiyopatik
--------------------	-------------------------------------

II. Tip 2 DM			
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)			
IV. Diğer spesifik DM tipleri			
<u>A. Monogenik Dm</u>	<u>B.İnsülinin</u>	<u>C.Pankreasın</u>	<u>D.Endokrinopati</u>
20. kr, hepatosit nükleer faktör -4a(mody1)	<u>Etkisindeki</u>	<u>Ekzokrin</u>	Akromegali
7. kr, glukokinaz(mody2)	<u>Genetik</u>	<u>Hastalıkları</u>	Aldosteronoma
12. kr, hepatosit nükleer faktör-1a (mody3)	<u>Defektler</u>	Fibrokalkülöz	Cushing
13. kr, insülin promotör faktör-1 (mody4)	Leprechaunis	pankreatopati	sendromu
17.kr, hepatosit nükleer faktör-1b (mody5)	m	Hemokromatoz	Feokromositoma
2.kr, nörojenik diferansiyasyon 1 (mody6)	Lipoatrofik DM	Kistik fibroz	Glukagonoma
2. kr, kruppel like factor 11 (mody7)	Rabson-Mendenhall sendromu	Neoplazi	Hipertiroidi
9. kr,carboxyl ester lipase (mody8)	Tip A İD	Pankreatit	Somatostatinoma
7. kr, paired box4 (mody9)	Diğerleri	Travma	
11. kr, İnsülin (mody10)		pankreatektomi	
8.kr,β lenfosit-spesifik kinaz (mody11)			
11. kr, neonatal dm			
<u>G.Dm'le ve Genetik</u>	<u>H.İnfeksiyon</u>	<u>F.İmmun</u>	<u>E.İlaç -kimyasal</u>
<u>Sendromlar</u>	Konjenital	<u>aracılıklı nadir</u>	Vacor
Alström Sendromu	Rubella	<u>DM formları</u>	Antipsikotikler
Down Sendromu	Sitomegalovirus	Anti-insülin reseptör	Antiviral İlaçlar
Friedreich Tipi Ataksi	Koksaki B	antikorları	B Agonistler
Huntington Korea	Adenovirus,	“Stiff-man”	Diazoksid
Klinefelter Sendromu	Kabakulak	sendromu	Fenitoin
Laurence-Moon-Biedl			Glukokortikoid

Sendromu			α İnterferon
Miyotonik Distrofi			Nikotik Asit
Porfiria			Pentamidin
Prader-Willi Sendromu			Tiroid Hormonu
Turner Sendromu			Tiyazid
Wolfram Sendrom			

2.1.5.IV.Gestasyonel diabetes mellitus (GDM):

Gebelik sırasında ortaya çıkan ve sıklıkla doğumla birlikte düzelen DM (25).

2.1.6:Patofizyoloji

2.1.6.1.Tip 1 Diabet Patogenezi:

%10-15'inde soygeçmişte özellik varken vakaların çoğu sporadiktir. Ebebeynlerden birisi T1DM'iyse %5, ikisinde de varsa %15 annesinde T1DM ise %3; babada T1DM ise % 6 oranında DM ortaya çıkar. T1DM'in patogenezinde; genetik zeminde çevresel faktörlerin etkisiyle adacıktaki β hücrelerindeki inflamasyondan (insülitis) CD4THL(cluster of differentiation 4 T helper lenfositler), sitotoksik T lenfositler(CD8TL)ve makrofajlar sorumludur. β hücreleri kaybolurken, α , δ , ρ hücrelerinde yaşam devam eder. Koksaki virusler, toksinler, inek sütü gibi yabancı proteinler β hücreleri ile çapraz reaksiyona girerler. Antijenik proteinler antijen sunan hücreler olan makrofajlar tarafından sindirilerek işlenirler. Makrofajlar sınıf 2 molekülleriyle CD4THL'i uyararak immun hücreleri aktive eden (İnterlökin) IL-2, interferon- γ (IFN- γ), IL-1b, TNF- α , NOoksit(NO), tükürükten önce nekrotizan faktör- β (TNF- β) sitokinlerinin salınımıyla destrüktif insülitisi başlatırlar. β hücre destrüksiyonu apoptoz ve programlı hücre ölümüdür. IFN- γ makrofajları aktive ederek IL-1 ve TNF- α uyarısıyla NO ve serbest toksik radikaller salarak destrüksiyonu başlatırlar. Fas(ölüm sinyal molekül) ve bağlayıcısı selüler kaspasları aktive ederek apoptozisi gerçekleştirir. IL-2, IL-6 ve IFN- γ sitotoksik CD8TL'yi aktive ederek apoptozdan sorumlu perforin ve granzim B ile IL-2, doğal katil hücrelerini de uyararak natural killer hücre faktörüyle; CD4THL B lenfositlerden

immunglobulinlerin salınımıyla β hücre harabiyetini yaparlar (1,26,29,32,33). T1DM'lilerde insülitisi tetikleyen antijenler saptanmıştır. Glutamik asit dekarboksilaz, 69kDa adacık hücre ve 38kDa adacık mitokondrial otoantijeni, 38kDa insülin sekretuar granülleri, protein tirozin fosfataz ısı şok proteini β hücre antijenleridir. Antijenlere karşı gelişen antikorlarla 5-10 yılda % 60-100 T1DM gelişir. 6.Kromozomun(KR) kısa kolunda yer alan yüzey glikoproteinlerini kodlayan HLA'dayer alan genler saptanmıştır. HLADR/DQ allelleri predispozan veya protektif olabilir. Yüksek riskli HLA haplotipleri HLADR4,DQA10301,DQB10302, DQA10501, DQB10201'dir.Düşük riskli HLA haplotipleri, DQA10102, DQB10602,DRB11401'dir.20'den fazla gen sorumludur.11.KR'daki VNTR lokusu genetik riskin %15'ni oluşturmaktadır (1,26,29,33-37).

2.1.6.2:Tip 2 Diabet Patogenezi:

Obezite, sedanter yaşam tarzı, lipotoksite, glikotoksite, yağ asitleri, besin fazlası, inflamasyon İD artırırken çevresel ve genetik faktörler hızlandırmaktadır Hepatik glukoz üretimi artışının ana hasardan sorumlu olmadığı. Asıl defektin hiperinsülinemi olduğu düşünülmektedir. Hiperinsülineminin nonoksidatif glukoz kullanımını, glikojen sentezini bozarak İD'ne ortaya çıkarabileceği varsayılır (1,3, 26,29,38,39).

2.1.6.2.A. Tip 2 DM Patogenezinde β Hücre Disfonksiyonu:

2.1.6.2.A 1. İnsülin salınımında niceleyici bozukluklar:

Prelinik dönemde var olan İD'de normalden daha fazla insülin salgılanır (1, 3,26,29,39).

2.1.6.2.A 2. İnsülin salınımında niteleyici bozukluklar:

1.1.6.2.A 2.a) Birinci faz insülin salgısında bozulma:

İntravenöz glukozdan 10 dakikadan(dk) sonra insülin 2-4 dakika arasında pik yapar. 6. DK'dan itibaren hızı düşer. 1.fazda insülinin yok olmasıyla glukagonun hepatik glukoneogenezi artarken, 2.faz insülinin azalmasıyla hepatik glukoz üretimindeki baskılayıcı etki azalır

1.1.6.2.A 2.b) Pulsatil insülin salgılanmasında bozukluk:

İnsülin periyodik olarak her 5-15 DK'da bir salgılanır. Pulsatil salgılanmayla hedef dokularda insülin reseptörlerinin down regülasyonunu önlenir. İnsülin sensitivitesi normal kalır. Nonpulsatil sürekli insülin salgılanmasıyla reseptörlerde down regülasyonuna yol açarak İD'ne yol açar. T2DM'te veya BGT'lı bireylerde, hızlı ve kısa süreli dalgalanmalar yerine düzensiz ve daha kısa süreli dalgalanmalar vardır (1,3,26,29)

2.1.6.2.A.3.Proinsülin Salınımında Anomaliler:

İnsülinin %5'i kadar biyolojik aktiviteye sahip olan proinsülin insülinimmunoreaktivitenin normal bireylerde %2-4'ünü, T2DM'lilerde %8-10'unu oluşturur. Açlık total immunoreaktif insülin artışı T2DM'de olur. Normal insülin düzeyleri üzerine eklenmiş olan artmış proinsülin düzeyi hiperinsülinemi gösterir. Ancak hiperinsülinemi gerçek olmayıp proinsülin insülin oranı artmış olduğundan insülinopenidir (1,3,26,29).

2.1.6.2.A.4.Düşük Doğum Ağırlığı(Thifty(tutumluluk)-İdareli Fenotip Hipotezi): Yapılan çalışmalarda düşük doğum ağırlığı ile doğanlarda erişkin yaş DM gelişme riskinin arttığı görülmüştür. Fetüs malnutrisyonun β hücre adacık fonksiyonlarında bozulmasıyla fetal büyümede azalmaya bununda erişkin dönemde β hücre fonksiyonunda azalmaya ve İD'ne neden olabileceğine thrifty fenotip hipotezi denir. 2008'deki bir analizde doğum ağırlığındaki her 1kg artış için 0,8 oranında DM gelişme risk saptanmıştır. 152084 olguda 6090 DM vakası bildirmiştir (1,3,26,29)

2.1.6.2.A.2.5. Glukoz Toksisitesi: Hipergliseminin β hücreleri üzerine olan negatif etkisine glukoz toksisitesi denir. Periferik dokulardaki insülin kullanılmasını azaltırlar. Hiperglisemiye sürekli maruz kalan β hücresinde insülin gen transkripsiyonu bozularak insülin sentez ve sekresyonu azalır (1,3,26,29).

2.1.6.2.A.2.6. Amilin (Adacık Amiloid Polipeptid): β hücrelerindeki insülin salgı granüllerinde insülinle beraber üretilip, salgılanan hormondur. Kanda düşük seviyede bulunmaktadır. Glukoz intoleransı bireylerin 1. derece akrabalarında

yüksektir. Amilinin β hüresine bitişik hücre dışında birikerek β hücresi öldürür (1,3,26,29).

2.1.6.2.A.7. Calcitonin Gene Related Peptid (CGRP): %46 Amilin ile benzer.Hayvan deneylerinde intravenöz verilirse insülin üzerine etkisizdir (1,3,26, 29).

2.1.6.2.A.8. İnkretinler: Oral glukozacevaben gelişen insulın yanıtı intravenözden dahafazladır (40). Oral glukoz verildiğinde insülin sekresyonunun artmasına neden olan faktörlere inkretin denir. Glukagon like peptid 1(GLP-1) ve gastrik inhibitör polipeptid (GİP) doza bağılı insulın sekresyonunu artıran barsak türevi inkretin hormonlarıdır. GLP-1 incebağırsakta ileumun L; GİP ise jejunumun K hücrelerinden salınırlar. GLP-1'in, α hücrelerinden glukagon salınımını baskılayarak açlık ve mide boşalımına etkisi vardır. T2DM'te GLP-1'e karşı direnç vardır, salınımı azalmıştır GİP, farmakolojik dozda verildiğinde PPinsülin salgılanması üzerine etkisi görülmemiştir. GLP-1'in β hücrelerine trofik etkileri vardır (1,3,26,29, 41)

2.1.6.2.A.9.Lipotoksisite: Yüksek miktarda serbest yağ asitlerine (SYA) maruziyet β hüresinde TG birikimi ve apoptozise yol açar. SYA, proinsülinin insüline çevrilmesinde rol alan enzimlerin posttranslasyonel modifikasyonunu azaltır. İD, insülinin lipolizi baskılanmasını azaltarak dolaşımdaki SYA düzeyini artırır. Obez, insüline dirençli ve T2DM'li kişilerde insülinin SYA'leri üzerine olan baskılayıcı etkisi bozulmuştur (42,43). Obezlerde SYA artar. İskelet kası, KC'de İD'indeSYA'lerindeki artışlar doza bağımlıdır. Yağ dokusundaki SYA'lerinin KC'de okside olmasıyla TG'lerinhepatik sentezi artar. SYA'leriglikoneogenezde rol alan piruvat karboksilaz ve fosfoenolpiruvat karboksilazı uyararak glukoz-6-fosfotaz uyarısıyla KC'den glukoz çıkışı arttırır (44). Adacık hücrelerinde de hücre içi lipid gelişir. İnsülin salgılanması SYA'leriuzun zincirli CoA düzeyini arttırmasıyla 6 saat süreyle uyarılırken 24-48 saat sonra inhibe edilmektedir. SYA'leri lipotoksisiteve β hücre salgı yetmezliğiniarttırır. Yağ dokusunda salınan TNF- α ,adiponektin, IL-6, leptin, rezistin vbadipositokinler obezite ve DM'e yol açar (45). Adiponektin, insülin

duyarlılığında artıran yağ dokusuna özel bir proteindir (46). Yüksek Adiponektin seviyeleri olanlarda T2DM riski azalır (45,47). Adiponektin kas ve KC'de yağ asid oksidasyonunu ve glukoz transportunu arttırır (48,49). Yağ dokusundaTNF α , IL-6, transformeedici büyüme faktörü β (TGF- β), CRP, monosit kemotaktik protein-1'i içeren obezitede de artan proinflamatuvar moleküller üretilmektedir (50,51,52). TNF α ,İnsülin reseptör substrat -1'in serin fosforilasyonu ile İD'ne sebep olur. TNF α tedavisini almış olan hücrelerde insülin reseptör substrat 1'in serin fosforilasyonu ile aspirin tedavisi sayesinde engellenmektedir. İki hafta boyunca yüksek doz aspirin tedavisi alan dokuz T2DM hastada açlık glukozunda(AG) düşme rapor edilmiştir. IL-6 lipolizi, SYA'ni arttırarak hepatositlerde İD'e sebep olur .(1, 3, 26, 29, 53-55).

2.1.6.2.A.10.Genetik Nedenler: Birden fazla anormal gen polimorfizminden oluşur. Diyabetik ailelerdeki geniş genom taramalarıyla değişik noktalarda DM lokusu bulunmuştur. Etiyopatogenez heterojendir. Poligenik T2DM'yi belirleyen, tüm vakaları kapsayan bir gen saptanmamıştır. Birçok genin birbiri ile etkileşmesiyle genetik risk oluşur. Genetik faktörler, İD ve insülin salgı bozukluğunu ayrı ayrı etkiler. Diyabetojenik genler ve DM ilişkin genler olmak üzere ikiye ayrılır. Diyabetojenik gen bozukluğundabaskın olarak kusurlu olduklarında mutlaka DM oluşur.DM ilişkin gen defektleriDM oluşmasını kolaylaştırırlar.İştah merkezini düzenleyen, yağ artışı kontrol eden genlerin mutasyonları sonucundaDM'e eğilim kolaylaştırır.Fonksiyonel genler; insülinin etkisine katılan (insülin reseptörü, IRS),glukoz transportu ve metabolizması genleri, insülin sekresyonuna katılan (GLUT2, glukokinaz, iyon kanalları, preproinsülin, β transkripsiyon faktörleri) genleri,obezite(MSS mediyatörleri, leptin ve leptin reseptörü, peroksizom proliferatöraktiflenmiş reseptör gama (PPAR- γ)genleridir. PPAR- γ geninde 12. Kodondaprolin alanin değişimi (Pro12Ala), T2DM ile ilişkisi gösterilmiş genetikpolimorfizmdir.Genetik geçişe delil olarak aile içi kalıtım birikimi, tek yumurta ikizlerinde çiftlerden daha yüksekkonkordans oranı ve bazı etnik gruplarda T2DM daha sık olması sayılabilir..Aile öyküsü olan varsa T2DM gelişme riski, aile öyküsü olmayanbirine göre 2,4 kat daha fazladır. Birinci derece akrabasında T2DMvarsa %15-25'inde; ebeveynlerden birisinde varsa %38'inde T2DM gelişecektir. Her iki ebeveynde varsa,60 yaşındaT2DM gelişme prevalansı

%60'dır. Genetik açıdan benzer toplumlarda farklı bölgelerde yaşayanlarda sıklık değişir (1,3,26,29,56-60).

2.1.6.2.B İnsülin Direnci:

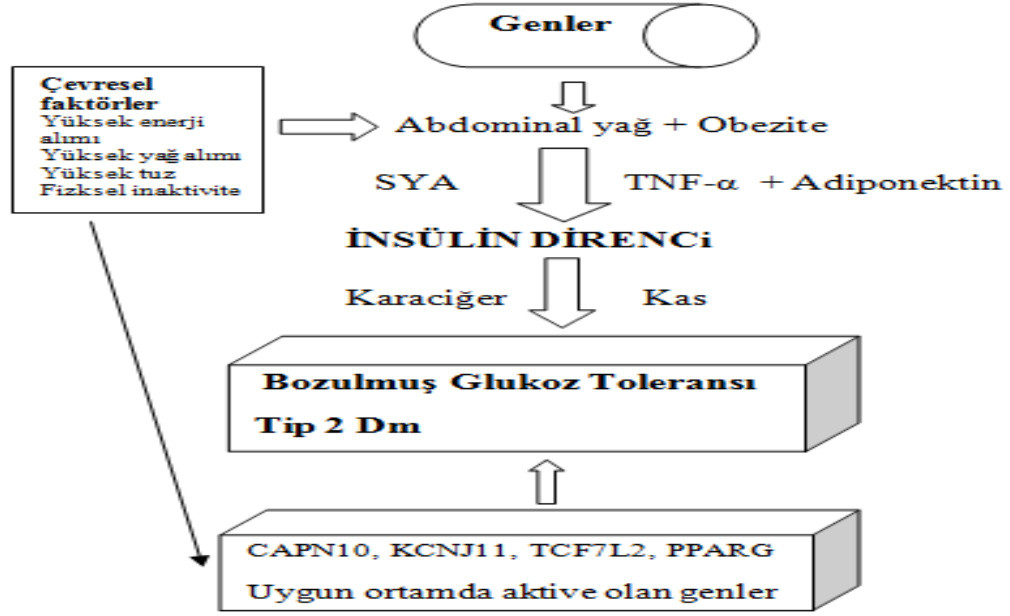
Dolaşımda normal düzeylerdeki insülinin fonksiyonlarını yetersiz olduğu ve normal biyolojik yanıtın için daha fazla insüline ihtiyaç duyulduğu duruma İD denir. [74]. İnsülinin hedef dokuları KC, kas ve yağ dokusudur. KC'de insülin glikojenolizi, glikoneogenezi inhibe ederek glukoz üretimini engeller. Kas ve yağ dokuda glukozun dokulara almasını, glikojen şeklinde depolanmasını sağlar. Hepatik glukoz çıkmasına hepatik İD; kas ve yağ dokusuna glukoz alımının azalmasına da periferik İD denir. Hem hepatik glukoz çıkışının artması hem de periferde kas ve yağ doku içine glukoz alımının azalmasıyla hiperglisemi meydana gelir. Hiperglisemiye cevap olarak β hücrelerinden salınan insülin miktarı artarak insülin yetersizliği ve DM gelişir (1,3,26)

1. İnsülin direncinin gelişim dönemleri: a) Preklinik DM Dönemi (Normoglisemik hiperinsülemik dönem): β hücre fonksiyonları nispeten normaldir. Periferik İD, normale göre daha fazla insülin salınarak aşılmaya çalışılır açlık ve PPkan şekerleri normal sınırlar içerisinde tutulur. Açlık ve PPinsülin düzeyleri yüksektir.

b) Glukoz İntoleransı Dönemi: (PPhiperglisemik hiperinsülinemik dönem): Genetik yatkınlığı olanlar, yüksek risklilerde periferik İD'ni kırmak için β hücrelerindeki aşırı yük β hücre yorgunluğuna insülini azalır. Glukoz intoleransı başlayarak APG normalken PPglisemi oluşur. PPinsülin seviyeleri sağlıklı bireylere göre yüksek olsa bile 1. döneme göre oldukça azalmıştır.

c) Erken Klinik DM Dönemi: (Hiperglisemik hiperinsülinemik dönem): KC'de glukoz üretimi artarak APG'un yükselmesi yükselir.

d)Klinik DM Dönemi: (Hiperglisemik hipoinsülinemik dönem): İD'nin en yüksek seviyededir. Hiperglisemi insülin salınımıyla kompanse edilemez. Glukoz toksitesi sebebiyle β hücreleri insülini az salgılar (.1, 3, 26, 29, 38, 61, 62)



Şekil 1.Genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel faktörlerin etkisiyle T2DM gelişimi tetiklenir. Yaşam tarzı değişikliği, kilo kaybı, düşük yağ alımıyla genlerin uyarılması engellenerek diyabet gelişimi önlenir (62).

2.1.7.DM Komplikasyonları:

2.1.7.1.Akut Komplikasyonlar

Tablo6: Diabetes mellitusun akut komplikasyonları (1,2,25).

DM ketoasidoz	Plazma glukoz >250 mg/dl, arteriyel pH <7.30, serum bikarbonat <15 mEq/l ve orta/ağır derecede ketonüri ve ketonemi vardır.
Hiperozmolar nonketotik koma	Mental durum bozukluğu vardır, ağır hiperglisemi (PG >600 mg/dl) ,serum ozmolalitesi (>320 mOsm/kg) artmıştır
Hipoglisemi	PG<50mg/dl, koma, konvülziyon, davranış bozukluğu vardır
Laktik asidoz	Metformine bağlı ortaya çıkabilir.

2.1.7.2. Kronik Komplikasyonlar

Tablo 7. Diabetes mellitusun kronik komplikasyonlar (1,2,25).

a.Makrovasküler Komplikasyonlar	b.Mikrovasküler Komplikasyonlar
1. Kardiyovasküler hastalıklar	1. DMik Retinopati
2.Serebrovasküler hastalıklar	2. DMik Nöropati
3.Periferik damar hastalığı	3.DMik Nefropati

2.1.8. Diabetes Mellitusun Tedavisi

2.1.8.1.DMli Hastalarda Standart Bakım İlkeleri:

Multisistemik yaklaşımla değerlendirilmelidirler. Anamnezde dm semptomları, yeme alışkanlıkları, beslenme durumu, önceki tedavi programlarının detayları, ilaçları, yaşam tarzı, geçirdiği akut komplikasyonlar, mevcut kronik komplikasyonlar, sigara ve alkol, madde bağımlılığı gibi alışkanlıkları sorgulanmalıdır. Detaylı fizik bakı yapılmalıdır. 3-6 ayda 1 HbA1C, yılda 1 lipid seviyeleri, kreatinin, Tiroid stimulan hormaon(TSH), mikroalbuminüri, her vizite ise tam idrar tetkikine bakılmalıdır (1-3,25)

Tablo 8: Diabetes mellitusun tedavisinde Hedef değerler ADA 2014

Kan basıncı (KB)	<140 mmHg-80 mmHg
Hb A1C	%7.0
Preprandial kapiler plazma glukoz	70–130 mg/dL (3,9–7,2 mmol/L)
Pik postprandial kapiler PG	180 mg/dL (10,0 mmol/L)
LDL kol(Düşük yoğunluklu lipoprotein)	<100 mg/dL
HDLkol(Yüksek yoğunluklu lipoprotein)	>50 mg/dL
Trigliseri(TG)	<150 mg/dL
Albuminuri seviyesi	Üriner ekskresyonu <30 mg/gün)

Normoalbuminüri	Albumin/kreatinin (mg/g)<30
-----------------	-----------------------------

2.1.8.2.1. Hasta Eğitimleri ve Nonmedikal Tedavi:

DM yönetiminin temel bileşenleri obezitenin önlenmesi için diyet ve yaşam stili düzenlemesi; glukoz seviyelerini, KVH riskini, kan basıncını(KB) ve kolesterolü azaltmak için yapılan tedaviler ve hasta eğitimleridir. İnsüline dirençli bireylerde %5 civarındaki kilo kaybı İD'ni kırdığından DM riski olan obezlere kilo kaybı önerilir. Enerjinin %30'undan azının yağlardan karşılanmasıyla, düzenli fiziksel aktivite ve yaşam tarzı değişikliğiyle hastanın başlangıçtaki kilosu %5-7 oranında azaltılabilir. DM'lilerde HbA1C'nin düşürülmesi için TBT(Tıbbi beslenme tedavisi) eğitimi verilmelidir. Günlük 130g'nin altındaki düşük karbonhidrat(KH)'lı diyetler, düşük yağlı diyetlerle benzer kilo kaybı sağlarlar, ancak LDL-kolesterol seviyelerini yükseltirler. Doymuş yağ alımları günlük toplam enerji ihtiyacının %7'sini geçmemelidir. Trans yağ asitleri alımı kısıtlanmalıdır. Düşük glisemik indeksli gıdalar yenmelidir. Günlük enerjinin %15-20'si (0,8-1g/kg/gün) proteinlerden, yüksek KH içeriği olan (%50-60), %30'dan azı özellikle doymuş yağ oranı düşük yağlardan oluşmalıdır. BGT ve BAG veya Hb A1Csi % 5,7-6,4 arasında olanlarda vücut ağırlıklarının % 7 si kaybetmelidir ve haftada 150 dk egzersiz yapmalıdır. DM Önleme Programı (20) randomize klinik çalışmasının 2,8.ci yılında yüksek riskli bireylerde DM insidansında plaseboyla kıyaslandığında yaşam tarzı değişikliğiyle %58 metformin ile %31 azalma izlenmiştir. DM Önleme Programı randomizasyonundan sonraki 10 yıl süresince DM insidansı yaşam tarzı grubunda %34, metforminde ise %18 oranında azalmıştır. Fiyat yarar oranı da göz önüne alınırsa egzersiz metforminden daha etkili bir DM önleme yöntemidir. Aerobik egzersizler, tempolu koşma, yürüme, yüzme gibi egzersizler tercih edilmelidir. Egzersiz, T2DM'te nonoksidatif glukoz yıkımını ve NO (Nitrik oksit) üretimini artırarak, İD'ni azaltarak endotel disfonksiyonunu (ED) düzeltir (1-3,25,26,29,63-70)

2.1.8.2.2. Medikal tedavi

2.1.8.2.2. Oral Antidiyabetikler(OAD): Glisemik ve metabolik hedeflere ulaşamayanlarda tedaviye OAD eklenir (70). Gebelikte OAD'ler kontraendikedir.

Yeni “Glukoretikler” denen Sodyum (Na) glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-I), böbreklerde glukoz rezorpsiyonunu azaltarak glukozun böbreklerden ekskresyonunu artırır. Kilo kaybı sağlar. Dapagliflozin, Avrupa’da canagliflozin ise Amerika’da satılmaktadır. Ülkemizde mevcut olan OAD şu şekildedir (1,2,3, 25).

2.1.8.2.2.1.1.İnsülin Salgılatıcılar (Sekretogog):

A.Sülfonilüreler: OAD kullananların %75-80’nini sülfonilüreler(SU) oluşturmaktadır. Pankreas üzerindeki adenozin trifosfat ATP bağımlı K kanallarına(Kir6.2) özelleşmiş sülfonilüre reseptörlerini (SUR) aktive ederek K kanallarını kapatırlar. Hücrenin depolarize olmasıyla voltaj bağımlı kalsiyum(Ca) kanallarını açarak Ca’un içeri girip, kan glukozundan bağımsız şekilde insülin sekresyonunu sağlarlar. SU’ler geç insulün salınımını düzelterek APG’da 40-60 mg/dl, HbA1c’de ise %1-2 düşme sağlarlar. Hipoglisemi, kilo artışı, hepatotoksisite, alerjik reaksiyonlar, flushing, uygun olmayan ADH sekresyonu, agranülositoz, kemik iliği aplazisi ve gastrointestinal yan etkileri görülür (1,2,25,26,29,71,72).

B. Glinidler (Meglitinidler): SU yapısında olmayan, SUR’ne bağlanarak, ATP duyarlı K kanallarını kapatarak insülin sekresyonunun 1.fazını arttıran diğer bir OAD “meglitinid”lerdir. Repaglinid ve nateglinid olmak iki tanedir. Yan etkileri SU’lere benzer SU’lerden daha fizyolojiktirler. Esas farkları, etkilerinin hızlı başlaması ve etki sürelerinin daha kısa oluşudur. Yemek ile uyarılan insülin salınımına benzediğinden PPhiperglisemide daha etkilidirler. HbA1c’de ortalama %1-1,5 arasında düşüş sağlarlar. SU’lerden daha az hipoglisemi yaparlar. Rapeglinid KC’de metabolize edilir, safrayla itrah edilir. Nateglinid böbrekten metabolize edilir (1-3,25,26,29,73).

Tablo9: Diabetes mellitusun tedavisinde kullanılan oral Antidiyabetikler

Jenerik adı	Ticari adı(mg)	Doz	zamanı	süre
1.İNSÜLİN	SALGILATICI A.II.	SU	Kuşak[87]	
Glipizid	Minidiab 5	2.5-40	2 kez,	6-12
Glipizid	Glucotrol XL 2,5, 5, 10	5-20	1 kez	24
Gliklazid	Bnorm, Diamicron, Glikron, Glumikron, Oramikron	80-240	1-2 kez	12
Gliklazid	DiamicronMR30,60	30-90	1kez,	24

	BetanormMR, EfikasMR30			
Glibenklamid	Dianorm, Gliben 5 mg; Diyaben 3,5	1.25-20	1-2 kez,	
Glimepirid	Amaryl, Diaglin, Diamepid, Glimax, Glirid, 1, 2, 3, 4	1-8	1-2 kez	24
Glibornurid	Glutril 25	12.5-75	1-2 kez	24
Glikuidon	Glurenorm 30	15-120	1-2 kez	?
B. Glinidler	Meglitinidler	GLN	KısaEtkili	
Repaglinid	Diafree, Novonorm, Novade, Repelit,Replic, 0,5, 1, 2	0.5-16	3kez,yemekde n önce	3
Nateglinid	Dialix, Natelix, Teglix 120 Starlix, 120, 180	60-360	3kez,yemekde n önce	1,5
2.İnsülin	Duyarlılaştırıcılar			
A.	Biguanidler			
Metformin	Glucophage, Matofin,500,850, 1000mg;Glifor, Diaformin vs	500-3000	1-3 kez	7-12
B.Tiazolidin	dion (TZD'ler, Glitazonlar)			
Pioglitazon	Actos15, 30,15, 30, 45 mg eff; Dropia, Dyndion, Glifix, , Piogtan, Piondia,15, 30, 45	15-45	1 kez	24
3.Alfa	glukozidaz inhibitörleri			
Akarboz	Acaris, Acnor, Glucobay,50,100	25-300	3kez	4
Miglitol	Glyset 50, 100 mg tb	25-300	1-3 kez,	4
4.İnkretin-mimetikler	Glukagon benzeri peptid-1 Reseptöragonisti GLP1A		:	
Eksenatid	Byetta 5, 10 mg kartuş	2kez 5-10	2kez,yemekten önce, s.c.	6
Liraglutid	Victoza 0,6, 1.2,1.8 mg kartuş	1kez 1,2-1,8	1kez,s.c.	24
5. Amilin	Mimetik			
Pramlintid	Symlin flakon Veya kartuş	3kez 60-120	3kez,yemekde n önce, s.c.	3
6.İnkretin	Artırıcı(DPP 4-İ)			
Sitagliptin	Januvia 100 mg tb	50-200	1 kez	24
Vildagliptin	Galvus 50 mg tb	50-100	1-2 kez	12
Saksagliptin	Onglyza 2,5, 5 mg tb	2.5-5	1 kez,	24
Linagliptin	Tradjenta 5 mg tb	5	1 kez	24

2.1.8.2.2.1.2.İnsülin Duyarlılaştırıcı (Sensitizer) İlaçlar:

2.1.8.2.2.1.2.A.Biguanidler:

Tedavide kullanılabilen tek biguanid metformindir. etki mekanizması net olarak bilinmemektedir ancak adenozin monofosfat aktivasyonlu protein kinazı(AMPK) aktive ederek hepatik glikoneojenezi azaltır (74,5). Periferik dokulardaki insülin duyarlılığını arttırarak etkisini göstermektedir. Hepatik glukoneojenezi ve yağ asidi oksidasyonunu inhibe ederler (76,77). İntestinal glukoz emilimini geciktirerek PPhiperglisemiye engellerler. Kas ve yağ dokusundaki hücrelerde glukoz taşınmasında insülinin etkisini güçlendirir. Gerekli miktarda insülinin bulunması etki göstermesi bakımından önemlidir. Hücresel düzeyde insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini düzeltir. GLUT-4 taşıyıcılarının sayısını ve aktivitesini artırır. β hücreleri üzerine direkt etkisi yoktur; glisemik iyileşmeyle glukoz toksisitesini azalır. İnsülin sekresyonunu arttırmaz (1,3,26,29). Metformin monoterapisinde HbA1c % 1.12, metformin ve OAD kombinasyonunda % 0.95'ye da insulinle kombinasyonu ile %0.83 oranında azaltır (78). Metformin ortalama VKE'ni 1.42 kg/m², açlık insulin 9,9 μ U/ml ve HOMA indeksini 1.78 oranında düşürür (79). Hipoglisemi oluşturmaz. Yağ dokusunda SYA azaltarak lipid oksidasyonunu azaltır (1,77). Kasta insülin duyarlılığını artırırken insülinin yağ dokudaki antilipolitik etkisini etkilemez. Obez T2DM'lilerde metformine bağlı kilo kaybı enerji harcamasındaki artıştan çok iştahı keserek kalori alımındaki azaltmasından kaynakmaktadır. Kilo kaybının büyük oranda yağlı dokudaki azalmaya bağlıdır (1,3,77). Kardiyoprotektif etkileri ise AMPK aktivasyonu ve devamındaki endotelial NO ve PCG-1 α mediyatörleri aracılığıyla sol ventrikuler fonksiyonlarda ve kalp yetmezliğindeki sağakalımda iyileşme sağlar (74). Myokardiyal AMPK ve eNOS aktivasyonunda akut artışa yol açarak iskemi öncesi ve reperfüzyon sonrası myokardiyal infarkt alanında anlamlı azalmaya neden olmaktadır (74,80). Metformin aterotrombotik risk faktörlerinden olan hipertrigliseridemi, PAI-1(plazminojen aktivatör inhibitör-1), faktör 7, CRP düzeylerini azaltır. Fibrin oluşumunu engelleyerek trombositleri stabilize eder. Oksidatif stresi azaltır ve endotelial fonksiyonları düzeltir (81). Yan tesirleri ağızda metalik tat, bulantı, abdominal sıkıntılar, şişkinlik, ürtiker, deri döküntüsü, vitamin B12 eksikliği, yılda 1/100.000 'den az insidans oranında görülen laktik asidozdur (76,77). Serum kreatinin >1,4 mg/dl veya GFR <30 ml/dk ise kullanılmamalı, eGFR

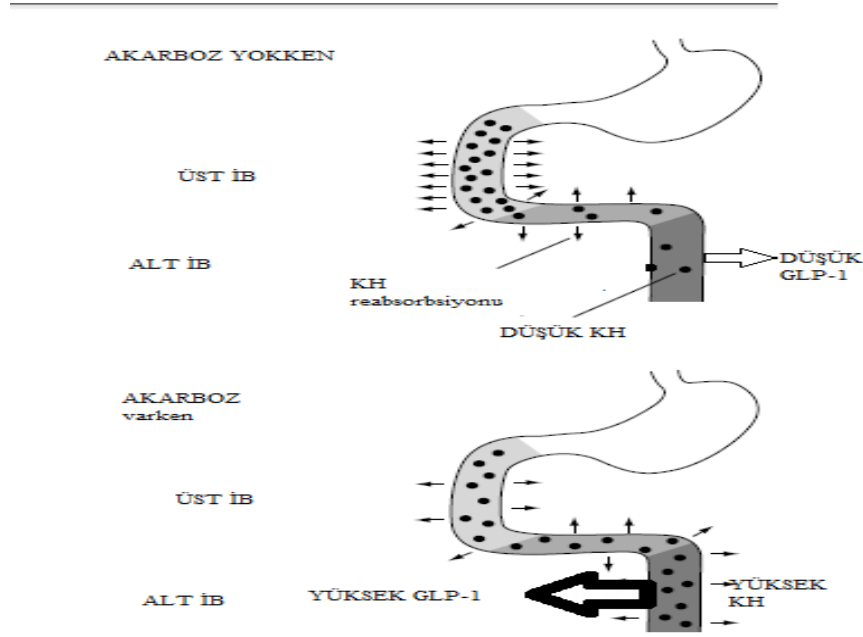
45-30 ml/dk ise doz azaltılmalıdır. KC yetersizliği, tedaviye dirençli konjestif kalp yetersizliği, kronik pulmoner hastalığı, akut miyokard infarktüsü, periferik damar hastalığı ve LA öyküsü olanlarda kontrendikedir (1-3,26,29,82). UKPDS(United Kingdom Prospective Diabetes Study) prospektif çalışmasına göre tüm nedenlere bağlı mortalitede %36, miyokart infaktusunde(MI)%39 oranında rölatif risk azalmasına neden olarak KVH'ların sonuçlarında çok yararlı etkileri gösterilerek OAD arsında ilk tercih edilecek ilaçtır (82,83). ADA ve EASD klavuzlarında T2DM'te hayat tarzı değişikliklerine metforminin eklenmesi önerilmiştir (1,2,12, 25).

2.1.8.2.2.1.2.B.Tiazolidindionlar(Glitazonlar):

Ülkemizde pioglitazon mevcuttur. Glitazonlar makrofaj ve adipositlerdeki PPAR- γ aracılığıyla gösterir. İskelet kasında ve periferik dokularda adipositlerden adiponektin salgılanmasını uyararak insulün duyarlılığını artırır; resistin salgılanmasını baskılayarak İD'ni baskırlar. GLUT 1 ve GLUT-4 ekspresyonunu artırır. SYA ve hepatik glukoz çıkışını azaltarak adiposit differeransasyonunu artırırken PAI-1,matriks metalloproteinaz 9,CRP ve IL-6'yı azaltığı saptanmıştır (1-3, 11, 82). Piaglitazone PROACTIVE çalışmasına göre pleseboya oranla APG'nu 25-55 mg/dl, HbA1c'yi %0,5-1,4, KB'nı 3mm-hg, LDL/HDL %5,3, TGlerini %13,2 düzeyinde düşürürler. HDL kolesterol piaglitazon ile pleseboya göre (%18,1-%20,3) iki kat oranda artmıştır. Piaglitazonla başlangıçta statin tedavisi olup olmamasından bağımsız tutarlı lipid değişiklikleri göstermiştir (84). Glitazonlar PPAR- γ 'nın distal nefronda Na ve sıvı retansiyonuna; ödeme yol açarlar. Rosiglitazon vetroglitazonkonjesif kalp yetmezliği (KKY) olanlardakontrendikedir. Piyasalardan çekilmiştir. İnsülinlebirlikte %15 oranında ödemi artırır (85). Hepatotoksisite, kiloartışı,başağrısı,hipoglisemi, osteoporoz, mesane kanseri (86) riskini artırır (1-3, 85).

2.1.8.2.2.1.3.Alfa glukozidaz inhibitörleri: Akarboz 1977'de ilk kez keşfedildi.1990 yılında piyasaya sürüldü. Daha sonra bulunan Amerika'da Miglitol, Japanya'da Vogliboz, ülkemizde Akarboz kullanılmaktadır. Akarboz ince barsak fırçamsı kenar β glikozidaz enziminin yarışmal α -glukozidazenzimini reversibl inhibitörleridir. KHsindirimi geciktirirler. β -amilaz, glikoamilaz, sukrazın potent inhibitörleridir. İzomalataza az etkilidir. Trehalaz ve laktaza etkisizlerdir. KH

hidrolize edici enzimlerin inhibisyonuyla postprandiylal (PP) glukozve insülin



Şekil -2: akarboz etki mekanizması (87,88)

düzeylerini düşürür.(89-91).PPG seviyesini %30-50; HbA1c'yi %0,5-1 düşürür. STOP-NIDDM çalışmasında %25 oranında T2DM'ye ilerlemeyi durdurduğu saptandı (63). Aynı çalışmasında yeni diyabet insidansında (rölatif riskinde) %34,4 oranında; yeni HT insidansında %34; KVH insidansında %49'luk azalma sağladığı kanıtlanmıştır (11). Akarboz, T2DM'de, izole sistolik HTu özellikle birlikte bazı hastalarda KB'nı düşürmekte faydalıdır (92). MERİA metanalizinde SKB'nı 2,7 mm-hg oranında düşürdüğü bulundu STOP-NIDDM çalışmasında Sistolik Kan Basıncı(SKB)(-0.97 mm Hg) ve Diyastolik Kan Basıncındaki (DKB) (-2,8 mm Hg) azalmalar [SKB(P<0.001);DKB(P=0.008)] istatistiksel olarak anlamlı idi. miyokard infaktüsü(MI) riskinde (P=0.04) anlamlı azalmaya yol açtığı gösterildi (63, 93). M. Hanefeld'a'nın meta-analizinde de Mİ (p=0,0120) ve KV olay görülme riskinde (p=0,0061) anlamlı azalma izlendi (94). T2DM'li obezlerde İD'ni kırarak, sekresyonunu indirekt artırır (90, 91). PPhiperglisemi, dismetabolizmasının göstergesi ve KVH bağımsız prediktörüdür. KVH multifaktöriyeldir. PPhiperglisemi

dismetabolizması aterosklerozüzerine etkilidir. Akut KŞ yükselmeleri endotelial disfonksiyona(ED) yol açarak oksidatif stres meydana getirir. inflamasyon kaskadı ve tromboz aktivasyonuna yolaçarlar (3,95). Akarboz PPG düşürerek glukotoksiteyi önleyip ED'ni iyileştirir (96). Sellular nükleer faktör ve nükleer translokasyonunun aktivasyonu ile, inflamatuvar markırları, CRP'yi azaltarak düşük dereceli inflamatuvar aktiviteyi azaltırlar (97,98). D-Dimer ve protrombin parçalarını, fibrinojeni azaltarak platelet aktivasyonunu önlerler (11). Akarbozun ayrıca yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs CRP), TNF- α , IL-6, resistin, ADN, Retinol bağlayıcı protein-4, adezyon molekülleri, E-selektin gibi inflamuar markırları azalttığı gösterildi (99). Fibrinojen ve protrombin gibi koagulasyon faktörlerini azaltır (100). LDL oksidasyonunu ve karotid intima-media kalınlığını azaltır (101). KH reabsorbsiyonu engelleyerek GLP-1 aktivitesini ve inkretin hormonlarını yükseltir (102). PPgastrik inhibitor polipeptid (GIP) salınımını inhibe ederek kilo kaybına yol açar (103). 2011 yılındaki bir meta-analizde T2DM'li hastaların tedavilerine üçüncü tedavi olarak Akarboz eklenince hastalarda ortalama HbA1c'leri %0,7 ve kiloları 3.79 kg arasında azaldığı gösterildi (71). Yaşam tarzı değişikliğine ek prediyabetiklerde metformin ve akarboz kilo kaybı sağlayarak diyabetin önlenmesinde kullanılabileceği meta-analizde gösterilmiştir (10). Cochrane çalışmasında 12 haftalık kullanımıyla VKE'de 0.17 kg/m²'lik düşüş izlendi. 0,7-0,9 kg kilo kaybı sağlarlar. Akarboz alındıktan sonra büyük miktarlarda sindirilmemiş KH'lar L- hücrelerinden zengin ince barsağın alt kısmına ulaşarak GLP-1 salınımını uyarırlar. GLP-1 uzun salınımlı inkreatinleri uyarır. Akarbozun kilo kaybına yol açması GLP-1 analogları gibi inkreatin salınımını uyarmasındandır. Başka bir meta-analizde T2DM'lerde akarbozun plaseboya oranla ortalama HbA1c'yi %0,8, AKŞ'ni 1,1 mg/L, TKŞ'ni 2,3 mg/L azalttığı ve post prandiyal insulin seviyelerinde düşürdüğü saptanmıştır (104). TG, vücut ağırlığı ve SKB azaltması ve glisemik kontrollerle KV olayları azaltır (94). STOP-NIDDM çalışmasında da benzer şekilde akarbozun KV olayları azalttığı saptanmıştır. Buradaki en önemli faktörün açlık ve PP TG seviyelerindeki azaltma etkisinden kaynaklandığı belirtilmiştir (93, 105). Akarboz PP DL'yi aterojenik şilomikron ve LDL parçalarını azaltarak iyileştirir (106). PPserum apolipoprotein C-III seviyelerini azalttığı sonuçta T2DM'li hastalarda PPlipid ve glikoz düzeylerini iyileştirir. LDL, TG seviyelerini ve total kolesterol değerlerini düşürürken; HDL'yi artırır (107,

108). Rameshwar J yaptığı çalışmada tiroid fonksiyon testlerinde iyileşme sağladığını bulmuştur (109). Akarboz IDF ve AACE (American Association of Clinical Endocrinologists)'ye göre DM'in 1. basamak tedavisinde kullanılabilir (13, 110). Akarboz kalın barsakta bakteriyel enzimlerce parçalanır ve gastrointestinal sistemden %2'den daha az oranda sistemik dolaşıma geçer (111). Akarbozun %65'i feçesle, %35'i ise değişmeden idrarla atılır (112). Akarboz T2DM tedavisinde hem monoterapide hem de kombine tedavide kullanılır. Etkisinin artması için ilk lokmayla beraber veya ilk 15 dk içinde alınması önerilir. En sık yan etkisi gaz, şişkinlik, karında rahatsızlık hissi, daire gibi sindirilmemiş disakkaridlerin intestinal lümeninde oluşturduğu GIS şikâyetleridir. Bu GIS şikâyetleri rahatsızlık, aşırı KH tüketiminden vazgeçme ve diyetlerine uyma oranını artırmaktadır. Nadiren KC fonksiyon testinde bozulma yapar. Ancak bu etkisi büyük çalışmalarda gösterilmemiştir. 6-12 ayda bir KCFT istenmelidir (1, 2, 11, 88, 103). NASH gelişimi açısından akarboz verilen grupta inflamasyon göstergesi TNF- α ve onun etkilediği proteinlerden CYP2E1, mRNA ve kollajende azatlığını saptadılar (113). Çift kör plesebo randomize bir çalışmada iyi kompanse karaciğer sirozlu T2DM hastalar alındı. Çalışmada akarbozun kan amanyak düzeylerini düşürdüğü saptandı. İyi kompanse karaciğer sirozlu tercih edilebilecek bir ajan olduğu gösterildi (114). Monoterapide hipoglisemi çok nadirdir. İnsulin veya diğer OAD birlikte kullanılırsa hipoglisemi görülebilir. Sistemik dolaşıma %2 oranında geçtiğinden diğer OAD'ler gibi ilaç etkileşimine yol açmaz. 65 yaş üstü T2DM'lilerde rahatlıkla kullanılabilen güvenlik aralığı geniş bir ilaçtır (1, 3, 26, 29, 88, 91, 103). 2014 yılında Lee JS ve arkadaşları Platycodi saponin köklerinin in vitro α -glucosidazı inhibe ettiği ve hepatik glukoz-regüle edici enzimi C57BL/KsJ-db/db farelerde aktive ettiğini bulmuştur (115). Valibose'un BUN değerlerini azalttığı tespit edildi (116). Kronik böbrek yetmezliklilerde laktik asidoz riskinden dolayı metformin kullanamayanlarda tercih edilir (11, 91, 103). İleri evre kronik böbrek yetmezliklilerde (KBY) kontrendikedir (117). İnflamatuvar barsak hastalığı kronik ülserasyonu, malabsorpsiyonu, parsiyel barsak obstrüksiyonu, KC sirozu olanlarda, gebelikte, laktasyonda, 18 yaş altı DM'lilerde önerilmemektedir (1-3, 25, 26).

2.1.8.2.2.1.4.İnkretin-Bazlı İlaçlar:

GLP-1insulin salınımını stimule ederken glukagon sekresyonunu inhibe eder. Adacık hücre bütünlüğünü korur, hücrelerdeki apoptozisi azaltır. Gastrik boşalmayı geciktirir (118). MSS’de bulunan GLP-1 reseptörlerine de etki ederek iştah baskılar. Kilo kaybı sağlarlar(119).T2DM’de inkretin hormonları(GLP-1,GIP)düzeyi, etkisi azalmıştır. GLP-1reseptör agonistleri(GLP-1A) ve inkretin artıran dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri(DPP4-İ), inkretin hormonları taklid etmek veya inkretinlerin degradasyonunu inhibe etmek amacıyla kullanılmaktadır. İnkretinmimetikler normoglisemik konsantrasyonlarda düşük insulin uyarıcı etki gösterdiklerinden hipoglisemiye yol açmazlar (1-3,26,29,82).

2.1.8.2.2.1.4.İnkretinmimetikler(Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri: GLP-1A) : Endojen inkretin olan GLP-1’i taklid eder. Hipoglisemi riski düşüktür (118). Kilo kaybı sağlarlar (119).

Eksenatid: PPGdüşürmede daha etkili olan bu ilaç, ortalama 2-4 kg kadar kilo kaybı sağlamaktadır. Yan etki bulantı, kusmadır (120). Akut hemorajik ve nekrozitanpankreatitrisi artmıştır. HbA1C’de %0,6-1,0 azalma sağlar (1-3,25).

Eksenatid LAR: Ülkemizde onay almamıştır. Haftada 1 SC uygulanır.

Liraglutid: Kullanım endikasyonları ve yan etkileri eksenatide benzer. Eksenatid LAR ve liraglutid tiroid bezinde C hücrelerinin üzerindeki GLP-1 reseptörlerini uyararak suretiyle C hücreli hiperplaziye neden olarak medüller tiroid kanseri riskini artırabileceğinden ailesinde veya kendisinde medüller tiroid kanseri veya tip 2 multipl endokrin neoplazi sendromu olanlarda kullanılmamalıdır (1-3,25, 26,29).

2.1.8.2.2.1.5 İnkretin artırıcılar(Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri:DPP4-İ:

EndojenGLP-1ve GIP’in parçalanmasını azaltırlar. Kiloda değişiklik yapmazlar. Hipoglisemi yapamazlar (82).HbA1c’yi %0,5–0,9 oranında düşürürler.

Vücutta dipeptidil peptidaz birçok dokuda bulunur. İmmun sistemle karışarak üst respirator sisteme enfeksiyonlarına yol açtığı saptanmıştır (121). Sitagliptin nadiren gripbe benzer bir tabloya yol açar. Eksenatid ve sitagliptin kullanımıyla akut pankreatit ve pankreas kanseri riskinde artış bildirilmiştir. Vildagliptin KKY'li ve KBY'li dikkatli kullanılmalıdır (1-3,25,26,29,82).

2.1.8.2.2.1.6. Amilin Analogları: Amilin'in sentetik analogu olan pramlintid insülin tedavisine ek glukagon sekresyonunu ve gastrik boşalmayı azaltarak KŞ düşürür. TKŞ'ne etkildir. HbA1c'yi %0,5–0,7 oranında düşürür. 6 ayda 1-1.5kg kaybı sağlar. Yan etkisi bulantıdır, KVH markırlarını yükseltir (1-3, 25, 26, 29, 122).

2.1.8.2.2.2. İnsülin kullanımı: İnsülin glukozun hücre içine girişini sağlar. Glikojenolizin ve glukoneogenez inhibe ederken, glikojen sentezini uyarır. Yağ ve kas dokusunda glikoz alımının artırarak glikoz kullanımının artırır. Hepatik glukoz çıkışını baskılar, depolanmasını artırır. Yağ ve proteinlerin yıkımını inhibe eder. T1DM, LADA, hiperglisemik acillerde, T2DM, preoperatif, KBY'li ve KC yetmezliklilerde, GDM'de insülin kullanılır. Su ve tuz tutulumuna bağlı ödem, kiloartışı (anabolizan etki), lipodistrofi, lipohipertrofi, lipoatrofi, ortoostatik hipotansiyon, alerji, anti insülin antikor, kanama, sızma, ağrı, hipoglisemiyen etkileridir (1-3,25,26,29).

Tablo 10: Diabetes mellitusun tedavisinde kullanılan İnsülin tipleri ve etki profilleri.

İnsülin tipi	Jenerik adı	Piyasa adı	Başla	Pik	Süre si
Prandiyal	Bolus	İnsülinler	.dk		
Kısa etkili (Human regüler)	Kristalize insan insülin	Actrapid HM Humulin R	30-60	2-4 st	5-8 st
Hızlı etkili (Prandiyal)	Glulisin insülin	Apidra	15	30-90 dk	3-5 st
	Lispro insülin	Humalog			
	Aspart insülin	NovoRapid			
Bazal	İnsülinler				
Orta etkili (Bazal human NP)	NPH	Humulin N İnsulatard HM	60 180	8 st	12-16 st
Uzun etkili (Bazal analog)	Glargin insülin	Lantus	60	0	20-26 st
	Detemir insülin	Levemir			

Ultra uzun etkili	Degludec insülin	Tresiba	120	0	40 st
Hazır	Karışım	(Bifazik)			
Hazırkarışım human (Regüler + NPH)	%30 kristalize +%70 NPH	HumulinM 70/30 MixtardHM3 0	30-60	?(De ğiş ken)	10- 16 st
Hazır karışım analog (Lispro + NPL)	%25lispro+ %75lispro protamin	Humalog Mix25	10-15	?	10- 16 st
	%50lispro+ %50lispro protamin	Humalog Mix50			
Hazır karışım analog (Aspart + NPA)	%30aspart + %70aspart protamin	NovoMix 30	1015	?	10- 16 st
Hazır karışım analog (Aspart + Degludec)	%30 insülin aspart + %70insülin degludec	Ryzodeg 30	10-15	?	40 st

3.METABOLİK SENDROM

3.1.1. Metabolik Sendrom Tanımı

MS İD sendromu ya da sendrom X olarak da bilinen, birçok metabolik ve KVHbarındıran sistemik bir endokrin sendromdur (5). Son 20 yılda, dünya genelinde, obezite ve DM prevalansındaki artışla yakından ilişkili olarak, MS'li hasta sayısında ciddi artış gözlenmiştirMS dünya çapında ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (7). 1988 yılında Gerald M Reaven, insülinle uyarılmış glukoz alımına direnç, glukozintoleransı, hiperinsülinemi, artmış VLDL, azalmış HDL-kolesterol düzeyleri, HT, iskemik kalp hastalığı riskinin yükseldiği bulgular bütününe “Sendrom X” üst vücut şişmanlığı da eklenerek “Sendrom X plus”denmiştir (123). Üst vücut yarısı şişmanlığı, glukoz intoleransı, TG ve HT'na “öldürücü dördlü”; sonra eritrosit ve ürik asit yüksekliği ilave edilerek “öldürücü altılı” denilmiştir. Günümüzde mevcut duruma“İD sendromu”, “metabolik sendrom”, “polimetabolik sendrom”ve’ uygarlık sendromu’denilmektedir. Fibrinojen, PAI-1 ve leptin yüksekliği de vardır. T2DM, osteoporoz, HT, hiperkoagülabilitate, dislipidemi, astım, uyku apnesi, safra taşları, obezite, non-alkolik yağlı KC(NAYK), PKOS, subklinik inflamasyon, ED görülen diğer durumlardır. Hareketsiz davranışları azaltılması MS'un önlenmesi için önemlidir (5,124,125).

3.1.2. Epidemiyoloji:

MS sıklığı, ilerleyen yaş ve vücut ağırlığı artışıyla artar, kriterlere ve incelenen toplumlara göre de değişir.Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) Erişkin Tedavi Paneli (ATPIII) kriterlerinin kullanıldığı NHANES III'de Amerika'da MS prevalansı %22'dir.Prevalans 20-29 yaş grubunda % 6,7;60-69 yaş grubunda %43,5;70 yaş üzerinde ise %42'dir (126). 20-81 yaş arası3323 kişiden oluşan Framingham heart study çalışmasının başlangıcında ATP III kriterleri göz önüne alındığında MS prevelansı E'de% 26,8 iken K'da%16,6 olarak saptandı.8 yıllık izlem sonrası yaşa bağımlı olarak prevelans E'de %56'ya K'da%47'ye yükseldi (127). NCEP-ATP III tanı kriterlerinin kullanıldığı bir çalışmada Amerika'da %24,7 (128),

Japonya'da %12,4 olarak bulunmuştur (129). Nepallilerde MS'un en sık abdominal obezite ve HT komponentinin görüldüğü saptandı (130). 2000 yılında yapılan TEKHARF çalışmasına göre, Türkiye'de 30 yaş ve üzerindeki 9,2 milyon kişide MS vardır. KVH ile MS %53 birliktedir. Türkiye'de MS görülme sıklığı, E'de %28, K'da %40'dır. Ülkemizde 2004 yılında yapılan TÜRKİYE METABOLİK SENDROM ARAŞTIRMASI çalışmasına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde MS sıklığı %35 (K'larda %41,1, E'lerde %28,8) olarak bulunmuştur (24,131).

3.1.3. MS Tanı Kriterleri:

WHO, EGIR, NCEP, AACE, ATP III ve IDF tanımlamaları arasında en çok kullanılan kullanılan NCEP ATP III ve IDF kriterleridir. 1998 yılında WHO ilk MS tanımlamasını OGTT esas alarak eğer normale İD ölçümünü önermektedir. İD gösteren T2DM veya BGT ye ek olarak abdominal obezite, Hipertrigliseridemi, HDL-K düşüklüğü albuminüri ve HT kriterlerinden en az ikisinin daha bulunmalıdır. Hem DMi olan, hem de DMi olmayan bireyleri kapsamaktadır ve kriterlerde mikroalbuminüri de yer almaktadır (132). 1999 EGIR kılavuzunda da 'İD sendromu' teriminin kullanılması önerilirken DMli kişiler sendrom dışındadır (133). 2001 yılı NCEP-ATP III kriterleri İD ölçümünü bir komponent olarak içermez, ikincisi ise glukoz odaklı değildir ve tedavi edilen glukoz anormallikleri, tanıyı oluşturan diğer komponentlerle eşit öneme sahiptir. Tanı için risk faktörlerinden herhangi birisi zorunlu değildir. Risk faktörlerinden en az üçünün pozitifliği tanısaldır (134). 2002 AACE MS tanımlamasında sendromun ortaya çıkmasını arttıracak obezite ve HT gibi ek faktörler ve aile öyküsü, PKOS, ileri yaş, sedanter yaşam tarzı, yüksek riskli etnik grup gibi diğer risk faktörleri belirtilmiştir. AACE önerileri, sendroma spesifik bir tanımlamaya ve tanıyı klinik tahmine dayandırmadan uzaktır (135). 2005 yılında ATP III kriterleri AHA (Amerikan Kalp Cemiyeti) ve NHLBI Ulusal Kalp-Akciğer-Kan Enstitüsü tarafından yeniden düzenlenerek ADA önerisi göz önüne alınarak BAG için AKG 100 mg/d olarak kabul edilerek hiperlipidemi (HL) ve HT için ilaç kullanımı da tanı kriterleri içine girmiştir (134). 2005'de IDF'ye göre değişik etnik gruplara göre abdominal obeziteyi MS tanısı için zorunlu kılması kılavuzun getirdiği en önemli yeniliktir. APG sınırı da 110 mg/dL'den 100 mg/dL'ye düşürüldü. APG > 100 mg/dL olan hastalara OGTT önerilir. MS tanısı için bir zorunlu

değildir (12). 2005 yılında Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği MSÇalışma Grubu; MS tanı kriterleri arasında İD'nin yer alması gerekçesiyle; İD'ni de içeren 1999 WHO MS tanı kriterleriyle, İD'ni içermeyen ancak daha sıkı metabolik eşik değerler içeren 2001-NCEP ATP III tanı kriterlerinden oluşturulan kılavuzunu yayınlamıştır (124,132,134)

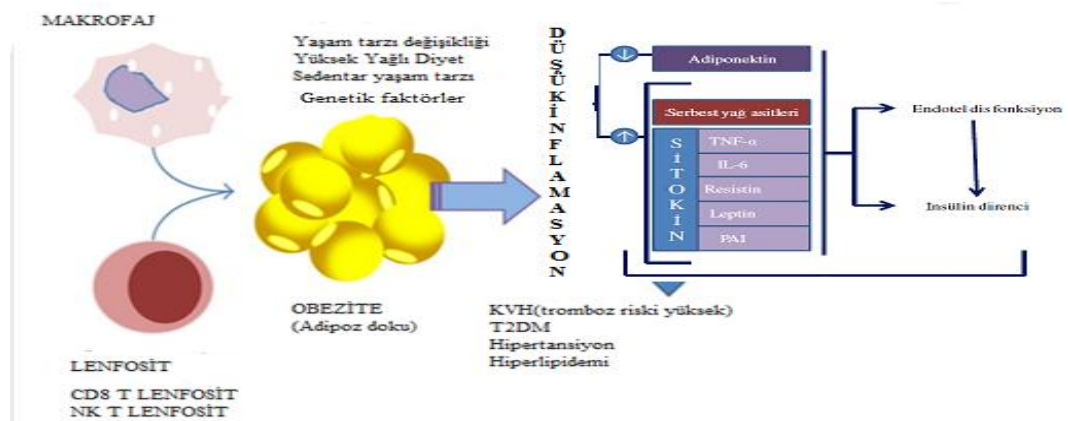
Tablo 11 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri-Klavuz Önerileri (TA: mmHg, BÇ:cm; TG ve HDL: mg/dl, AKŞ: mg/dl; VKE: kg/m²)

WHO 1999	EGIR 1999	NCEP ATPIII 2001	AACE 2003	IDF2005	TEM 2005
1) Aşağıdakilerden biriyle İD tanısı T2DM BAG BGT Aşağıdakilerden en az ikisinin İD eşlik etmesi	Hiperinsülinmi (açlıkta DM olmayanlardan %25 fazla) Aşağıdakilerden 2 veya daha fazlası	Aşağıdaki kriterlerden 3 veya daha fazlası olacak	İD-MS risk faktörleri: 1. DM, HT, KKH aile öyküsü 2. PKOS 3. İleri yaş 4. Sedanter yaşam 5. yüksek riskli etnik köken	Santral obezite; BÇ ile birlikte E ≥ 94 cm K ≥ 80 cm Aşağıdakilerden en az iki	Aşağıdakilerden en az ikisi: DM BGT İD
1. albumin atılımı ≥ 20 µg/dk albumin/kreatinin oranı ≥ 30 mg/g	1. AKŞ > 110 mg/dl	1. AKŞ ≥ 110 mg/dl	1. BAG veya BGT (DM hariç)	1. AKŞ ≥ 100 DM	
2. TG ≥ 150	2. TG > 20	2. TG ≥ 150	2. TG ≥ 150	2. TG > 150	1. TG > 15

	0				0
3.HDL-K E < 35 K<39	3.HDL< 50	3.HDL-K E< 40 K<50	3.HDL-K E<40 K <50	3.HDL-K E<40 K<50 Yada tedavi	2.HDL-K E<40 K<50
4.VKE>30 bel-kalça oranı E> 0,9 K>0,85	4.BÇ E >94 K > 80	4.BÇ E > 102 K> 88	4.Obezite VKE≥25		3.VKE>3 0veya BÇ E>94 K>80
5.AKB≥140/9 Oyada AHTT	5.AKB> 140/90	4.AKB≥ 130/85	5.AKB≥ 130/85 mmHg	4.AKB ≥130/85 yadaAHTT	4.AKB≥ 130/85 AHTT

3.1.4. Metabolik Sendrom Bileşenleri ve Etyopatogenezi

MS'nin tüm bileşenlerinin etyopatogenezinde çeşitli risk faktörlerinin tesadüfi birlikte ya da ortak fizyopatolojik bir süreç sonrasında oluştuğu düşünülmektedir. Patogenezi İD, obezite, dislipidemi, HT, proinflamasyon, hiperkoagülabilite, genetik, sedanter yaşam, hormonal dengesizlik ve yaşlanma suçlanmaktadır [5, 8, 9]. Esas patoloji İD, hiperinsülinemi ve abdominal obezitedir. Hiperürisemi, subklinik inflamatuvar süreç ve adipöz dokunun inflamatuvar süreçte katkısı saptanmıştır. Biyokimyasal olarak kanıtlanabilmesi için, başta hsCRP olmak üzere, PAI-1, Fibrinojen, IL-6, TNF- α , açlık ile uyarılmış adipöz faktör (FIAF), APO A1, APO B, Resistin, Leptin, Adiponektin, gibi markerlar araştırılmaktadır (136).



Şekil 3 Obezitenin metabolik sendrom üzerine etkisi(152)

3.1.4 Metabolik Sendrom ve ilişkili Oldugu Klinik Durumlar

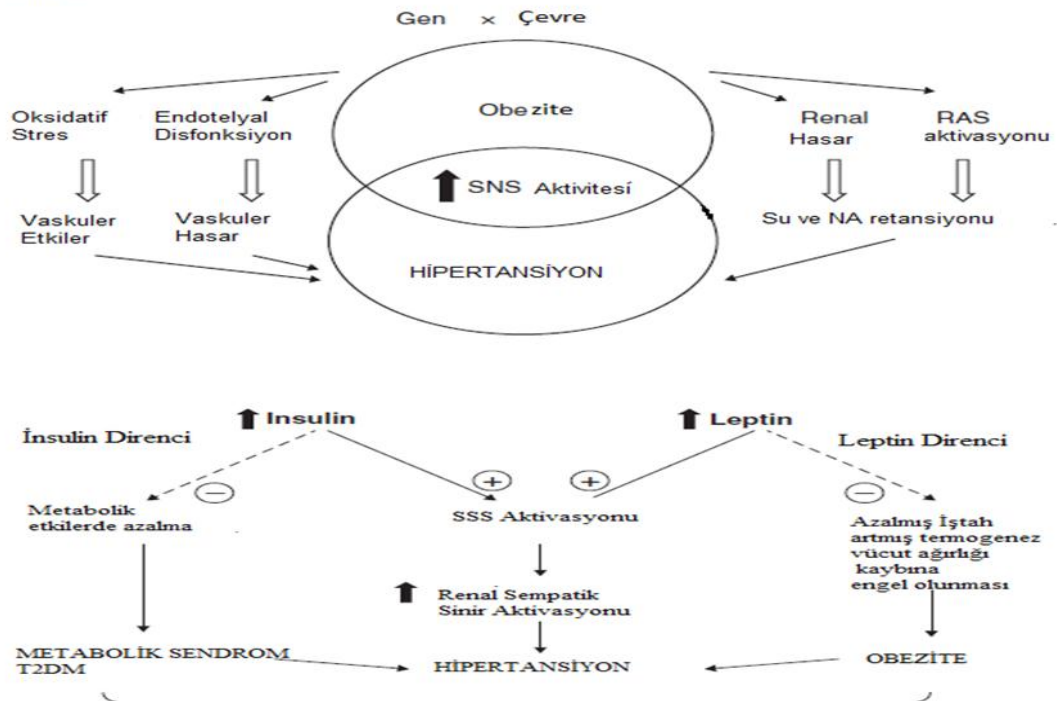
3.1.4.1. Metabolik Sendrom ve İnsulin Direnci:

Endojen veya ekzojen insüline karşı yanıtızsızlıktır. T2DM, BAG, BGT, HT, DL, obezite, PKOS, hepatosteatoz, Obstruktif uyku apne hastalığı(OSAS), proinflamasyon, hiperkoagülabilité ve aterosklerotik damar hastalığı da İD ve hiperinsülinemi temelinden gelişerek MS'nin komponentlerini oluşturlar. Obeziteye İD eşlik ederken ancak bu hastalarda obezitenin İD'ne bağılı olması daha olasıdır(137). İD'de normoglisemiyi sağlayabilmek için hiperinsülinemi ortaya çıkar. İD hiperinsülinemiyle birlikte ancak her zaman hiperglisemiyle birlikte seyretmez. Hiperglisemi, İD'nin ileri evresinde ortaya çıkar(138). Hiperinsülinemi tanısında altın standart tanı yöntemi, öglisemik insülin klemp testidir ancak pahalı ve zahmetli bir test olduğundan klinik pratikte kullanılmaz. En sık HOMA formülü [HOMA: açlık insülini ($\mu\text{u/ml}$) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405)] kullanılmaktadır. Normalde HOMA değeri 2,7'den düşüktür. 2,7'nin üzerindeki İD'ni yansıtır (124)

3.1.4.2. Metabolik Sendrom ve Obezite:

Obezite; sosyal, kültürel, genetik, fizyolojik, metabolik, davranışsal ve psikolojik bileşenleri olan, çok faktörlü, kronik bir endokrin hastalıktır (139). T2DM'den ve MS'dan korunmak için en etkin yol, obezitenin önlenmesi ve tedavi edilmesidir(140). 2014 yılındaki bir meta-analizde sağlıklı obezitenin zararsız bir durum olmadığı gösterilmiştir (141). 2010 TURDEP çalışmasında 20 yaş ve üzerinde %32 oranında abdominal obezite saptanmıştır. Kentsel ve kırsal obezite oranları birbirine yakındır. TURDEP-I'den itibaren geçen 12 yılda yaş ortalaması 4 yıl artmıştır. Ortalama K ve E boyu 1'er cm; K'da kilo 6 kg, bel çevresi(BÇ) 6 cm, kalça çevresi 7 cm; E'de ise kilo 8 kg, BÇ 7 cm, kalça çevresi 2 cm artmıştır. E'de kilo fazlalığı, K'da ise obezite fazladır. Erişkin yaş Türk toplumunun 2/3'ü kilolu veya obezdir. 1998'de yapılan TURDEP-I'e göre, 2010 TURDEP-II'de 12 yılda obezite ise %44 artmıştır (23). İD'nin en önemli göstergesi abdominal obezitedir. Obeziteye bağılı metabolik değişiklikler total vücut yağından ziyade intrabdominal yağ kitesine

bağlıdır (142). İleri dönemlerde ortaya çıkan komplikasyonların en önemli sebeplerinden birisi artmış oksidan stresdir. Endojen antioksidan savunma mekanizmalarındaki yetersizlik çeşitli komplikasyonlara yol açar (143). Obezite ilişkili MS'da yağ dokudan kaynaklı yüksek oksidatif stres önemli bir patolojik mekanizmadır (144). Obezitedeki ilerleme doğal ve kazanılmış immuniteye uyararak kronik inflamasyonyapar (145). Adipoz doku endokrin, parakrin ve otokrin etkisiyle enerji regülasyonunda önemlidir (146). Adipoz doku leptin (147), adiponektin (148) rezistin (149), visfatin (150) gibi birçok hormonu azaltırken ve TNF- α , IL-1 β , TGF- β , IL-6, IL-8, monosit kemotaktik protein-1 gibi sitokinlerin salınımı artırır (151, 152). %10'dan fazla kilo kaybı serum adiponektini yükseltirken, hs-CRP ve fibrinojenini düşürür (153). Obeziteden DM'e gidişte en önemli faktör lipid oksidasyonundaki artıştır(154). Obeziteyi tanımlamada kullanılan en önemli ölçeklerden birisi Vücut kitle endeksidir[VKE: ağırlık (kg)/boy²(m²)]. WHO sınıflandırmasına göre VKE 30 kg/m²'nin üzerinde veya bel/kalça oranı(BKO) E'te >0,9; K'da > 0,85 olanlar obez olarak sınıflandırılır. Visseral adipozite göstergesi olan BÇ ölçümü arkus kostaryum ve spina iliaka anterior superior arası mesafenin ortası alınarak yapılır (124, 133).



Şekil 4: HT oluşum mekanizması ve Metabolik sendrom üzerine etkileri (133)

3.1.4.3. Metabolik Sendrom ve Hipertansiyon:

2005-2008 yıllarında Amerika erişkin nüfusunun % 29- 31'inin hipertansif olduğu saptandı (155). Yaklaşık 76,4 milyon Amerika'lının 20 yaş üstünde HT hastası olduğu saptanmıştır (156). Joint National Committee (JNC 8) raporuna göre İzole Sistolik HT; $KB \geq 140 / < 90$; İzole Diastolik HT; $KB < 140 / \geq 90$ ve Miks HT $KB \geq 140 / \geq 90$ şeklinde tanımlanmaktadır (157). Obezite ve HT arasındaki ilişki ilk kez Vague J tarafından 1956'da ortaya koyulmuştur (158). 1968 yılında Menhert ve Khulmann HT, T2DM ve DL'nin ortak bir kökenden kaynaklandığını, 1997'de Ferrannini İD'nin HT patogenezindeki rolünü göstermiştir (159). Obezlerde dolaşan kan volumü yükselerek kardiyak output artar. Kronik dolaşan volem artışı miyokardiyal hipertrofiye yol açarak kompliyansı azaltarak HT'la ortak komorbiditeye yol açar (160). HT multipl bir komplekstir. Patogenezi başlatıcı impulsaydınlanamamıştır (161). Obez HT'lu bireylerde potansiyel mekanizmaların oluşumuna hiperinsulinemi, renin anjiyotensin sistemi aktivasyonu, leptin gibi adipokinlerin anormal salınması, değişik spektrumlardaki sitokokinlerin vasküler endotelial üzerine etkileri vardır (162). İnsülin, hipotalamustaki ventromedial nükleusla bağlantılı düzenleyici hücrelerle beyin arasındaki inhibitör yolu baskılar. Beyin korteksinde tonik yolla aktive olan sempatik düzenleyici merkezlerin inhibisyonuyla sempatik aktivite artar (163). İnsülin fazla beslenmeye cevap olarak sempatik sinir sistemi (SSS) termogenezini ve kilo alımını düşürmek amacıyla uyarır. İnsuline bağlı hiperadrenerjik durum kalp hızını ve KB'nı artırır.

OSAS'dakemoreseptörlerin hipoksik aktivasyonu ile sempatoeksitator etki gösterir. Leptin adipositlerden salınan enerji homeostazında rol oynayan 'ob' gen ürünü olan bir hormondur (164-167). Leptin direncinde hiperfaji, defektif termogenez, endokrinolojik anormallikler, vasküler endotelyaldeki sitokokinlerin anormal seviyeleri inflamasyon, oksidatif hasar, İD, endotel hasarı, vazokonstriksiyon, renal Na reabsorbsiyon artışıyla HT gelişir (161,167-170). İnsülin distal tübül içinde Na reabsorbsiyonunu arttırarak idrar Na atılımını azaltırken proksimal tübüldeki sureabsorbsiyonunu arttırır. Toplam vücut Na hücre dışı sıvı hacmi artar. Tuza karşı vasküler pressör cevap ve Anjiotensin II(AT)'nin pressör cevabı artar. İnsülinin insanlarda, aort düz kas hücrelerinin proliferasyonunu uyarır. Direkt trofik etkiyle düz kas hipertrofisine yol açarak HT meydana getirir. Hipertansiflerde hücre zarındaki Na^+/H^+ değişimindeki bozukluktan dolayı hücre içi artan serbest Ca^{+2} /cAMP(siklik adenozin monofosfat) düzeyleri arasındaki denge, düz kas hücrelerindeki vazokonstriksiyonu belirler. İnsülin salınımı da bu dinamik dengeye bağlıdır. Dengenin bozulması sonucu HT oluşabilir. İnsülin fizyolojik koşullarda vazodilatör etkili prostaglandinE2, prostasiklin (PS), NO sentezini azaltırken vazokonstriktör etkili endotelini artırır (167, 168, 171, 172). Hiperinsülinemi ve İD olduğunda inhibitör etki artar ve katekolaminler daha fazla olarak vasküler relaksasyon bozularak HT'na yol açar. İnsülin, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu arttırır. Na/KATP-az pompasıyla intraselüler Ca^{+2} artırarak vazokonstriksiyona yol açarak insulin/IGF-1 resistansı geliştiğinde renin AT sisteminin overpresyonuyla HT'na yol açarlar (173). Beyaz önlük HT'nu saptanan bireylerde dislipidemi prevalansının yüksek bulunmuştu Beyaz önlük HT da ileride gelişecek olan obezite, hiperlipidemi ve glukoz metabolizması bozukluklarının ön göstergesidir. Bu yüzden Helvacı ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada Beyaz önlük HT'nun ileride metabolik sendrom kriterleri içerisine katılması gerektiğini düşünmektedir (174).

3.1.4.4. Metabolik Sendrom ve Dislipidemiler:

Anormal lipoprotein metabolizması AS için major predispozan faktördür. Prematur koroner kalp hastalıklı hastalıklıların %70'inde dislipidemi bulunmuştur

(175). Abdominal obezitesi olanlarda İD'de hormona duyarlı lipaz aktivitesi baskılanmadığından adipoz dokudan aşırı serbest yağ asidi (SYA) salınımı olur. KC'e aşırı miktarda gelen SYA'leri, TG'denzengin ve Apo B içeren VLDL-kol yapımını artırır. Apo-B VLDL, ara (intermediate) yoğunluklu lipoprotein (IDL) ve LDL gibiaterojenik lipoproteinlerin yapısal proteini'dir. Bu lipoproteinlerin hepsi bir Apo-Bmolekülü içermektedir ve plazma Apo-B düzeyleri kandaki toplam aterojenikpartiküllerin miktarını yansıtmaktadır. Obezlerde VLDL-kol, kolesterol ester transfer protein ve hepatik lipaz aktivitesinin artmasıyla aterojenik etkili küçükyoğun LDL-kol'e dönüşür.Artan enzim aktivitesi,antiaterojenik HDL-2'nin katabolizmasını hızlandırır (176). TG'den zengin HDL-kol, daha hızlı yıkılmaya eğilimli olduğundan TG yüksekliği olan bireylerde HDL-kol değerleri normale göre düşüktür (177). Obezitede VLDL veTG seviyeleri artarken HDL-kol seviyeleri azalırHipertrigliseridemi, HDL düşüklüğünde KVH riski artar. LDL normal düzeylerde'dir ancak apolipoprotein-B partikülleri artmıştır. Daha kolay okside olan ve daha fazla aterojenik özelliği olan küçük ve yoğun LDL alt gruplarının artmasından kaynaklanmaktadır (176, 178, 179).

3.1.4.5. Metabolik Sendrom ve Koroner arter hastalığı(KAH):

MS'unKAH riskini arttırdığı üç farklı metaanalizde gösterilmiştir(rölatif risk 1,5-2,2). Tüm nedenlere bağlı mortaliteden 1,2-1,6 kat daha fazla bulunmuştur (180, 181). Bu artmış risk tek başına obeziteden ziyade İD ile ilişkili olabilir. Framingham çalışmasında obez ancak MS olmayan hastalarda KAH riskinde anlamlı bir artış yokken obez ve MS olanlarda ise 10 kat artmış T2DM riski ve 2 kat daha artmış KAH riski vardır (182). 2005 ATPIII kriterlerine uygun çalışmada ise DM için 4 kat, KAH için 3 kat daha artmış rölatif risk saptanmıştır. MS'li hastalarda KAH riski altta yatan kardiyak hastalıkla da ilişkilendirilmiştir(elektrokardiyografi anormalliği, karotis intima media kalınlığı, kol-brakiyal indeksi). MS ve subklinik KAH'ı olan hastalarda olmayan MS'li hastalara göre 2,6 kat daha fazla KAHsaptanmıştır (183). Framingham'da E katılımcılarda 30 yıllık izlemdeobezite mortalitede üzerinde bağımsız bir risk faktörü olarak saptandı. Ancakson yapılan bir metanalizlede VKE yüksekliğine göre belirlenen obezlerde KVH mortalitesinde normal VKE'lere göre

artış saptandı (124,184).

3.1.4.6. Metabolik Sendrom ve Non-alkolik yağlı KC Hastalığı (NAYKH):

NAYKH'nın üç farklı tipi mevcuttur; KC'de basit yağ birikimi (hepatosteatoz), transaminaz yüksekliği[non-alkolik steatohepatit(NASH)], hatta siroz görülebilir. Obezlerin % 75'inde hepatosteatoz, %20'sinde steatohepatit, %2'sinde siroz gözlenir. NAYKH olanlarda KVH normal popülasyona oranla daha siktir. T2DM ve son dönem KC hastalığı gelişme riski artmıştır (124, 185). NAYKH dünyadaki en sık KC hastalığıdır. Klinik prezentasyon yağlı KC'den steatohepatite kadar değişmektedir. NAYKH MS'un hepatic görünümüdür. NAYKH hastalarının %80'i VKE>30kg/m² olan obezlerdir. Yağ doku dağılımı VKE'den daha fazla İD oluşumunda rol oynamaktadır. VKE>40kg/m² olan morbid obezlerde visceral adipoz dokunun(VAD) büyük miktarda olması NAYKH yüksek prevalansta görülmesine katkıda bulunmaktadır. VAD'dan de novo lipogenez ya da besin kaynaklarından elde edilen SYA'leri portal venöz sisteme salınırlar. Fazla SYA ve VAD'daki kronik düşük dereceli inflamasyon KC hasarının NAYKH'e ilerlemesini sağlayan en önemli iki faktördür. Buna ek olarak VAD'dan salınan adipokinler KC'de lipid birikiminin nukleer faktor kappa B sinyalizasyon yoluyla SYA'lerini aktive ederek inflamasyonu uyararak İD oluşumuna katkıda bulunurlar. NASH'li hastalarda en sık bulgu alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat amino transferaz(AST) düzeyinin normalin 1-3 katına yükselmesidir. AST/ALT oranı sirotik evredeki hastaların haricinde 1'den küçüktür (124). Ultrasonografik incelemede yağlanma steatoz bulgusu, karaciğer ekojenitesindeki artış grade I-III arasında derecelendirilerek ifade edilmektedir (26,186). ALT seviyelerinin yükselmesi özellikle kadınlarda MS gelişimi açısından bağımsız ve tutarlı bir risk faktörü olduğu prospektif kohort çalışmalarını içeren metaanalizlerde kanıt olarak sunulmaktadır. ALT tahlili MS sıklığı riskini değerlendirme potansiyeli olduğundan değerli bir araç olarak hizmet vermektedir (187). Çoğu NAYKH hastası klinikte asemptomatiktir, nadiren halzsilik, dispepsi, ya da hepatosplenomegaliye bağlı ağrıyla gelirler. NAYKH ve NASH yaşam tarzı değişikliği, kilo verilmesi, antiobezite tedavisi ve bariyatrik cerrahi yöntemleriyle tedavi edilir (186).

3.1.4.7. Metabolik Sendrom ve Polikistik over sendromu (PKOS):

PKOS %5–7 oranda reproduktif dönemdeki kadınlarda İD ile ortaya çıkan hirsutizm, anovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve ultrasonda polikistik ovaryan morfolojiyle karakterizedir (188). %40 BGT veya T2DM görülür (189). İD ve inflamasyon adipokinlerin obezlerde ve nonobez PKOS’lu hastalarda disfonksiyonel sekresyonuyla ilişkilidir. Apelin adlı yeni tanımlanan bir adipokin İD ilişkili PKOS’dan sorumlu olabilir (190). PKOS’lularda erken yaşlarda KVH görülme riski artmıştır (124).

3.1.4.8 Metabolik Sendrom ve Subklinik İnflamasyon:

Kilo fazlalığı vücut sistemlerinde fonksiyonel ve yapısal anormalliklere yol açar. Adipoz dokudan salınan leptin, IL-6, TNF- α , PAI-1 ve adiponektin komplikasyonlardan sorumludur KVH’larda AS ve tromboz gelişimde inflamasyon büyük bir rol oynamaktadır. MS vakalarında, CRP düzeyleri arttıkça KVH riski artar. Adipoz doku sitokin salgıdığından aşırı kilolularda dolaşımdaki CRP seviyeleri güçlü bir kontrol faktörüdür. CRP sistemik inflamasyonun genel markıdır. CRP, abdominal obezite, hipertrigliseridemi, HDL-düşüklüğü, KB, BÇ, AKG, PG, HOMA indeksi, proinflamatuvar sitokinler, IL-6, TNF α gibi MS bileşenleriyle ilişkilendirir. MS bir proinflamatuvar durum olduğundan CRP düzeyleri yükselir. Leptin (pozitif olarak) ve Adiponektin (negatif) bağımsız CRP ile ilişkilidirler. Adiponektin CRP sentezi ve salgılanması azaltırken, leptin ise CRP salgılanmasını artırır (76, 124, 191, 192). Leptin proinflamatuvar hormon iken adiponektin antiinflamatuvar hormondur. Beslenme durumu normal bağışıklık fonksiyonu için önemlidir. Yetersiz beslenme bağışıklığı azaltır. Belirgin enfeksiyonlara bağlı ölüm risklerini artırır. Obezite, bağışıklık sistemini reaktivite eder. Sistemik inflamasyon, inflamatuvar bozukluklar, İD ve T2DM’e yol açar (193). Ancak, DM’de artan CRP’nin inflamasyon ve DM komplikasyonlarının indüklenmesinde nedensel bir faktör olup olmadığı açık değildir (192). TNF- α , İD ile hepatik SYA alımını ve hepatik glukoz üretimini artırarak apoptozisde, inflamasyonda, akut faz yanıtının oluşmasında direkt etkilidir. IL-6’nın kronik yüksekliği adipokinlerin insulin sinyalizasyonunu bozarak insuline

bağımlı glukoz alımı azaltır. IL-6'nın akut yükselmesi miyokard gibi davranarak insülin sekresyonu, insülin sinyalizasyonu, lipid turnover ve yağ oksidasyonunu artırır (194).

3.1.4.9. Metabolik Sendrom ve Endotel Disfonksiyonu (ED):

Endotel kandaki molekül ve hücrelerin damar duvarından serbest geçişine karşı önemli bir bariyerdir (195). Endotel hücreleri vasküler tonus, transport, permeabilite, inflamasyon, damar hasarı, tromboz ve koagülasyon yer alırlar. Endotel hücrelerinde sentezlenen mediatörlerden NO, prostoglandinler [PS, tromboksanA₂(TXA₂)], Anjiotensin II (AT II) endoteliyal hiperpolarize edici faktör, Endotelin I, Ctip natriüretik peptid vasküler tonusu dengeler. NO, doku plazminojen aktivatör(DPA), trombomodulin, heparin, TXA₂, PS, PAI-1, doküfaktör, Von Willibrand faktör(WF) koagülasyon sürecini dengeler. Monosit kemotaktik faktör I, adenozin molekül ekspresyonu, interlökinler (IL-1, IL-6, IL-18), TNF ise vasküler inflamatuvar süreci kontrol ederler (196). Endotel hasarlanmasıyla oluşan ED'da vazodilatatör ve vazokonstriktördengesi bozulur. Vazomotor tonusta bozulma, arter duvarında proliferasyon, protrombotik ve proinflamatuvar duruma, vazospazma, tromboz ve AS gelişimine yol açar. Aterosklerotik lezyonun oluşması, progresyonu, plak aktivasyon rüptüre olur. Tromboz ve vazospazma bağlı azalmış kan akımına sonucu KV komplikasyonlar oluşur (197,198). ED'da TNF- α adezyon moleküllerinin, monosit kemotaktik protein-1 ve makrofaj koloni uyarıcı faktör ekspresyonunu artırarak makrofaj tarafından okside alımı uyararak AS'a yol açarlar. IL-6'da ED'nu gelişince CRP sentezini KC'de uyararak monosit ve makrofajlarda aterosklerotik plak infiltrasyonuna ve destabilizasyonuna yol açarak AS'a yol açar. Leptin ED geliştiğinde NO'yu artırarak vazodilatasyonu indükleyerek trombus formasyonu ile AS meydana getirir. Adiponektin ED'da adezyon moleküllerinin ekspresyonunu düşürürken NO ile uyarılmış vazorelaksasyonu uyararak Aterosklerotik plak stabilizasyonuna, makrofajlardan köpük hücre oluşumunu inhibe ederek AS oluşumuna yol açar. PAI-1 fibrinolitik aktivitesini inhibe eder. AT-II vazokonstriksiyonla; Adiponektin ED'da adezyon moleküllerinin monosit kemotaktik protein-1 ve makrofaj koloni uyarıcı faktör ekspresyonunu artırarak, düz

kas hücrelerinde proliferasyonla ve migrasyonu AS'a yol açarlar (199).Yüksek yağlı yemeklerden sonra zedelenen endotelde serbest oksijen radikallerinin üretilmesiyle endotelyal fonksiyonlar zarar görür. İnsulin ED'da vazodilatasyona yol açanNO'yu azaltırken, endotelin-1'i artırır (200). MS'un klinik belirtilerinden önce ED gelişir. ED doppler ultrasonografiyle brakiyal arterde akıma bağlı dilatasyonun ölçülerek değerlendirilir (124).

3.1.4.10. Metabolik Sendrom ve hematolojik parametreler:

Beyaz küre(BK) hücrelerindeki artış proinflamatuardır. Lökositler obezite ilişkili inflamasyonda önemli bir rol oynarlar (201). Obez hastaların takibini yapan klinisyenler hastalardaki hematolojik değişimler konusunda uyanık olmalıdır. BK'deki artışlar subklinik inflamasyon göstergesi olup CRP seviyeleri ile koreledir. BÇ artışıyla birlikte BK, lenfosit, nötrofil, kırmızı kan hücresi sayımı, kırmızı kan hücresi dağılımı (RDW) pozitif korelasyonla artış gösterirken serum demiri, MCH(ortalama hemoglobulin hacmi)ve MCV(ortalama kırmızı küre hacmi)düşer (202). Lökositozun AS ve MS patogeneziyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. BK'de yüksemenin T2DM'li hastalarda KVH ile ilişkilidir (203). BKve MS arasındaki ilişki cinsiyet ve yaş bağımlı olabilir. BK'de 5000 üzeri değerler 60 yaş üstü K'larda MS gelişimini tahmin ettirebilir (204). Japonya'dayapılan bir çalışmada 3 yıl boyunca izlenen 1,463 E, 920 K'dan oluşan sağlıklı nüfus taramasında Yüksek duyarlıklı CRP veBK metabolik sendrom gelişimini tahmin etmede eşit olarak bulunmuştur (205, 206). Çin'de Pekinde yapılan bir çalışmada 20-65 yaş 3,180 kişide 5 yıllık takipte, hematolojik parametrelerle MS oluşumunun tahmin edebilmesi ilişkisi değerlendirildi. BK genç erişkinlerde MS ile pozitif korelasyon gösterirken, yaşlılarda LDL-k ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi. Ayrıca çalışma MS açısından riskli bireylerde erken tanı açısından hematolojik parametrelerin kullanılabilmesini sağlamaktadır (207). Lenfositler insulin seviyelerindeki yükselmelerle koreledir. Lökosit ve nötrofiller artmış visceral yağ ve KC stetatozu ile pozitif koreledir (201). Artmış nötrofil lenfosit oranı (NLO) MS ile ilişkilidir.T2DMli hastalarda artmış NLO HbA1C seviyeleriyle birlikte artarak pozitif korelasyongöstermektedir (203). BKKVH'larda mortalitede bağımsız bir belirleyicidir. Artan NLO'nı MS'lu hastalarda iskemik KVH riski artışını göstermektedir (208). NLO KVH açısından risk altındaki kişilerde biyomarkırdır (209). NLO KKY'li hastalarda düşük

fonksiyonel kapasiteyi öngörmek için kullanılabilir. NLO>3 olan KKY'li hastalarda fonksiyonel kapasite ve ejeksiyon fraksiyonu daha düşüktür (210). Enflamasyonun akut koroner sendrom (AKS) oluşumunda ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. BK ve alt tiplerinin, NLO oranı, 45 yaş altındaki hastalarda AKS yüksek bulunmuştur. Yüksek Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (RDW) multipl AS ve KAH hastalığındaki (KAH) fizyolojik bozuklukların yeni bir biyomarkırı olabilir. 80,216 katılımcının 1 aylık ve 23 yıllık aralıktan oluşan 22 çalışmadan oluşan metanaliz çalışması sonucunda RDW düzeylerinin KAH'larında KVH olaylarında ve mortalitede artmış riskle birlikte olduğu gösterilmiştir (211) RDW düzeyde KY gelişimi ile ilişkilidir (212). RDW kilolu ve obezlerde inflamasyon makırı iken hematokrit ve eritrosit sayısı değişim göstermezken RDW KVH morbidite ve mortalitenin bir belirtecidir. cost efektif ve ek bir markır olarak kullanılabilir (213). RDW düzeyleri MI'da şiddeti ve instabilitesiyle uyumludur (214). RDW toplum içinde yaşayan yaşlı erişkinlerde yaşa bağlı olan ya da olmayan hastalıklarda güçlü mortalite belirleyicisi bir testtir (215). IL-6 ve TNF- α ile RDW artışı korelasyon gösterebilir (216). NAYKH, NASH ve KC fibrozisi RDW'de yükselmeye yol açar. RDW güçlü, ucuz, noninvaziv olmasına rağmen steatohepatit ve KC fibrozisinde tek başına inflamasyon markırı olarak yeterlisizdir (217). T2DM'lilerde RDW ile nöropati, periferik arter hastalığı, DM'ik nefropati, proliferatif retinopati arasında geleneksel risk faktörlerden bağımsız ilişkilidir (218). Plateletlerin inflamasyonda, trombozda, anjiogenezde önemlidirler. AS'da trombositlerin aktivasyonu potansiyel hedef olarak görülmektedir. Platelet aktivasyonunu, protrombotik ve proinflamatuvar durumları göstermede ortalama platelet volumü kullanılabilir bir markırdır (219). Büyük plateletler küçüklerden daha genç, reaktif ve aggregable olduklarından daha fazla dens granül içerirler. β tromboglobulini, serotoninini sekrete ederek daha fazla thromboxane A2 üretirler. Bu biyokimyasallar prokoagulan etkiye ve trombotik vasküler komplikasyonlara yol açarlar (220). Platelet aktivasyonu prediyabetiklerde, T2DM ve KVH'lardaki komplikasyonların oluşumuna katkıda bulunurlar (221). KVH risk faktörlerinden olan DM, obezite, MS, HT, dislipidemi durumlarında düşük dereceli inflamasyon ve sonuçta komplikasyonlar meydana gelir. Artmış MPV değerleri Mİ, inme ve venöz trombusdaki büyük plateletlerin

göstergesidir. Yüksek dereceli inflamasyonla seyreden romatoid artrit, lupus gibi hastalıklarda plateletlerin hızlı yıkımına bağlı olarak MPV düşer (219). Artan MPV T2DM'lerde hemaostatik ve prokoagulan sistemin göstergesidir (220). Bir metanalizde 39 çalışma kapsamına alındı. Kontrollerle karşılaştırıldığında, MPV T2DM'de anlamlı derecede yüksek bulundu, BAG orta derece yüksekken ancak MS'da düşük idi. Trombosit dağılım genişliği (PDW) T2DM daha geniş olarak saptandı. Trombosit sayımı BAG ve MS yüksek sadece iki çalışmada BGT'de yüksek olarak sonuçlanmıştır. Sonuçta T2DM'de MPV ve PDW değerleri yükselmiş olarak bulunurken, platelet değerlerinde değişiklik saptanmadı. Bu morfolojik değişimler T2DM li hastalarda KVH risk faktörlerini belirlemek amacıyla ileriki yıllarda bir markır olarak kullanılabilir (221,222). Trombositlerin dağılım hacmini gösteren PDW değeri KAH olan bireylerde Akut Koroner Sendromun (AKS) şiddeti ilişkili olarak artar (223). RDW değerleri AKS için prediktif değer olarak kullanılmaktadır. PDW ve RDW ndeki yükselmeler GRACE risk skorlamasında pozitif bir prediktif değeri olarak kullanılabilir (224). İD'de; PAİ-1, koagulan sistem bileşenlerini faktör-VII, faktör-VIII, von-Willebrand faktör ve fibrinojeni yükselterek KVH, inme gibi makrovasküler riskleri arttırmaktadır (124). MS'lu hastalarda sublinik sistemik inflamasyon pretrombotik durum için önemlidir (225). MS'da İD, adezyon ve agregasyonda artma, İzoprostan, TXA2, doku faktöründe, mikropartiküllerde, inflamator kapasitede yükselterek disfonksiyonel trombositler meydana getirir. Dislipidemi ise vitamin K bağımlı faktörleri, fibrinojeni, faktör 7,9,11,12'yi yükseltirken; Protein C aktivitesini azaltarak hiperkoagulasyon oluşturur. PAI-1 seviyelerinde yükselme sonucunda hipofibrinoliz meydana gelerek fibrin/trombosit pıhtısı meydana gelir (226).

3.1.4.11. Metabolik Sendrom ve Ürik Asit(UA):

MS'lu bireylerde serum ürik asit (UA) seviyeleri yüksektir. Tanımında serum UA düzeylerinin yer alması önerilmiştir. İD renal ürik asit klirensi ile zıt ilişkilidir. Hiperinsülinemi, ürik asitin renal atılımında azalmaya sebep olur. Heksoz monofosfat şanti aktivitesinde artışa neden olan pürin biyosentezindeki artış da, hiperinsülinemi ile bağlantılı UA'yi artabilir (227). UA yüksekliğinin, MS'un İD'ni

yansıtan bir bileşeni olduğu düşünülmektedir (228). Yapılan son çalışmalarda UA'inMS, HT'da içeren birçok metabolik, hemodinamik ve sistemik hastalıkların oluşumundarol oynadığı saptanmıştır (229). Esansiyel HT'lularda klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak hiperüresemisi olanlarda ED saptanmıştır (230).

Tablo12:Hemogram ve biyokimyasal parametrelerin normal aralıktaki değerleri (231).

BK	4400-11,000 cells/microL
HB	E 13,0-14,2 g/dL K11.6-12,3 g/Dl
HTC	E 46±4 K40±4
PLAT	150,000 -450,000/microL
MCV	80-96 fL/redcell
RDW	39-46 Fl
RDW-CV(%)	11.6-14,6%
MPV	6.0 to 13,2Fl
PDW	15-17
NÖTROFİL	<1500/microL)
LENFOSİT	8000/microL (normal range 1000 to 4000/microL).
ALT	29 int. unit/L and for women was an ALT of 22 int. unit/
NLO	N/L ratio >3 N/L ratio <3.
KREATİNİN	1.13 and 0.93 mg/dL (100 and 82 micromol/L)
BUN /PCR	10 to 15:1
ALBUMİN	3.3 to 5,0 g/dL (33 to 50 g/L)
ALT	E 10 to 55 int. unit/L K 7-30int. unit/L
AST	E: 10 to 40 int. unit/L •K 9- 32 int. unit/L
ÜRİK ASİD	5 and 6 mg/dL
CRP	0.3 mg/dL(3 mg/L),
SED	25mm/saat Westergren metoduyla
TSH	0.4 -5,0 mU/L

$$\text{Hct}=(\text{RBC}\times\text{MCV})/10$$

$$\text{MCH (pg/red cell)} = \text{Hgb(g/dL)}\times 10 \div\text{RBC (milyon /mikroL)}.$$

$$\text{MCHC(g/dL)} = \text{Hgb(g/dL)} \times 100 \div\text{Hct (yüzde)}.$$

$$\text{MCV}[=10\times\text{Hct(yüzde)}\div\text{RBC(milyon/mikroL)}]$$

$$\text{RDW-CV(%)=SDRBC volum/MCV}\times 100\%$$

$$\text{RDW}=\text{SD RBCboyut}\div \text{MCV} \times 100$$

3.1.5. Metabolik Sendrom Tedavisi:

Tablo13: Metabolik Sendrom tedavisinde TEMD önerileri (124)

Kilo kaybı	%5-10'luk kilo kaybıyla MS tüm bileşenlerini kontrol altına alabilir.%7'lik kilo kaybıyla birlikte düzenli fizik aktiviteyle 4 yılda T2DM gelişme riski %50 azalmaktadır. Total kalorinin % 10'undan azı poliansatüre, % 20'sinden azı ise monoansatüre yağlardan oluşmalıdır. KH'lar total kalorinin %50-60'mı, proteinler ise %15'ini oluşturmaldır. Diyet 20-30 gram kadar lif içermelidir
Fizik aktivite	Hergün 45-60 dk fizik aktivite yapılmalıdır. KV risk azalması için ise günde 10000 adım atılması önerilmektedir.
Obezite	Yaşam tarzı değişikliğiyle ilk 3-6 ayda %5-10 kilo kaybıyla sağlanamazsa sibutramin ve/veya orlistat kullanılabilir. Morbid obez olgularda cerrahi tedavi uygulanabilir.
İnsülin direnci	Metformin İD'ni, hiperglisemiyi, lipidleri,kanser gelişimini, iştahı azaltır. Kilo kaybı sağlar Glitazonlar PPAR- γ reseptörlerinin aktivasyonunu sağlayarak İD'ni düzeltirler. Yan etkilerinin sık olması sebebiyle dikkatli kullanılmalıdır.
Tip 2 diabetes mellitus	İD azaltanlarMS ve T2DM tedavisinde ilk tercih edilmelidirler Metformin ve akarboz hariç tip 2 DM tedavisinde kullanılan ilaçlar kilo alımına yol açarlar.
Dislipidemi	Fibratlar serum trigliseridlerini azaltıp, HDL'yi yükseltirler. Statinler hedef LDL'ye ulaşmakta kullanılırlar. HDL düşüklüğü olanlar sigarayı bırakmalı ve egzersiz yapmalıdır
HT	Tuz kısıtlanmalıdır. Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri ve Anjiotensin II reseptör antagonistleri insülin sensitivitesini artırır. T2DM gelişimini önlerler Kardiyoprotektif, renoprotektif olduklarından1.tercihtirler. Kalsiyum kanal blokerleri ve alfa-blokerler diğer seçenektir. Tiazid diüretikler dislipidemik ve hiperglisemiktirler. β -blokerlerin kilo artışı ve HDL düşüklüğü sebebiyle tedavide tercih edilmezler.
Antiinflamatuvar Tedavi	T2DM veya KAH gelişmişse asetilsalisilat (75-150 mg/gün)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları (genel dâhiliye, hematoloji, endokrinoloji) polikliniklerine Aralık 2012 ve Aralık 2013 tarihleri arasında başvuran hastalarla yapıldı. Çalışma “Üniversite Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan onay alınarak gerçekleştirildi. (Karar No: 19.12.2013.19)

Çalışmaya ADA 2014 DM(1) ve TEMD 2005(144) MS tanı kriterlerine uygun yeni tanı koyulan prediyabetik ve diyabetik olgular alındı. 17-87 yaş arası 96’sı K; 38’i E olmak üzere toplam 134 kişi katıldı. Kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, kronik inflamatuvar hastalığı, önceden bilinen histopatolojik

olarak tanı almış kanseri, kronik obstüriktif akciğer hastalığı, nörolojik ve/veya psikiyatrik hastalığı, alkol ve madde bağımlılığı, ciddi kalp kapak hastalığı, yeni geçirilmiş (<6 ay) KV ve serebrovasküler olay hikayesi veyoğun bakım tedavisi gerektiren diğer durumları, hemoglobinopatsi (β -talasemi ve orak hücre), aktif enfeksiyonu olanlar, emzirenler, gebeler ve T1DM'liler çalışmayadakil edilmedi.

Dermografik ölçümlerden hastaların yaşı, cinsiyeti, tahsili ve meslekleri sorgulandı. İlk başvuru ve en az 6 aylık Akarboz (günlük 3x100 mg, yemekle birlikte) kullanımı sonrası boy, kilo, VKE, tansiyon arteryel ölçümleri ve labratuar paramatereleri kaydedildi.

Araştırma kapsamına alınan hastaların kiloları, Medikaplus elektronik tartıyla kilogram birimi kullanılarak, hastanın ayakkabısız ve oda giysileri ile olmasına dikkat edilerek yapıldı. Hastaların boyları tartının boy ölçüm aparatıyla hasta hazır ol duruşta iken, başın üst kısmının en yüksek noktasına boy ölçerin sürgüsü getirilerek santimetre olarak ölçüldü. Ölçümlerle elde edilen degerler $VKE = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{[\text{Boy (m)}]^2}$ formülünde yerine konularak, VKE'leri hesaplandı.

Standart ideal kalibrasyonu yapılmış civalı manşonlu sfingomanometre ile en az 10 dk istirahat ettikten sonra, oturur pozisyonda, aç karnına her iki koldan kortakof faz1 ve faz5 sesleri temel alınarak yapılan ölçümler sistolik ve diyastolik (mmHg) AKB verileri olarak kaydedildi. AKB yüksek saptananlarda 10 dk sonra tekrar ölçüldü.

Çalışmaya alınan hastalar en az 12 saatlik açlıktan sonra ertesi sabah 08.00'de AKŞ, HbA1c, böbrek fonksiyonları, karaciğer fonksiyonları, lipit profili, TSH, hemogram bakılmak üzere venöz yoldan kan örneği alındı. $APG > 126$ mg/dl veya $OGTT$ sonrasında 2. saat $PG > 200$ mg/dl göre diyabetik olanlar belirlendi.

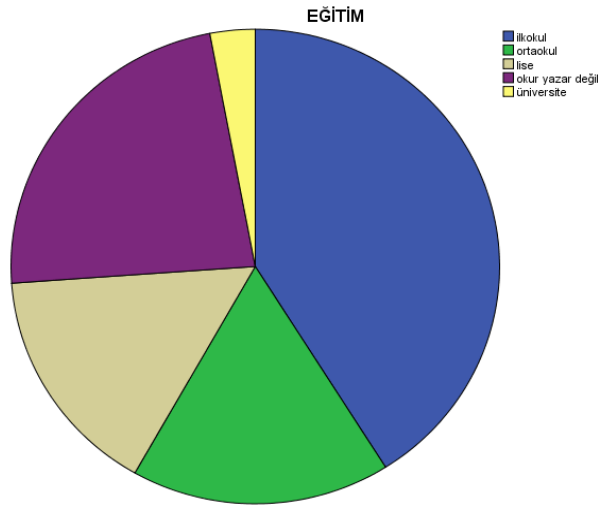
Hastalardan alınan venöz kan örnekleri 3500 devirde 4 dk santifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Açlık kan şekeri, $OGTT$ ikinci saat kan şekeri, kreatinin, SGPT, lipitler (HDL, trigliserit, total kolesterol) ve HbA1c biyokimya otoanalizörü ile (Architech c 8000® Abbot, Illinois, USA) çalışıldı. Açlık insulin düzeyi chemiluminescent immunometric assay yöntemiyle çalışıldı. Biyokimya analizinde Architech I 2000® Abbot, Illinois, USA; hemogram analizinde ise Mindray bc6800 marka cihazı ile çalışıldı.

İstatiksel değerlendirmeler için SPSS (Statistical Package for social

sciencesChicago, Il, USA) for Windows 15,0 paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma, medyan (min-maks), nominal değişkenler için sayı ve yüzde değeri hesaplandı. Tamamlayıcı istatistikler yüzde olarak ifade edildi.Tekrarlayan ölçümlerin karşılaştırılmasında normal dağılım yönünden Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı.Normal dağılım göstermeyen iki bağımlı grup ortalamasının karşılaştırılması için Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Tüm istatistiksel veriler için $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

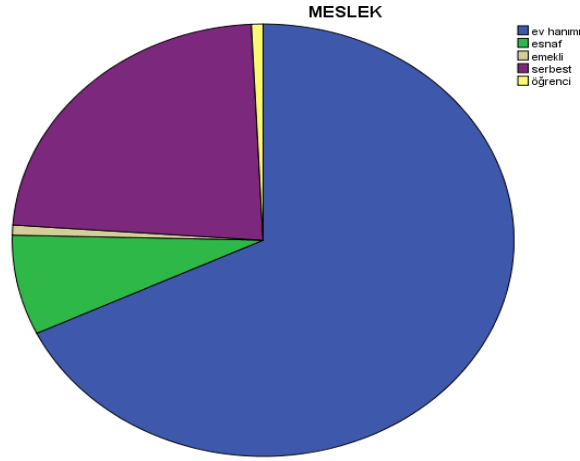
4. BULGULAR

Çalışmaya 2012-2013 yılları arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi endokrinoloji, genel dahiliye ve hematoloji polikliniklerine başvuran 17-87 yaş arası 96'sı K(%71,6); 38'i E(%28,4) olmak üzere toplam 134 kişi katıldı. Demografik olarak yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKE, eğitim ve meslekleri değerlendirildi. Eğitim durumunda %41 oranla en sık ilkökul %3'le en az üniversite mezunları izlendi (tablo 15-Şekil 6). Ortaokul 23kişi(%17,2); lise 21kişi(%15,7) ve okuryazar olmayanlar 31 kişiden (%23,1) oluşmaktadır (Şekil 5).



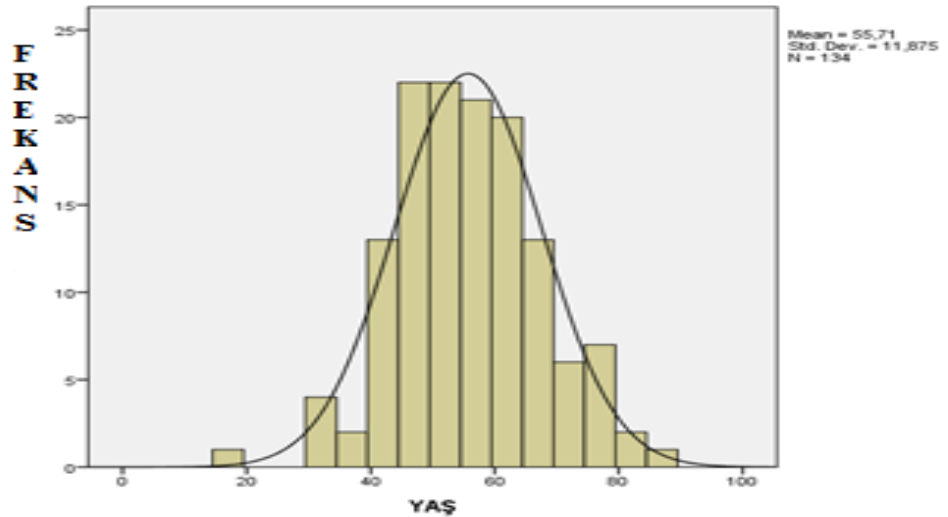
Şekil 5: Hastaların eğitim durumu

Ev hanımları 91 kişiyle %67,9'lık oranla çalışmamızdaki en sık meslek grubunu oluşturmaktadır. Diğerlerini ise serbest meslek 31kişi (%23), esnaf %7,5 oranla 10 kişi, öğrenci %7'lik oranla 1 kişi; emekli 1 kişiden (%7) oluşturmaktadır (Şekil 6).



Şekil 6: Hastaların meslek durumu

Çalışmamızakatılan hastalarınınyaşları en düşük 17 en yüksek 87'ti. Yaş



Şekil 6:Hastaların Yaş Dağılımı

ortalaması 55,71;ortancası 55,50(Standart sapması:11,875)'di(Şekil 6).

Hastaları aşağıdaki tablodaki gibi ADA 2014 tanı kriterlerine göreT2DM, BGT, BAG ve BAG+BGT olmak üzere kişi ,% şeklinde grupladık.

Tablo14: HastalarınADA 2014 DM tanı kriterlerine göre dağılımı

	E	%	K	%
T2DM	16	11,94	25	18,65
BAG+BGT	13	9,7	45	33,58
BGT	5	3,73	22	16,41
BAG	4	2,98	4	2,98

Yeni tanı prediyabetik ve diyabetik bireylerin polikliniğimize başvurdukları değerler '1';Akarbozun en az 6 aylık kullanımdan sonrasındaki değerler ise '2' olarak adlandırıldı. Normal dağılım göstermeyen olguların 32 adet değişkenle iki bağımlı grup olarak ortalamaları karşılaştırıldı.Değişkenlerin ortanca, standart sapma, en büyük ve en küçük değerleri tablo15'deki gibidir.

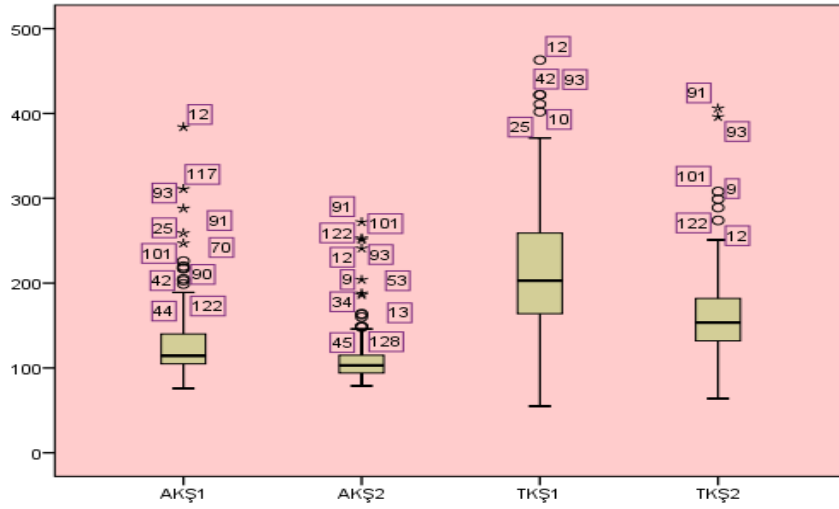
Tablo15: Değişkenlerin ortanca, standart sapma, en büyük ve küçük değerleri

DEĞİŞKEN	ORTANCA	EN KÜÇÜK	EN BÜYÜK	S D
YAŞ	55,5	17	87	11,875
AKŞ1(mg/dl)	114,5	76	432	45,8970
AKŞ2(mg/dl)	103	79	272	32,682
TKŞ1(mg/dl)	203	55	463	76,157
TKŞ2(mg/dl)	153,5	64	406	50,612
HBA1C1(%)	6,3	4,6	10,9	1,4067
HBA1C2(%)	5,95	4,0	11,4	1,2224
SİSTOLİK1(mm-hg)	140	90	220	23,360
SİSTOLİK2(mm-hg)	130	100	210	15,723
DİASTOLİK1(m m-hg)	80	60	165	14,730
DİASTOLİK2(m m-hg)	80	40	115	10,483
KİLO1 (kg)	83	53	154	16,163
KİLO2 (kg)	79,5	53	138	14,716
BMI1(kg)/m ²	32,7	20,5	52,2	6,0647
BMI2(kg)/m ²	31,2	19,8	51,0	5,8520
LDL1(mg/dl)	126,5	57	266	36,694
LDL2(mg/dl)	120	51	181	28,189
TG1(mg/dl)	150,5	42	505	82,518
TG2(mg/dl)	119	13	1110	107,331
HDL1(mg/dl)	39	6	78	10,261
HDL2(mg/dl)	39,	23	103	9,851
ALT1(U/l)	20,5	9	109	18,798
ALT2(U/l)	18	6	120	19,304
AST1(U/l)	21	11	99	16,2917
AST2(U/l)	19	9	136	17,344
ALB1(gr/dl)	4,2	2,7	4,9	,3531
ALB2(gr/dl)	4,2	2,6	5,5	,3344
ÜRE1(mg/dl)	13,45	6,7	67,0	9,3988
ÜRE2(mg/dl)	11,9	5,3	93,8	9,3118
KREATİNİN1(mg)	0,7	0,4	1,50	,17444

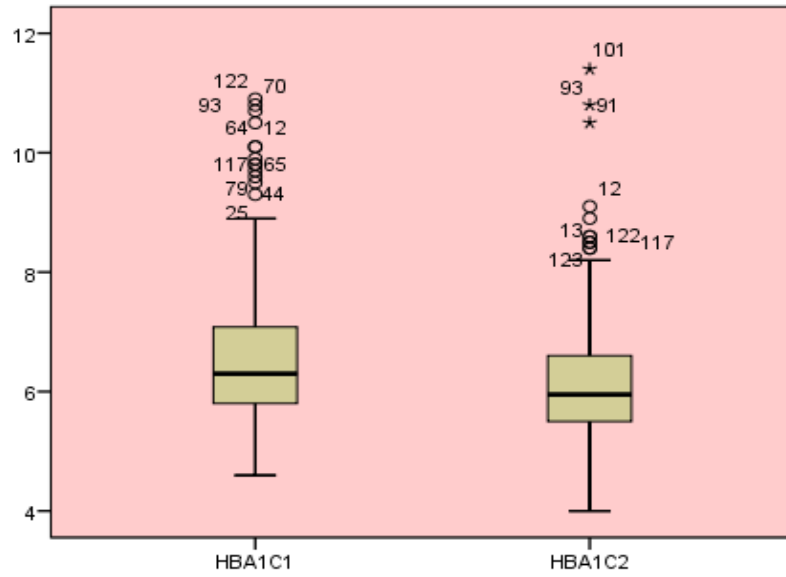
/dl)				
KREATİNİN2(mg/dl)	0,7	0,5	1,73	,16592
ÜRİKASİT1(mg/dl)	4,3	1,30	10,9	1,59592
ÜRİKASİT2(mg/dl)	4,3	0,32	10,00	1,67230
CRP1(mg/l)	3,4	1,0	47,0	6,8136
CRP2(mg/l)	3,45	1,2	48,5	5,9067
SED1(mm/saat)	19	2	107	17,139
SED2(mm/saat)	18	1	120	14,669
TSH1(µU/ml)	1,3	0,26	,26	1,19122
TSH2(µU/ml)	1,56	,23	39	3,39109
WBC1(/UI)	8045	2840	14680	2323,1
WBC2(/UI)	7805	2530	24630	2752,3
NÖTROFİL1(/UI)	4420	1580	10420	1832,903
NÖTROFİL2(/UI)	4320	551	34000	3451,376
NY1(%)	58,4	13,70	86,70	10,18
NY2(%)	61,25	21,70	90,14	9,8332
LENFOSİT1(/UI)	2505	170	7220	989,737
LENFOSİT2(/UI)	2435	461	4980	819,601
LY1(%)	31,5	1,5	55,6	9,0203
LY2(%)	30,5	30,5	75,8	10,1115
NLO1	1	0	44	4,3221
NLO2	1	0	16	2,3842
HB1(gr/dl)	13,5	10,1	17,5	1,3740
HB2(gr/dl)	13,4	7,2	18,2	1,2986
HTC1(%)	40,7	30,7	49,7	3,5724
HTC2(%)	40,2	21,9	21,9	3,6095
RDW1(%)	13,4	11,5	18	13,4
RDW2(%)	13,5	11,7	17,8	1,3059
PLAT1(/UI)	284500	11000	598000	94651,3
PLAT2(/UI)	275500	7000	590000	94076,815
PDW1(%)	16,1	13,2	19,4	,9279
PDW2(%)	15,9	8,7	30,0	2,1274
MPV1(fl)	8,63	5,99	12,90	1,39951
MPV2(fl)	9,25	6,50	12,30	1,19957
USG1(hepatosteatoz)	1	0	3	0,781
USG2(hepatosteatoz)	1	0	3	0,774

Hastaların akarboz kullanımı sonrası AKŞ değerlerinde azalma istatistiksel olarak anlamlı idi(p:0,000). 99 vakada AKŞ1>AKŞ2 iken; 21'inde AKŞ2>AKŞ1 ve

14 vakada AKŞ1=AKŞ2'di(şekil7). 106 vakadaTKŞ1> TKŞ2;16 vakada TKŞ2> TKŞ1 ve 12'sinde ise TKŞ1= TKŞ2 idi. p:0,000 <0,05 olduğundan anlamı olarak saptandı(şekil7). AKŞ ve TKŞ düşüşler HbA1c ile pozitif ilgileşim göstererek istatikselsel olarak anlamlı bulundu(p:0,000).96 vakada HbA1c1>HbA1c2;25'inde HbA1c2>HbA1c1 ve 13 vakada ise değişim göstermeyerekHbA1c1=HbA1c2 bulundu(şekil8).

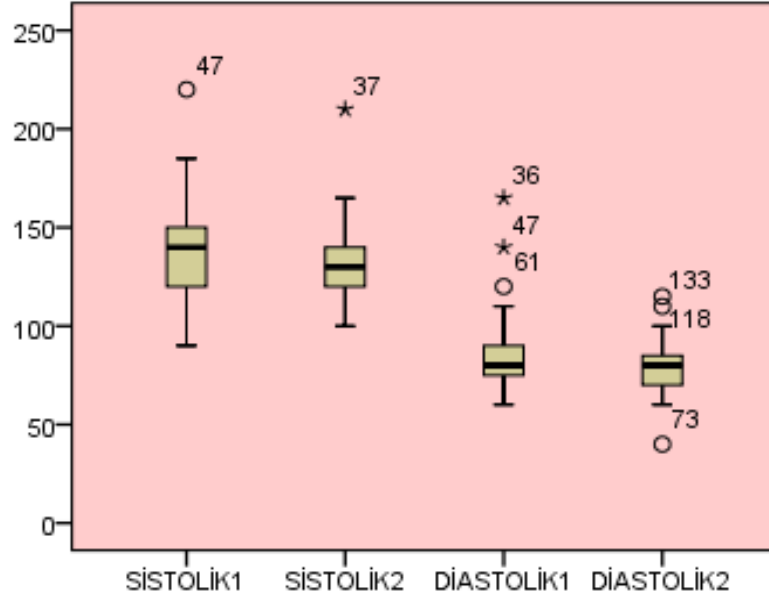


Şekil7:Açlık ve tokluk kan şekeri değişim grafiği



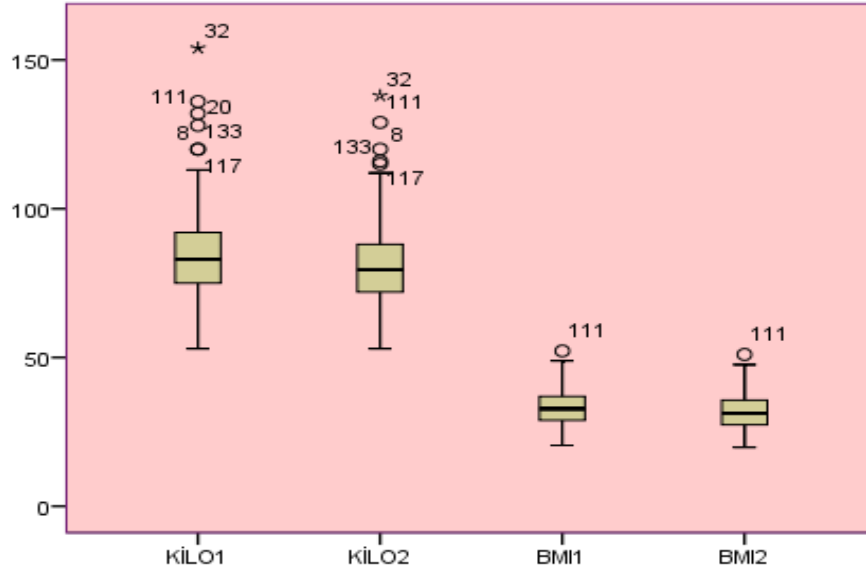
Şekil 8: HbA1c değişim grafiği

Hastaların AKB ölçümleri sistolik ve diyastolik olmak üzere ayrılarak değerlendirildi. VakalarınSistolik Kan Basıncı 2 (SKB)ve Diyastolik kan basıncı DKB2 değerleri SKB1 ve DKB1 değerlerine göre daha düşük saptandı.İstatiksel olarak anlamlı idi[SKB (p=0,001) ve DKB (p=0,047)](Şekil 9)].



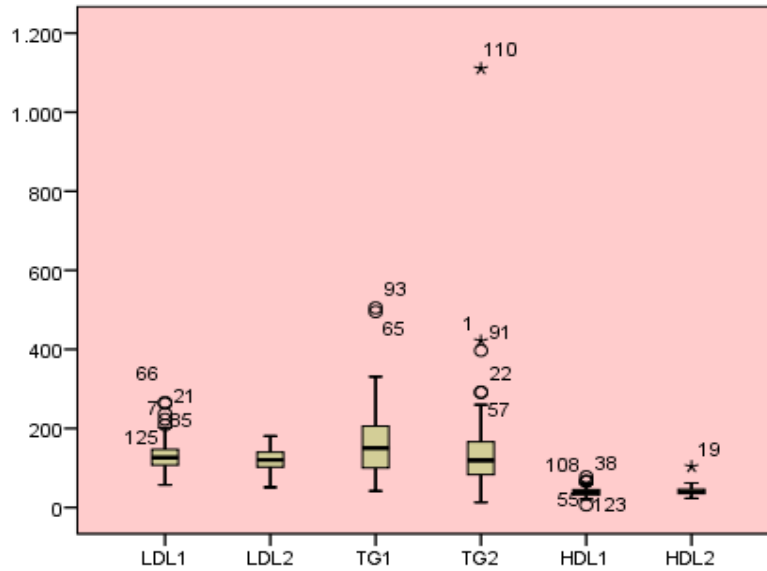
Şekil 9: Hastaların kan basıncı değişim grafiği

Akarboz kullanımı sonrası hastaların kilo ve VKE değerlerinde İstatiksel olarak anlamlı azalma saptandı(p:0,000)(Şekil10)



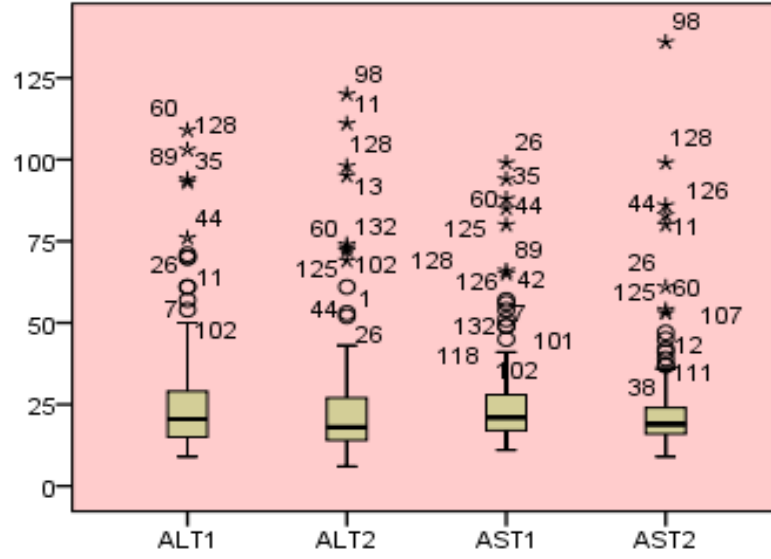
Şekil 10: Hastaların obezite değerlendirme grafiği

Olguların lipid profilinde LDL, TG, HDL'ye bakıldı. $LDL2 < LDL1$ ($p:0,006$) ve $TG2 < TG1$ ($p:0,000$) lipid profilinin anlamlı düzelen değerleri olarak izlendi. HDL değerlerinde ($p:0,435 > 0,05$) anlamsız olarak değerlendirildi (şekil 11).



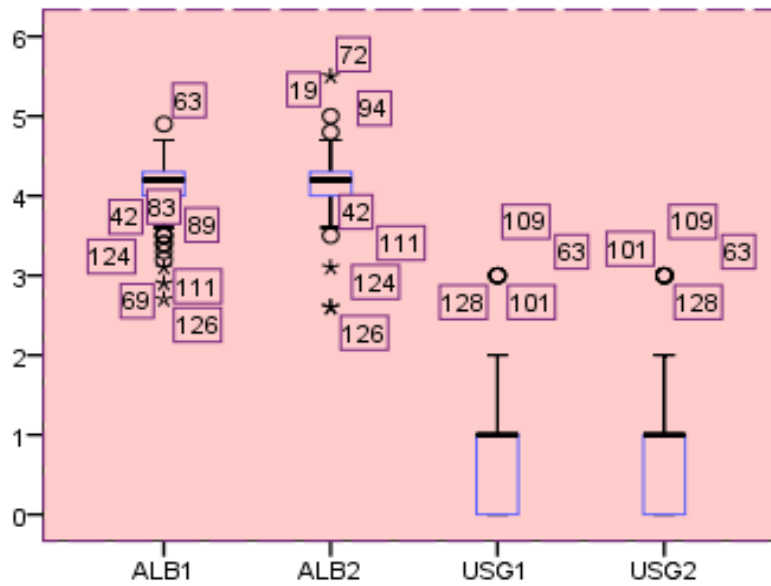
Şekil 11: Akarboz sonrası lipid profil grafiği

Akarboz kullanan hastaların karaciğer fonksiyon testleri değerlendirildi. Hastaların ALT (alanin transaminaz) ve AST (aspartat transaminaz) değerlerinde azalma izlendi. $ALT2 < ALT1$ ($p:0,031$) ve $AST2 < AST1$ ($p:0,000$)'di (şekil 12).



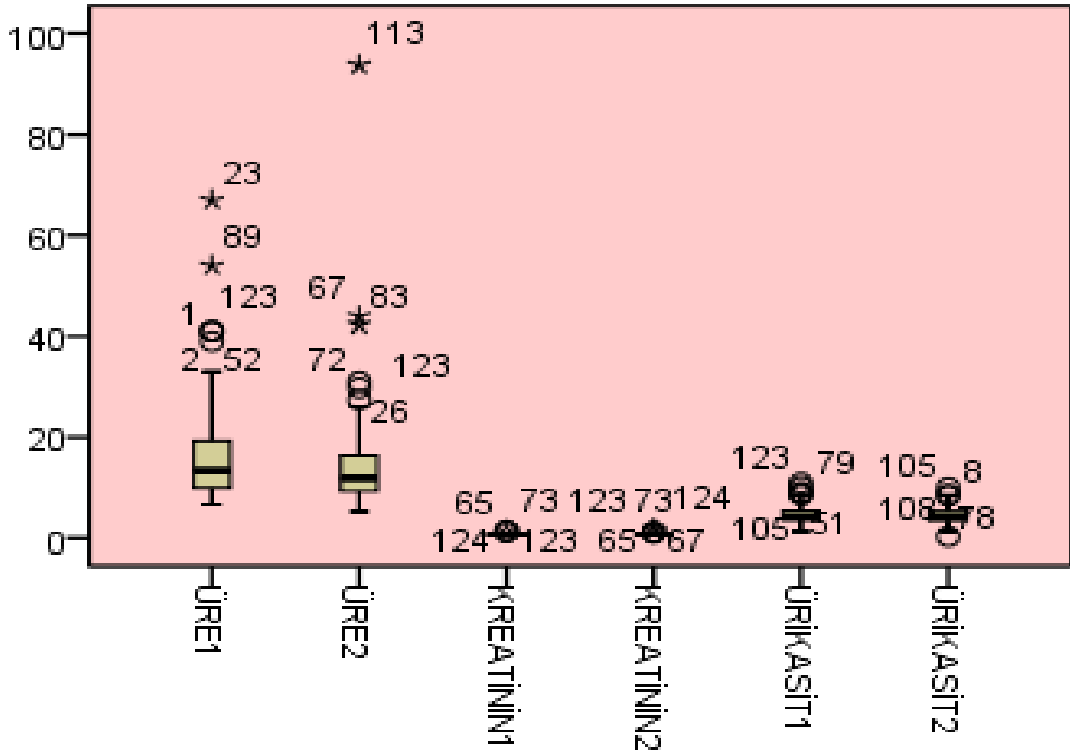
Şekil 12: Akarboz sonrası Karaciğer Fonksiyon Testleri grafiği

Vakalarda serum albumin değerlerinde anlamlı bir farklılık gözlenmedi [Albumin2<Albumin1 p:0,702] (Şekil 13). Olgularda NAYKH değerlendirmek için batın ultrasonografileri yapıldı. Hastaların KC yağlanmaları normal, hepatosteatoz 1-2-3 olmak üzere 4 derecede değerlendirildi. 29 olguda steatozun derecesinde iyileşme; 14 hastada kötüleşme saptanırken; 91 hastada değişim gözlemlendi. [USG2<USG1 p:0,018] (Şekil 14)



Şekil 13: Serum Albumin ve Hepatosteatoz Değişim Grafiği

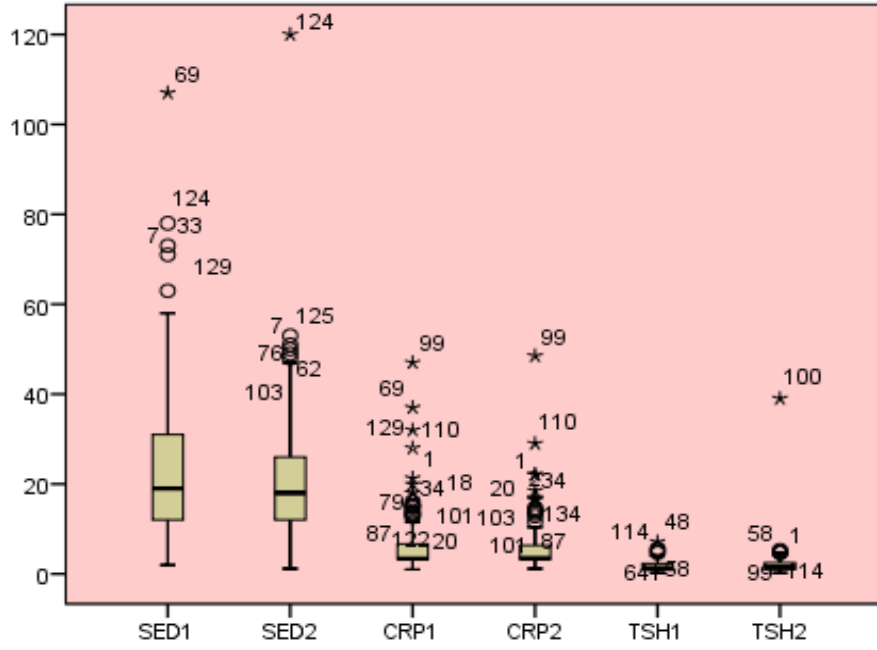
Çalışmaya alınan vakaların tedavisi öncesi ve sonrası böbrek fonksiyon testleri değerlendirildi. Hastaların 77'sinde $\text{Üre2} < \text{Üre1}$; 44'ünde $\text{Üre2} > \text{Üre1}$; 13'ünde $\text{Üre2} = \text{Üre1}$ olarak tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlı idi [$p:0,000 < 0,05$]. Olguların kreatinin [$\text{Kreatinin2} < \text{Kreatinin1}$ $p = 0,234$ ve ürik asit [$\text{Ürik Asit 2} < \text{Ürik Asit 1}$ $P = 0,163$] değerlerinde anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p > 0,05$). (Şekil 14).



Şekil 14: Böbrek fonksiyon testlerine akarboz etkisi grafiği

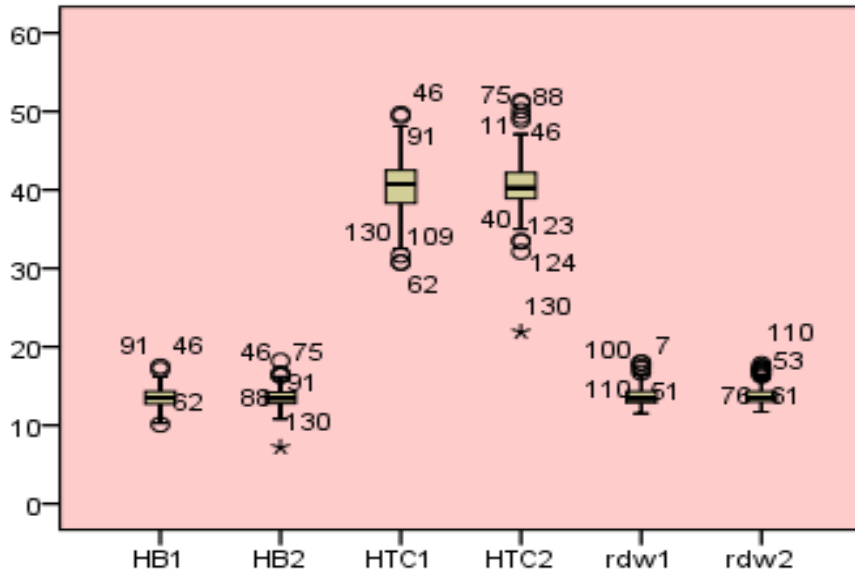
Vakaların akarboz kullanımı sonrası inflamasyon, metabolizmaya yanıt oranlarını değerlendirmek amacıyla hastaların sedimentasyon, CRP ve tirod stimulan hormon (TSH) seviyelerine bakıldı. Olguların yalnızca sedimentasyon oranlarında anlamlı farklılık izlendi (Şekil 15).

Olgularda bakılan SED ve TSH değerlerindeki değişiklik anlamlı idi. 66 olguda bakılan $\text{SED2} < \text{SED1}$; 55'inde ise $\text{SED2} > \text{SED1}$ ve 13 olguda $\text{SED2} = \text{SED1}$ olarak saptandı. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı idi $\text{SED2} < \text{SED1}$ [$p:0,016 < 0,05$]. Benzer şekilde 48 olguda $\text{TSH2} < \text{TSH1}$; 78'inde $\text{TSH2} > \text{TSH1}$ ve 8 olguda $\text{TSH2} = \text{TSH1}$ sonuçta $\text{TSH2} < \text{TSH1}$ [$p:0,003 < 0,05$]. Ancak CRP değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlemlenmedi $\text{CRP2} < \text{CRP1}$ [$p:0,825 > 0,05$] (Şekil 15). $\text{TSH2} < \text{TSH1}$ [$p:0,003 < 0,05$].



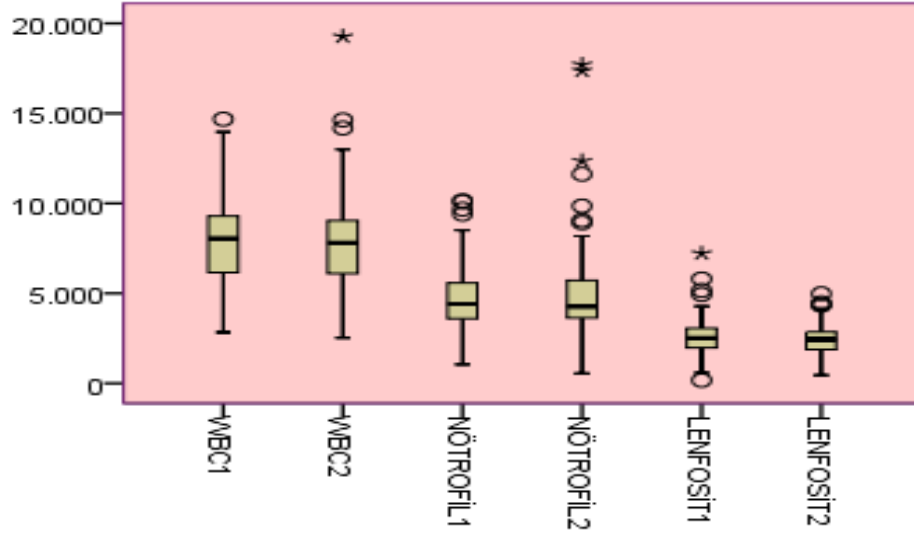
Şekil 15: Sedimentasyon, CRP ve TSH değişimleri grafiği

Hastalarda hematolojik parametreler üzerine akarbozun etkilerine de bakıldı. Hastaların önceki ve sonraki Hemoglobin (HB), Hematokrit (HTC) ve Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (RDW) değerlerine bakıldı. Vakalarda kırmızı küre hücreleriyle ilgili $HB_2 < HB_1$ [$p: 0,811 > 0,05$] ve $HTC_2 < HTC_1$ [$p: 0,665 > 0,05$] ve $RDW_2 < RDW_1$ [$p: 0,317 > 0,05$] istatistiksel olarak anlamlıydı (Şekil 16). Akarboz kullanımı kırmızı küre hücrelerinde değişikliğe yol açmamaktadır.



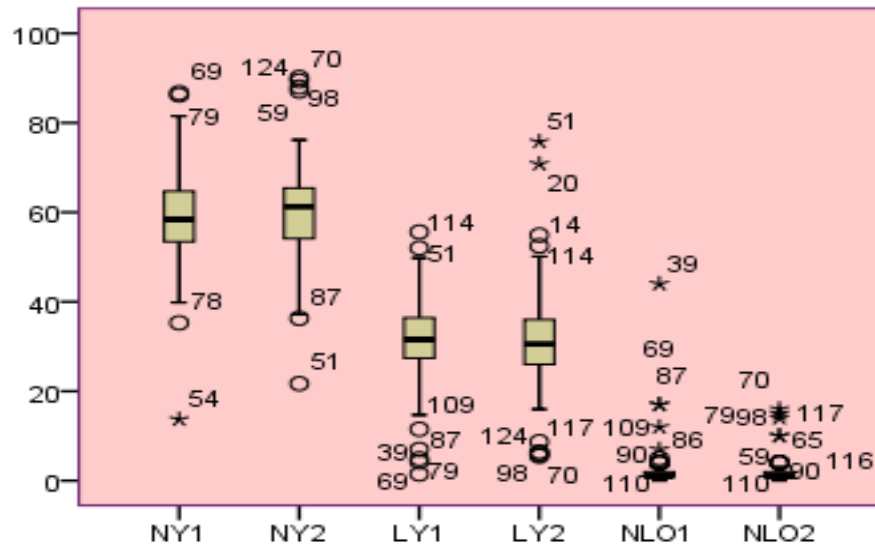
Şekil 16: Akarbozun hematolojik parametreler üzerine etkileri grafiği

Hastaların beyaz kan hücreleri üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla hastanın lökosit, nötrofil, lenfosit sayılarına bakıldı. $Wbc2 < Wbc1$ [p:0,304 > 0,05], $Nötrofil2 < Nötrofil1$ [p:0,936 > 0,05] $Lenfosit2 < Lenfosit1$ [p:0,062 > 0,05] olarak izlendi. İstatiksel olarak anlamsızdı. (Şekil 17).



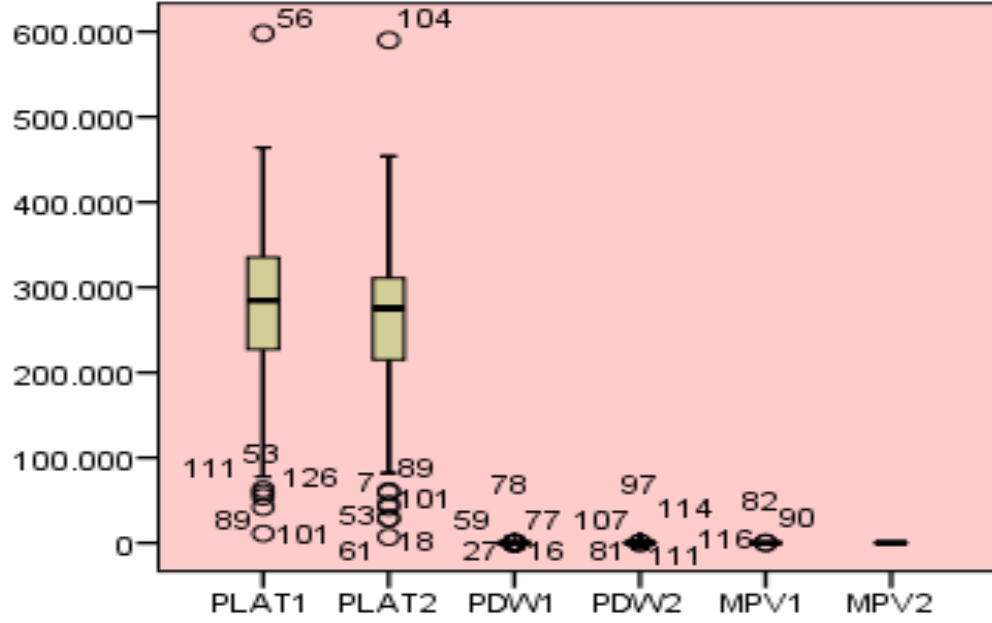
Şekil 17: Akarbozun beyaz kan hücreleri üzerine etkileri grafiği

Hastaların nötrofil ve lenfosit yüzdeleri istatiksel olarak anlamlıdır. $Nötrofil\ Yüzdeleri2 < Nötrofil\ yüzdesi1$ [p:0,04 < 0,05] $Lenfosit\ Yüzdeleri2 < Lenfosit\ Yüzdeleri\ 1$ [p:0,045 < 0,05] (Şekil19). Ancak hastalarda nötrofil lenfosit yüzdeleri oranlarına bakıldı. $NLO\ 2 < NLO1$ [p:0,086 > 0,05] İstatiksel olarak anlamsız olarak bulundu (Şekil 18)



Şekil 18: Akarbozun üzerinenötrofil, lenfosit, NY ve LY üzerine olan etkileri grafiği

Vakalarda akarboz kullanımı sonrası trombosit hücreleriyle ilgili .Trombosit(Plat, trombosit dağılım hacmi(PDW), ortalama trombosit volumu(MPV) değerlerine bakıldı.Plat2<Plat1[p:0,017<0,05], PDW2<PDW1[p: 0,000<0,05] ve MPV2<MPV1 [p: 0,000 <0,05]İstatiksel olarak anlamlı olarak bulundu(Şekil 19).



Şekil 19:Akarbozun üzerine platelet, PDW, MPV üzerine olan etkileri grafiği

5. TARTIŞMA

DM; insülin salgısının mutlak veya göreceli eksikliği ya da İD ile oluşan, hiperglisemi ile kendini belli eden, KH, yağ ve protein metabolizması bozukluklarıyla karakterize dünya çapında insidansı hızla artan kronik bir metabolizma hastalığıdır. DM; toplum sağlığını ciddi bir şekilde etkileyen ve olumsuz sonuçlara yol açan ekonomik maliyeti oldukça yüksek olan yaygın bir hastalıktır (1-3). Sıklığının artmasıyla ve komplikasyonlarıyla çok geniş kitleleri ilgilendiren bir sağlık sorunudur ve epidemiden söz edilmeye başlanmıştır. IDF'ye göre 2035 yılında DM'lilerin %55'lik bir artışla 591,9 milyona ulaşması beklenmektedir (18). Cevap bekleyen soruların fazla olması sebebiyle bu alanda yapılan çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Yapılan çalışmalarda daha erken dönemde hastaları yakalayıp progresyonu azaltmak temel hedef haline gelmiştir.

1997-1998 yıllarında ülkemiz genelinde 270 köy ve 270 mahalle merkezinde gerçekleştirilen ve random olarak seçilmiş 20 yaş üstü 24788 kişiyi kapsayan TURDEP-1'in sonuçlarına göre, ülkemizde T2DM prevalansı %7,2, BGT prevalansı ise %6,7'dir. Ülkemizde 2010 yılı içerisinde yapılan ve TURDEP-I çalışmasının devamı niteliğinde olan TURDEP-II çalışmasının ön sonuçlarında ise 20 yaş üstü erişkinlerde T2DM sıklığı %13,7'e, BAG prevalansı %14,5, BGT prevalansı %7,9 ve hem BAG hem de BGT'nin birarada olma durumu prevalansı ise %8 olarak bulunmuştur (23, 24). BAG ve BGT glukoz metabolizmasının daha ileri bozukluğunu ifade eder. Bu değerlerin 2010 yılında yapılan bir metaanalizde KV risk ve mortalitenin güçlü bir prediktörü oldukları saptanmıştır. İleride prediyabetik bireyler diyabetiklere döneceğinden önemlidirler (4). Benzer şekilde 2011 yılında yapılan bir başka metanalizde hastaların diyabete ilerlemesi geciktirilse de KVH mortalite ve MI'de azalma sağlanamadığı saptanmıştır (28). The landmark Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM) çalışması 7 ülkeden 385'i E, 382'si K;(354'ü akarboz ve 413'ü plasebo). 767 kişinin katılımıyla oluşan çift kör plesebo-kontrollü randomize bir çalışmadır. Çalışmaya 40-

70(ortalama $54,7 \pm 7,9$) yaş arasındaki VKE $25-45 \text{ kg/m}^2$ (ortalama $30,8 \pm 4,1 \text{ kg/m}^2$) ,75 gr OGTT sonrası AKŞ $5,6-7,7 \text{ mmol/L}$, PG $7,8-11,1 \text{ mmol/L}$ aralığındaki hastalar alındı. BGT olan hastalara günlük 100 mg akarboz günde 3 kez verildi. Hastalar en az 3,3 yıl boyunca izlendi. Sonuçta hastalarda %25 oranında T2DM'ye ilerleme durdu (63). Çalışmamızdaki hedeflerden birisi akarboz kullanımıyla prediyabetik bireylerde diyabete ilerleyişi durdurabilmektir. Bu amaçla bizim grubumuza BAG %5,96, BGT %20,14 ve BAG+BGT birlikteliği % 43,28 olan toplam %69,41 prediyabetik; % 30,59 diyabetik bireyler çalışmamıza alındı. TURDEP II' de 20 yaş üzerinde, DM sıklığı 26,499 kişinin 16.696'sı K, 9.327'si E idi (23, 24). Çalışma grubumuzda TURDEP II' ye benzer şekilde prediyabetik ve diyabetik 134 kişiyi aldık. 134 kişinin 96'sı K(%71,6); 38'i E(%28,4)'den oluşmaktaydı. Grubumuzdaki E hastalarda BAG % 2,98, BGT %3,73, BAG+BGT birlikteliği %9,7, T2DM % 11,94 oranında görüldü. Grubumuzdaki K hastalarda BAG %2,98, BGT %16,41, BAG ve BGT birlikteliği % 33,58ve T2DM % 18,65 olarak saptandı.

ADA'nın diyabet gelişimi için risk skorlaması geliştirmiştir. Yaş, cinsiyet, geçirilmiş GDM, 1.derece akrobada DM öyküsü, KB, fiziksel aktivite ve kilo durumu sorgulanmaktadır (2). Benzer şekilde 1999–2010 yılları arasında yapılan. NHANES prospektif çalışmasında FINDRISC skorlamasında kullanılmıştır. Hastaların yaş, yıllık gelirleri, etnik köken, medeni durum, eğitim, sigara içimi, alkol kullanımı, VKE, antihipertansif ilaç kullanımları, bel çevreleri, diyabetik aile öyküleri, günlük sebze ve meyve tüketimleri, günlük fiziksel aktiviteleri, sorgulanmaktadır(30). Bizde bu skorlamalardaki gibi hastaların demografik olarak yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKE, eğitim ve meslekleri sorguladık. TURDEP-I'de diyabet sıklığı 45-49 yaş grubunda %10'nun üzerinde başlamaktaydı. TURDEP-II çalışmasında ise göre 40-44 yaş grubundan itibaren nüfusun en az %10'u diyabetlidir (23, 24). Bizim çalışmamıza katılan hastalar 17-87 yaş arasındaydı. TURDEP II' ne benzer şekilde hastaların yaş ortalaması $56(55,71)$; ortanca yaş da $55(55,5)$ idi. Bu özelliklerle grubumuz Türkiye verileri ile demografik olarak uyumlu bir gruptu. NHANES çalışmasında sigara içme, alkol içme, yüksek eğitim düzeyi ve yıllık hane geliri yüksek olanlarda DM (% 48,2) gelişim riski ihtimalini arttırdığı saptandı (30). Çalışma grubumuzda okuryazar olmayanlar (31 kişi) grubun %23,1'ni % 76,9'nu okuryazar olanlar oluşturmaktaydı.

%3 oranıyla en az yüksek eğitim düzeyine sahip üniversite mezunları izlendi. Ev hanımları 91 kişiyle %67,9'lık oranla çalışmamızdaki en sık meslek grubunu oluşturmaktadır. Sedanter hayat tarzı olanlarda MS gelişme riskinin arttığı 2012'de yapılan bir metanalizde gösterilerek hareketsiz davranışları azaltılmasının MS'un önlenmesi için potansiyel olarak önem taşıdığı belirtilmiştir (125) Ev hanımlarındaki MS'un sık görülmesinin sebebi daha sedanter yaşam sürmeleri ve daha yüksek kalorili besinler tüketmeleridir. TURDEP çalışmasında kırsal ve kentsel olarak vakalar ayrılmıştı. TURDEP-II çalışmasına göre kentsel ve kırsal prediyabet ve diyabet sıklığı arasında çok anlamlı bir fark kalmamıştı (24). Bu sebeple çalışmamızda kırsal kentsel ayrımı yapmadan üniversitemize başvuran vakalardan çalışma yaptık.

MS İD ile başlayan abdominal obezite, BGT, T2DM, proinflamatuvar ve protrombotik durumlar, ateroskleroz, dislipidemi, HT ve KAH gibi sistemik hastalıkların birbirine eklendiği, yaygın mortalite ve morbidite nedeni olan bir endokrinopatidir. Son 20 yılda, dünya genelinde, obezite ve DM prevalansındaki artışla yakından ilişkili olarak, MS'li hasta sayısında ciddi artış gözlenmiştir. MS dünya çapında ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (7,124).

. MS toplumda yaygın olarak görülmekle birlikte prevalansı çalışılan etnik gruplara ve kullanılan tanı kriterlerine göre değişiklik göstermektedir. Örneğin 2014 yılında Nepal'de yapılan T2DM'lilerde WHO, NCEP ATP III, IDF kriterlerine uyularak MS prevalans çalışmasında etnik köken olarak Moğullarda, Dalitlerde ve Nepalli kadınlarda en yüksek saptandı. Tarımla uğraşanlarda sıklık artmıştı. Yaş yükseldikçe MS sıklığı doğru orantılı olarak artışı belirlendi. Nepalliler MS'un en sık abdominal obezite ve HT komponentinin görüldüğü saptandı (130) NCEP-ATP III tanı kriterlerinin kullanıldığı bir çalışmada Amerika'da %24,7 (128). Japonya'da %12,4 (129) olarak bulunmuştur. 2004 yılı Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde MS sıklığı %35 olarak saptanmıştır. K'da (%41,1) E'lerden (%28,8) daha yüksek bulunmuştur (131). Çalışmamıza alınan hastalar METSAR verileriyle örtüşür şekilde kadınlar E'lerden daha sıkı. [K(%71,6); 38'i E(%28,4)]. Hatay'ın bir tarım şehri olmasıyla Nepal'le benzer şekilde MS sıklığı kadınlarda artmıştır.

MS'nin tüm bileşenlerinin tesadüfî birlikteliği ya da ortak fizyopatolojik bir süreç sonrasında oluştukları düşünülmektedir. Bu konudaki soru işaretleri halen devam etmektedir. İD, obezite, dislipidemi, HT, proinflamasyon, hiperkoagülabilite, genetik, sedanter yaşam, hormonal dengesizlik ve yaşlanma patogenezi suçluda da esas patolojiyi İD, hiperinsülinemi ve abdominal obezite oluşturmaktadır (5, 8, 9, 136). İD'de normoglisemiye sağlayabilmek için hiperinsülinemi ortaya çıkar. İD hiperinsülinemiyle birlikte ancak her zaman hiperglisemiyle birlikte seyretmez. Hiperglisemi, İD'nin ileri evresinde ortaya çıkar (138). MS ile glikoz metabolizması bozuklukları İD, hiperinsülinemi ve obezite varlığından dolayı ayrılmaz bir bütündür. Bu amaçla prediyabetik ve diyabetik bireylerde akarboz tedavisi sonrası hastaların MS bileşenlerinden metabolik parametrelerindeki değişimleri inceledik.

2005 yılında TEMD MS Çalışma Grubunun; İD'ni de içeren 1999 WHO MS tanı kriterleriyle, İD'ni içermeyen ancak daha sıkı eşik değerleri olan 2001-NCEP ATP III tanı kriterlerini birleştirerek yeni kriterler yayınlamıştır (124,132,134). Bu DM, BGT, BAG, İD en az birisini içermesi gerekmektedir. Bizim hastalarımıza HOMA-IR metodu saptanan bazal insülin düzeyinin belirlenmesiyle hesaplanan İD'ne maliyeti artıracığından bakılmadı. Hastalarımız OGTT sonrası diyabet ya da prediyabet tanısı koyulan TEMD 2005 MS klavuzunun ilk aşamasını karşılayan hastalardan seçildi. 2. Aşamada hastaların VKE, AKB, TG ve HDL-kol düzeylerine bakılarak aralarından en az iki kritere uyan 134 olgu çalışmaya dahil edildi. Bu şekilde çalışmaya alınan tüm hastalarımız Hatay bölgesinde yaşayan MS'lu bireylerden oluşmaktaydı.

T2DM tanısı hipergliseminin klasik semptomları (çok su içme, poliüri, kilo kaybı, görme bozukluğu) varlığında ve en az sekiz saat süren açlık sonrası bakılan kan şekerinin 126 mg/dL veya üzerinde ise veya herhangi bir zamanda bakılan kan şekerinin veya OGTT 2. saat kan şekerinin 200 mg/dL veya üzerinde olmasıdır. HbA1c'nin standardize edilmiş bir laboratuarda %6,5 veya üzerinde olması tanı koydurucudur. Ancak ülkemizde standardizasyon yapılamadığından HbA1c tanı kriteri olarak kullanılmamaktadır. 'Prediyabet' için BAG ise APG 100-125 mg/dl ve 2. saat PG140 mg/dl'nin altında; BGT ise 2.saat PG 140-199 mg/dl ve APG 100 mg/dl'nin altında olmalıdır. Buna göre 'Kombine BGT ve BAG' da hem APG 100-

125 mg/dl hem de 2.saat PG 140-199 mg/dl'dir (2, 25). OGTT sonrası değerlendirme sonucunda BAG'lu 8, BGT'li 27 ve BAG+BGT'li 58 ve T2DM'li 41 kişi çalışmamıza alındı.

2005 yılında yayınlanan 41 tane çalışmadan 8130 katılımcıdan oluşan bir meta-analizde T2DM'lerde akarboz kullanımının plaseboya oranla ortalama HbA1c'yi %0,8 (0,9-0,7), AKŞ'ni 1,1 mg/L(-1,4 -0,9), TKŞ 2,3 (-2.7 -1.9)mg/L azalttığı ve post prandiyal insulin seviyelerinde düşüş sağladığı saptanmıştır. Bu çalışmada akarbozun HbA1c üzerindeki etkisi doz bağımsızdır (104). En az 6 ay boyunca günlük 3x 100 mg Akarboz tedavisi almış hastalarda ilk ve son başvurudaki AKŞ, TKŞ ve HbA1c değerlerini karşılaştırıldı. Bu meta-analizle uyumlu sonuçlar elde edildi. AKŞ, TKŞ ve HbA1c değerlerinde başlangıç ve sonuç değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı. [AKŞ1(p:0,000),TKŞ(p:0,000), HbA1c(p:0,000)].

Obezite; sosyal, kültürel, genetik, fizyolojik, metabolik, davranışsal ve psikolojik bileşenleri olan, çok faktörlü, kronik bir endokrin hastalıktır. Son yirmi yıldır büyük bir artışla küresel ölçekte milyonlarca insanı etkileyen pandemik bir hastalık olarak önlenemez ölüm nedenlerinden birisidir. Obezite, vücutta fazla yağ bulunması durumudur (139). İleri dönemlerde ortaya çıkan komplikasyonların en önemli sebeplerinden birisi artmış oksidan streştir. Endojen antioksidan savunma mekanizmalarındaki yetersizlik çeşitli komplikasyonlara yol açar (143). Obezite ilişkili MS'da yağ doku kaynaklı yüksek oksidatif stres temel patolojik mekanizmadır (144). Doğal ve kazanılmış immunitiyi uyararak kronik inflamasyona yol açar (145) İD'nin en önemli göstergesi abdominal obezitedir. Obeziteye bağlı metabolik değişiklikler total vücut yağından ziyade intrabdominal (viseral) yağ kitesine bağlıdır (142).

T2DM'dan ve MS'dan korunmak için en etkin yol, DM gelişimi için değiştirilebilir risk faktörlerinin başında gelen ve komplikasyonlarıyla pek çok sağlık sorunlarına zemin hazırlayan obezitenin önlenmesi ve tedavi edilmesidir(Mitrakou A.). 2014 yılında yayınlanan meta-analizde 1946–2013 tarihleri arasında (64,6 ± 8,5 yaş,% 43,3E).sağlıklı obezlerle normal kilolu 3,066 kişi birlikte izlendi. Sağlıklı obezlerde sağlıklı normal kilolulara oranla 4 kat daha fazla T2DM geliştiği saptandı.

Prospektif bu kanıtta sağlıklı obezitenin zararsız bir durum olmadığı gösterilmiştir (141). Diyet ve egzersiz T2DM'ye gidişi önlediği randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. Yaşam tarzı değişikliğine ek olarak yeni tanı diyabetiklerde ve prediyabetiklerde kullanabilecek oral ajanlardan metformin ve akarboz kilo kaybı sağlayarak diyabetin önlenmesinde kullanılabileceği meta analizde gösterilmiştir (10).

DM'in değiştirilebilir risk faktörlerinden olan obeziteye TEMD MS klavuzda da belirtildiği gibi VKE'ne bakılır. VKE>30 kg/m² veya BÇ E>94 cm, K>80cm ise risk faktörü olarak kabul edilmektedir(124). 2010 TURDEP çalışmasında 20 yaş ve üzerinde %32 oranında abdominal obezite saptanmıştır. 1998'de yapılan TURDEP-I'e göre, 2010 TURDEP-II'de 12 yılda obezite ise %44 artmıştır (23, 24). 2011 yılındaki meta-analizde ortalama 31,3 hafta (24-52 hafta) süren 4535 katılımcıyı içeren 18 yaş üstü T2DM'li hastalar çalışmalara dâhil edildi. T2DM'lilerin HbA1c değerleri yedinin üzerindedir. Hastalar metformin ve SU tedavisi alırken en az 24 hafta boyunca izlendi. Hastaların tedavilerine üçüncü tedavi olarak OAD ve ya insulin eklendi. Tüm gruplarda HbA1c değerlerinde düşüş gözlemlendi. Akarboz kullanan hastaların HbA1c değerlerinde ortalama %0,7 (%1.33-%0.08) oranında azaldı. Hastalarda ortalama 3.79 kg (5.91-1.88 kg) arasında kilo kaybı izlendi. Aynı çalışmada insulin kullananlarda ortalama 2.84 kg [1.76-3.90 kg] ve glitazon kullananlarda ortalama 4,25 kg [2.76-5.66 kg] kilo artışı saptandı (71). Cochrane sistematik kontrollü çalışması ve 41 adet derlemeden oluşan bir meta-analizde akarbozun en az 12 haftalık kullanımıyla VKE'de 0.17 kg/m²'lik (0.08–0.26) düşüş izlendi (104). Meta-analize benzer sonuçlar elde ettik. Akarboz kullanımı sonrası hastaların kilo ve VKE değerlerinde istiksel olarak anlamlı azalma saptandı (p:0,000). Kilonun ve obez hastalarda T2DM tedavisinde unutulmaması gereken bir ilaç olduğunu çalışmamız verileri de destekledi.

NHANES'in tarafından 2005-2008 yıllarında gerçekleştirdiği çalışmada Amerika erişkin nüfusunun % 29- 31'inin hipertansif olduğu saptandı (155). Bu veriden yola çıkarak yaklaşık 76,4 milyon Amerika'lının 20 yaş üstünde HT hastası olduğu saptanmıştır (156). TURDEP-II'de HT oranı TURDEP-I'deki gibi %30 civarında olup K-E ve kırsal-kırsal farkı kaybolmuştur. Joint National Committee

raporuna göre İzole Sistolik HT; $TA \geq 140 / < 90$; İzole Diastolik HT; $TA < 140 / \geq 90$ ve Miks Sistolik/Diastolik HT $TA \geq 140 / \geq 90$ şeklinde tanımlanmaktadır (157). Kilo fazlalığı ve HT protrombotik ve proinflamatuvar bir durum olan MS'un parçasıdır. Yapısal ve fonksiyonel KV sistemde anormalliklere yol açarlar. Obezlerde ve kilo fazlalığı olanlarda dolaşan kan volumu yükselerek kardiyak outputu artırır. Kronik dolaşan volem artışı miyokardiyal hipertrofiye yol açarak kompliyansı azaltarak HT'la ortak komorbiditeye yol açar (160). European Heart Journal'da 2004'deki meta-analizde 1987 ve 1999 arasında 2180 T2DM'li kişi (1248 akarboz kullanan, 932 placebo) çalışmaya alındı. En az 52 hafta akarboz tedavisi uygulandı. Metabolik parametreler üzerine akarbozun etkisi de araştırıldı. Akarboz terapisi tüm KV olay kategorilerinde riski azaltma yönünde olumlu eğilimler gösterdi. Tedavi alanlarda MI (tehlikeler oranı = 0.36 [0,16-0,80], $p=0,0120$) ve KV olay görülme (0.65 [0,48-0,88], $p = 0,0061$) riskindeki azalma anlamlı idi. Glisemik kontrol, TG düzeyleri, vücut ağırlığı ve sistolik KB da akarboz tedavisi sırasında önemli ölçüde iyileştiği saptanmıştır (94). Prof Julian H. Rosenthal ve arkadaşları ortalama yaşları 57,7 WHO sınıflamasına göre Grade I ve ya II olan 76 kişiye 300 mg/gün akarboz ve glibenklamid 5 mg/gün tedavisi 6 ay boyunca verilerek karşılaştırdı. Başlangıçta, 24 saat Sistolik KB(SKB) / Diyastolik KB(DKB) akarboz ile tedavi edilen hastalarda $138,5 \pm 14,1 / 85,9 \pm 6,2$ mm Hg iken glibenklamid ile tedavi edilen grupta $134,9 \pm 11,6 / 84,2 \pm 6,2$ mm Hg idi. 6 ayda, 24 saat SKB glibenklamid sadece 1,6 mm Hg azaltırken akarboza ile ortalama 5,2mm Hg düşürüldü ($p = 0,0001$ istatistiksel olarak anlamlı idi.), 24 saat DKB sırasıyla akarboz ve glibenklamid tedavisi ile ortalama 2,4mm Hg ve 5,5mm Hg düştü ($p = 0,003$). 6 ay tedavi ile serum açlık insülin düzeyleri akarbozun karşı glibenklamidde $7,9 \pm 2,3$ mU/L vs $22,3 \pm 19,1$ mU/L, tokluk insülin düzeyleri sırasıyla $51,6 \pm 43,1$ mU/L ve $59,0 \pm 51,4$ mU/L idi. İstatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$). Ayrıca akarboz tedavisiyle vücut ağırlığı ve HbA1c değerlerinde ile iyileşme (azalma) ilişkili bulunmuştur. Sonuçta bu çalışmada akarboz, T2DM'de, izole sistolik HTu özellikle birlikte bazı hastalarda KB'nı düşürmekte faydalı olabilir(92). STOP-NIDDM grubu tarafından 1998 Haziran Augustos 2001 tarihleri arasında 1368 (%49 E;%51 K) BGT'lı, ortalama yaşları 54,5; VKE ortalama $30,9$ kg/m² olan bireyler yaklaşık 3,3 yıl boyunca izlendi. 715 kişiye plasebo verilirken; 714'üne günde 3 kez 100 mg akarboz verildi. Hastalardaki

KVH(KAH, KKY, serebrovaskuler olay ve periferel vaskuler hastalık) ve HT ($\geq 140/90$ mm Hg) gelişimine bakıldı. Çalışma sonucunda akarboz yeni HT vakalarının insidansında azalmaya yol açtığı saptandı($P = 0.006$) %34 rölative riskinde ve % 5,3 absolute risk azalmaya yol açar. Major KV olaylardaki risk faktörleri belirlendikten, KVH ($P = 0.02$) ve HT'da ($P = 0.004$) akarbozla tedavi istatistiksel olarak anlamlı idi. Hastaların ortalama VKE (plasebo, 0.26; akarboz , -1.15 kg), BMI (plasebo, -0.12; akarboz, -0.60), BÇ (plasebo 0.17; akarboz -0.62 cm) ve kalça çevresi (plasebo, -0.57; akarboz, -0.91 cm) olarak azaldı. SKB (plasebo, -0.05 akarboz -0.97 mm Hg) ve DKB (plasebo, -1,4; akarboz -2,8 mm Hg); 2. saat PG (plasebo, 0.04; akarboz -0.63 mg/dL), ve TG (plasebo -0.04; akarboz -0.18 mg/dL) 3 yıl içinde azaldı. Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi kullanıldı. Kilo ($P < 0.001$); VKE, ($P < 0.001$); BÇ, ($P = 0.001$); SKB ($P < 0.001$); DKB ($P = 0.008$); 2. saat PG, ($P < 0.001$); ve TG ($P = 0.01$) istatistiksel olarak anlamlı idi. MI riskinde (HR, 0.11; $P = 0.04$) anlamlı azalmaya yol açtığı gösterildi (63, 93). Çalışmamızda bu metanalizlerle uyumlu olarak vakaların Sistolik2 ve Diyastolik2 değerleri Sistolik1 ve Diyastolik1 değerlerine göre daha düşük saptandı. Akarboz kullanımıyla KB'daki düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi [SKB ($p = 0,001$); DKB ($p = 0,047$)].

Anormal lipoprotein metabolizması AS için major predispozan faktördür. Prematur koroner kalp hastalıklı hastalıklıların %70'inde dislipidemi bulunmuştur (175). PP hiperlipidemi KAH'da bağımsız risk faktörüdür. T2DM, MS ve İD birlikte PP hiperlipidemiği artırır. Akarboz Phiperlipidemiği aterojenik şilomikron ve LDL parçalarını azaltarak iyileştirir. Haziran 1966'dan Kasım 2002 tarihleri arasında tüm İngilizce yazılmış insan temalı T2DM'lilerde OAD kullanımıyla ilgili dizinler MEDLINE çalışmasında toplandı. Bu çalışmada akarbozun serum LDL ve total kolesterol değerlerini düşürürken; HDL'yi arttırdığı saptanmıştır (107). Kado S ve arkadaşları 10 E ve 10 K T2DM'li hasta PPlipid ve glikoz metabolizmasını araştırmak üzere çalışmaya aldı. Yemek sonrası 100 mg akarboz verildi. Akarbozun serum TG seviyelerinin 60, 90 ve 120 dkdaki ($P < 0.05$ - $P < 0.01$), ve kolesterol parçacıklarının 60 ve 120 dk ($P < 0.05$) yükselmesini suprese ettiği saptandı. PPserum apolipoprotein C-III seviyelerini azalttığı sonuçta T2DM'li hasta PPlipid ve glikoz düzeylerini iyileştirdiğini gösterdi (232). 2012 yılında yayınlanan meta-analizde MEDLINE ve COCHRANE kütüphanelerinde 1 Kasım 2011 tarihine kadar olan

çalışmalarındaki OAD'lerin lipid profilleri üzerine etkilerinin incelendi. Akarbozun serum TG seviyelerini düşürüp, HDL'yi arttırdığı saptandı (108). Çalışmamızda olguların lipid profilinde LDL, TG, HDL'ye bakıldı. LDL(p:0,006) ve TG(p:0,000) lipid profilinin anlamlı düzelen değerleri olarak izlendi. Bu çalışmayla uyumsuz şekilde HDL değerlerindeki değişim (p:0,435) anlamsızdı. Bizde akarbozun meta-analizdeki gibi lipid profilini iyileştirdiğini bulduk. Bu açıdan MS ve T2DMli hastalarda vazgeçilemez bir OAD olarak karşımıza çıktı.

NAYKH dünyadaki en sık KC hastalığıdır. Klinik prezentasyon yağlı KC'den non-alkolik steatohepatite (NASH) kadar değişmektedir. NAYKH MS'un hepatik görünümüdür (186). Lieber CS ve arkadaşları 3 hafta boyunca ratları %71 içeriği yağ olan diyetle beslediler. Grubun yarısına her 1000 kalori için 200 mg akarboz verip, NASH gelişimi açısından verilmeyen grupta karşılaştırıldı. Akarboz verilen grupta inflamasyon göstergesi TNF- α ve onun etkilediği proteinlerden CYP2E1, mRNA ve kollajende azatlığını saptadılar (113). Çift kör plesebo randomize bir çalışmada iyi kompanse karaciğer sirozlu T2DM hastalar alındı. 76 hastaya 24 hafta boyunca 300 mg akarboz günlük verildi. Hastaların karaciğer fonksiyon testlerinde dikkati çekecek bir değişim görülmedi. Akarboz kullanan grupta APG (p<0.01), PG(p<0.01), ortalama glukoz (p<0.01), günlük glisemik varyasyon (p<0.01), HbA1c (p<0.05), C-peptide (p<0.01), kan glikoz amanyak düzeylerindeki (p<0.01) azalmalar istatistiksel olarak anlamlı idi. Bu çalışma iyi kompanse karaciğer sirozlu T2DM hastalarda akarbozun kan amanyak düzeylerini düşürerek tercih edilebilecek bir ajan olduğunu gösterdi (114). Bizim çalışmamıza kronik karaciğer yetmezliği olanları ve karaciğer enzimleri normalin 3 katından fazla olanlar alınmadı. Çalışmamızda akut karaciğer yetmezliği gelişerek çalışma dışına çıkan olmadı. Olguların karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, Albumin ve steatoz dereceleri incelendi. Hastaların ALT(p:0,031) ve AST(p:0,031) değerlerinde azalma izlendi. Serum albumin değerlerinde anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p:0,702). 29 olguda steatozun derecesinde iyileşme; 14 hastada kötüleşme saptanırken; 91 hastada değişim izlenmedi (p:0,018). Bu değerlerdeki anlamlı değişikliklerin hastalarımızdaki diyabetik regülasyonla paralel olduğunu düşündük. Çalışmadaki hastalara NAYKH'in kesin tanısı için karaciğer biyopsi yapılmadı. Hastaların steatoz durumları USG ile değerlendirildi. USG ise aynı hekim tarafından yapılmadığından

çalışmamızda göreceli bir kavramdır. Başka bir çalışmada kesin veriler elde etmek için hastalardan başvuru ve ilaç kullanımı sonrası biyopsi yapılarak kesin sonuçlar elde edilebilir.

Akarboz kronik böbrek yetmezlikli(KBY) hastalarda kontrendikedir (25,117) Hafif KBY’de laktik asidoz riskinden dolayı metformin kullanamayanlarda tercih edilir (1,3,88,91,103). Çalışmamıza KBY’li hastaları almadık. 2014 yılında Lee JS ve arkadaşları Platycodi saponin köklerinin akarboza benzer şekilde α -glucosidazı in vitro inhibe ettiği ve hepatik glukoz-regule edici enzimi C57BL/KsJ-db/db farelerde aktive ettiği bulmuştur. Platycodi saponin kökleri belirgin bir şekilde KŞ,HbA1c, Plazma üre nitrojen(BUN), serbest yağ asidi ve TG düşürürken. Plazma ve pankreatik insulin ve C-peptid seviyelerini ve fekal kolesterolü yükseltti (115). Valibozun BUN değerlerini azalttığı tespit edilidi (116). UA’in MS, HT’da içeren birçok metabolik, hemodinamik ve sistemik hastalıkların oluşumunda rol oynadığı saptanmıştır (229). Bu amaçla hastalarımızda ÜA seviyelerini de değerlendirdik. Çalışmamızdaki hastalarda 77’sinde Üre2<Üre1; 44’ünde Üre2>Üre1; 13’ünde Üre2=Üre1 olarak tespit edildi. Lee JS ve Liu Q ‘nun çalışma sonuçlarına bezer Üre değerlerindeki azalma istatiksel olarak anlamlı idi [p:0,000]. Olguların kreatinin (p=0,234) ve ürik asit (p=0,163) değerlerinde anlamlı bir farklılık izlenmedi (p>0,05). Henüz literatürde akarboz kullanımının uzun dönem böbrek fonksiyonları üzerine etkilerini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Böbrek fonksiyonlarıyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

MS bir proinflamatuvar durum olduğundan CRP düzeyleri yükselir (192). G. Derosa ve arkadaşlarının derlemesinde akarbozun yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs CRP),TNF- α , IL-6,resistin, ADN, Retinol bağlayıcı protein-4, adezyon molekülleri, E-selektin gibi inflamuar markırları azalttığı gösterilmiştir (99). Rameshwar J yaptığı çalışmada akarbozun tiroid fonksiyon testlerinde iyileşme sağladığını bulmuştur (109). Vakaların akarboz kullanımı sonrası inflamasyon, metabolizmaya yanıt oranlarını değerlendirmek amacıyla sedimentasyon (p:0,016), CRP(p:0,825) ve TSH (p:0,003)seviyelerine bakıldı. Olgularda yalnızca CRP’de anlamlı farklılık izlenmedi. Çalışmamızda hastaların yüksek duyarlıklı daha hassas inflamatuvar göstergelerine bakılmadığından istatiksel olarak anlamsız değerler elde

edildi. Daha geniş gruplarla, uzun süreli, gelişmiş laboratuvar destekli bir çalışmayla akarbozun inflamasyon, metabolizmaya yanıt oranları tam olarak gösterilebilir.

RDW düzeylerinin KAH'larında KVH olaylarında ve mortalitede artmış riskle birlikte olduğu gösterilmiştir (211). RDW kilolu ve obezlerde inflamasyon makırı iken hematokrit ve eritrosit sayısı değişim göstermezken RDW KVH morbidite ve mortalitenin bir belirtecidir (213). Akarbozun RDW üzerine etkisini inceleyen bir çalışmanın daha önce yapılmamıştı. Bu amaçla çalışmamızdaki vakalarda akarboz kullanımı kırmızı küre hücrelerindeki değişiklikleri inceledik. HB (p:0,811), HTC(p:0,665), RDW(p: 0,317) istatikselsel olarak anlamsızdı. 6 aylık izlem esnasında vakalarda anemi gelişimi olmadı. Uzun süreli bir çalışmada anemi ve RDW değerlerinde azalma izlenebilir.

Lökositozun AS ve MS patogeneziyle ilişkilidir. BK'deki yükselme T2DM'li hastalarda KVH göstergesidir (203). Japonya'da yapılan bir çalışmada hs CRP ve BK MS gelişimini tahmin etmede eşit olarak bulunmuştur (206, 217). Lenfositler insulin seviyelerindeki yükselmelerle, lökositler ve nötrofiller artmış visceral yağ ve KC stetatozu ile pozitif koraledir (201). Çalışmamızdaki vakalarda akarbozun BK hücrelerine etkilerini değerlendirmek amacıyla lökosit(p:0,304), nötrofil(p:0,0936), lenfosit(p:0,062) sayılarına bakıldı. Değerlerdeki sayısal değişim istatikselsel olarak anlamsızdı. Bu durumda hastaların nötrofil(P:0,04); ve lenfosit(p:0,045) yüzdeleri anlamlı olarak geldi. Düzelen glisemik kontrolle subklinik inflamasyonda artan bu hücrelerdeki yüzdeler azalma akarbozla daha önce elde edilmemiş bir veriye ulaştırdı. Hastalarda böylelikle nötrofil-lenfosit yüzdelerindeki azalmada MS takibinde kullanılabilir. Artmış nötrofil lenfosit oranı (NLO) MS ile ilişkili olup T2DMli hastalarda artmış NLO HbA1C seviyeleriyle birlikte artar (203). Bu veriden yola çıkarak grubumuzdaki hastaların nötrofil lenfosit yüzdeleri oranlarına (p:0,086) bakıldı. Sonuçların anlamlı olmamasının sebebi hastalarımızın başlangıçta tespit edilmiş kardiyak hastalıklarının olmamasından kaynaklı olabilir. Çünkü NLO KVH açısından risk altındaki kişilerde biyomarkırdır (209). TanılıKAH olan T2DMli daha kalabalık olan bir grup hastaya akarboz verilip uzun süreli izlem yapılırsa pozitif sonuçlar elde edilebilir.

Trombositler inflamasyonda, trombozda, anjiogenezde önemlidirler. Platelet

aktivasyonunu, protrombotik ve proinflamatuvar durumları göstermede ortalama platelet volumü kullanılabilecek bir markırdır (219). Artan MPV T2DM lerede hemastatik ve prokoagulan sistemin göstergesidir (220). PDW değeri KAH olan bireylerde Akut KoronerSendromun(AKS) şiddeti ilişkili olarak artar (223). Zaccardi F ve arkadaşlarının yapmış olduğu metanalizde PubMed, EMBASE ve Web of Science kaynakları taranarak Haziran 2014'e kadar olan 39 çalışma kapsamına alındı. Çalışmaya T2DM (N=24 245), BAG (N=17 389), MS(N=14 990) kişi alındı. Kontrollerle karşılaştırıldığında, MPV T2DM'de anlamlı derecede yüksek bulundu, BAG'da orta derece yüksekken ancak MS'da düşük idi. Yüksek çıkan olgu sayısı T2DM (N=471), BAG (N=3960) ve MS(N=4070) idi. Platelet distribution width (PDW) T2DM daha geniş olarak saptandı. Trombosit sayımı BAG ve MS yüksek sadece iki çalışmada BGT'de yüksek olarak sonuçlanmıştır. Sonuçta T2DM'de MPV ve PDW değerleri yükselmiş olarak bulunurken, platelet değerlerinde değişiklik saptanmadı. Bunlar T2DM li hastalarda KVH risk faktörlerini belirlemek amacıyla gelecek yıllarda bir markır olarak kullanılabilir (221).Yapılmış olan çalışmalarda akarbozun trombosit parametreleri üzerine etkilerini araştıran bir çalışma daha önce yapılmamıştı. Çalışmamızdaki vakalarda akarboz kullanımı sonrası trombosit hücreleriyle ilgili Plat(p:0,017), PDW(p: 0,000) ve MPV(p:0,000) değerlerindeki düşüşü anlamlı olarak bulduk. Sonuçta çalışmamızda akarbozun KVH riskini azalttığıнын ucuz ve kolay ulaşılabilir göstergesi olarak hemogramın kullanılabileceğini gösterdik. Bu açıdan daha geniş kapsamlı ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Akarboz ince barsak fırçamsı kenarda α -glukozidaz enziminin potent enzimini reversibl inhibitörleridir. STOP-NIDDM çalışmasında prediyabetiklerde %25 oranında T2DM'ye ilerlemeyi durduğu saptandı (63,93). Yeni diyabette %34,4, HT'da %34; KVH'da %49'luk azalma sağladığı kanıtlanmıştır (11). Cochrane meta-analizinde T2DM'lerde akarbozun HbA1c'yi %0,8, AKŞ'ni 1,1 mg/L, TKŞ'ni 2,3 mg/L azalttığı ve post prandiyal insulin seviyelerini düşürdüğü saptanmıştır. Cochrane çalışmasında 12 haftalık kullanımıyla VKE'de 0.17 kg/m²'lik düşüş izlendi (104). STOP-NIDDM çalışmasında SKB, DKB ve Mİ riskinde anlamlı azalmaya yol açtığı gösterildi (63,93). Serum LDL, TG seviyelerini ve total kolesterol değerlerini düşürürken; HDL 'yi arttırdığı saptanmıştır (107,108). KH

reabsorpsiyonu engelleyerek GLP-1 aktivitesini ve inkretin hormonlarını yükseltirler (102).Cochrane çalışmasında 12 haftalık kullanımıyla VKE'de 0.17 kg/m²'lik düşüş izlendi(104). 0,7-0,9 kg kilo kaybı sağlarlar (11). NF-κB ve nükleer translokasyonunun aktivasyonu, inflamatuvar markırları, CRP'yi azaltarak düşük dereceli inflamatuvar aktiviteyi azaltırlar (97,98). D-Dimer ve protrombin parçalarını, fibrinojeni azaltarak platelet aktivasyonunu önlerler (11). Karotid intima-media kalınlığını azaltır (101). NASH gelişimi açısından inflamasyonu azaltır (113). IDF (110) ve AACE'ye (13) göre DM'in 1. basamak tedavisinde kullanılabilir. Monoterapide hipoglisemi çok nadirdir(1,3,88). En sık gastrointestinal sistem yan etkileri: (gaz, meteorizm, daire) gözlenir(3,11,103).

Metformin AMPK'yı aktive ederek hepatik glikoneojenezi azaltır. Periferik dokulardaki insülin duyarlılığını artırarak, intestinal glukoz emilimini geciktirerek Phiperglisemiyi engellerler. HbA1c % 1.12, oranında azaltır (78). Ortalama VKE'ni 1.42 kg/m²,açlık insülin 9.9 µU/ml ve HOMA indeksini 1.78 oranında düşürür (79). Hipoglisemi oluşturmaz. Kilo kaybı sağlar. Kardiyoprotektiftirler. Aterotrombotik risk faktörlerinden olan hipertrigliseridemi, PAI-1, faktör 7, CRP düzeylerini azaltır (75,78). UKPDS çalışmasına göre mortalitede %36, MI'de %39 oranında rölatif risk azalmasına neden olarak KVH'larda yararlıdır (74,80). ADA ve EASD klavuzlarında T2DM'te hayat tarzı değişikliklerine metforminin eklenmesi önerilmiştir (2, 25, 70). Ağızda metalik tat, bulantı, kusma, abdominal sıkıntılar, şişkinlik, ürtiker, deri döküntüsü, vitamin B12 eksikliği, Laktik asidoz(LA) (insidans<1/100.000 hasta yılı)oranında görülen laktik asidoz görülen yan tesirleridir. (1, 2, 25, 26, 76, 77)

STOP-NIDDM çalışmasında yeni diyabette insidansında %34,4, HT'da %34; KVH'da %49'luk azalma sağladığı kanıtlanmıştır. Oysaki DPP(Diabetes Prevention Program) çalışmasında metforminin yeni T2DM insidansını %31, yeni HT insidansını %25 oranında düşürdüğü saptandı (11). Hofman ve arkadaşlarının akarboz (100 mg/gün) ,plesebo ve metformini(850 mg/gün) karşılaştırdığı çalışmada 24 hafta boyunca 96 T2DM'li hasta izlendi. HbA1c ve AKŞ, TKŞ seviyelerinde akarboz ve metformin arasında farklılık bulunmazken pleseboya oranla anlamlı düşüş elde edildi(p: 0,0001). Vücut ağırlığı yine plasebo ile değişmezken metforminle(0,5 kg), akarbozla0,8 kg azalma izlendi. Lipid profinde akarboz %26,8 ve metforminle

%9,2 plasebo ile %8,8'lik düşüş elde edildi (99). Literatürde hepatotoksite ve karaciğer enzimlerinde yükselme gelişen az sayıda vaka bildirilmiş olmasına rağmen büyük meta-analizlerde böyle bir veri yoktur. Böbrek yetmezliklerde kullanım açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. T2DM'li hastalarda en sık ve önemli tedavi komplikasyonu olan hipoglisemi akarboz ile görülmez (11).

Bizim çalışmamızda prediyabetik ve diyabetik hastalarda akarboz kullanımının metabolik parametereler üzerine etkisini değerlendirdik. Hastalarda Kilo kaybı, kan basınçlarında, glisemik kontrollerinde, lipid profillerinde, karaciğer fonksiyonlarında trombosit fonksiyonlarında, sedimetasyon ve tiroid testlerinde anlamlı düzelmeler izlendi. Çalışmamızda çarpıcı sonuç olarak trombosit sayılarında, PDW ve MPV değerlerinde azalmayı tespit ettik. 25 yıldır piyasada olan bu ilacın etkinlik değerlendirilmesinde ucuz ve kolay ulaşılabilir yöntem olarak hemogram kullanabilir. Çalışmamız tek merkezden sınırlı sayıda hasta, tek bir bölgeden yapılmıştır. Daha geniş hasta gruplarıyla daha uzun süreli çalışmalar gerekmektedir. Akarbozun kanıtlamış geniş aralıktaki KVH riskini azaltmasından dolayı yeni tanı prediyabetik ve diyabetik metabolik sendromlu hastalarda monoterapide ve ekleme tedavide ilk sırada aklımıza gelmelidir. Akarbozun güven aralığı ve etkinliği geniştir. Hipoglisemi görülmemesi, ilaç etkileşimi yapmaması özellikle yaşlı obez kalp hastalığı olan T2DM'li hastalarda tercih edilmesini sağlar. Bulantı, kusma, kabızlık, laktik asidoz, ağızda metalik tat, ürtiker, deri döküntüsü, vitamin B12 eksikliği, laktik asidoz gibi yan etkilerinden dolayı metformin kullanılmayan hastalarda ilk tercih olmalıdır. Akarbozun en sık yan etkisi olan kullanıma bağlı gaz ve ishaldir. Bu durum ilaç bırakma sebebi olmaktan çok ilaca devam etmede pozitif bir sebep olarak kullanılmalıdır. Diyabetik sık kabızlık şikâyeti olanlarda ilk sırada tercih edilmelidir. Hastaların kabızlık şikâyeti yoksa düşük dozla başlayıp yavaş yavaş doz attırmaya gidilmelidir.

Sonuçta Akarboz prediyabetik ve diyabetik metabolik sendromlu hastalarda ilk sıralarda aklımıza gelmesi gereken çok iyi bir tedavi seçeneğidir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Çalışmamız tek merkezden 17-87 yaş arası 96'sı K(%71,6); 38'i E(%28,4) olmak üzere toplam 134 sayıda hasta ile tek bir bölgeden yapıldı.
2. Gruptaki hastalar eğitim olarak %41'i ilkokul, %17,2'si ortaokul %15,7'si lise %23,1'si okuryazar olmayanlar, %3'si üniversite mezunlarından oluşmaktaydı.
3. Gruptaki hastalar meslek olarak %67,9'lık Ev hanımları, %23'ü serbest meslek, %7,5'i esnaf, %7'si öğrenci, %7'si emekli oluşmaktaydı.
4. ADA 2014 tanı kriterlerine göre BAG %5,96, BGT %20,14 ve BAG+BGT birlikteliği % 43,28 olan toplam %69,41 prediyabetik; % 30,59 diyabetik bireyler çalışmamıza alındı.
5. Grubumuzdaki E hastalarda BAG % 2,98, BGT %3,73, BAG+BGT birlikteliği %9,7, T2DM % 11,94 oranında görüldü.
6. Grubumuzdaki K hastalarda BAG %2,98, BGT %16,41, BAG ve BGT birlikteliği % 33,58ve T2DM % 18,65 olarak saptandı.
7. Hastaların akarboz kullanımı sonrası glisemik parametrelerinden AKŞ(p:0,000), TKŞ(p:0,000) HbA1c(p:0,000) değerlerinde azalma istatistiksel olarak anlamlı idi.
8. Hastaların akarboz kullanımı sonrası kan basıncı parametrelerindeki SKB (p=0,001) ve DKB (p=0,047) değerlerinde azalma istatistiksel olarak anlamlı idi.
9. Hastaların akarboz kullanımı sonrası kilo (p:0,000) ve ve VKE (p:0,000) değerlerinde azalma istatistiksel olarak anlamlı idi.
10. Hastaların akarboz kullanımı sonrası lipid parametrelerindeki LDL(p:0,006) ve TG(p:0,000)değerlerinde azalma istatistiksel olarak anlamlı idi.
11. Hastaların akarboz kullanımı sonrası karaciğer fonksiyon testlerinden

ALT(p:0,031), AST2(p:0,000) değerlerinde ve hepatosteatozdaki derecelerindeki (p:0,018) azalma istatiksels olarak anlamlı idi.

12. Hastaların akarboz kullanımını sonrası b6brek fonksiyon testlerinden Üre (p:0,000) değerlerinde azalma istatiksels olarak anlamlı idi.

13. Hastaların akarboz kullanımını sonrası inflamasyon belirteci SED(p:0,016) metabolizma hormonlarından TSH (p:0,003) değerlerinde azalma istatiksels olarak anlamlı idi.

14. Hastaların akarboz kullanımını sonrası beyaz kan h6crelerinden N6trofil (p:0,04) ve Lenfosit (p:0,045) y6zdelerindeki azalma istatiksels olarak anlamlı idi.

15. Hastaların akarboz kullanımını sonrası trombosit h6creleriyle ilgili Platelet (p:0,017), PDW(p: 0,000) ve MPV(p: 0,000)değerlerinde azalma istatiksels olarak anlamlı idi.

Akarboz prediyabetik ve diyabetik metabolik sendromlu hastalarda ilk sıralarda aklımıza gelmesi gereken çok iyi bir tedavi seçeneği olduğuna dair olan d6şüncemizi doğrulamak için daha fazla sayıda katılımcının olduğu, daha kapsamlı araştırmaların yapıldığı b6y6k çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7.KAYNAKLAR

1. Rudy Bilous and Richard Donnelly. Handbook Diabetes. Wiley – Blackwell.ISBN:978-1-4051-8409-0.Diyabet El Kitabı. Çeviri Editörü: Nevin Dinçdağ. 4. Baskı. İstanbul Tıp Kitapevi. 2013
2. American Diabetes Association (ADA) 2014 Guidelines. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care, 2014. 37(Supplement 1): P. S81-S90.
3. Mark NFeinglos. Series Editor: Conn P M.Type 2 Diabetes Mellitus An Evidence-Based Approach To Practical Management. 2008. Humana Press, a part of springer science business media, LLC.
4. Ford ES, Zhao G and. Li C. Prediabetes andthe risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence.J Am Coll Cardiol, 2010. 55(13): P. 1310-7.
5. ErolÇ "Klinik Kardiyoloji." Ankara mn medikal ve Nobel tıp kitapsarayı, 2004: 20-5.
6. Fulop, T, Tessier Dand Carpentier A. The metabolic syndrome.Pathol Biol, 2006. 54(7): P. 375-86.
7. MollerD Eand Kaufman K D. Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspective.Annu. Rev. Med., 2005. 56: P. 45-62.
8. Çetin F, Güneş G and Özer A.Malatya il merkezinde yaşayan kadınlarda metabolik sendrom prevalansı ve öfke ve sosyodemografik özellikler ile ilişkisi: enine-kesitsel gözlemsel bir araştırma.Anadolu Kardiyol Derg, 2012. 12: P. 53-9.
9. Anderson P J, Critchley J A, Chan J C, Cockram C S, Lee Z S, Thomas G N, and Tomlinson B. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality. Int J Obes Relat Metab Disord, 25 (2001), 1782-8.
10. Abuissa H, Bell DS and OKeefe JH.Strategies to prevent type 2 diabetes.Current Medical Research And Opinion®, 2005. 21(7): P. 1107-1114.
11. Hanefeld M, Schaper Fand C Koehler. Effect of acarbose on vascular disease in patients with abnormal glucose tolerance. Cardiovascular drugs and therapy. 2008. 22(3): P. 225-231.
12. Global guideline for type 2 diabetes.Diabetes Res Clin Pract 2014. 104(1): P. 1-52.
13. Garber A J, Abrahamson M J, Barzilay J I, Blonde L, Bloomgarden Z T, Bush M A, DagogoJ S, Davidson M B, et.al.AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013. Endocrine Practice, 19 (2013), 327-36.

14. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R and King H. 'Global Prevalence of Diabetes Estimates for the Year 2000 and Projections for 2030. *Diabetes Care*, 27 (2004), 1047-53.
15. Tattersall RB. The History Of Diabetes Mellitus. *Textbook Of Diabetes*, Fourth Edition. 2010: P. 1-23.
16. Bliss, M. The History Of İnsulin. *Diabetes Care*, 1993. 16(Supplement 3): P. 4-7.
17. Bliss M. The Discovery Of İnsulin'. *Mcclelland And Stewart*, 1982, Toronto.
18. International Diabetes Federation 2013. *Fact And Figures. IDF Diabetes Atlas Sixth Edition*
19. United Nations Department of Economic and Social Affairs. *World Population Prospects (2013)*.
20. Pekkanen J, Tuomilehto J, Qiao Q, Jousilahti P, Lindström J and DECODE Study Group. Glucose Tolerance and Mortality: Comparison of Who and American Diabetes Association Diagnostic Criteria. *Lancet* (1999).
21. Patterson C C, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A and Soltesz G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*, 373 (2009), 2027-33.
22. Onat AYB, Ceyhan K. Halkımızda DM ve glukoz intoleransı: koroner mortalite ve morbiditeye prospektif etkisi, prevalansında artma. *Türk Kardiyoloji Dern Arş V*, 2001;(29, Sayı: 5): P. 29, Sayı: 5.
23. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, et.al. Population based study of diabetes and risk characteristics in turkey results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*. 25 (2002), 1551-56.
24. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsıdag K, Genç S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yılmaz T, Cakir B and Tuomilehto J. Twelve year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in turkish adults. *Eur J Epidemiol*, 28 (2013), 169-80.
25. İmamoğlu Ş, Satman İ and Akalın S, TEMD Diabetes mellitus çalışma ve eğitim grubu. *Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu*. (2014), 1-218.
26. Gardner D G, Shoback D. *Lange Greenpan's Temel ve Klinik Endokrinoloji* ed. by çeviri editörü Metin Arslan, 2009.
27. Wong T Y, Liew G, Tapp R J, Schmidt M I, Wang J J, Mitchell P, Klein R, Klein B E, Zimmet P and Shaw J. Relation between fasting glucose and retinopathy for diagnosis of diabetes: Three population based cross sectional studies. *Lancet*, 371 (2008), 736-43.

28. Hopper I, Billah B, Skiba Mand Krum H. Prevention of diabetes and reduction in major cardiovascular events in studies of subjects with prediabetes: meta-analysis of randomised controlled clinical trials. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 18 (2011), 813-23.
29. Özata M, EndokrinolojiMetabolizma ve Diabetus Mellitus.İstanbul tıp kitabevi 2011. (Bölüm X: DM 529-675), (Bölüm IX: Obezite, metabolik sendrom ,ve hiperlipidemi 469- 505).
30. Lu Z, Zhang Z, Zhang Y, Gang Hand Chen L. Evaluation of finnish diabetes risk score in screening undiagnosed diabetes and prediabetes among us adults by gender and race: NHANES 1999-2010. *Plos one* 9, no. 5 (2014): e97865.
31. WinterWE,Nakamura M and House D V. Monogenic diabetes mellitus in youth: the mody syndromes. *Endocrinology And Metabolism Clinics Of North America*, 1999. 28(4): P. 765-785.
32. Maiese K, Daniela M SandZhao Z C. Oxidative stress biology and cell injury during type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Current neurovascular research*, 4 (2007), 63.
33. Gale E A. The discovery of type 1 diabetes'. *Diabetes*, 2001. 50(2): P. 217-226.
34. Schatz D, Krischer J, Horne G. Islet cell antibodies predict insulindependent diabetes in United States school age children as powerfully as in unaffected relatives.*J Clin Invest* 1994, Ed. J.C.I. 19941994, *J Clin Invest* 1994. 93:2403-7.
35. AtkinsonMAand Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet*, 2001. 358(9277): P. 221-9.
36. BluestoneJA, Herold Kand Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature*, 2010. 464(7293): P. 1293-1300.
37. PociotFand Mcdermott M. Genetics of type 1 diabetes mellitus. *Genes and Immunity*, 2002. 3(5): P. 235-249.
38. ScheenAJ. Pathophysiology of type 2 diabetes. *Acta Clin Belg*, 2003. 58(6): P. 335-41.
39. Defronzo RA, Bonadonna BR, Ferrannini E. Pathogenesis Of NIDDM.In: Alberti K, Zimmet P.İnternational Textbook Of Diabetes Mellitus. Second Edition,. Chichester, John Wiley & Sons Ltd. 1997.
40. Nauck M, Mean S.Glucose infusion time.compared with respective value after oral load.*Diabetologia*. 1986; 63.492-498, 1986: P. 63.492-498.
41. Stoffers D A, Kieffer T J, Hussain M A, Drucker D J, BonnerW S, Habener J F and Egan J M. Insulinotropic glucagon-like peptide 1 agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas. *Diabetes*, 49 (2000), 741-48

42. Campbell PJ, Carlson MG and Nurjhan N. Fat metabolism in human obesity. *Am J Physiol*, 1994. 266(4 Pt 1): P. E600-5.
43. Jensen M D, Haymond M W, Rizza R A, Cryer P E and Miles J M. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. *Journal of Clinical Investigation*, 83 (1989), 1168.
44. Yoshioka N, Kuzuya T, Matsuda A, Taniguchi M and Iwamoto Y. Serum proinsulin levels at fasting and after oral glucose load in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 31 (1988), 355-60
45. Saltiel AR and Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001. 414(6865): P. 799-806.
46. Pajvani UB and Scherer PE. Adiponectin: systemic contributor to insulin sensitivity. *Curr Diab Rep*, 2003. 3(3): P. 207-13.
47. Spranger J, Kroke A, Milattan öncehlig M, Bergmann M M, Ristow M, Boeing Hand Pfeiffer A F H. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *The Lancet*, 361 (2003), 226-28.
48. Virally M, Blicke J F, Girard J, Halimi S, Simon D and Guillausseau PJ. Type 2 diabetes mellitus: epidemiology, pathophysiology, unmet needs and therapeutical perspectives. *Diabetes Metab*, 33 (2007), 231-44.
49. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita Sand Ueki K. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating amp-activated protein kinase. *Nature medicine*, 8 (2002), 1288-95.
50. Hotamisligil, GS, Shargill N S and Spiegelman B M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 1993. 259(5091): P. 87-91.
51. Samad F, Pandey M and Loskutoff DJ. Tissue factor gene expression in the adipose tissues of obese mice. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 1998. 95(13): P. 7591-7596.
52. Visser M, Bouter L M, McQuillan G M, Wener M H and Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*, 282 (1999), 2131-5.
53. Hundal R S, Petersen K F, Mayerson A B, Randhawa P S, Inzucchi S, Shoelson S E and Shulman G I. Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes. *J Clin Invest*, 109 (2002), 1321-6.
54. Cagatay M. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology*, 1995. 136(5): P. 2143-9.
55. Senn J J, Klover P J, Nowak I A and Mooney R A. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes*, 51 (2002), 3391-9.

56. Gloyn A Land Mccarthy M I. The genetics of type 2 diabetes. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001. 15(3): P. 293-308.
57. Malecki M T. Genetics of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 2005. 68(21): P. 19.
58. Grant R W, Moore A Fand Florez J C. Genetic architecture of type 2 diabetes: recent progress and clinical implications. *Diabetes Care*, 2009. 32(6): P. 1107-14.
59. Stumvoll M, Goldstein B J and Van Haeften T W. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*, 2005. 365(9467): P. 1333-46.
60. Pierce M, Keen H and Bradley C. Risk of diabetes in offspring of parents with non-insulin-dependent diabetes. *Diabet Med*, 1995. 12(1): P. 6-13.
61. Pessin J E and Saltiel A R. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest*, 2000. 106(2): P. 165-9.
62. Dedoussis G V, Kaliora A C and Panagiotakos D B. Genes, diet and type 2 diabetes mellitus. *The review of diabetic studies*, 2007. 4(1): P. 13.
63. Chiasson J L, Josse R G, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A and Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: The STOP-NIDDM Randomised Trial. *Lancet*, 359 (2002), 2072-7.
64. Franz M J, Powers M A, Leontos C, Holzmeister A L, Kulkarni K, Monk A, Wedel N and Gradwell E. The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. *Journal of the American Dietetic Association*, 110 (2010), 1852-89.
65. Miller J B, Hayne S, Petocz P and Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care*, 26 (2003), 2261-7.
66. Dyson P A, Kelly T, Deakin T, Duncan A, Frost G, Harrison Z, Khatri D, Kunka D, McArdle P and Mellor D. Diabetes UK evidence based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. *Diabetic Medicine*, 28 (2011), 1282-88.
67. Knowler W C, Fowler S E, Hamman R F, Christophi C A, Hoffman H J, Brenneman A T, et al. 10-Year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the diabetes prevention program outcomes study. *Lancet*, 374 (2009), 1677-86.
68. Tuomilehto J, Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson J G, Valle T T, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 344 (2001), 1343-50.
69. Knowler W C, Barrett-Connor E, Fowler S E, Hamman R F, Lachin J M, Walker E A and Nathan D M. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle

Intervention or Metformin', *N Engl J Med*, 346 (2002), 393-403

70. Nathan D M, Buse J, Davidson M B, Ferrannini E, Holman R R, Sherwin R, and Zinman B, 'Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy a consensus statement of the american diabetes association and the european association for the study of diabetes', *Diabetes Care*, 32 (2009), 193-203.
71. Gross JL, Kramer CK, Leitao C B, Hawkins N, Viana L V, Schaan B D, Pinto L C, Rodrigues T Cand Azevedo MJ. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: A Network Meta-Analysis. *Ann Intern Med*, 154 (2011), 672-9.
72. Landman G W, de Bock G H, van Hateren K J, van Dijk P R, Groenier K H, Gans R O, Houweling S T, Bilo H. J. and Kleefstra N. Safety and efficacy of gliclazide as treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials'. *PloS one*, 9 (2014).
73. Black C., Donnelly P., McIntyre L, Royle P. L., Shepherd J. P. and Thomas S. 'Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus', *Cochrane Database Syst Rev*, 18 (2007).
74. Calvert J W, Gundewar S, Jha S, Greer J J, Bestermann W H, Tian R and Lefer D J. Acute metformin therapy confers cardioprotection against myocardial infarction via ampk-enos-mediated signaling. *Diabetes*, 57 (2008), 696-705.
75. Bailey C J and Turner R C. Metformin. *N Engl J Med*, 1996. 334(9): P. 574-9.
76. Helvacı M R, Kaya H, Borazan A, Ozer C, Seyhanlı M and Yalcin A. Metformin and Parameters of Physical Health. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 47 (2007), 697-703.
77. Helvacı M. R, Sevinc A., Camcı C., and Yalcin A., 'Treatment of White Coat Hypertension with Metformin', *Int Heart J*, 49 (2008), 671-9.
78. Hirst JA, Farmer A J, Raghıb A, Roberts N W and Stevens R J. Quantifying the effect of metformin treatment and dose on glycemic control. *Diabetes Care*, 35 (2012), 446-54.
79. BouzaC, Lopez Cuadrado T, Gutierrez Torres L F and Amate J. Efficacy and safety of metformin for treatment of overweight and obesity in adolescents: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Facts*, 5 (2012), 753-65.
80. Solskov L, Løfgren B, Kristiansen S B, Jessen N, Pold R, Torsten T. et al. Metformin induces cardioprotection against ischaemia/reperfusion injury in the rat heart 24 hours after administration. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 103 (2008), 82-87.
81. ShiL, Tan G S and KZhang. Relationship of the serum CRP level with the efficacy of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A Meta-

Analysis. *J Clin Lab Anal*, 2014. 2(10): P. 21803.

82. Philippe Jand Raccach D. Treating type 2 diabetes: how safe are current therapeutic agents? *Int J Clin Pract*, 2009. 63(2): P. 321-32.
83. Boussageon R, Supper I, Bejan A T, Kellou N, Cucherat M, et al. Reappraisal of Metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Plos Med*, 9 (2012), 10.
84. Spanheimer R, Betteridge D J, Tan M H, Ferrannini E and Charbonnel B. Long-Term Lipid Effects of Pioglitazone by Baseline Anti-Hyperglycemia Medication Therapy and Statin Use from the Proactive Experience (Proactive 14)', *Am J Cardiol*, 104 (2009), 234-9.
85. Dormandy J, Bhattacharya M and Bruyn A R. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes'. *Drug Safety*, 2009. 32(3): p. 187-202.
86. Tseng C H. A review on thiazolidinediones and bladder cancer in human studies. *J Environ Sci Health C Environ Carcinol Ecotoxicol Rev*, 2014. 32(1): P. 1-45.
87. Enc F Y, Imeryuz N, Akin L, Turoglu T, Dede F, Haklar G, Tekesin N, Bekiroglu N, Yegen B C, Rehfeld J F, Holst J J and Ulusoy N B. Inhibition of gastric emptying by Acarbose is correlated with GLP-1 response and accompanied by CCK release. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 281 (2001), G752-63.
88. Hanefeld M. Cardiovascular benefits and safety profile of acarbose therapy in prediabetes and established type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, 2007. 6(1): P. 20.
89. Kim S H, Jo S H, Kwon Y I and Hwang J K. Effects of onion (*Allium cepa* L.) extract administration on intestinal α -glucosidases activities and spikes in postprandial blood glucose levels in SD rats model. *International journal of molecular sciences*, 12 (2011), 3757-69.
90. Delgado H, Lehmann T, Bobbioni H E, Ybarra J and Golay A. Acarbose improves indirectly both insulin resistance and secretion in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes & metabolism*, 28 (2002), 195-200.
91. Meneilly G S, Ryan E A, Radziuk J, Lau D, Yale J F, Morais J, Chiasson J L, Rabasa L R, Maheux P and Tessier D. Effect of acarbose on insulin sensitivity in elderly patients with diabetes. *Diabetes Care*, 23 (2000), 1162-67.
92. Rosenthal, J. H. and H. Mauersberger, 'Effects on blood pressure of the α -glucosidase inhibitor acarbose compared with the insulin enhancer glibenclamide in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus.' *Clinical Drug Investigation*, 2002. 22(10): P. 695-701.
93. Chiasson J L, Josse R G, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M and STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of

cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: The STOP-NIDDM TRIAL. *JAMA*, 290 (2003), 486-94.

94. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D and Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J*, 25 (2004), 10-16.
95. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Cagatay M, Quagliaro L, Ceriello A and Giugliano D. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans role of oxidative stress. *Circulation*, 106 (2002), 2067-72
96. Wascher T, Schmoelzer I, Wiegratz A, Stuehlinger M, Mueller WD, Kotzka J and Enderle M. Reduction of postchallenge hyperglycaemia prevents acute endothelial dysfunction in subjects with impaired glucose tolerance. *European journal of clinical investigation*, 35 (2005), 551-57.
97. Rudofsky G, Reismann J, Schiekofer S, Petrov D, von Eynatten M, Humpert M. P, et al. Reduction of postprandial hyperglycemia in patients with type 2 diabetes reduces Nf-KappaB activation in pbmcs. *Horm Metab Res*, 36 (2004), 630-8.
98. Wang X, J. Lu and C Pan. Comparison of serum C-Reactive Protein level in different glucose tolerance subjects and the change in serum CRP level in 1gt subjects with acarbose. *EASD Published In Chinese: Lu Jm, Et Al Chin J Endocrinol Metab*, 2003. 19: P. 254-6.
99. Derosa G and Maffioli P. Efficacy and safety profile evaluation of acarbose alone and in association with other antidiabetic drugs. A systematic review. *Clinical Therapeutics*, 2012. 34(6): P. 1221-1236.
100. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Giacomello R, Stel L, Motz E and Pirisi M, 'Postmeal coagulation activation in diabetes mellitus: the effect of acarbose. *Diabetologia*, 39 (1996), 469-73.
101. Hanefeld M, Chiasson J L, Koehler C, Henkel E, Schaper F and Temelkova Kurtschiev T. Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke*, 35 (2004), 1073-78.
102. Joshi S R, Ramachandran A, Chadha M, Chatterjee S, Rathod R and Kalra S. Acarbose plus metformin fixed-dose combination in the management of type 2 diabetes. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 15 (2014), 1611-20.
103. Kalra S. Alpha Glucosidase Inhibitors. *JPMMA. The Journal Of The Pakistan Medical Association*, 2014. 64(4): P. 474-476.
104. Van De Laar F.A, Lucassen P L, Akkermans R P, Van de Lisdonk E H, Rutten G E and Van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus', *Cochrane Database Syst Rev*, 18 (2005).

105. Van De Laar F, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk E and Grauw De WJ. Alpha-Glucosidase Inhibitors for People with Impaired Glucose Tolerance or Impaired Fasting Blood Glucose. *Cochrane Database Syst Rev*, 4 (2006).
106. Eleftheriadou I, Grigoropoulou P, Katsilambros N and Tentolouris N. The effects of medications used for the management of diabetes and obesity on postprandial lipid metabolism. *Current diabetes reviews*, 4 (2008), 340-56.
107. Buse J, Tan MH, Prince MJ and Erickson PP. The Effects of Oral Anti-Hyperglycaemic Medications on Serum Lipid Profiles in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 6 (2004), 133-56.
108. Monami M, Vitale V, Ambrosio ML, Bartoli N, Toffanello G, Raghianti B, Monami F, Marchionni N and Mannucci E. Effects on lipid profile of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, pioglitazone, acarbose, and sulfonylureas. *Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials*, *Adv Ther*, 29 (2012), 736-46.
109. Rameshwar J and Anand K. Antihyperglycaemic and antiperoxidative roles of acarbose in type 2 diabetes mellitus are possibly mediated through changes in thyroid function. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2006. 33(11): P. 1104-6.
110. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force. *Global Guideline For Type 2 Diabetes-2012*. (Cited 2013 December 1). Available From Url: [Www.Idf.Org](http://www.idf.org).
111. Gisondi P, Giglio M D, Di Francesco V, Zamboni M and Girolomoni G, "Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. *The American journal of clinical nutrition*, 88 (2008), 1242-47.
112. Divakar H and Manyonda I. Battling with rising prevalence of gestational diabetes mellitus: screening and diagnosis. *International Journal Of Infertility & Fetal Medicine*, 2011. 2(3).
113. Lieber CS, Leo M A, Mak K M, Xu Y, Cao Q, Ren C, Ponomarenko A and DeCarli L M. Acarbose attenuates experimental non-alcoholic steatohepatitis. *Biochem Biophys Res Commun*, 315 (2004), 699-703.
114. Gentile S, Turco S, Guarino G, Oliviero B, Rustici A and Torella R. Non-insulin-dependent diabetes mellitus associated with nonalcoholic liver cirrhosis: an evaluation of treatment with the intestinal alpha-glucosidase inhibitor acarbose. *Ann Ital Med Int*, 14 (1999), 7-14.
115. Lee S, Choi M S, Seo K I, Lee J, Lee H, Lee I, Kim M J and Lee M K, . Platycodi radix saponin inhibits alpha-glucosidase in vitro and modulates hepatic glucose-regulating enzyme activities in C57bl/Ksj-Db/Db Mice. *Arch Pharm Res*, 37 (2014), 773-82.
116. Liu Q, Liu S N, Sun S J and Shen ZF. Valibose, an alpha-glucosidase inhibitor,

- ameliorates the metabolic disorder of glucose and lipids and the nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Yao Xue Xue Bao*, 48 (2013), 1227-32.
117. Charpentier G, Riveline J P and Varroud Vial M. Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabetes Metab*, 2000. 4: P. 73-85.
 118. Drucker DJ. Biologic actions and therapeutic potential of the proglucagon-derived peptides. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2005. 1(1): P. 22-31.
 119. Glass LC, Qu Y, Lenox S, Kim D, Gates J R., Brodows R, Trautmann Mand Bergenstal R M. Effects of exenatide versus insulin analogues on weight change in subjects with type 2 diabetes: a pooled post-hoc analysis. *Curr Med Res Opin*, 24 (2008), 639-44. 120. Barnett, A., Exenatide. *Expert Opin Pharmacother*, 2007. 8(15): P. 2593-608.
 121. Lambeir AM, Durinx C, Scharpé Sand Meester I D. Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 40 (2003), 209-94
 122. Hollander P, Maggs D G, Ruggles J A, Fineman M, Shen L, Kolterman O G, and Weyer C. Effect of Pramlintide on Weight in Overweight and Obese Insulin-Treated Type 2 Diabetes Patients', *Obesity research*, 12 (2004), 661-68.
 123. Reaven GM. Role Of Insulin Resistance In Human Disease. *Diabetes*, 1988. 37(12): P. 1595-1607.
 124. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E, et al. Metabolik Sendrom Kilavuzu. (2009).
 125. Edwardson CL, Gorely T, Davies M J, Gray L J, Khunti K, Wilmot E G, Yatesy, and Biddle S J H. Association of sedentary behaviour with metabolic syndrome: A Meta-Analysis. *PloS one*, 7 (2012), e34916.
 126. Ford, ES, Giles W H and. Dietz W H. Prevalence of the metabolic syndrome among us adults: findings from The Third National Health And Nutrition Examination Survey. *JAMA*, 2002. 287(3): P. 356-359.
 127. Wilson PW, Agostino R B D, Parise H, Sullivan Land Meigs J B. Metabolic Syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus', *Circulation*, 112 (2005), 3066-72.
 128. Palaniappan, L., M. Carnethon, and S.P. Fortmann. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III. *American Journal Of Hypertension*, 2003. 16(11): P. 952-958.
 129. Tanaka H, Shiohira Y, Uezu Y, Higa A and Iseki K. Metabolic Syndrome and Chronic Kidney Disease in Okinawa, Japan', *Kidney international*, 69 (2006), 369-74.

130. Pokharel D.R., Khadka D, Sigdel M, Yadav K N, Acharya S, Chandra R et al. Prevalence of metabolic syndrome in nepalese type 2 diabetic patients according to WHO, NCEP ATP III, IDF and Harmonized Criteria. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 13 (2014), 104.
131. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A and Celik S. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish Adults. *Eur J Clin Nutr*, 61 (2007), 548-53.
132. WHO Consultation, Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Vol. 1 Part, 1999).
133. Balkau B and Charles M A. Comment On The Provisional Report From The Who Consultation. European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR): *Diabet Med*. 1999 May;16(5):442-3.
134. Executive Summary Of The Third Report Of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel On Detection, Evaluation, And Treatment Of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*, 2001. 285(19): P. 2486-97.
135. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Kendall D and Krauss RM. American College of Endocrinology Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 9 (2003), 237.
136. You T and Nicklas B J. Effects of exercise on adipokines and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep*, 2008. 8(1): P. 7-11.
137. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *journal of clinical investigation*. 2000. 106(2): P. 171-176.
138. Rask-Madsen C. and CR Kahn. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology*, 2012. 32(9): P. 2052-2059.
139. Bagchi D and Preuss HG. *Obesity: epidemiology, pathophysiology, and prevention* 2012: Crc Press.
140. Mitrakou A, Kelley D, Mookan M, Veneman T, Pangburn T, Reilly J and Gerich J. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *New England Journal of Medicine*, 326 (1992), 22-29.
141. Bell J, Kivimaki M, Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obesity Reviews*, 2014. 15(6): P. 504-515.
142. Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Vanttinen M, Vauhkonen I, Pihlajamäki J,

- Kainulainen S, Punnonen K and Laakso M. High amount of visceral fat mass is associated with multiple metabolic changes in offspring of type 2 diabetic patients. *International journal of obesity*, 29 (2005), 1464-70.
143. Colette C, Percheron C, Pares-Herbute N, Michel F, Pham TC, Brillant L, Descomps B and Monnier L. Exchanging carbohydrates for monounsaturated fats in energy-restricted diets: effects on metabolic profile and other cardiovascular risk factors. *International journal of obesity*, 27 (2003), 648-56.
144. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome', *Journal of Clinical Investigation*, 114 (2004), 1752-61.
145. Satoh M, Andoh Y, Clingan C, Ogura H, Fujii S, Eshima K, Nakayama T, Taniguchi M, et al. Type II NKT cells stimulate diet-induced obesity by mediating adipose tissue inflammation, steatohepatitis and insulin resistance. *PLOS ONE*, 7 (2012), e30568.
146. Chandran M, Phillips S A, Ciaraldi T and Henry R R. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care*, 26 (2003), 2442-50.
147. Kalra SP and Kalra P S. Neuroendocrine Control Of Energy Homeostasis: Update On New Insights. *Progress In Brain Research*, 2010. 181: P. 17-33.
148. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nature medicine*, 7 (2001), 941-46.
149. Stepan C M and Lazar M A. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends In Endocrinology & Metabolism*, 2002. 13(1): P. 18-23.
150. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: A Protein Secreted by Visceral Fat That Mimics the Effects of Insulin. *Science*, 307 (2005), 426-30.
151. Trayhurn P and Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal Of Nutrition*, 2004. 92(03): P. 347-355.
152. Fuentes E, Fuentes F, Vilahur G, Badimon L and Palomo I. Mechanisms Of Chronic State Of Inflammation As Mediators That Link Obese Adipose Tissue And Metabolic Syndrome. *Mediators Inflamm*, 2013. 136584(10): P. 13.
153. Madsen E L, Rissanen A, Bruun J M, Skogstrand K, Tonstad S, Hougaard D M, and Richelsen B. Weight loss larger than 10% is needed for general improvement of levels of circulating adiponectin and markers of inflammation in obese subjects: a 3-year weight loss study. *European Journal of Endocrinology*, 158 (2008), 179-87.
154. Lois K and Kumar S. Obesity and Diabetes'. *Endocrinología Y Nutrición*, 2009. 56: P. 38-42.

155. Egan BM, Zhao Y and Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA*, 2010. 303(20): P. 2043-2050.
156. Wright JD and N.C.F.H. Statistics. Mean systolic and diastolic blood pressure in adults aged 18 and over in the United States, 2001-2008. 2011: US Department Of Health And Human Services, Centers For Disease Control and Prevention, National Center For Health Statistics.
157. James PA, Oparil S, Carter B L, Cushman W C, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (Jnc 8), *JAMA*, 311 (2014), 507-20.
158. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesity a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 1956. 4(1): P. 20-34.
159. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico M, Oleggini M, Graziadei L, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *New England Journal of Medicine*, 317 (1987), 350-57.
160. Helvacı MR, Kaya H, Yalcın A and Kuvandık G. Prevalence of white coat hypertension in underweight and overweight subjects. *International heart journal*, 48 (2007), 605-13.
161. Aizawa-Abe M, Ogawa Y, Masuzaki H, Ebihara K, Satoh N, Iwai H, Matsuoka N, Hayashi T, Hosoda K and Inoue G. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *The Journal of clinical investigation*, 105 (2000), 1243-52.
162. Da Silva A.A, Do Carmo J M, Hall J.E. Role of leptin and CNS melanocortins in obesity hypertension. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 2013. 22(2): P. 135.
163. Bloomgarden Z T. Obesity, hypertension, and insulin resistance. *Diabetes Care*, 2002. 25(11): P. 2088-2097.
164. Reaven G, Lithell H and Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *The New England Journal Of Medicine*, 1996. 334(6): P. 374-381.
165. Mancia G, Bousquet P, Elghozi J L, Esler M, Grassi G, Julius S. The Sympathetic Nervous System And The Metabolic Syndrome. *Journal Of Hypertension*, 2007. 25(5): P. 909-920.
166. Landsberg L, Aronne L J, Beilin L J, Burke V, Igel L I, Lloyd-Jones D and Sowers J. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment—a position paper of the the obesity society and the american society of hypertension', *Obesity*, 21 (2013), 8-24.

167. Vaneckova I, Maletinska L, Behuliak M, Nagelova V, Zicha J and Kunes J. Obesity-related hypertension: possible pathophysiological mechanisms. *J Endocrinol*, 223 (2014), 14-0368.
168. Mulè G, Calcaterra I, Nardi E, Cerasola Gand Cottone S. Metabolic syndrome in hypertensive patients: an unholy alliance. *World journal of cardiology*, 6 (2014), 890.
169. Wallace AM, McMahon A D, Packard C J, Kelly A, Shepherd J, Gaw A and Sattar N. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation*, 104 (2001), 3052-56
170. Dubey L and Hesong Z. Role of leptin in atherogenesis'. *Experimental & Clinical Cardiology*, 2006. 11(4): P. 269.
171. Andronico G, Mangano M, Ferrara L, Lamanna D, Mule G, Cerasola G. In vivo relationship between insulin and endothelin role of insulin-resistance', *Journal of human hypertension*, 11 (1997), 63-66
172. Muniyappa R and Sowers J R. Role Of insulin resistance in endothelial dysfunction. *Reviews In Endocrine And Metabolic Disorders*, 2013. 14(1): P. 5-12.
173. Manrique C, Lastra Gand Sowers J R. New insights into insulin action and resistance in the vasculature. *Ann N Y Acad Sci*, 2014: P. 20.
174. Helvacı MR, Kaya H, Duru Mand. Yalcin A. What is the relationship between white coat hypertension and dyslipidemia? *Int Heart J*, 49 (2008), 87-93.
175. Genest J, Munley S, McNamara J R, Ordovas J M, Jenner J, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation*, 85 (1992), 2025-33.
176. Carr MC and Brunsell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(6): P. 2601-7.
177. Kendall DM and Harmel AP. The metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease: understanding the role of insulin resistance. *The American Journal Of Managed Care*, 2002. 8(20 Suppl): P. S635-53; Quiz S654-7.
178. Segula D. Complications of obesity in adults: a short review of the literature. *Malawi Med J*, 2014. 26(1): P. 20-4.
179. Dallongeville J, Cottel D, Wagner A, Ducimetière P, Ruidavets J B, Arveiler D et al. The APOA5 TRP19 allele is associated with metabolic syndrome via its association with plasma triglycerides. *BMC medical genetics*, 9 (2008), 84.
180. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes

associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care*, 2005. 28(7): P. 1769-78.

181. Gami AS, Witt B J, Howard D E, Erwin P J, Gami L A, Somers V K and Montori V M. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*, 49 (2007), 403-14.
182. Meigs JB, Wilson P W, Fox C S, Vasan R S, Nathan D M, Sullivan L Mand Agostino R B D. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 91 (2006), 2906-12.
183. Ingelsson E, Sullivan L M, Murabito J M, Fox C S, Benjamin E J, Polak J F, et al. Prevalence and prognostic impact of subclinical cardiovascular disease in individuals with the metabolic syndrome and diabetes. *Diabetes*, 56 (2007), 1718-26.
184. Flegal, KM, Kit B K, Orpana Hand Graubard B I. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 309 (2013), 71-82.
185. Kotronen A and Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008. 28(1): P. 27-38.
186. Milić S, Lulić D and Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World Journal Of Gastroenterology: Wjg*, 2014. 20(28): P. 9330.
187. Liu, Z., Que S., Ning H., Wang L., and Peng, T. 'Elevated alanine aminotransferase is strongly associated with incident metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective studies', *PLOS ONE*, 8 (2013).
188. Cai X, Liu Cand Mou S. Association between fat mass and obesity associated (fto) gene polymorphism and polycystic ovary syndrome. A meta-Analysis. *PLOS ONE*, 2014. 9(1): P. E86972.
189. Saxena Rand Welt C. Polycystic ovary syndrome is not associated with genetic variants that mark risk of type 2 diabetes. *Acta Diabetologica*, 2013. 50(3): P. 451-457.
190. Benk Silfeler D, Gokce C, Keskin Kurt R, Yilmaz A, Ozturk O H, Turhan E, and Baloglu A. Does polycystic ovary syndrome itself have additional effect on apelin levels? *Obstetrics and gynecology international*, 2014 (2014).
191. Dehghan A J D, Barbalic M. Meta-analysis of genome-wide association studies in >80,00 subjects identifies multiple loci for C-Reactive Protein levels. *NIH Public Access Author Manuscript Circulation*, 2011: P. Nih Public Access Author Manuscript Circulation. Author Manuscript; Available In Pmc 2011 August 1.

192. Devaraj S, Singh U and Jialal I. Human C-Reactive Protein and the metabolic syndrome. *Current Opinion In Lipidology*, 2009. 20(3): P. 182.
193. Gerriets VA and Maciver NJ. Role of T cells in malnutrition and obesity. *Front Immunol*, 2014. 5(379).
194. Golbidi S and Laher I. Exercise induced adipokine changes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Res*, 2014. 726861(10): P. 19.
195. Verma, S and Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation*, 2002. 105(5): P. 546-549.
196. Widlansky ME, Gokce N, Keaney J F and Vita J A. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 42 (2003), 1149-60.
197. Cleland SJ, Petrie J R, Small M, Elliott H L and Connell J M C. Insulin action is associated with endothelial function in hypertension and type 2 diabetes. *Hypertension*, 35 (2000), 507-11.
198. Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1993. 22(4): P. S1-14.
199. Chudek J and Wiêcek A, adipose tissue, inflammation and endothelial dysfunction. *Pharmacol Rep*, 2006. 58(Suppl): P. 81-88.
200. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, and Nishigaki I. The vascular endothelium and human diseases', *International journal of biological sciences*, 9 (2013), 1057.
201. Ryder E, Diez-Ewald M, Mosquera J, Fernandez E, Pedreanez A, Vargas R, Pena C and Fernandez N. Association of obesity with leukocyte count in obese individuals without metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr*, 8 (2014), 197-204.
202. Vuong J, Qiu Y, Clarke M, Swinkels D W and Cembrowski G. Reference intervals of complete blood count constituents are highly correlated to waist circumference: should obese patients have their own "normal values?" *Am J Hematol*, 89 (2014), 671-7.
203. Sefil F, Ulutas K T, Dokuyucu R, Sumbul A T, Yengil E, Yagiz A E, Yula E, Ustun I and Gokce C. Investigation of neutrophil lymphocyte ratio and blood glucose regulation in patients with type 2 diabetes mellitus', *Journal of International Medical Research*, 42 (2014), 581-88.
204. Chao T T, Hsieh C H, Lin J D, Wu C Z, Hsu C H, Pe D, Chen Y L et al. Use of white blood cell counts to predict metabolic syndrome in the elderly: a 4 year longitudinal study. *Aging Male*, 17 (2014), 230-7.
205. Ridker P M, Rifai N, Rose L, Buring J E and Cook N R. Comparison of C-Reactive Protein and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in the Prediction of First Cardiovascular Events. *New England Journal of Medicine*,

347 (2002), 1557-65.

206. Oda, E. High-sensitivity C-Reactive Protein and white blood cell count equally predict development of the metabolic syndrome in a Japanese health screening population. *Acta Diabetologica*, 2013. 50(4): P. 633-638.
207. Tao LX, Li X, Zhu H P, Huo D, Zhou T, Pan L, et al. Association of hematological parameters with metabolic syndrome in Beijing adult population: a longitudinal study. *Endocrine*, 46 (2014), 485-95.
208. Tsai JCR, Sheu SH, Chiu H C, Chung F M, Chang D M, Chen M P, Shin S J and Lee Y J . Association of peripheral total and differential leukocyte counts with metabolic syndrome and risk of ischemic cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus', *Diabetes/metabolism research and reviews*, 23 (2007), 111-18.
209. Arbel Y, Finkelstein A, Halkin A, Birati E, Revivo M, Zuzut M, Shevach A, Berliner S, et al. Neutrophil/Lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography. *Atherosclerosis*, 225 (2012), 456-60.
210. Çakıcı M, Çetin M, Doğan A, Oylumlu M, Aktürk E, Polat M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor functional capacity in patients with heart failure. *Türk Kardiyoloji Derneği arşivi: Türk Kardiyoloji Derneğinin yayın organıdır*. 42 (2014), 612.
211. Su C, Liao L Z, Song Y, Xu Z W and Mei W Y. The role of red blood cell distribution width in mortality and cardiovascular risk among patients with coronary artery diseases: a systematic review and meta-analysis', *J Thorac Dis*, 6 (2014), 1429-40.
212. Shao, Q, Li L, Li G and Liu T. Prognostic value of red blood cell distribution width in heart failure patients: a meta-analysis. *Int J Cardiol*, 179 (2015), 495.
213. Fujita, B, Strodthoff D, Fritzenwanger M, Pfeil A, Ferrari M, Goebe B I, Figulla H R, Gerdes N and Jung C. Altered red blood cell distribution width in overweight adolescents and its association with markers of inflammation. *Pediatr Obes*, 8 (2013), 385-91.
214. Wang, P, Wang Y, Li H, Wu Y and Chen H. Relationship between the red blood cell distribution width and risk of acute myocardial infarction. *J Atheroscler Thromb*, 4 (2014), 4.
215. Patel KV, Semba R D, Ferrucci L, Newman A B, Fried L B, Wallace R B, et al. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* (2009), gfp163.
216. Gonzalo Calvo D, Delgado B de Luxán, Rodríguez González S, García Macía M, Manuel Suárez F, Solano J J, et al. Interleukin 6, soluble Tumor Necrosis Factor

Receptor I and red blood cell distribution width as biological markers of functional dependence in an elderly population. A translational approach. *Cytokine*, 58 (2012), 193-98.

217. Cengiz M, Aslan C B, Yılmaz G, Akyol Gand Ozenirler S. Is Increased Red Cell Distribution Width an Indicating Marker of Nonalcoholic Steatohepatitis and Fibrotic Stage? *World journal of gastroenterology: WJG*, 19 (2013), 7412.
218. Magri CJ and S Fava. Red blood cell distribution width and diabetes-associated complications. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2014. 8(1): P. 13-17.
219. Gasparyan Y, Ayvazyan L, Mikhailidis D P, and Kitas G D. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Current pharmaceutical design*, 17 (2011), 47-58.
220. Ozder, A and Eker HH. Investigation of mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus and in subjects with impaired fasting glucose: a cost-effective tool in primary health care? *Int J Clin Exp Med*, 2014. 7(8): P. 2292-7.
221. Zaccardi F, Rocca B, Pitocco D, Tanese L, Rizzi A and Ghirlanda G. Platelet mean volume, distribution width, and count in type 2 diabetes, impaired fasting glucose, and metabolic syndrome: a meta-analysis. *Diabetes/metabolism research and reviews* (2014).
222. Ulutas KT, Dokuyucu R, Sefil F, Yengil E, Sumbul A. T, Rizaoglu H, Ustun I., Yula E, Sabuncu T and Gokce C. Evaluation of Mean Platelet Volume in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Blood Glucose Regulation: A Marker for Atherosclerosis? *Int J Clin Exp Med*, 7 (2014), 955-61.
223. Bekler A, Ozkan M T, Tenekecioglu E, Gazi E, Yener A, Temiz A, Altun B, Barutcu A, Erbag Gand. Binnetoglu E. Increased platelet distribution width is associated with severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. *Angiology*, 10 (2014), 0003319714545779.
224. Timoteo AT, Papoila A L, Lousinha A, Alves M, Miranda F, Ferreira M L, and Ferreira R. C. Predictive impact on medium-term mortality of hematological parameters in acute coronary syndromes: added value on top of grace risk score. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 13 (2014), 2048872614547690.
225. Kaliuzhin VV, Sibireva OF, Bepalova I D, Kaliuzhina E V, Tkalich L M, Milovanova T A, Osikhov I A and Murashev B Iu. Prothrombotic state in patients with metabolic syndrome: an association with inflammation. *Ter Arkh*, 85 (2013), 29-33.
226. Morange PE and Alessi MC. Thrombosis In central obesity and metabolic syndrome: mechanisms and epidemiology. *Thromb Haemost*, 2013. 110(4): P. 669-80.

227. Tsouli, SG, Liberopoulos E N, Mikhailidis D P, Athyros V G and Elisaf M S. Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander? *Metabolism*, 55 (2006), 1293-301.
228. Yoo, TW, Sung K C, Shin H S, Kim B J, Kim B S, Kang Jin Ho, et.al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*, 69 (2005), 928-33.
229. Billiet Land S. Doaty Hyperuricemia: A New Marker For Metabolic Syndrome. Hindawi Publishing Corporation. *ISRN Rheumatology Volume 2014* (2014), Article ID 852954, 7 pages .<http://dx.doi.org/10.1155/2014/852954>
230. Zoccali C, Maio R, Mallamaci F, Sesti G and Perticone F. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17 (2006), 1466-71.
231. www.uptodate.com and www.medscape.com. Normal values of biochemical and hematological parameters intervals. 2014.
232. Kado S, Murakami T, Aoki A, Nagase T, Katsura Y, Noritake M, et.al. 'Effect of Acarbose on Postprandial Lipid Metabolism in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 41 (1998), 49-55.

8. ÖZGEÇMİŞ

2 Ağustos 1983 yılında Adana'da doğdum. İlkokulu İsmet İnönü İlköğretim Okul'unda okudum. Ortaokul ve lise eğitimimi Adana ÇEAŞ Seyhan Anadolu Lisesi'inde tamamladım. 2008 yılında Aydın Adnan Menderes Tıp Fakültesi'inden mezun oldum. 2008 yılında Ağrı'da pratisyen hekimlik yaptım. 2009 yılında Adana Numune Eğitim Araştırma Hastanesinde Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalıştım. 2011 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistan doktor olarak göreve başlamış olup halen bu görevimi sürdürmekteyim.