

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

**TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA İNSÜLİN DİRENCİ VE BETA
HÜCRE FONKSİYONU İLE LEPTİN, GRELİN, OBESTATİN VE
RESİSTİN İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Mahmut BOZKURT**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İhsan HALİFEOĞLU**

**ELAZIĞ
2009**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Necip İLHAN

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

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

.....

Prof. Dr. İhsan HALİFEOĞLU

.....

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

*Her zaman rahmetle andığım
Anneme...*

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım sırasında gerekli her türlü desteği ve yardımını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım örnek insan, değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. İhsan HALİFEOĞLU'na teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, sağladığı hoşgörü ve güven ortamı ile ilgi ve güvenini her zaman hissettiğim Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Necip İLHAN'a ve değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. M. Ferit GÜRSU'ya, Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ'a, Doç. Dr. Nevin İLHAN'a, Doç. Dr. Nermin KILIÇ'a, Doç. Dr. Süleyman AYDIN'a, Yrd. Doç. Dr. Dilara KAMAN'a ayrı ayrı teşekkürü bir borç bilirim. Gerek uzmanlık eğitimi sırasında gerekse tez çalışmaları sırasında birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında görevli bütün personele teşekkür ederim.

Tez çalışmamda örnek toplama esnasında verdikleri destek için hastanemiz Endokrinoloji Kliniğinin değerli öğretim üyeleri Doç. Dr. Ramiz ÇOLAK, Doç. Dr. Yusuf ÖZKAN ve endokrinoloji polikliniğinde görev yapan bütün asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi ve tez çalışmaları sırasında gerekli zamanı ayıramadığım halde beni anlayışla karşılayan, bugüne kadar her konuda beni destekleyen, fedakar babama, eşime ve çocuklarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Bu tez çalışmasını 1545 no'lu proje ile destekleyen Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projelendirme (FÜBAP) fonundaki ilgili personele teşekkür ederim.

ÖZET

Diabetes mellitus, insülin sekresyonunda, insülin etkisinde veya her ikisinde bozukluk sonucu ortaya çıkan, hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. İnsülin direnci eksojen verilen veya endojen sekrete edilen insüline biyolojik cevabın bozulması olarak tanımlanmaktadır. Bu çalışmada tip 2 diyabet hastaları ile sağlıklı kişilerde leptin, grelin, obestatin ve resistin hormon düzeylerinin eş zamanlı tespiti, bu hormonların hem birbiriyle hem de insülin direnci ve beta-hücre fonksiyonu ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmaya yeni tanı alan ve henüz antidiyabetik tedaviye başlamayan 32 tip 2 diyabet hastası ile 33 sağlıklı birey alındı. Hasta ve sağlıklı kişilerden gece açlığını takiben alınan kan örneklerinden leptin, grelin, obestatin, resistin, AKŞ ve insülin düzeyleri çalışıldı.

Her iki grubun leptin, obestatin ve total grelin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Diyabetlilerde açıl grelin düzeyleri düşük ($p<0.04$), resistin düzeyleri ise yüksek ($p<0.025$) bulundu. Her iki grupta HOMA-IR ile leptin ve resistin arasında pozitif, HOMA-IR ile grelin düzeyleri arasında ise negatif bir ilişki saptandı. Diyabet grubunda HOMA-IR ile obestatin arasında negatif bir ilişki vardı. Diyabetiklerde obestatin düzeyleri grelin ile pozitif, leptin ile negatif bir ilişki gösterirken, resistin ile leptin arasında ise pozitif bir ilişki mevcuttu.

Sonuç olarak bu çalışma tip 2 diyabetli hastalarda enerji dengesinin düzenlenmesinde ve beyine açlık-tokluk sinyallerinin gönderilmesinde açıl grelinin total greline göre daha hassas bir gösterge olabileceğini, resistin artışının ise diyabetteki kronik inflamasyona bağlı olabileceğini ve bu inflamasyonun insülin direncini arttırdığını göstermektedir. Her iki grubun obestatin düzeyi arasında anlamlı bir farkın olmaması hastaların diyabet yaşının düşük olması ve her iki grubun VKİ'lerinin birbirine yakın olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Diyabet, leptin, grelin, obestatin, resistin.

ABSTRACT

Relationship Among Leptin, Ghrelin, Obestatin and Resistin With Insulin Resistance And Beta Cell Function In Type 2 Diabetic Patients

Diabetes mellitus (DM) is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia resulting from defects in insulin secretion, insulin action, or both. Insulin resistance is defined as disorder of biological response to insulin administered exogenously or insulin secreted endogenously. The aim of our study was to compare the leptin, ghrelin resistin, obestatin levels in diabetic patients. Also we investigated insulin resistance and beta cell function and their relationship to hormonal levels in diabetic patients and control subjects.

Total of 32 newly diagnosed and untreated patients with type 2 diabetes and 33 healthy controls were included in the study. From overnight fasting blood ghrelin, glucose, insulin, leptin, ghrelin, obestatin and resistin levels were measured.

There was no significant differences between patient and control groups' leptin, obestatin and total ghrelin levels ($p>0.05$). Acyl-ghrelin levels were determined to be lower ($p<0.04$) while resistin levels were higher in diabetic patients compared to controls ($p<0.025$). In both groups, there was a positive correlation between HOMA-IR and leptin as well as HOMA-IR and resistin while a negative correlation existed between HOMA-IR and ghrelin. A negative correlation was found between obestatin and HOMA-IR in the type 2 DM patients. There was a positive correlation between obestatin and ghrelin levels, while a negative correlation between obestatin and leptin levels was observed in type 2 diabetes mellitus. A positive correlation was also determined between resistin and leptin levels in type 2 diabetes mellitus.

In conclusion, lower acyl ghrelin levels may be involved in the regulation of energy balance by sending of fasting-satiety signals to brain. Acyl ghrelin, rather than total ghrelin, might be important in the type 2 DM. Increased resistin levels in diabetes, probably due to chronic inflammation, indicates that inflammation increases insulin resistance. No differences obestatin levels in both groups might be

explained by the fact that subjects had similar BMI, but with younger age of diabetic subjects.

Key words: Diabetes, leptin, ghrelin, obestatin, resistin

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. GİRİŞ	1
1. 1. Diabetes Mellitus	1
1. 1. 1. Diabetes mellitusun epidemiyolojisi	1
1. 1. 2. Diabetes mellitusun sınıflandırılması	2
1. 1. 3. Diabetes mellitusun tanısı	2
1. 1. 4. Diabetes mellitusun fizyopatolojisi ve glukoz homeostazı	5
1. 1. 5. Tip 1 diabetes mellitus	7
1. 1. 6. Tip 2 diabetes mellitus	7
1. 1. 6. 1. Tip 2 diabetes mellitus patogenezi	8
1. 1. 6. 2. Tip 2 diabetes mellitus genetiği	10
1. 1. 6. 3. Tip 2 diabetes mellitus ve diğer faktörler	10
1. 1. 6. 4. Tip 2 diabetes mellitusun klinik dönemleri	10
1. 1. 7. Diabetes mellitusun komplikasyonları	12
1. 1. 8. Tip 2 diabetes mellitusun önlenmesi ve tedavisi	13
1. 1. 8. 1. Diyet ve kilo kaybı	13
1. 1. 8. 2. Egzersiz	14
1. 1. 8. 3. ilaç tedavisi	14
1. 2. Diabetes Mellitus İnsülin Direnci ve Beta hücre fonksiyonu	16
1. 2. 1. İnsülinin moleküler yapısı ve sentezi	16
1. 2. 2. İnsülin salınımı ve fizyolojisi	16
1. 2. 3. İnsülin direnci ve beta hücre fonksiyonu	18
1. 2. 4. İnsülin direnci ölçüm yöntemleri	20
1. 3. Leptin	21
1. 3. 1. Leptinin salınımı	21
1. 3. 2. Leptin sekresyonunun regülasyonu	21

1. 3. 3. Leptinin fonksiyonları	22
1. 3. 4. Leptin reseptörleri (OB-R)	22
1. 3. 5. Leptinin etki mekanizması	22
1. 3. 6. Leptin ve termogenez	23
1. 3. 7. Leptin ve obezite	23
1. 3. 8. Leptinin insülin ve diabetes mellitus ile ilişkisi	24
1. 4. Grelin	24
1. 4. 1. Grelinin doku dağılımı	26
1. 4. 2. Grelinin biyokimyasal ve fizyolojik etkileri	27
1. 4. 2. 1. Grelinin büyüme hormonu salınımına etkileri	27
1. 4. 2. 2. Grelinin enerji dengesi ve iştah üzerine etkisi	27
1. 4. 2. 3. Grelinin yaş ve cinsiyet ile ilişkisi	28
1. 4. 2. 4. Grelin ve obezite	28
1. 4. 2. 5. Grelin, insülin direnci ve diabetes mellitus	29
1. 5. Obestatin	30
1. 5. 1. Obestatinin doku dağılımı	31
1. 5. 2. Obestatin reseptörü	32
1. 5. 3. Obestatinin fizyolojik fonksiyonları	32
1. 5. 3. 1. Obestatinin besin alınımı üzerine etkisi	32
1. 5. 3. 2. Obestatinin gastrointestinal motilite üzerine etkisi	33
1. 5. 3. 3. Obestatinin enerji dengesi üzerine etkisi	33
1. 5. 3. 4. Obestatin ve obezite	33
1. 5. 3. 4. Obestatin ve diabetes mellitus	34
1. 6. Resistin ve Diabetes Mellitus	34
2. GEREÇ ve YÖNTEM	37
2. 1. Hasta ve kontrollerin Seçimi	37
2. 2. Örneklerin hazırlanması	37
2. 3. Biyokimyasal ölçümler	38

2. 4. Kemilüminesanas immünölçümler	43
2. 5. Enzim immünölçümler	43
2. 6. İstatistiksel analizler	44
3. BULGULAR	45
4. TARTIŞMA	59
5. KAYNAKLAR	69
6. ÖZGEÇMİŞ	80

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflandırılması	3
Tablo 2. Tip 2 diyabet için yüksek risk grupları	4
Tablo 3. ADA 1997, 2004 ve WHO 1999 bozulmuş glukoz metabolizma kriterleri	5
Tablo 4. Hasta ve kontrol grubuna ait antropometrik ve biyokimyasal parametreler	45
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubuna ait İnsülin, C- peptit, HOMA-IR, HOMA- β ve hormon düzeyleri	46
Tablo 6. Tip 2 diyabet hastalarında cinsiyete göre hormon düzeyleri	48
Tablo 7. Kontrol grubunda cinsiyete göre hormon düzeyleri	49
Tablo 8. Tip 2 diyabet hastalarında HOMA-IR, HOMA- β , VKİ ve bel çevresi ile hormonlar arasındaki ilişki	50
Tablo 9. Kontrol grubunda HOMA-IR, HOMA- β , VKİ ve bel çevresi ile hormonlar arasındaki ilişki	58

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Gliseminin etyolojik tipleri ve evreleri	11
Şekil 2. Tip 2 diabetes mellitusun klinik dönemleri ve β hücre fonksiyonu	12
Şekil 3. Açıl grelin (aktif grelin)	26
Şekil 4. Grelın ve obestatinin amino asit segmentleri ve reseptörleri.	31
Şekil 5. Tip 2 diyabet ve kontrol grubunda obestatin, resistin, leptin düzeyleri	47
Şekil 6. Tip 2 diyabet ve kontrol grubunda açıl grelin, deaçıl grelin ve total grelin düzeyleri	47
Şekil 7. Tip 2 diyabetli hastalarda obestatin-insülin ilişkisi.	51
Şekil 8. Tip 2 diyabetli hastalarda obestatin- total grelin ilişkisi	51
Şekil 9. Tip 2 diyabetli hastalarda obestatin- leptin ilişkisi.	52
Şekil 10. Tip 2 diyabetli hastalarda obestatin- HOMA-IR ilişkisi.	52
Şekil 11. Tip 2 diyabetli hastalarda resistin- insülin ilişkisi.	53
Şekil 12. Tip 2 diyabetli hastalarda resistin-HOMA-IR ilişkisi.	53
Şekil 13. Tip 2 diyabetli hastalarda leptin- resistin ilişkisi.	54
Şekil 14. Tip 2 diyabetli hastalarda leptin- VKİ ilişkisi.	54
Şekil 15. Tip 2 diyabetli hastalarda açıl grelin- insülin ilişkisi	55
Şekil 16. Tip 2 diyabetli hastalarda açıl grelin- HOMA-IR ilişkisi	56
Şekil 17. Tip 2 diyabetli hastalarda deaçıl grelin ile HOMA-IR ilişkisi	56

KISALTMALAR

ADA	: American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Cemiyeti)
ACTH	: Adenokortikotropik hormon
ADP	: Adenozin difosfat
AGRP	: Agouti related peptid
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ALT	: Alanin aminotransferaz
Anti GAD	: Anti glutamik asit dekarboksilaz
APG	: Açlık plazma glukozu
ARC	: Arkuat nukleus
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATP	: Adenozin trifosfat
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CHE	: Kolesterol esteraz
CIGMA	: Continous infusion of glucose with model assessment (Devamlı glukoz infüzyon modeli)
CRP	: C-reaktif protein
DKA	: Diyabetik ketoasidoz
DM	: Diabetes mellitus
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
ELISA	: Enzyme linked immuno sorbant assay
EMIT	: Enzyme-multiplied immunoassay technique

FIZZ	: Found in inflamatuvar zone (İnflamatuvar zonda bulunan)
GDM	: Gestasyonel diabetes mellitus
GH	: Büyüme hormonu
GHS	: Growth hormone secretory (Büyüme hormonu salgılatıcıları)
GHS-R	: Growth hormon sekratuvar reseptör
GLUT-4	: Glukoz transport protein-4
G6PDH	: Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz
HbA1c	: Glikolize hemoglobin
HCl	: Hidroklorik asit
HDL-K	: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
HECT	: Hiperinsülinemik- öglisemik klemp testi
HHS	: Hiperosmolar hiperglisemik sendrom
HOMA-β	: Homeostasis model assessment beta hücre fonksiyonu
HOMA-IR	: Homeostasis model assessment insülin resistansı
IAA	: İnsulin otoantikörleri
IAPP	: Adacık amiloid polipeptid
ICA	: Islet cell antibodies (Adacık hücre antikörleri)
IFG	: İmpaired fasting glycemia (Bozulmuş açlık glukozu)
IGT	: İmpaired glucose tolerance (Bozulmuş glukoz toleransı)
İL-1	: İnterlökin-1
İL-6	: İnterlökin-6
kDA	: Kilodalton

KIU	: Kallikrein inactivator units
LDL-K	: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
MODY	: Maturity onset diabetes of the young (Gençlerde görülen erişkin başlangıçlı diyabet)
NDDG	: National Diabetes Data Group (Ulusal Diyabet Veri Grubu)
NPY	: Nöropeptit Y
OB-Ra	: Leptinin kısa reseptörleri
OB-Rb	: Leptinin uzun reseptörleri
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
RCF	: Relative centrifugal force (rölatif santrifüj kuvveti)
sVCAM-1	: Solubl vasküler adezyon molekülü-1
SD	: Standart deviation (Standart sapma)
SEM	: Standart error of mean (Ortalamanın standart hatası)
TNF-α	: Tümör nekrotizan faktör- α
TURDEP	: Türk Diyabet Epidemiyoloji Grubu
UKPDS	: United Kingdom Prospective Diabetes Study (Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması)
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLDL-K	: Çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

GİRİŞ

1. 1. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM), yaşam boyu süren, sürekli izlem ve tedavi gerektiren, akut ve kronik komplikasyonları nedeniyle hastanın yaşam kalitesini oldukça azaltan, morbiditesi, mortalitesi ve topluma ekonomik yükü yüksek kronik metabolik bir hastalıktır (1). Diabetes mellitus, insülin sekresyonunda, insülin etkisinde veya her ikisinde bozukluk sonucu ortaya çıkan; karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasındaki bozuklukların heterojen bir grubu olup hiperglisemi ile karakterizedir. DM'in seyri sırasında mikrovasküler, makrovasküler ve nöropatik komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu komplikasyonlar sonucunda çeşitli organların, özellikle göz, böbrek, sinir, kalp ve kan damarlarının hasarı, fonksiyon bozukluğu ve yetmezliği gelişebilmektedir (2-4). Belirgin hipergliseminin semptomları poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bazen de polifaji ve görme bozukluğunu içerir (3, 5). Diyabetin akut, yaşamı tehdit edici sonuçları arasında ketoasidoz veya nonketotik hiperosmolarite görülürken, uzun dönem komplikasyonları sonucunda görme kaybı ile sonlanabilen retinopati; renal yetmezliğe gidebilen nefropati; ayak ülserleri ve amputasyonla sonuçlanan periferik nöropati; gastrointestinal, genitoüriner, kardiyovasküler semptomlara ve seksüel disfonksiyona neden olan otonom nöropati görülebilir. Diyabetli hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler, periferik vasküler ve serebrovasküler hastalık insidansında artış görülürken, diyabetin sosyal ve emosyonel etkisi bu hastalarda ve yakınlarında belirgin psikososyal disfonksiyona neden olabilir (5).

1. 1. 1. Diabetes Mellitusun Epidemiyolojisi

Diyabet epidemiyolojisi, bir disiplin olarak oldukça yeni bir konudur. Araştırmacıların bu konu üzerinde ilk defa biraraya gelmeleri 1978 yılında olmuştur. 1979 yılında Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) ve daha sonra 1980'de, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Diabetes Mellitus kriterleri ve sınıflandırmasının standardizasyonu toplantılarında epidemiyoloji üzerinde de durulmuştur. Dünyada en yüksek diyabet prevalansı Amerika'da yaşayan Pima Kızılderilileri'nde olup %55 civarındadır. Grönland ve Alaska Eskimoları'nda ise DM prevalansının çok düşük olduğu görülmüştür (5).

Tip 2 DM, dünya çapında diyabetin en sık görülen formudur. Uluslararası Diyabet Federasyonu verilerine göre 2000 yılında 150 milyon olarak hesaplanan diyabetik hasta sayısının 2010 yılında 220 milyona, 2025 yılında ise 300 milyona yükseleceği öngörülmektedir (6,7).

Türkiye’de geniş çaplı ilk diyabet taraması 1999-2000 yıllarında Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP) tarafından 20 yaş ve üzeri 24788 kişi üzerinde yapılmış ve bu çalışmada diyabetin prevalansının 20-60 yaş arasındaki bireylerde %7.2, bozulmuş glukoz toleransı prevalansının ise % 6,7 olduğu bildirilmiştir. TURDEP’in bu çalışmasında 2000 yılı nüfus sayımına göre 4,9 milyon diyabetli hasta bulunduğu ve her 3 diyabetliden birinin diyabetinin farkında olmadığı saptanmıştır. Her iki bozukluğun kadınlarda erkeklere göre ileri derecede anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu bu çalışmada; şehirlerde yaşayanlar arasında, kırsal kesim nüfusa göre diyabet ve bozulmuş glukoz toleransının anlamlı bir şekilde daha sık olarak görüldüğü tespit edilmiştir (8).

1. 1. 2. Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması

Diyabet kendi içinde tip 1 ve tip 2 diyabet şeklinde iki geniş etiyopatogenetik sınıfa ayrılmıştır. Diyabetin spesifik etiyolojiyle tanımlanan formlarının artması üzerine 1997 yılında, Amerikan Diyabet Cemiyeti (American Diabetes Association, ADA) diyabetin şimdiki klinik sınıflandırma kriterlerini belirleyip WHO’ya sunmuştur. Bu kriterler 1999 yılında WHO tarafından rapor edilerek yayınlanmış olup bu yeni sınıflandırma etiyolojiye dayanan ve kolay anlaşılır özelliindedir. Bu sınıflama ile insüline bağımlı ve insüline bağımlı olmayan diyabet yerine Tip 1 ve Tip 2 diyabet terminolojisinin kullanılması önerilmiştir. Burada 4 ana klinik grup yer almaktadır. Bunlar; tip 1 DM, tip 2 DM, diğer spesifik diyabet tipleri ve gestasyonel DM (GDM)’dir (4, 9). 2004 yılı Ocak ayında ADA, WHO’nun DM için 1999’da kabul ettiği sınıflandırmasını daha da geliştirerek DM’ nin etiyolojisine göre yapılmış olan son sınıflandırmasını yayınlamıştır. ADA’nın 2004’te kabul ettiği DM’in etiyolojik sınıflandırması tablo 1’de gösterilmiştir (10).

1. 1. 3. Diabetes Mellitusun Tanısı

Kan glukozunun teşhis amacıyla değerlendirilmesi, venöz plazma ölçümlerine göre yapılır. Bununla beraber pratikte kan glukozu 2 şekilde farklılık gösterir. a) Kan alınma yeri: venöz, kapiller, arteriyel. b) Örnek tipi: Plazma, serum

veya tam kan olabilir. Kan şekerini değerlendirmede hastanın yaşı, kan örneği ve alma yeri de önemlidir. Çünkü yaşa bağlı olarak glukoz toleransı azalmaktadır. Ayrıca kapiller kan veya venöz plazmada kan şekeri ölçümleri venöz kan örneklerinden yaklaşık 20 mg/dL daha yüksektir.

Tablo 1. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflandırılması

<p>1. Tip 1 diabetes mellitus</p> <ul style="list-style-type: none">• β hücre yıkımı, çoğunlukla mutlak insülin eksikliğia) İmmunolojikb) İdiopatik <p>2. Tip 2 diabetes mellitus</p> <ul style="list-style-type: none">• İnsülin eksikliğinden ağırlıklı olarak insülin direncinin veya insülin salgı bozukluğunun eşlik ettiği geniş bir spektruma kadar değişiklik gösterir. <p>3. Diğer spesifik tipler</p> <ul style="list-style-type: none">a) β hücre fonksiyonunda genetik hatab) İnsülin etki mekanizmasındaki genetik hatalarc) Ekzokrin pankreas hastalıklarıd) Endokrinopatilere) İlaç veya kimyasallara bağlıf) İmmun diyabetin bilinmeyen formlarıg) Bazen diyabetin eşlik ettiği diğer genetik sendromlar <p>4. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)</p>
--

Glukoz çubukları ile kan şekeri ölçümünde kapiller kan glukozuna bakılmaktadır. Fakat kapiller kan ile venöz kan glukozu arasında gerek açlık, gerek tokluk durumlarında farklılıklar olabilmektedir. Açlıkta kapiller kan glukozu, koldan alınan venöz kana göre 5-10 mg/dL kadar, toklukta 20 mg/dL kadar yüksek olabilirken (5), glukoz yüklemeye aradaki fark 20-70 mg/dL kadar yüksek çıkabilir (5). ADA'nın 2004 ve WHO'nun 1999 yılı raporlarındaki kriterlere göre diabetes mellitusun tanı kriterleri aşağıdaki gibidir (5, 10, 11).

1. Klasik diyabet semptomları (poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı) ile birlikte günün herhangi bir saatinde, son öğün zamanı dikkate alınmaksızın, plazma glukoz konsantrasyonunun ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L).
2. En az 8 saatlik açlık sonrasında plazma glukoz düzeyinin ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L).
3. 75 gram glukoz kullanılarak uygulanacak olan Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)'nin 2.saat glukoz düzeyinin ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) olması.

Hiperglisemi semptomlarının belirsizliği durumunda bir başka gün içinde bu üç yoldan birisi kullanılarak diyabet tanısının teyid edilmesi gerekir (5, 12). Eğer açlık kan şekeri 100-125 mg/dL aralığında ise kişide bozulmuş açlık glukozu, OGTT sonrası 2. saat kan şekeri düzeyi 140-199 mg/dL aralığında ise kişide bozulmuş glukoz toleransı mevcuttur (10). 3. kriter olan OGTT'nin rutin olarak uygulanması önerilmez. Ancak diyabet için yüksek risk taşıyan bireyler, tanı amaçlı olarak OGTT ile değerlendirilmelidir (3, 13).

Tablo 2. Tip 2 Diyabet için yüksek risk grupları.

<ol style="list-style-type: none">1. Ailede diyabet öyküsü olması (anne-baba veya kardeşte tip 2 DM)2. Obezite3. Yaş ≥ 454. Irk, etnisite (Hispanik Amerikalılar, Pasifik adalılar, vs.)5. Gestasyonel diyabet veya makrozomi öyküsü (≥ 4 kg)6. Glikozüri7. Diyabetojenik ilaç kullanımı8. Sekonder diyabete yol açabilecek hastalığı olanlar9. Polikistik over sendromu10. Daha önce bozulmuş açlık glukozu-impaired fasting glycemia (IFG) veya bozulmuş glukoz toleransı-impaired glucose tolerance (IGT) tanısı alanlar11. Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg)12. Yüksek dansiteli kolesterol (HDL kolesterol) değeri 35 mg/dL'den az ve/veya trigliserid değeri 250 mg/dL'den fazla olanlar.
--

ADA, 2004 yılında açlık plazma glukoz düzeyinin (APG) sınır değerinde yeni bir değişiklik yaparak 100 mg/dl'nin altındaki açlık plazma glukoz düzeyini

normal kabul etmiştir. ADA 1997, 2004 ve WHO'nun raporlarına göre 1999 bozulmuş glukoz metabolizma kriterleri tablo 3'te görülmektedir (3, 4, 10, 11).

Tablo 3. ADA 1997, 2004 ve WHO 1999 bozulmuş glukoz metabolizma kriterleri.

		ADA (1997)	WHO (1999)	ADA (2004)
Diyabet	Açlık	≥ 126 mg/dL	≥ 126 mg/dL	≥ 126 mg/dL
	OGTT 2. saat	≥ 200 mg/dL	≥ 200 mg/dL	≥ 200 mg/dL
IFG	Açlık	110-125 mg/dL	110-125 mg/dL	100-125 mg/dL
	OGTT 2. saat	-	< 140 mg/dL	-
IGT	Açlık	-	< 126 mg/dL	-
	OGTT 2. saat	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL

1. 1. 4. Diabetes Mellitusun Fizyopatolojisi ve Glukoz Homeostazi

Diabetes mellitusun oluşumunda bilinen birincil sebepler; insülin yokluğu, yetersizliği veya insülin reseptörlerinin insüline direncidir. Bu olayların etyolojik nedeni henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Diyabetin genetik ve çevresel etkiler sonucu geliştiği kabul görmektedir (14).

Normal bir insanda 8-12 saatlik bir açlık devresinden sonra kan glukozu 70-110 mg/dL arasında ölçülür. Açlık glukoz düzeyi uzun süren açlıklarda bile korunur veya çok az bir düşüş gösterir. Bu denge gıda alımları sonrası da korunmakta olup, normalde gıda alımından sonra kan plazma glukoz seviyesi en fazla 160-170 mg/dL'ye kadar yükselir. Kanın açlık ve tokluk devresi içinde glukoz seviyesindeki bu düzene glukoz homeostazi adı verilir (4, 14).

Kan glukoz düzeyleri, karaciğerde glukoz üretimi ve insüline bağımlı dokular (yağ ve kas) ile insüline bağımlı olmayan dokularda (beyin, böbrek, eritrosit) glukozun kullanımı arasındaki denge sayesinde sağlanır. Bu denge pankreas endokrin hormonları olan insülin ve glukagon tarafından düzenlenir. Kan şekerinin kaynaklarından biri besinlerle alınan karbonhidrat, diğeri ise karaciğerdir. Açlık halinde karaciğer tek kaynak olmaktadır. Sağlıklı insanlarda açlıkta karaciğerde

glükoneogenez ve glikojenoliz üzerinden gerçekleşen glukoz yapımının glukoz kullanımı ile aynı miktarda olması, plazma glukoz düzeylerinin kontrol altında tutulması ile sonuçlanır (14, 15).

Karbonhidratların, proteinlerin ve yağların üretimi depolanması ve gereken organlara sevkini sağlayan en önemli organ karaciğerdir. İnce bağırsaklardan portal ven yolu ile gelen ham materyal karbonhidratlar, proteinler ve yağlar karaciğerde değerlendirilerek ihtiyaca göre depolanma, birbirine dönüşme veya yakılmak üzere son organlara gönderilir. Glukoz, yağlar ve proteinlerin birbirine dönüştürme, depolama ve yıkılma olaylarının bağırsak, karaciğer ve son organlar arasında meydana gelmesiyle birçok hormonun rolü vardır. Bu olaylarda en önemli hormonlar; insülin, glukagon, büyüme hormonu, adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizon ve katekolaminlerdir. İnsülinin başlıca etkisi glukozun hücre içine girişini sağlamak ve karaciğerde glikojen yapımını arttırmasıdır. Bunun karşısında insülin karşıtı hormonlar olarak bilinen glukagon, ACTH, büyüme hormonu, kortizon ve katekolaminler kan şekerini yükseltici etki yaparlar. Kan glukozunun artışı insülin salınımını kamçılar, insülin artışı sonucu glikojenez hızlanır, glukozun dokulardaki kullanımı artar ve kan glukozu düşer. Kan şekerinin düşmesi durumunda ise insülin salgılanması baskılanır, glikojenez durur ve glikojenoliz artar ve dokularda glukoz kullanımı en aza iner, sonuçta kan glukozu yükselir (14).

İnsülin salgısı günde 40-50 ünite civarındadır. Kandaki açlık insülin düzeyi ortalama 10 $\mu\text{U}/\text{mL}$ 'dir. Bir standart yemeği takiben bu düzey en çok 100 $\mu\text{U}/\text{mL}$ 'dir. İnsülin sekresyon evreleri:

1. Erken faz: Erken insülin sekresyonu ilk 8-10 dakikada gerçekleşir. İnsülinin büyük kısmı bu sürede salınır. Bu dönemde depolanmış olan insülinin salındığı düşünülmektedir.
2. Geç faz: Erken fazı takiben uyarı devam ediyorsa ikinci salgı dönemi başlar. 2-3 saat içerisinde artarak devam eder. Bu devrede yeni sentezlenen insülinin de salındığı düşünülmektedir.
3. Üçüncü saatten sonra başlayan ve 24-36 saat süren bu fazda insülin spontan olarak azalmaya devam eder. Bu dönem, bazal insülin salınımı olan fazdır (15, 16).

1. 1. 5. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 diyabet olgularının çoğu 20 yaşından önce ortaya çıkmaktadır (9). Tip 1 diyabet, hastalığın özellikle β hücre yıkımıyla seyreden diyabet şeklidir. Bu diyabet formunda hayatta kalmak için insüline ihtiyaç vardır. Tip 1 diyabetik hastalar, hastalık açıkça tanınır karakter kazanmadan önce metabolik olarak normaldirler, fakat β hücre yıkımı, otoantikörlerin kesin olarak gösterilmesiyle erkenden yakalanabilir. Tip 1 diyabet genellikle, β hücre yıkımına sebep olan otoimmün belirteçlerden; glutamik asit dekarboksilaza karşı gelişen antikörler (anti GAD), anti adacık hücresi antikörleri ‘‘Islet Cell antibodies (ICA)’’ insülin otoantikörleri (IAA), tirozin fosfataz IA-2 ve IA-2b otoantikörlerinin varlığıyla karakterizedir. Bu antikörlerden bir veya daha fazlasına sahip olan hasta tip-1A, immün-aracılıklı tip 1 diyabet olarak sınıflandırılır (4, 5, 9).

Özellikle beyaz olmayan ırkta, tip 1 diyabet, otoimmün herhangi bir bozukluk olmaksızın ya da otoimmün antikörler görülme bile gelişebilir. Tip 1 diyabetin bu formunda, ketozisin önlenmesi ve kişinin yaşamını devam ettirebilmesi için insüline gereksinim duyulan ve hiperglisemiyle seyreden ilerleyici bir hastalık süreci vardır. Bu hastalar, tip 1 β veya idiyopatik diyabet olarak sınıflandırılırlar (4).

1. 1. 6. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 diabetes mellitus en sık karşılaşılan metabolik bozukluklardan biridir ve gelişmiş ülkelerin çoğu popülasyonunda %5-10 oranında görülür. Mikro ve makro-anjiyopatinin neden olduğu geç komplikasyonları, sağlık ve ekonomi açısından ciddi yükler getirir. Diyabet; körlük, böbrek yetmezliği ve alt ekstremitelerin amputasyonu gibi istenmeyen durumların oluşmasında major etkenlerden birisidir. Bundan da önemlisi tip 2 diyabeti olan hastalarda kardiyovasküler hastalık riski 3-5 kat artmıştır (17).

Tip 2 diyabet heterojen bir hastalık olup karaciğer, kas ve adipoz dokuda insülin duyarlılığının azalması ve beta hücre fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir (9). En yüksek prevalansa sahip bu grup, diyabet olgularının yaklaşık % 90 kadarını kapsamaktadır. Çok az semptomlu veya asemptomatik olan hastalar ketoasidoza eğilimli olmadıklarından insüline bağımlılıkları yoktur. İnsülin düzeyinin azalmış, normal veya artmış olabildiği tip 2 diyabetik hastaların çoğunda glukozu insülin

yanıtı bozulmakta veya periferde reseptör düzeyinde insülin direnci bulunmaktadır. Sıklıkla obezitenin eşlik ettiği bu olgularda kilo kaybı tek başına hiperglisemiye genellikle düzeltebilmektedir. Hipergliseminin kontrolü için çoğu tip 2 diyabet hastasında diyet düzenlenmesine, oral hipoglisemik ilaçlara veya insüline gereksinim duyulmaktadır (1). Çoğu olguda 40 yaşından sonra başlayan hastalık bazen genç yaşlarda da görülebilmektedir. Tip 2 diyabetin gençlerde görülen otozomal dominant kalıtmı farklı bir alt grubu olan ve beş farklı tipi bulunan MODY (Maturity onset diabetes of the young) tiplerinden MODY 2, glukokinaz gen mutasyonuna bağlı olarak görülen diyabettir. MODY; sıklıkla erken yaşta (genellikle 25 yaş öncesi) başlayan orta derecede hiperglisemi ile karakterizedir. İnsülin etkisinde, ya hiç defekt yoktur ya da minimal defektler vardır. Pankreastaki beta hücre fonksiyonunda primer bir bozukluk sonucu orta derecede azalmış insülin sekresyonunu mevcut olup otozomal dominant geçişlidir ve hastalarda ve diğer aile bireylerinde de diyabet öyküsü vardır. Otoantikörler negatiftir (1, 13, 17, 18).

1. 1. 6. 1. Tip 2 Diabetes Mellitus Patogenezi

Tip 2 diyabet patogenezinde insülin direnci, beta hücre fonksiyon bozukluğu ve hepatik glukoz üretimi artışı gibi üç ana metabolik bozukluk rol oynar. Primer defekt olarak insülin direnci ve/veya insülin eksikliği ön plandadır (17-19). İnsülinin periferik dokulardaki aktivitesinin azaldığı ve insülin direnci adı verilen ilk patolojide çoğunlukla altta yatan primer bir neden olduğu kabul edilmektedir. İnsülin direncinin kompanse edilmesi için pankreasın yeterli insülin salgılayamadığı ikinci patolojiye β hücre disfonksiyonu adı verilmektedir. Hastalığın erken döneminde göreceli, geç döneminde ise tam bir insülin yetmezliği görülmektedir (1). Tip 2 diyabetin patogenezindeki üçüncü ana metabolik bozukluk artmış hepatik glukoz üretimidir. Hepatik glukoz üretimindeki artış açlık kan şekerinin artmasına yol açar. Hatta açlık hiperglisemisinin tamamının karaciğer glukoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Artmış hepatik glukoz üretimi açlık glukoz düzeyi ile pozitif ilişkilidir. Karaciğerden glukoz yapımı glikojenoliz veya glikoneogenez yolu ile oluşmaktadır. Hepatik glikoneogenezde hiperglukagonemi, laktat, alanin ve gliserol gibi glikoneojenik prekürsörlerin artışı sözkonusudur (18, 19).

İnsülin endojen glukoz yapımını direkt ve indirekt mekanizmalarla azaltır. Direkt etkisinde; portal insülin, fosfodiesteraz aktivitesini arttırarak cAMP'nin

hidrolizini sağlar ve glikojenolizi inhibe eder. İnsülin yine direkt olarak glukoneogenezi, fosfoenolkarboksikinaz basamağında inhibe ederek glukoz yapımını baskılamaktadır. İnsülin karaciğerde glukoz üretimini indirekt olarak glukagonun etkisini süprese ederek ve lipolizisi inhibe ederek hepatik glukoz yapımını inhibe eder. İnsülinin bu direkt ve indirekt etkisindeki bozukluklar, tip 2 diyabette hepatik glukoz yapımının artmasında önemli rol oynar. Diğer taraftan tip 2 diyabette periferik insülin direnci de hepatik glukoz üretiminin artmasına katkıda bulunur. Yağ dokusundaki rezistans sonucu lipolizin insülinle süprese edilmemesine bağlı hepatik glukoz yapımı indirekt yolla artar (18). Açlık glukoz düzeyi 80 mg/dL'den 140 mg/dL'ye yükseldiğinde insülin düzeyi 2-2,5 kat artar. Açlık glukoz düzeyi 140 mg/dL'yi geçtiğinde ise beta hücresi daha fazla insülin salgılayamaz. Sonuçta açlık hiperglisemisi arttıkça insülin salgısı da kademeli olarak azalmaya başlar. İnsülin salgısındaki bu azalmaya karşılık hepatik glukoz üretimi artmaya başlar ve açlık glisemisinin yükselmesine katkıda bulunur. 250-300 mg/dL arasındaki açlık glisemi düzeyinde ise insülin salgısı ciddi olarak azalır (18, 19).

Diyet ve egzersiz gibi faktörler tip 2 diyabet patogenezinde önemli belirleyicilerdir. Tip 2 DM prevalansı ile fiziksel aktivite arasında ters ilişki bulunmaktadır. Günlük enerji tüketiminin 500 kcal artması, vücut ağırlığı ile ailesel DM öyküsünden bağımsız olarak tip 2 DM riskini % 6 azaltırken, egzersiz iskelet kası ve yağ dokusunda insülin duyarlılığını arttırmaktadır (1).

Tip 2 diyabet ile obezite prevalansı pozitif korelasyon göstermektedir. Tip 2 DM aile öyküsü (genetik yatkınlık), obezitenin süresi ve yağın vücutta dağılımı gibi faktörler önemlidir. Tip 2 DM hastalarının %60-80 kadarı obezdir. Karbonhidrat toleransı normal olan obezler de dahil olmak üzere hiperinsülinemi ve insülin direnci bulunan obezlerde diyabet gelişme sıklığı % 15 kadardır (1). Ancak obezite olmadan da tip 2 diabetes mellitus gelişebilir. Obez tip 2 diabetes mellitusta insülin direnci daha ön planda iken, obez olmayanlarda insülin sekresyon bozukluğu ön plana geçer (18, 20).

İnsülin direnci ile uyarılan artmış β hücre aktivitesi gereksinimi, β hücre fonksiyonunun progresif kaybına ve açlık hiperglisemisi gelişimine yol açmaktadır. Açlık hiperglisemisinde temel patoloji seçici glukoz yanıtı zayıflığı adı verilen glukozla uyarılan insülin salınımındaki kayıptır. Hiperglisemi nedeniyle β hücresinin glukozla

yanıtsız hale gelmesine glukotoksisite adı verilmektedir. Glukotoksisitede β hücresi disfonksiyonunun derecesi, glukoz konsantrasyonu ve hipergliseminin süresi ile ilişkilidir. Normal kan glukoz düzeyinin yeniden sağlanması bu kusuru hızla gidermektedir. Tip 2 diyabette görülen diğer insülin salgılanması bozuklukları insülinin normal pulsatil salınımının bozulması ve plazma proinsülin/insülin oranının artışıdır(1, 21)

1. 1. 6. 2. Tip 2 Diabetes Mellitus Genetiği

Tip 2 diyabetin gelişiminde genetik faktörlerin katkısı bilinmektedir. İdantik ikizlerde tip 2 diyabet için uyum oranı % 100 civarındadır. Anne ve babası diyabetik olan obezlerde tip 2 diyabetin görülme olasılığı, ailesinde diyabet öyküsü bulunmayan obezlere göre 10 kat fazladır (1, 19, 21).

1. 1. 6. 3. Tip 2 Diabetes Mellitus ve Diğer Faktörler

Pankreas β hücrelerinde depolanan ve yapısında 37 amino asit bulunan amilin [adacık amiloid polipeptidi (IAPP)], beslenmeye yanıt olarak insülin ile beraber salgılanmaktadır. Biyolojik etkileri tam olarak bilinmeyen amilin, tip 2 DM hastalarının % 90 kadarından fazlasında pankreas adacıklarının amiloid birikintilerinin en önemli bileşenidir. Amilin infüzyonun kan laktat ve glukoz konsantrasyonlarını arttırdığı, glukoz alımını azalttığı ve insülin direnci oluşturduğu bildirilmiştir. Tip 2 diyabette fazla miktardaki amilin insülin direncine ve glukoz intoleransına yol açmaktadır (1, 21).

1. 1. 6. 4. Tip 2 Diabetes Mellitusun Klinik Dönemleri

Tip 2 diyabette klinik dönemler:

1. bozulmuş açlık glukozu-impaired fasting glycemia (IFG),
2. bozulmuş glukoz toleransı-impaired glucose tolerance (IGT) ve
3. tip 2 diyabet olarak özetlenebilir.

IFG ve IGT olan kişiler yüksek diabetes mellitus riski taşırlar, ancak tüm IGT'li kişilerde DM gelişmez ve bazıları normal glukoz toleransına dönüşür. Diğerleri ise yıllarca IGT ile yaşamaya devam ederler. DM gelişmedikçe bu kişilerde DM'a spesifik mikrovasküler komplikasyonlar görülmez. Fakat bir bölümünde, normalden daha fazla makrovasküler komplikasyon görülebilir (15, 22).

Bozulmuş Açlık Glukozu: Açlık plazma glukoz düzeyi 100-125 mg/dL (ADA 2004 kriterine göre) arasında olup, OGTT ile 2. saat plazma glukoz düzeyi 140 mg/dL'nin

altında bulunan bu hastalarda, açlık glukoz homeostazı bozukluğu söz konusudur. Ancak bu durum diyabet tanısı için yeterli değildir. Bu grup hastalar (IFG) genellikle IGT şekline dönüşür (10).

Bozulmuş Glukoz Toleransı: Bozulmuş glukoz toleransını tanımlayabilmek için OGTT yapmak gereklidir. OGTT’de 2. saat plazma glukoz düzeyi 140-199 mg/dL olarak tespit edilen vakalarda glukoz toleransı bozukluğu söz konusudur ve IGT olarak adlandırılır. Bu grup hastalarda klinik diyabet henüz ortaya çıkmamıştır ve bu kişiler günlük yaşamlarında öglisemik olup, glikolize hemoglobin düzeyleri (%HbA1c) normal veya normale yakındır (4,10).

Evrerler Tipler	Normoglisemi	Hiperglisemi		
	Normal glukoz regülasyonu	Bozulmuş Glukoz Toleransı veya Bozulmuş Açlık Glukozu (Pre-Diyabet)	İnsüline ihtiyaç yok	Diabetes Mellitus Kontrol için insülin gereği Hayatın idamesi için insülin gereği
Tip 1*	←	→	→	→
Tip 2	←	→	→	→
Diğer Spesifik Tipler **	←	→	→	→
Gestasyonel Diyabet **	←	→	→	→

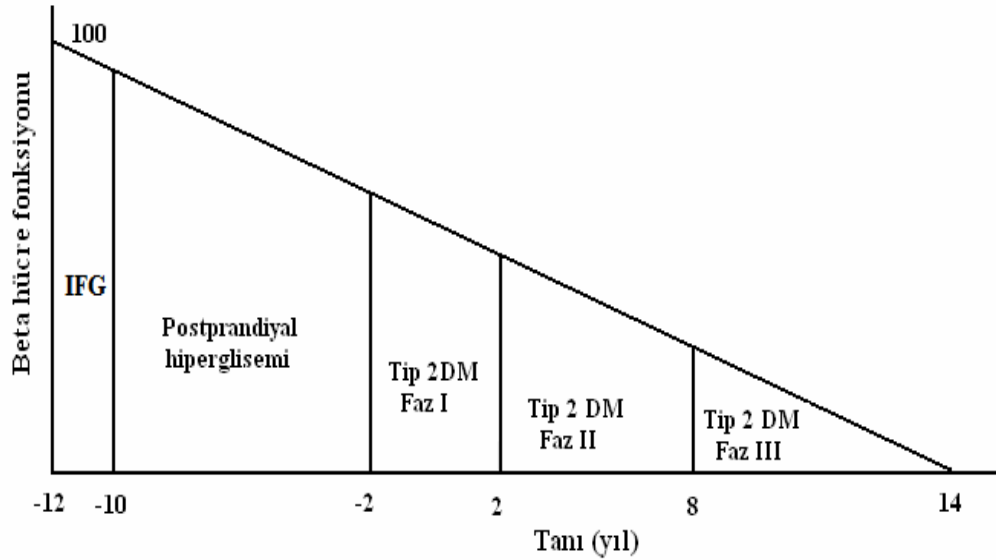
Şekil 1. Gliseminin etyolojik tipleri ve evreleri. *Tip 1 diyabetik hastalar, görülen ketoasidozdan sonra bile sürekli tedavi olmaksızın normoglisemiye dönebilirler (kısmi remisyon veya balayı), **çok nadir görülen bu kategoride (fare ilacı toksitesi veya gebe olan tip 1 diyabet gibi) yaşamın devamı için insüline gerek duyulabilir (10, 20).

Açlık glukozu yüksek olan IGT’de, karaciğerde glukoz üretimi normaldir. Ancak bu kişilerde açlık plazma insülini tipik olarak yüksektir (21).

IFG ve IGT’nin görülme sıklığı yaşa bağlı olarak artış göstermektedir. IGT ve IFG olan hastaları tanımlamak önemlidir, çünkü bu grup prediyabeti temsil eder ve gelecekte tip 2 diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar için risk

faktörüdürler. Şu andaki ortak fikir, her yıl IFG ve IGT'li kişilerin %2-5' inin açık diabetes mellitusa ilerlediğidir. Bu oran 10 yıl içinde %30 civarına varmaktadır. IGT normale dönse bile bu kişilerde normalden 3 kat daha fazla diyabet gelişme riski vardır (22).

β hücre fonksiyon bozukluğu ve insülin direncinin ilerlemesi ile tip 2 diyabet ortaya çıkar. Aşık tip 2 diyabetiklerde ise açlık hiperglisemisi ve postprandiyal hiperglisemideki artış karakteristiktir. Bu duruma, hepatik glukoz yapımının baskılanamaması ve periferik glukoz kullanımının azalması neden olmaktadır. Diyabet tanısı konulduktan sonraki dönemlerde insülin direnci artışı ve β hücre fonksiyonunda azalma progresif olarak devam etmektedir. Faz I adını alan bu dönemde, yaşam kalitesini artırıcı yöntemler ve bazı oral ilaçlar uygulanarak glisemik kontrol elde edilmeye çalışılmakta, daha sonraki faz II döneminde glisemik kontrol sağlanması çeşitli oral ilaç kombinasyonları ile mümkün olabilmektedir. Son dönemde (faz III) ise, insülin replasman tedavileri uygulanması gerekmektedir. Tip 2 diyabetiklerde sekonder direnç adını alan bu döneme geçişin %2- 5 hasta/yıl olduğu bildirilmektedir. Şekil 2'de tip 2 diyabetin klinik dönemleri görülmektedir (15).



Şekil 2. Tip 2 Diabetes Mellitusun Klinik Dönemleri ve β -Hücre Fonksiyonu (15).

1. 1. 7. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları

Diabetes mellitusun seyri sırasında görülebilen akut metabolik komplikasyonlar 4 grupta toplanmaktadır (23,24). Bunlar;

1. Diyabetik ketoasidoz (DKA)
2. Hiperosmolar hiperglisemik sendrom (HHS)
3. Laktik asidoz
4. Hipoglisemi

Diabetes mellitusun kronik komplikasyonları ise makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olmak üzere 2 grup altında incelenir (23, 24).

a.Makrovasküler komplikasyonlar: Diyabetik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalıklardır.

b.Mikrovasküler komplikasyonlar: Diyabetik nöropati, diyabetik nefropati ve diyabetik retinopatidir.

1. 1. 8. Tip 2 Diabetes Mellitusun Önlenmesi Ve Tedavisi

Tip 2 diyabetli hastaların çoğu iyi kontrol edilmezler. Pek çok klinik çalışma iyi glisemik kontrolün tip 2 diyabetli hastalarda kronik komplikasyonları önlediğini göstermiştir. Tip 2 diyabet tedavisinde köşe taşları; diyet, egzersiz ve yaşam stilinin modifikasyonudur. Hastaların % 80'inde insülin direncine obezite eşlik eder. Android tarzdaki abdominal yağlanma tip 2 DM gelişmesindeki bağımsız risk faktörüdür (25).

1. 1. 8. 1. Diyet ve Kilo Kaybı

Tip 1 ve tip 2 diyabetin diyetinin planlamasında uygun beslenmenin sağlanması, total kalorinin belirlenmesi, gün içi kalori dağılımının sağlanması ve kaloriye katkıda bulunan diğer gıdaların belirlenmiş olması gerekir (26). Kalori kısıtlaması kilo kaybını sağlar ve insülin direncini azaltır. Kalori kısıtlanması aynı zamanda kilo kaybından bağımsız, glisemik kontrol sağlar. Ek olarak hepatik glukoz yapımını azaltarak insülinin etkilerinde düzelmeye ortaya çıkar ve insülin sekresyon bozukluğu düzelir (25). Enerji alımının azaltılmasının ve fiziksel aktiviteyi artırılmasının ardından IGT olan kişilerde metabolik parametrelerin düzelmesine yol açmakta ve bu da tip 2 diyabet insidansının azaltılma ihtimalini artırmaktadır (27).

Diyet regülasyonu tip 2 diyabet kontrolünde ilk tedavi seçeneğidir. Açlık plazma glukozu (APG) diyet tedavisini takiben 3-14 günde düşer. Kiloda olan %5' lik bir azalma glisemik kontrolü anlamlı bir şekilde düzeltir. Ancak hastaların yalnız % 15 i diyet tedavisiyle normal açlık plazma glukoz düzeylerine ulaşabilirler. Kalori alımının kısıtlanması dislipidemiye de olumlu etkiler (25, 28).

1. 1. 8. 2. Egzersiz

Tip 2 DM'da, diyetle birlikte egzersiz tedavinin ilk basamağıdır. Tip 2 diyabetik hastalarda egzersizin glisemik kontrolü ve insülin hassasiyetini düzelttiği, açlık ve tokluk hiperglisemisini azalttığı, oral hipoglisemik ajan ve insülin ihtiyacını daha aza indirdiği gösterilmiştir. Bu hastalarda yapılan egzersiz çalışmalarının çoğunda bu etkiler görülmüş ve son egzersiz seansından 48 saat sonrasına kadar devam etmiştir. Obez diyabetik olmayan kişiler dinamik egzersizler ile kısa sürede düzelmiş insülin hassasiyeti ve glukoz toleransı gösterirler (29).

Düzenli fiziksel aktivite, GLUT 4'ün kas hücresi yüzeyine çıkışını artırarak glukozun hücre içine girişini kolaylaştırmaktadır. Bu etkisi ile glukoz metabolizması üzerine olumlu etkilerde bulunmaktadır. Kilo alımının önlenmesi için haftada 3-4 kez, düzenli olarak 45-60 dakika egzersiz yapılması önerilmektedir. Sedanter yaşamı olan kişilerin 6 ay boyunca düzenli olarak egzersiz yapmaları halinde kilo kaybı olmasa bile insülin duyarlılığında artış olduğu rapor edilmiştir (30).

Egzersiz kalori kısıtlanmasıyla birlikte kilo kaybını kolaylaştırır. Özellikle kardiyovasküler risk faktörü olan abdominal yağlanma üzerine etkilidir. Haftada 2 defa 2 ay süreyle egzersiz yapan tip 2 diyabetlilerde abdominal ve viseral vücut yağları azalır. Özellikle yaşlı hastalarda gençlere nazaran insülin sensitivitesinde artma saptanır. Düşük yağlı diyet ve egzersiz lipid profillerine önemli boyutlarda etkilidir. LDL kolesterol (LDL-K) aerobik egzersizde azalırken, HDL kolesterol (HDL-K) artar. Tip 2 diyabetliler ayrıca yaşam tarzlarını düzeltmeli, sigara içmemeli ve aşırı alkol tüketmemelidirler. Diyet ve egzersizin glisemik kontrolü sağlayamadığı durumlarda oral hipoglisemik ilaçların kullanımına geçilmelidir (25, 28).

1. 1. 8. 3. İlaç Tedavisi

Oral Hipoglisemik Ajanlar: Son yıllarda tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan yeni ilaçlar geliştirilmiştir. Bunlar tip 2 diyabette var olan insülin direncine, insülin salınım defektine ve artmış olan hepatik glukoz yapımına etkili olmaktadır. Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan oral antidiyabetik ajanlar; sülfonilüreler, biguanidler, α glukozidaz inhibitörleri, thiazolidinedionlar ve glinidlerdir (25, 26, 29).

Son yıllarda kromun glukoz intoleransında, tip 2 diyabette ve gestasyonel diyabette önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Normal insan diyetindeki krom eksikliği, kan glukozu, insülin, kolesterol, trigliserid seviyesinin yükselmesine ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-K) seviyesinin düşmesine sebep olmaktadır. Kromun etki mekanizması hala araştırılmakla birlikte reseptör uyarılmasında veya insülin sekresyonunun arttırılmasında ya da başka bir sebeple glukozun regulasyon mekanizmasında rol oynayan önemli bir eser element olup diyabetik hastaların diyetlerine eklenebilir. Böylece hastanın ilaç dozunun ayarlanmasında etki sağlayacağı ve daha düşük dozlarda ilaçla tedavi edilebileceği belirtilmektedir (31).

İnsülin tedavisi: Tip 2 diyabetin patogeneğinde hem insülin sekresyonunda hem de insülin sensitivitesinde (insülin direnci) ikili bir anormallik vardır. Bunlardan hangisinin primer olduğu tam olarak açıklanmamıştır. Bununla beraber insülin rezistansı ve insülin yetersizliğinin her birinin bir diğerini hızlandırdığı ve ortaya çıkardığı bilinmektedir. İnsülinle yapılacak sıkı bir kan glukoz kontrolü bu anormallikleri düzeltebilir. Takriben % 80'i obez olan ve belirgin rezidüel insülin sekresyonu bulunan tip 2 DM'li hastalara ihtiyacı karşılamak için uzun veya orta etkili bazal insülin verilmesiyle APG'nin düşürülmesi insülin rezistans ve bazal glukoz toksisitesini ortada kaldırabilir. Böylece insülin sekresyonu düzeltilebilir ve postprandiyal glukoz yükselmeleri de ortadan kalkabilir. Bununla beraber bir çok tip 2 DM'li hastada olduğu gibi öğünlerden önce regüler insülin eklenmesi postprandiyal glukoz konsantrasyonlarını normale getirmek için gerekebilir (26, 32).

Tip 2 DM tedavisinde oral hipoglisemik ajan veya insülin tedavisinin birbirine üstünlüğü tartışmalıdır. Her iki tedavi şeklinde de hipoglisemi riski benzer gibi görünse de insülin kullananlarda daha fazla kilo alma ve HDL kolesterolde daha fazla artma görülür. Sonuç olarak hangi ilaç kullanılırsa kullanılsın tip 2 diyabet tedavisinde önemli olan iyi glisemik kontrolün sağlanması ve iyi glisemik kontrolün özellikle mikrovasküler komplikasyonlarda belirgin bir azalma yaptığının bilinmesidir (26, 33).

1. 2. Diabetes Mellitus İnsülin Direnci ve Beta hücre fonksiyonu

1. 2. 1. İnsülinin Moleküler Yapısı ve Sentezi

İnsülin yaklaşık olarak 5700 dalton büyüklüğünde polipeptid yapılı bir hormondur. İnsülin geni 11. kromozomun kısa kolunda yerleşmiştir. İnsülin iki peptit zincirden meydana gelir. A zinciri 21 aminoasitten, B zinciri 30 aminoasitten oluşur ve bu ikinci zincir iki disülfid bağı ile birbirine bağlıdır. İnsülin sentez basamağında ilk ürün preproinsülinidir. Preproinsülin endoplazmik retikulumda sinyal peptitleri ile hızla proinsüline yıkılır. Proinsülin golgi cisimciğine taşınır ve bu molekülün insülin ve C-peptide dönüşümü burada başlar ve sekretuar granüller içerisinde tamamlanır. Proinsülin parçalandığı zaman 51 aminoasitli insülin molekülüne ve 31 aminoasitli C-peptid'e dönüşür (34, 35). Küçük bir miktar proinsülin (%3-5) parçalanmadan C-peptit ve insülin ile beraber dolaşıma sızar. Proinsülin karaciğer tarafından uzaklaştırılmadığı için yarı ömrü insülinde 3-4 kat daha fazladır. Bu proinsülinin dolaşımda artmasına neden olur ve dolaşımdaki immünoaktif insülinin %12-20'si proinsüline aittir. Proinsülin insülinin biyolojik aktivitesinin %7-8'ine sahiptir. Proinsülinin yıkılışının ana bölgesi böbreklerdir. β hücrelerinden insülinle aynı molar miktarlarda salınan ve biyolojik aktivitesi olmayan C-peptit, böbreklerden degradasyona uğrar ve bu yolla atılır. Yarılma ömrü insülinin 3-4 katıdır (34). İnsülinin dolaşımdaki yarı ömrü 3-5 dakikadır. Asıl olarak karaciğerde, böbreklerde ve plasentada insülinazlar tarafından katabolize edilir (33, 34).

1. 2. 2. İnsülin Salınımı ve Fizyolojisi

Günlük insülin salgısı 40-50 ünite civarındadır. Kandaki açlık insülin düzeyi ortalama 10 μ U/mL'dir. Yemekten 8-10 dakika sonra dolaşımdaki insülin yükselmeye başlar ve 30-45 dakikada en yüksek düzeyine ulaşır. Plazma glukoz düzeyi bu insülin tepesini takiben hızla düşer ve 90-120. dakikalarda bazal seviyelerine döner. Açlık insülin salgısına “ bazal insülin salgısı”, bir egzojen uyarıyı takiben uyarılan salgıya “uyarılmış insülin” deyimleri kullanılmaktadır (35). İnsülin salınımını uyarıcı en önemli faktör glukozdur. Plazma glukozu 80-100 mg/dL altında ise insülin salınımı uyarılmaz. Birçok faktörün insülin salınımını arttırmasının glukoz bağımlı olduğu bilinmektedir. Glukozdan başka mannoz, lösin, sülfonilüreler ve vagus stimülasyonu insülin salınımını uyarıcı en önemli faktörlerdir. Glukozun

uyardığı insülin salgısı iki fazlıdır: Glukoz yoğunluğu ani bir yükselme gösterirse, kısa süreli bir insülin salınımına neden olur “Erken faz”. Şayet glukoz yoğunluğu aynı düzeyde tutulursa insülin salınımı evvela düşer, sonra sabit bir düzeyde devam ederki buna geç faz denir. Glukoz pankreasın β hücrelerine glukoz taşıyıcı protein-2 (GLUT-2) tarafından pasif difüzyon yolu ile girer. Glukoz metabolizmasında hız sınırlayıcı basamak düşük afiniteli glukokinazdır. β hücresi içerisinde glukozun katabolizması intrasellüler adenzin trifosfat (ATP)/adenzin difosfat (ADP) oranında artışa neden olur. Bu artış β hücre yüzeyindeki ATP-duyarlı potasyum kanallarını kapatır, hücre depolarize olur ve voltaj-bağımlı kalsiyum kanalları aktive olur. Böylece glukoz uyarısı ile hücre içine kalsiyum girişi artmakta, kalsiyum dışarı çıkışı azalmakta ve glukozun uyardığı cAMP, mitokondriyal kompartmanlardan kalsiyumu mobilize etmektedir (35).

İnsülin kendi reseptörlerine bağlanarak birçok biyolojik etki göstermektedir. İnsüline hücre sel cevabın olmaması veya insülin sinyal yollarında bozukluk birçok patolojik koşulun oluşmasına neden olmaktadır. İnsülin reseptör geninde oluşan mutasyonlar sonucu insülin reseptör sentezi, degradasyonu ve fonksiyonu bozulduğunda ciddi insülin direnci ile seyreden çeşitli sendromlar ortaya çıkmaktadır. Çeşitli çalışmalarda tip 2 diabetes mellituslu hastalarda hiperinsülinemiye cevap olarak insülin reseptör sayısında azalmalar tespit edilmiştir (35). Üç dokuda reseptör yoğunluğu bilhassa yüksektir; bunlar yağ dokusu, karaciğer ve kas dokusudur. İnsülinin bu dokulardaki reseptörlere bağlanması ile bu dokuların biyolojik cevapları uyarılır. İnsülinin en önemli etkisi vücudumuza giren besin maddelerinin depolanmasını sağlamaktır. İnsülinin etkisi üç önemli dokuda yoğunlaşır, insülin karaciğerde glikojen, protein ve trigliserid sentezini uyardığı halde glukoneogenez, glikojenoliz ve ketogenezi engeller. İnsülin kas dokusunda da glikojen sentezini arttırır; ancak kas dokusunda glukoz-6 fosfataz enzimi bulunmadığı için glisemiye bu yolla yükseltmez. Ayrıca, insülin kas dokusuna amino asit taşınmasını sağlayarak protein sentezini arttırmakta, yağ dokusuna glukoz taşınmasını arttırarak lipoprotein lipaz yapımını uyarmaktadır; bu yolla lipolizi engelleyerek trigliserid depolanmasını sağlamaktadır (34, 35).

1. 2. 3. İnsülin Direnci ve Beta Hücre Fonksiyonu

İnsülin direnci, tip 2 diyabet patogeneğinde anahtar bir parametredir. İnsülin direnci eksojen verilen veya endojen sekrete edilen insüline biyolojik cevabın bozulması olarak tanımlanmaktadır. İnsülin direnci, iskelet kasında ve yağ dokusunda insülinle uyarılmış glukoz transportunda ve metabolizmasında bozulma, karaciğerde glukoz yapımının baskılanmasında yetersizlik ile sonuçlanır (36).

Tip 2 diyabet gelişiminden yıllarca önce açlık glukoz düzeyinin normal olduğu safhalarda saptanan en erken metabolik bozukluk insülin direncidir. Öglisemi oluşturulan hiperinsülinemi, kompensasyonunun insülin direncini aşmadığı zamana kadar devam edebilir. Beta hücreleri insülin direncini telafi etmede yetersiz kaldıklarında, dekompanse hiperglisemi evresi ve klinik tip 2 diyabet ortaya çıkar. Tip 2 diyabet gelişiminde insülin düzeyi, obezite ya da bel çevresinden bağımsız olarak daha önemlidir (7, 19).

İnsülin sensitivitesini etkileyen birçok faktörden biri de obezitedir. Yapılan çalışmalarda özellikle abdominal bölgedeki yağ dokusu artışının insülin direnci riskini artırdığı gösterilmiştir. Bir obezite hormonu olarak ortaya konulan leptinin plazma düzeylerinin obeziteden bağımsız olarak insülin rezistansı ile korele olduğu, invitro olarak hepatositlerde insülinin etkisini inhibe ettiği ve böylece glukoneogenezi artırdığı saptanmıştır. Fizik aktivite insülin duyarlılığını artırırken, sedanter hayat da insülin duyarlılığını azaltmaktadır. Adolesan ve yaşlılık dönemlerinde insülin direncinde artış olmaktadır. Adolesan dönemdeki insülin direncindeki artış gıda alımına bağlanmıştır. Yaşlılıkla gelen insülin rezistansındaki artış ise inaktivite ve obezitenin yanısıra diğer faktörlere de bağlı olabilir (19, 21).

İnsülin direnci kavramı bulunduğu yere göre isimlendirildiğinde; prereseptör, reseptör ve postreseptör şeklinde sınıflandırılmaktadır. Prereseptör rezistans nedenleri, pankreasın beta hücrelerinden defektif insülin salınımı, glukozun ve insülinin hedef doku ve organlarında kan akımının yeterli veya uygun olmaması, insülinin hedef dokudaki endotelden taşınmasının bozuk olması şeklinde sıralanabilir. Reseptör düzeyinde, insülin reseptör sayısında azalma, otofosforilasyonda ve tirozin kinaz aktivitesinde bozukluk, 19. kromozom üzerinde bulunan insülin geninde değişik tipte mutasyonlar ve insülin reseptör antikorlarının mevcudiyetinden bahsedilebilir.

Postreseptör bozukluklar ise glukozun hücre içine taşınmasını sağlayan glukoz taşıyıcılarından en önemlisi olan GLUT 4'ün insülin ile aktivasyonunda bozukluktan, glukozun hücre içi oksidatif ve oksidatif olmayan metabolizmalarında rol oynayan enzim aktivitelerindeki bozukluktan kaynaklanmaktadır. Obezitede adipoz dokudan büyük miktarlarda salınan adiposit kaynaklı TNF- α 'nın aşırı üretiminin, insülin reseptörünün otofosforilasyonunu azaltarak tirozin kinaz aktivitesini bozması da yine postreseptör düzeyde insülin rezistansı ve tip 2 DM oluşumuna yardımcı bulunduğu iddia edilen bir faktördür. Ayrıca glukokortikoid, glukagon, katekolaminler, büyüme hormonu fazlalığı gibi bazı sekonder faktörler de insülin duyarlılığının azalmasına yol açar (19, 21).

İnsülin duyarlılığı ile beta hücre işlevi birbiriyle yakından ilişkilidir. Tip 2 diyabette beta hücre disfonksiyonu nedenleri insan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda araştırılmıştır. Ancak bu çalışmalardan hiç biri beta hücre disfonksiyonunu patofizyolojik olarak tanımlayacak faktör saptaması yapamamıştır. Beta hücre disfonksiyonu için düşünülen nedenler şunlardır (19).

1. Azalmış beta hücre kitlesi
2. Beta hücrelerinde rejenerasyonun azalması buna karşın apoptozun artması
3. Uzun dönemde beta hücrelerinin insülin direncine bağlı aşırı yorulması (beta hücre dekompanzasyonu), bozulmuş glukoz toleransından diyabete dönüşümle karakterizedir (37).
4. Beta hücre desensitizasyonuna neden olan glukoz ve lipid toksisitesi
5. Beta hücrelerinde amiloid birikmesi gibi nadir nedenler.

UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) çalışmasında tip 2 diyabetli hastalara tanı konulduğunda beta hücre fonksiyonlarının %50 oranında azaldığı saptanmıştır (38). Yükselen kan şekerini kontrol edebilmek üzere henüz sağlam olan beta hücrelerinden normalden daha fazla insülin salgılanır. Böylece günlük metabolik faaliyetler optimal düzeyde sürdürülmeye, normoglisemi sağlanmaya çalışılır. Ancak bu dönemde, insülin düzeylerinde normale göre 1.5-2 kat artış vardır (19). İnsülin direnci ve hiperinsülinemiden bir sonraki aşamada pankreas, periferde var olan insülin direncini yenemez olur. Beta hücresinde fonksiyon kaybı başladığında insülin salgısı da giderek azalır. Sonrasında en tipik özelliği postprandiyal hiperglisemi olan bozulmuş glukoz toleransı gelişir. İnsülin

sekresyonunda artan azalma ve hepatic glukoz üretiminde artış, açlık hiperglisemisi ile birlikte aşikar diyabete yol açar, en sonunda beta hücre yetersizliği ortaya çıkar. Prospektif çalışmalar, insülin direnci olan bireylerde, sonunda glukoz intoleransı veya tip 2 DM geliştiğini göstermektedir (15, 19).

1. 2. 4. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri

Çalışmalarda insülin direncini değerlendirmek için en çok kullanılan testler şunlardır (39).

1. Açlık glisemi düzeyleri
2. Açlık insülin düzeyi
3. Açlık glisemi/insülinemi oranları
4. Açlık insülin /glisemi oranı
5. Açlık insülin /C-peptit oranı
6. İnsülin Direnci Testi (Homeostasis Model Assessment, HOMA-IR)
7. Oral Glukoz tolerans Testi
8. Devamlı Glukoz İnfüzyon Modeli (Continous Infusion of Glucose with Model Assessment, CIGMA)
9. Minimal Model (sık aralıklı intravenöz glukoz tolerans testi)
10. Hiperinsülinemik- Öglisemik Klemp Testi (HECT)
11. İnsulin tolerans testi

Küçük çaplı çalışmalarda hiperinsülinemik öglisemik klemp testi insülin direncini ölçmek için standart metoddur. Ancak popülasyon çalışmalarında pratik olmaması, maliyetinin yüksek olması nedeniyle uygulanması zordur.

Homeostasis Model Assessment (HOMA): HOMA yöntemi, insülin direncinin kantitatif ölçümüne izin veren matematiksel bir işlem yardımı ile yapılmaktadır. Diğer testlerin aksine bazal insülin direncini vermektedir. İlk defa Matthews ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. HOMA formülü ile insülin direnci (HOMA-IR) ve beta hücre fonksiyonu (HOMA-β) hesaplanabilmektedir. HOMA formülü hesaplanması aşağıdaki gibi yapılmaktadır (40).

$HOMA-IR = \frac{[açlık\ serum\ insülini\ (\mu U/ml) \times açlık\ serum\ glukozu\ (mmol/l)]}{22.5}$

$HOMA-\beta = \frac{[20 \times açlık\ serum\ insülini\ (\mu U/ml)]}{[açlık\ serum\ glukozu\ (mmol/l) - 3.5]}$

HOMA-IR testiyle bulunan değerler sağlıklı insanlarda 2.0-2.5'dir (41).

1. 3. Leptin

1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilen leptin, sitokinlere benzeyen ve 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur. Molekül ağırlığı 16 kDA'dur ve vücutta birçok alanda fonksiyon gördüğü tespit edilmiştir. İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geni'nde kodlanmıştır. İlk defa ob/ob mutant farelerde bir mutajenik gen ürünü olarak belirlenmiştir (42, 43, 44).

Dolaşımdaki leptin konsantrasyonu VKİ ve vücut total yağ oranı ile sıkı ilişkilidir. Kan dolaşımındaki leptinin ana üretim ve salgılanma kaynağı beyaz yağ dokusu olmakla beraber bir miktar gastrik mukoza, kemik iliği, iskelet kası, hipofiz, hipotalamus ve plasenta tarafından da salgılandığı gösterilmiştir (42, 43, 45).

Leptin kanda serbest ve proteine bağlı olmak üzere iki formda bulunur. Leptin'in aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda obez bireylerde serumdaki leptin'in büyük kısmının serbest formda olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle obez kişilerde serbest leptin formunun artışının tespit edilmesi, obezite gelişiminde asıl sorunun leptin eksikliği değil, leptin rezistansı olduğu hipotezini destekleyen kanıtlardan biri olarak görülmektedir (43, 44).

1. 3. 1. Leptinin Salınımı

Leptin diurnal ve pulsatil olarak salınır. Serum leptininin en yüksek düzeyi sabah erken saatlerde (04:00) olurken, en düşük düzeyi ise öğleden sonradır (43, 44). Obezlerde leptinin diurnal sıklığı bozulmamıştır; sadece leptinin pulsatilite sıklığı normal kişilerden fazladır. İnsanda leptinin vücut yağ hücresinin bir sinyali olmasından başka açlık sinyali olarak da görev yaptığı bilinmektedir (46). Serum düzeyleri kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Bu durum kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve ciltaltı/visseral yağ oranının daha fazla olması ile açıklanmaktadır (43).

1. 3. 2. Leptin Sekresyonunun Regülasyonu

Leptin düzeyinin ana belirleyicisi vücut yağ kitlesi ve vücut kitle indeksi (VKİ) olsa da, bir çok faktör leptinin regülasyonunda rol almaktadır. İnsülin, glukokortikoidler ve prolaktin leptin sentezini stimüle ederken, tiroid hormonları, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre soğuğa maruz kalma ve katekolaminler leptin üzerinde inhibitör etki gösterirler (42, 43).

1. 3. 3. Leptinin Fonksiyonları

Leptinin vücuttaki başlıca rolü, beyin (özellikle hipotalamus) üzerine negatif “feedback” etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir. Leptinin insan ve memelilerdeki başlıca Fonksiyonları şunlardır: 1) Beslenme davranışının düzenlenmesi, 2) Metabolizma hızının ayarlanması, 3) Sempatik sinir sisteminin aktive edilmesi, 4) Anjiyogenezin uyarılması, 5) Termoregülasyon, 6) Büyüme ve gelişmeye etki (43, 44, 47, 48).

1. 3. 4. Leptin Reseptörleri (OB-R)

Leptin, sitokin ailesine olan aşırı benzerliği nedeniyle klas 1 sitokin reseptör ailesinden sayılmaktadır. Leptin IL-6 ve IL-11 ile yüksek oranda benzerlik gösterirken, leptin reseptörleri de IL-6 reseptörleri ile homoloji göstermektedir. Leptin reseptörleri OB-Rb (uzun reseptörler) ve OB-Ra (kısa reseptörler) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Leptin reseptörleri başta hipotalamusun olmak üzere serebellum, beyin korteksi, hipokampus, talamus, koroid pleksus, leptomeninkste bulunur ki, bu alanların beslenme alışkanlığı üzerine önemli görevleri vardır (42, 43).

1. 3. 5. Leptinin Etki Mekanizması

Leptin hormonunun yağ dokusundan sekresyonunu dolaşımdaki hormon düzeyi belirler. Bu hormon primer olarak hipotalamik reseptörleri üzerinden gıda alımını azaltır ve metabolik hızı artırır. Leptin büyük oranda beyaz yağ dokusundan salgılanan, besin alımını azaltan ve enerji harcanmasını arttıran bir hormondur (44, 49).

Leptin vücut yağ kitlesi ile orantılı olarak dolaşımda bulunur (43). Serebrospinal sıvıdaki leptin konsantrasyonu plazma leptin konsantrasyonuna göre vücut kitle indeksi (VKİ) ile uyumludur. Obezlerde zayıf bireylere oranla serebrospinal sıvıdaki leptin düzeyi kilo ile orantılı olarak %30 daha fazladır. Ancak obezlerde serebrospinal sıvıdaki leptin düzeyinin dolaşımdaki leptin düzeyi ile orantılı olarak yüksek olmaması, obezlerde leptinin kan beyin bariyerini geçmesini sağlayan taşıyıcı sistemde bir bozukluğun olabileceğini düşündürmektedir. Diğer bir olasılık da merkezi sinir sisteminde leptin reseptörlerine karşı direnç gelişmesidir. Serum leptin seviyesi yağ kitlesinin artmasıyla artar. Leptin üretimi subkutan yağ deposunda, visseral yağ dokusundan daha fazladır (44).

Leptin'in ana etki mekanizması birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid-Y'nin arkuat nükleus'dan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektir (43, 44).

1. 3. 6. Leptin ve Termogenez

Leptinin enerji harcanmasında yaptığı en önemli etki bazal metabolizmayı hızlandırıcı etkide (termogenez) artış sağlamasıdır. Leptin tiroid hormonları ve norepinefrin seviyesini arttırarak ve sempatik sinir sisteminin aktive ederek termogenezi arttırır ve böylece obezite gelişiminin önlenmesi için iştahın azaltılması yanında çok önemli bir adım daha atılarak enerji harcanması da arttırılmış olur (43).

1. 3. 7. Leptin ve Obezite

Leptin eksikliğinin obezite ile sonuçlandığı günümüzde artık oldukça iyi bilinen ve kabul edilmiş bir gerçektir. Obez olan Ob/ob farelerdeki leptin genindeki bir mutasyon obezite, artmış gıda alımı ve diyabet gelişmesi ile sonuçlanmaktadır ve aynı farelerde adipositlerden leptin sentez ve sekresyonunun bozuk ve yetersiz olduğu da saptanmıştır. Benzer şekilde leptine direnç gösteren db/db fareler de obezdiler ve tıpkı ob/ob fareleri gibi bunlarda da leptin yeterli fonksiyon gösterememektedir. Obez insanlarda leptin geninde henüz farelerdeki gibi bir mutasyon saptanamasa da, serum leptin konsantrasyonları obezite göstergeleri olan vücut kitle indeksi (VKİ) ve vücut yağ kitlesi oranı ile pozitif bir korelasyon göstermektedir. Obez olan ob/ob farelere rekombinant leptin verilmesi ile gıda alımı, vücut kilosu, insülin ve glukoz konsantrasyonlarının azalması, oysa db/db farelere (leptin dirençli) leptin verilmesi ile herhangi bir etkinin görülmemesi obezitede asıl sorunun leptin eksikliğinden çok leptin direnci olduğunu düşündürmektedir. Obez insanların büyük çoğunluğunda serum leptin konsantrasyonları yüksektir ve kilo verimi ile tekrar azalır. Ayrıca obez insanlardaki plazma leptin konsantrasyonları her ne kadar obez olmayanlara göre 5 kat kadar yüksek olsa da, serebral sıvıdaki leptin konsantrasyonlarının sadece çok az yüksek olması, leptin rezistansını kolaylaştıran hız sınırlayıcı faktörün santral sinir sistemine leptin transportundaki defekt olduğunu göstermektedir. Leptin antiobezite etkisini başlıca enerji alımını azaltarak ve enerji harcanımını artırarak (sempatik sinir sistemi aktivasyonu, termogenezis, artmış oksijen tüketimi) göstermektedir (43).

1. 3. 8. Leptinin İnsülin ve Diabetes Mellitus ile İlişkisi

Leptinin ilişkili olduğu hormonlar arasında en çok araştırılmış olan insülinidir. Plazma leptini açlık insülin seviyesi ile ilişkili iken tokluk durumunda böyle bir ilişkinin olmadığı gösterilmiştir (44).

Leptinin vücut ağırlığının düzenlenmesi ve metabolizma ile olan etkileşimleri nedeniyle, leptin ile diyabet arasındaki olası ilişki birçok araştırmaya konu olmasına rağmen tip 2 diyabet ve leptin arasındaki ilişki halen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Tip 2 DM'da insülin direncinin vücut yağ kütlelerinden bağımsız olarak artmış leptin düzeyleri ile birliktelik gösterdiği bildirilmiştir (50).

Tip 2 diyabet ve leptin ilişkisi ile ilgili bazı çalışmalarda tipik olarak obez fakat diyabetik olmayan kişilerde leptin düzeylerinin yüksek olduğu, tip 2 diyabetik hastaların nondiyabetik kişilere göre daha düşük leptin düzeyleri olduğu gösterirken (51, 52, 53), başka çalışmalarda ise tip 2 DM hastalarındaki plazma leptin düzeylerinin diyabetik olmayan ve aynı VKİ'ne sahip kişilerden farklı olmadığı, leptin seviyesinin VKİ ile ilişkili olduğu saptanmıştır (54, 55).

İnsanlarda açlık serum insülin düzeyi ile serum leptini arasında korelasyon mevcuttur ve hiperleptinemi ile insülin direnci arasında pozitif ilişki gösterilmiştir. Obez insanlarda hiperinsülinemi veya insüline karşı direnç gelişmesi durumunda leptin düzeyindeki artış; gıda alımı azalınca veya kilo verilince düşmektedir (46).

Leptinin de insülin sekresyonuna etkileri olduğuna dair çalışmalar vardır. Leptinin, β hücrelerinde ATP duyarlı K^+ kanalını aktive ederek insülin salınımını baskıladığı gösterilmiştir. Böylece, β hücreleri insülin salınımı için depolarize olamadan hiperpolarize olurlar. Birçok çalışmada elde edilen veriler leptinin bazal ve glukoz uyarılı insülin sekresyonunu azalttığını göstermiştir, bu durum leptinin insülin sekresyonu üzerine negatif feedback oluşturduğunu düşündürmektedir (44).

1. 4. Ghrelin

Ghrelin, ilk kez 1999 yılında Japon bilim adamları olan Kojima ve arkadaşları tarafından farelerin midesinde tanımlanmıştır. Ghrelinin büyük bir kısmı midenin oksintik mukozasında yer alan endokrin fonksiyonlara sahip X/A hücreleri tarafından üretilmekte ve 28 amino asitlik lipopeptit yapıda bir hormondur (56). Ghrelin ismi, Hint-Avrupa dilleri ailesindeki gelişim anlamına gelen "grow" sözcüğünün kökü olan "ghre" ile salgılatma anlamına gelen "relin" (salgılatma) sözcükleri

birleştirilerek türetilmiştir. Daha sonra “appetite hormone” (iştah hormonu) olarak da adlandırılmıştır (57).

Büyüme hormonu (GH) salgılatıcıları “Growth Hormone Secretary” (GHS), büyüme hormonu salgılamasını tetikleme yeteneğine sahip olan ve bunu özelleşmiş reseptörleri vasıtasıyla gerçekleştiren bir grup sentetik bileşiklerdir. Bu bileşiklerin hipofizer GH salınımına yol açtığı gösterilmiştir. GH Salgılatıcı Reseptör “GH sekretuar reseptör (GHS-R)” ilk kez 1996’da tanımlanmıştır ancak bu reseptöre bağlanan ligand, grelin bulunana kadar tanımlanamamıştı (58). 1999 yılında *in vivo* ve *in vitro* olarak Growth hormon sekresyonunu stimüle eden GH sekretuar reseptör (GHS-R) için spesifik endojen bir ligand olan grelin izole edilmiştir (59).

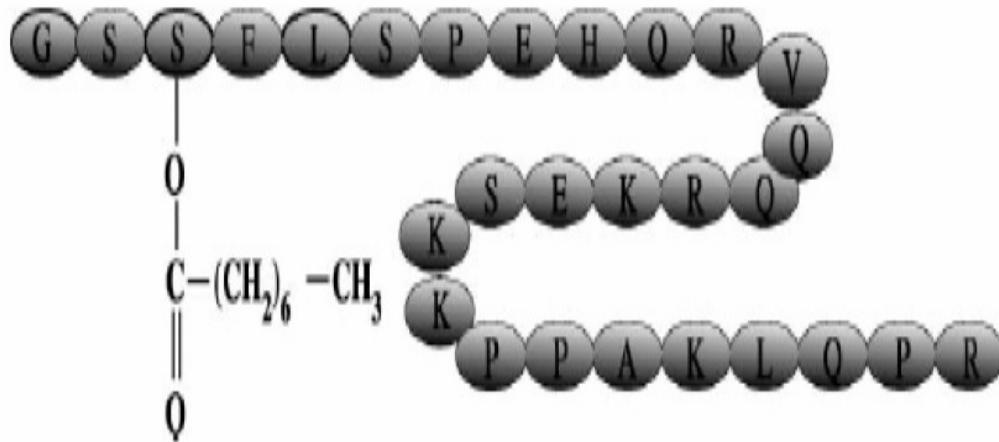
Grelın reseptör geni 3. kromozomda (3q) lokalize olup, 5 ekzonu bulunmaktadır. İki izoformu (GHS-R 1a ve 1b) vardır. GHS-R 1a, grelinin büyüme hormonu salgılatıcı etkisini oluşturan esas reseptördür. Grelın öncülü olan preprogrelin 23 amino asitlik sinyal peptidi ve 94 aminoasitlik progelinden oluşur. Progrelinin de 28 aminoasitli matur grelin ve 66 amino asitli kuyruk kısmından oluşur (60, 61).

Grelın salınmadan önce sitoplazmada enzimatik bir işlemde geçer, üçüncü pozisyonundaki serine n-oktanoil eklenir ki bu da grelin’in GH salgılatıcı etkinliği için gereklidir. Bu post-translasyonel değişim, grelin molekülüne kazandırdığı hidrofobik özelliğiyle beyin dokusuna, özel olarak da hipotalamus ve hipofiz’e geçişine imkan sağlamaktadır (58, 59). Oktanoil grubu içeren grelin aktif grelindir (açıl grelin). Bünyesinde yağ asidi içermeyen grelin ise açılmemiş (deaçil) grelindir ve deaçil grelin inaktif grelin olarak da bilinmektedir. Ancak bu form *in vivo* olarak sıçanlarda ve insanlarda büyüme hormonu salgılatmaya yeterli değildir. Deaçil grelin sirkülasyondaki toplam grelinin % 80-90’ını oluşturmaktadır (57). Deaçil grelin, yüksek düzeylerde midede ve kanda bulunur. İnsanlarda ve farelerde yapılan bazı çalışmalar, çok yüksek düzeylerde deaçil grelinin, açıl grelinin bazı fonksiyonlarını inhibe ettiğini göstermiştir. Gittikçe artan sayıda çalışma deaçil grelinin biyolojik rolü olduğunu belirtmektedir. Deaçil grelinin, adipogenezde, lipolizde, glukoz homeostazında, hücre proliferasyonunda, apoptoziste ve kardiovasküler fonksiyonlarda, etkili olduğu belirtilmektedir ve bu etkilerin alternatif bir reseptörle olduğu hipotezi yaygındır (59, 62).

İnsan grelini her ne kadar başlangıçta açillenmiş grelin (aktif grelin) ve deaçil grelin (inaktif grelin) olarak iki sınıfa ayırmışsa da daha sonra yapılan araştırmalarda insan midesinden dört tip grelinin mevcut olduğu anlaşılmıştır. Bunlar; açillenmemiş, oktanoillenmiş (C8:0), dekanooillenmiş (C10:0) ve büyük olasılıkla dekenooillenmiş (C10:1) grelin'dir. Bunun dışında değişik grelin peptidleri de bulunmuştur. Bunlar açil zincirleri 10 veya 11 C'lu olanlar veya grelinin 28 aminoasitli grelinin arjinin içermeyen 27 aminoasitten oluşmuş farklı formlardır (59, 60).

1. 4. 1. Grelinin Doku Dağılımı

Bütün omurgalı canlılarda grelinin ana sentez yeri midedir. Dolaşımdaki grelinin % 60-70'i midenin oksintik mukozasında yer alan X/A hücrelerinde üretilmekte geri kalanın büyük bir kısmı ince bağırsaklarda üretilmektedir. Ayrıca hipotalamus, hipofiz, tükürük bezi, tiroid bezi, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, santral sinir sistemi, akciğer, plasenta, gonadlar, immün sistem, meme ve dişlerde de sentezlenmektedir (57, 60, 62).Grelinin kan-beyin bariyerini geçebileceği hayvan çalışmaları ile gösterilmiştir. Fare grelini insan grelininden 2 aminoasit farklı olduğundan dolayı beyinden kana geçebilir ancak kandan beyine çok az geçer; insan grelini ise her iki yöne de geçebilmektedir (59).



Şekil 3: Açil grelin (aktif grelin) (61).

1. 4. 2. Grelinin Biyokimyasal ve Fizyolojik Etkileri

Grelininin vücutta bir çok farklı sistemler üzerinde etkisi vardır. Bu etkileri başlıcaları; GH salınımı, beslenme davranışı, karbonhidrat ve enerji dengesi, gastrik motilite ve gastrik asit sekresyonu, hücre proliferasyonu, pankreasın endokrin ve ekzokrin fonksiyonu, kardiovasküler sistem, prolaktin salınımıdır (61).

1. 4. 2. 1. Grelinin Büyüme Hormonu (GH) Salınımına Etkileri

Büyüme hormonu organizmanın büyüme ve gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Grelinin GH ile ilişkisi ilk keşfedilen etkilerindedir. Grelin büyüme hormonu salınımını hem in vitro hem de in vivo şartlarda doz bağımlı olarak arttırmaktadır. İnsan ve köpeklere grelinin intravenöz verilmesi büyüme hormonu salınımını uyarmaktadır (57). Büyüme hormonu salgılatıcı hormon grelinin büyüme hormonu üzerine etkisini göstermesi için gereklidir (63).

1. 4. 2. 2. Grelinin Enerji Dengesi ve İştah Üzerine Etkisi

Beslenme, yaşamak için vazgeçilmez bir ihtiyaçtır. İnsanlarda enerji alınımları ve vücut ağırlığı hipotalamustaki merkezler tarafından kontrol edilmektedir. Hipotalamik merkezler periferden gelen uyarılar doğrultusunda kontrol mekanizmalarını düzenlerler. Yağ dokusu kökenli leptin, beyine yağ dokuları konusunda bilgi götürerek besin alımını azaltır ve fazla yağ birikimini engeller (63). Grelin ise beyine besin alımını ve yağ dokusunu arttırıcı nitelikte bilgiler iletmektedir. Karbonhidrat ve yağdan zengin bir öğünden sonra grelin düzeyinde azalma olurken, protein alımı ile arttığı belirtilmektedir. Grelinin bu etkileri ile enerji kazanılması ve sürdürülmesini sağladığı, makrobesin öğelerinin postprandial grelin salınımının düzenlenmesinde değişiklikler oluşturduğu, ancak bu konunun mekanizmasının henüz bilinmediği vurgulanmaktadır (62, 64).

Grelin üreten nöronlar hipotalamusta Arkuat nükleus (ARC) bölgesinde bulunur. Bu bölge leptinin de etki ettiği bölgedir. Nöropeptit Y (NPY) ve Agouti related peptid (AGRP) adlı oreksijenik peptidler, ARC'de aynı nöronlarla leptin reseptörü üzerinden etkisini gösterir (59, 62). İntraserebroventriküler grelin uygulamasının ARC'de NPY ve AGRP mRNA düzeylerini arttırdığı, periferel grelin uygulanmasının ise hipotalamik nöronları ve gıda alımını stimüle ettiği gösterilmiştir (59). Ayrıca grelin NPY ve AGRP salgılayan nöronlar üzerindeki leptin etkisini antagonize eder. Bu yolla grelin, leptine karşı doğal bir antagonist gibi davranır (65).

Dolaşımdaki grelin seviyesi gün içinde açlık halinde yükselmekte, tokluk durumunda ise azalmaktadır. Gün içinde en yüksek seviyesi gece 2 ile 4 saatleri arasındadır. Açlık grelin seviyelerini arttırmakta, gıda alımı ise 60-120 dakika içinde grelin seviyelerini düşürmektedir. Açlık mide grelin ekspresyonunu arttırmakta, hipofiz veya hipotalamusu etkilememektedir. Grelın seviyesinin gıda alımı sonrası nasıl değiştii konusunda yapılan çalışmalarda midenin herhangi bir şeyle dolup gerilmesinden ziyade midenin glukoz ile kimyasal olarak uyarılmasının önemli olduğunu göstermiştir (61, 62, 66).

Uzun dönemde grelin düzeyi vücut ağırlığı tarafından da kontrol edilir. Grelın düzeyi vücut ağırlığındaki değişikliklere bağlı olarak kilo kaybı durumunda artar, kilo alımında ise tekrar düşer. Grelın aynı zamanda lipolizi, adiposit apoptozisini, enerji harcanması ve sempatik sinir sistemi aktivitesini, vücut sıcaklığını, proinflatuar sitokin üretimini azaltır. Çelişkili yayınlar olmakla birlikte yayınların çoğunda deaçil grelin ile besin alımı arasında negatif bir korelasyonun olduğunu göstermektedir. Deaçil grelin, açil greline zıt olarak vücut ağırlığını azaltarak negatif bir enerji dengesi oluşturduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte deaçil grelinin de açil grelin gibi direkt olarak lipogenezi stimüle ettiği ve ratlarda lipolizisi inhibe ettiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (60).

1. 4. 2. 3. Grelınin Yaş ve Cinsiyet ile İlişkisi

Yapılan çalışmaların çoğu, dolaşımdaki grelin düzeyleri arasında cinsiyete bağlı fark göstermemiştir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda, kadınlarda grelin düzeylerinin daha yüksek olduğu, insan ve farelerde grelin ile yaş arasında negatif bir korelasyon olduğu rapor edilmiştir (59, 61).

1. 4. 2. 4. Grelın ve Obezite

Grelın asıl olarak mide tarafından üretilen oreksijenik ve adipojenik bir peptittir. Normal sağlıklı gönüllülere infüzyonu, iştah ve yiyecek alımını artırır. Grelın sirkülasyonu yemek öncesinde artarken sonrasında azalır. Böylece grelinin yeme davranışı ve enerji dengesinin düzenlenmesinde etkili olabileceği düşünülerek, beslenme durumunun plazma grelininin bir göstergesi olduğu belirtilmektedir (64, 67, 68).

İnsanlarda grelin düzeyleri obezite ve kalori alımı ile azalmakta, açlıkta ve anoreksiya nervozalı hastalarda artmaktadır (62, 63). Obezlerde grelinin düşük

bulunmasının nedeninin pozitif enerji dengesine adaptasyon ve leptin ile insülin salınımlarının artması olduğu düşünülmektedir. Obezlerde aşırı beslenmeyle grelin düzeyinin düştüğü, grelin sirkülasyonunun azalmasının, insülin sekresyonu ve vücut ağırlığındaki artış ile birliktelik gösterdiği belirtilmektedir (64). Obez kişilerde öğünlerden sonraki grelin düzeyindeki düşüşün daha az olması obezitenin patogenezinin açıklanmasına katkıda bulunabilir (62).

Obez bireyler ile yapılan çalışmalarda, insülin direnci ve hiperinsülinemi ile grelin konsantrasyonu arasında ters bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (69-71). Grelın düzeyi anoreksia, kalori kısıtlaması ve kanser kaşeksisi gibi besin alımının azaldığı bazı durumlarda yükselmektedir. Anoreksia nervozalı kadın hastaları içeren çalışmalarda grelin salınımının, vücut kitle indeksi ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Grelın antagonistleri kilo kontrolü ve obesite tedavisinde güçlü antiobesite hedefi gibi gözükmeaktadır (64, 68).

1. 4. 2. 5. Grelın, İnsülin Direnci ve Diabetes Mellitus

Grelın, beyindeki glukoz sensitif nöronları ayarlayarak, insülin sekresyonu ve insülin etkisi üzerine ve ayrıca hepatik glukoz üretiminin regüle ederek glukoz metabolizması üzerine etki etmektedir. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda grelinin ratların dorsal vagal kompleksindeki glukoz sensitif nöronları inhibe ettiği belirtilmektedir. Deneysel koşullara bağlı olarak grelin insan ve ratlarda insülin sekresyonunu inhibe veya stimüle edebileceği bildirilmektedir (60, 62). Bununla beraber elde edilen verilerin çoğu, insan ve hayvan çalışmalarında sistemik grelin ile insülin düzeyleri arasında negatif bir ilişkinin olduğunu ve grelinin insülin sekresyonunu inhibe ettiğini göstermektedir. Ek olarak grelin insülinin bir kısım periferik etkilerini de regüle edebilmektedir (59-62).

Yapılan çalışmalarda grelinin insülinin endojen glukoz üretimi üzerindeki inhibisyonunu engellediği, yağ dokusundan salgılanan adiponektin salınımını inhibe ettiği ve insülin karşıtı hormonlar olan GH, kortizol, epinefrin ve muhtemelen de glukagon salınımını uyardığı belirtilmektedir (60, 62). İnsanlara akut olarak grelin verilmesi plazma glukoz seviyesini arttırır ve insülin salınımını inhibe eder (59-61, 72). Grelinin hiperglisemik etkisi yalnızca grelinin endokrin etkileriyle değil, aynı zamanda hepatositler üzerindeki direkt etkisiyle glikojen sentezini ve glukoneogenezi ayarlayarak (59-61), hepatik glukoz üretiminin stimüle edebildiği

şeklinde (60). Öte yandan oral ve intravenöz glukoz verilmesi, beslenme ve vücut ağırlığının artması plazma grelin seviyesini anlamlı derecede azaltmaktadır (73).

Açıl grelin ve deaçil grelinin glukoz metabolizması üzerindeki etkisi farklıdır. Deaçil grelin glukoz metabolizmasını regüle edebilir. Deaçil grelin, açıl grelinin hepatositlerden glukoz çıkışını arttırıcı etkisini engeller. Son zamanlardaki araştırmalar deaçil grelinin insan ve ratlarda açıl grelinin insülin sekresyonu üzerindeki etkisini engellediğini göstermektedir. Ek olarak deaçil grelin endojen glukoz üretimini inhibe ederek insülin salınımını engellemekte, ancak glukozun kullanımında bir etkisi bulunmamaktadır. Bu etkiler GHS-R1a' den farklı bir reseptör aracılığıyla olmakta ve glukoz metabolizması üzerine olan etkileri itibarıyla açıl ve deaçil grelin hormonlarını iki farklı hormon olarak ele alınmalıdır (60). Yapılan araştırmalarda insülinin de grelin düzeylerini inhibe ettiğini göstermektedir. Öglisemik hiperinsülinemik klemp testinde normoglisemi halinde oluşturulan hiperinsülineminin grelin seviyesini düşürmesi, insülinin grelin seviyelerinin düzenlenmesinde major rol oynadığını göstermektedir (61, 66, 74).

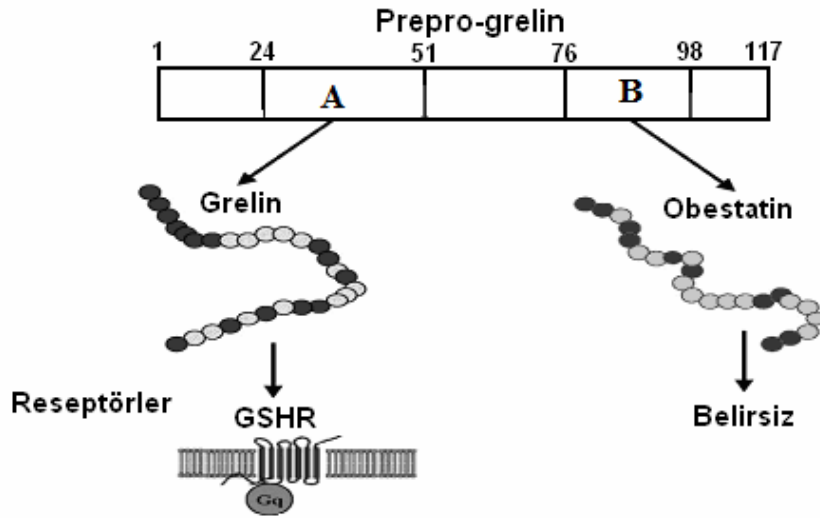
Tip 2 diyabetli veya insülin direnci olan kişilerde düşük grelin düzeyleri gözlenmiştir. Düşük grelin düzeyleri olan kişilerde yapılan çalışmada yüksek insülin direnci, yüksek açlık insülin düzeyleri ve artmış yüksek tip 2 diyabet prevalansı bulunmuştur (61, 66, 75). Bununla birlikte zayıf ancak tip 2 diyabeti olan kişilerde grelin düzeyleri düşük bulunmamıştır (59, 61, 67).

1. 5. Obestatin

Obestatin 2005 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından rat midyesinden izole edilen 23 amino asitli bir peptittir. Obestatin grelin geni tarafından kodlanan 117 amino asitli preprogrelin peptidinin posttranslasyonel modifikasyonu sonucu oluşur (76-79). Grelinin posttranslasyon modifikasyonu amino terminal ucundan asilasyona ihtiyaç duyduğu gibi obestatinin biyolojik aktivitesi için karboksi terminalinde amidasyona ihtiyaç gösterir (79, 80).

Zhang ve arkadaşları tarafından bu peptit üzerinde yapılan ilk çalışmalarda, farelere periferik veya intraserebrovenriküler olarak verildiğinde besin alımını inhibe ettiği rapor edildiği için obestatin adı verilmiştir. Ayrıca deneysel olarak obestatinin periferik enjeksiyonu ile gastrik boşalmanın yavaşladığı, greline zıt olarak besin alımının ve jejunum kas aktivitesinin azaldığı rapor edilmiştir (76, 81,

82). Bununla birlikte hala bu hormonun etkileri tartışmalıdır. Çünkü son zamanlarda farklı deneysel koşullarda farelerde ve ratlarda yapılan çalışmalar obestatinin başlangıçta ileri sürülen etkilerini teyit etmemektedir (76, 79, 83- 86). Ayrıca yapılan çalışmalarda obestatinin susama hissini inhibe ettiği, hafızayı geliştirdiği, uykuyu düzenlediği, hücre proliferasyonunu etkilediği, pankreas sıvısındaki enzimlerin sekresyonunu arttırdığı, pankreastaki beta hücrelerinin yaşam süresini uzattığı ve glukoz ile indüklenmiş insülin sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir (76).



Şekil 4. Grelin ve obestatinin amino asit segmentleri ve reseptörleri.

A:Grelinin; B: Obestatin (78).

1. 5. 1. Obestatinin Doku Dağılımı

Obestatin ilk olarak ratların midesinden izole edilmiştir. Mide dokusu, özellikle oksintinik mukozası grelin ve obestatin için en zengin doku gibi görünmektedir. Gerçekten ratların midesinin oksintinik mukozasının cerrahi olarak çıkarılmasıyla dolaşımdaki grelin ve obestatin düzeylerinin %50- 80 oranında azaldığı görülmüştür (76). Obestatin ayrıca duodenum, jejenum, kolon, pankreas, ince ve kalın bağırsaklar, dalak, meme bezi, süt ve plazmada da bulunur. Obestatin fetal ve adult pankreas adacıklarının sitoplazmalarında da tespit edilmiştir (60, 76, 77, 81, 87). Çift immünohistokimyasal boyamalarla pankreasta obestatinin grelin ile birlikte, grelin üreten hücreler olarak adlandırılan ϵ hücrelerinde bulunduğu tespit

edilmiştir. Obestatin ve grelinin ϵ hücrelerinden birlikte ekspresyonu bu hormonların aynı gen tarafından üretildiğini, β hücrelerinin fonksiyonu ve akibeti üzerinde lokal düzenleyiciler olarak birlikte hareket ettiklerini göstermektedir. Somatostatin, glukagon ve insülin salgılayan δ , α ve β hücrelerinin obestatin üretmediği gösterilmiştir (76, 88). Obestatinin rat plazmasındaki konsantrasyonu yaklaşık olarak 0.32 ng/mL, yarılanma ömrünün ise yaklaşık 2 dakika olduğu (76) ve kan beyin bariyerini geçemediği bildirilmektedir (78).

1. 5. 2. Obestatin Reseptörü

GPR39 growth hormon sekresyonunu uyarıcı etkiye sahip GHS-R ailesine ait bir reseptördür (79). Başlangıçta yapılan çalışmalarda obestatinin orphan G protein bağlı reseptör olan GPR39'u aktive ettiği ve GPR39 reseptörü için endojen bir ligand olduğu belirtilmiş (78, 81, 89), ancak daha sonra yapılan pek çok çalışmada daha önce öne sürüldüğü gibi obestatinin GPR39 reseptörü ile bağlanmadığı, GPR39 reseptörünün obestatin ile aktive olmadığı, fakat yüksek konsantrasyonlardaki Zn^{+2} ile aktive olduğu, obestatinin GPR39 reseptörü üzerinden cAMP üretimi, kalsiyum mobilizasyonu gibi çeşitli hücre fonksiyonlarını etkilemediği ve GPR39 ile ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir (78, 85, 90). Bu yüzden obestatinin doğal reseptörünün bulunması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

1. 5. 3. Obestatinin Fizyolojik Fonksiyonları

1. 5. 3. 1. Obestatinin Besin Alınımı Üzerine Etkisi

Memelilerde göreceli olarak vücut ağırlığının sabit tutulması için besin alımını kontrol eden kompleks fizyolojik mekanizmalar vardır. Besin alımını hipotalamus tarafından kontrol edilmekle beraber beslenme durumu ve bireylerin vücut kompozisyonları da beslenme üzerine etkilidir. Santral sinir sistemi, sindirim sistemi kökenli peptitler ve adipoz doku kaynaklı sinyaller açlığa karşı savunma cevabını oluştururlar (91).

Zhang ve arkadaşlarınca yapılan çalışmalarda farelere intraperitoneal ve intraserebroventriküler obestatin verildiğinde doza ve zamana bağlı olarak besin alımının azaldığı, grelinle indüklenmiş vücut ağırlığı artışının aynı dozda obestatin verilmesiyle azaldığı, obestatinin jejunum kas kontraksiyonunu inhibe ettiği rapor edilmiştir (81). Ayrıca Lagaud GJ ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma da Zhang ve arkadaşlarının bulgularını desteklerken (82), daha sonra kemiricilerde yapılan pek

çok araştırmada obestatinin akut veya kronik olarak verilmesiyle başlangıçta iddia edildiği gibi anoreksijenik bir etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir. Yapılan geniş araştırmalarda obestatinin yalnız başına besin alınıımı ve vücut ağırlığı üzerine bir etkisinin olmadığı (78, 79, 85, 92-94) ve kolesistokinin salınıımı değiştirmedeği (84), grelinle indüklenmiş besin alınıımı azaltmadığı (86) bildirilmektedir.

1. 5. 3. 2. Obestatinin Gastrointestinal Motilite Üzerine Etkisi

Bugüne kadar obestatin ile ilgili yapılan araştırmaların bir kısmında invivo olarak obestatinin verilmesiyle gastrik boşalmanın güçlü bir şekilde baskılandığı, jejunum kas aktivitesinin azaldığı, gastrointestinal sistemde grelinin etkilerini antagonize edildiği iddia edilirken (78, 81) başka araştırmalarda ise bu etkilerin ya hiç olmadığı veya daha az olduğu belirtilmektedir (95). Bugüne kadar yapılan araştırmalarda elde edilen ortak sonuç ratlarda gastrointestinal motilite üzerine obestatinin rolünün çok az olduğu yönündedir. Gastrointestinal sistem ve ilişkili organların fonksiyon ve hareketleri pek çok hormon, nörotransmitter ve nöromodülatörün etkisi altında olduğundan obestatinin bu sistemdeki rolünü açıklamak için daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır (78).

1. 5. 3. 3. Obestatinin Enerji Dengesi Üzerine Etkisi

Obestatin ile ilgili ilk çalışmalarda obestatinin grelin ile birlikte aynı gen tarafından üretildiği ve enerji dengesinin kontrolü ile ilişkili olduğu öne sürülmüş, ancak daha sonra yapılan çalışmalarda obestatinin enerji dengesi, besin alınıımı, vücut ağırlığı, vücut kompozisyonu, enerji harcanması, lokomotor aktivite veya enerji dengesiyle ilişkili hipotalamik nöropeptitler arasında bir ilişkisinin olmadığı rapor edilmiştir (78, 79).

1. 5. 3. 4. Obestatin ve Obezite

İnsan çalışmalarında plazma obestatin düzeylerinin öğünlerde alınan enerji ile önemli bir değişiklik göstermediği belirtilmektedir. Bununla birlikte obestatin düzeyinin obezlerde zayıf olanlara göre daha düşük düzeyde bulunması vücut ağırlığının uzun süreli düzenlenmesinde obestatinin rolü olabileceğini göstermektedir (96).

Obestatin, grelin ve obezite arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada obezlerde, normal kilolulara göre, yemek öncesi dolaşımdaki grelin ve obestatin düzeyinin düşük olduğu, yaş ve cinsiyet için düzeltilme yapıldıktan sonra obezlerde

grelin/obestatin oranının yüksek olduğu, grelin/obestatin oranının VKİ ile pozitif ilişkili olduğu, yemek öncesi yüksek grelin/obestatin oranının obesitenin etiyolojisi ve patofizyolojisinde rol alabileceği belirtilmiştir (97). Diğer bir çalışmada ise obez kadınlarda kontrollere göre, dolaşımdaki obestatin düzeyinin yüksek, grelin düzeyinin düşük ve grelin/obestatin oranının düşük olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte bu çalışmada obez kadınlarda obestatin ve total grelin konsantrasyonları arasında pozitif bir ilişkinin olduğu, obez ve normal olan kadınlar birlikte ele alındığında grelin /obestatin oranı ile VKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı, açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR arasında negatif bir korelasyon gözlemlendiği, sadece obez grup ele alındığında grelin/obestatin oranı ile bu parametreler arasında herhangi bir ilişkinin olmadığı rapor edilmiştir (98).

1. 5. 3. 4. Obestatin ve Diabetes Mellitus

Tip 2 diyabet ve obestatin arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıdaki araştırmaların bir kısmında obestatinin insan pankreas adacıklarındaki hücrelerin yaşam süresini uzattığı ve sitokinlerle indüklenmiş apoptozisi engellediği, insan pankreas adacık hücrelerinde insülin sentezi ve salınımını arttırdığı (88), obestatin düzeyinin tip 2 diyabette azaldığı (80), obestatin düzeyi ile glukoz, insülin, HOMA-IR, VKİ ve bel/kalça oranı arasında negatif bir ilişki olduğu belirtilmekle beraber (73, 80), benzer VKİ, cinsiyet ve insülin düzeylerine sahip tip 2 diyabetik ve diyabetik olmayanlar karşılaştırıldığında bazal obestatin düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (99).

1. 6. Resistin ve Diabetes Mellitus

Resistin 12,5 kDa ağırlığında sisteinden zengin, peptit yapıda resistin benzeri moleküller ailesinin bir üyesidir. Bu aile “found in inflamatuvar zone “ (FIZZ) olarak da bilinir. Resistin başlangıçta farelerde bulunmuştur ve baskın olarak adipositlerde eksprese edildiği görülmüştür (100). İnsan resistini 108 aminoasitli bir prepeptittir. İnsan kan dolaşımında bulunan resistin cys-26 da disülfid köprüleriyle bağlı 92 aminoasitlik iki polipeptitten oluşan dimerik bir proteindir. (101).

Başlangıç çalışmaları resistinin kemiricilerde adipoz dokudan eksprese edildiğini, bu ekspresyonun obez hayvan modellerinde fazla olduğunu ve dolaşımdaki resistin seviyesinin insülin direnci ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Farelere rekombinant resistin enjeksiyonu ile glukoz toleransının bozulduğu,

insülinin etkisinde azalma meydana geldiği, diyete bağlı obez fare modelinde resistin antikorları verilmesi ile insülin direnci ve hipergliseminin düzeldiği ve eksojen insüline hassasiyeti arttırdığı görülmüştür (102, 103). Tip 2 diyabette tedavisinde kullanılan ve insülin direncini azalttığı bilinen antidiyabetik ilaçlardan thiazoladinedionelerin etki mekanizmalarından birisi de adiposit kaynaklı resistin üretiminin engellenmesiyle insülin direncini azalttığı belirtilmektedir (101). Bu bilgiler dolaşımdaki resistin artışının insüline direnç ve hiperglisemi ile yakın ilişkide olduğunu göstermektedir (101-103). İnsan çalışmalarında ise dolaşımdaki resistin kaynağının adipoz dokudan ziyade makrofaj ve monositler olduğu, bu hücrelerden salgılanan proinflamatuvar ajanların resistin düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (104-107). Bu yüzden insan ve kemiricilerde resistin regulasyonu farklı mekanizmalarla düzenleniyor gibi görünmektedir (108).

İnsanlarda dolaşımdaki resistin düzeyi ile obezite ve tip 2 diyabet arasındaki ilişki konusunda çelişkili yayınlar vardır. Bir kısım çalışmalarda insan adipoz dokusunda resistin düzeyinin çok düşük düzeyde olduğu ve resistin ekspresyonu ile obezite ve insülin direnci arasında bir ilişkinin olmadığı rapor edilmiştir (107, 109-111). Yapılan bir çalışmada insan adipositlerinden resistin ekspresyonunun olmadığı veya bazı kişilerde çok düşük düzeyde olduğu, zayıf, obez, insülin dirençli, insülin sensitif veya tip 2 diyabetli şahıslar arasında resistin ekspresyonunda bir fark görülmediği, insanlarda resistinin obezite ve diyabet ile ilişkili bir hormon olmadığı rapor edilmiştir (111). Buna benzer diğer bir çalışmada da serum resistin düzeyi ile VKİ, bel-kalça oranı, yağ kitlesi gibi obezite markırları, insülin direnci, lipid profili veya leptin düzeyi ile herhangi bir korelasyon bulunmadığı rapor edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada sağlıklı zayıf kişiler obez insülin direncine sahip diyabeti olan kişiler ve tip 2 diyabetik adolesanların resistin düzeyleri arasında fark bulunmamış, dolaşımdaki resistin düzeyinin, insülin rezistansı veya enerji homeostazında bir rolünün olmadığı sonucuna varılmıştır (109).

Bu çalışmalara zıt olarak yapılan farklı çalışmalarda ise tip 2 diyabetli hastalarda kontrollere göre resistin düzeyinin yüksek olduğu, adipoz doku tarafından üretilen TNF-alfa ve IL-6 gibi sitokinlerin artmış inflamasyondan sorumlu olduğu, artmış bu proinflamatuvar sitokinlerin obez hastalarda leptin ve resistin üretiminin stimülasyonuna, CRP üretiminin stimülasyonuna, düşük düzeyde kronik

inflamasyona ve insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunabileceği, insülin direnci ile resistin arasında pozitif bir korelasyon olduğu belirtilmektedir (106, 112, 113). Ayrıca resistinin m-RNA ekspresyonunun proinflamatuvar sitokinler ile arttığını gösteren çalışmalardaki bulgular da resistin ile inflamasyon arasındaki bağlantıyı desteklemektedir (105, 114)

Obesite ve tip 2 diyabet kalıtsal immün yolların aktivasyonu ve kronik inflamasyonla ilişkili olan durumlar olup (115), inflamasyon sürecinde ateroskleroz ve komplikasyonlarının geliştiği bilinmektedir (116). Bundan başka resistinin insan endotel hücrelerinden adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırdığının gösterilmesi, resistinin ateroskleroz gelişimindeki potansiyel rolünü de göstermektedir(117). Yapılan pek çok çalışmada resistinin insan endotel hücrelerinde vasküler cell adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve endotelin ekspresyonunu arttırdığı (118), bu adezyon moleküllerinden solubl vasküler adezyon molekülü-1 (sVCAM-1) düzeyinin tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda arttığı (119), tip 2 diyabetik hastalarda olduğu gibi diyabeti olmayanlarda da resistinin C-reaktif protein (CRP) ile ilişkili olduğu ve aynı zamanda resistinin aterosklerozun kantitatif bir indeksi olan koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkili olduğu (120) rapor edilmiştir.

Diyabet, İnsülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan, oluşturduğu komplikasyonlar nedeniyle organ ve işlev kayıplarına yol açarak yaşam süresi ve kalitesini etkileyen kronik hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolizma hastalığıdır. Bu çalışmada tip 2 diyabetik kişilerde glukoz metabolizması üzerine etkisi olan çeşitli hormonların (leptin, grelin, resistin ve obestatin) düzeyleri tespit edilerek bunların birbiri ile olan ilişkileri ve bu hormonlar ile insülin direnci ve beta-hücre fonksiyonu arasında her hangi bir ilişkinin olup olmadığının tespiti amaçlanmıştır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2. 1. Hasta ve Kontrollerin Seçimi

Bu çalışmaya Fırat Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran ve başka herhangi bir hastalığı olmayan, yeni tanı alan 32 tip 2 diyabet hastası (18 kadın, 14 erkek) ile 33 sağlıklı birey (18 erkek, 15 kadın) alındı. Hasta ve kontrol grubunun oluşturan bireylerin benzer yaş ve VKİ sahip olmaları tercih edildi. Vücut kitle indeksi (VKİ) = kg/m^2 formülü ile hesaplandı. Bel çevresi ölçümü; kosta alt kenarı ile spina iliaka arasındaki en dar çapın olduğu hat baz alınarak oda giysileri içinde, aç karnına, ayakta ve normal bir ekspiryum yaptırıldıktan sonra mezura ile ölçüldü.

İnsülin direnci (HOMA-IR) ve beta hücre fonksiyonu (HOMA- β) Matthews ve arkadaşları tarafından geliştirilen matematiksel işlem ile aşağıdaki gibi hesaplandı (40).

$$\text{HOMA-IR} = [\text{açlık insülini } (\mu\text{U/ml}) \times \text{açlık glukozu (mmol/l)}] / 22.5$$

$$\text{HOMA-}\beta = [20 \times \text{açlık insülini } (\mu\text{U/ml})] / [\text{açlık glukozu (mmol/l)} - 3.5].$$

Bu çalışma için Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi Etik Kurulundan (26.07.2007 tarih, 07 toplantı sayısı, 1 nolu karar) onay alındı. Hasta ve kontrollerin yazılı (Bilgilendirilmiş Rıza Formu) ve sözlü onayları alındı. Hasta ve kontrol grubundan alınan numuneler hemen Fırat Üniversitesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarında gerekli işlemlere tabi tutuldu.

2. 2. Örneklerin Hazırlanması

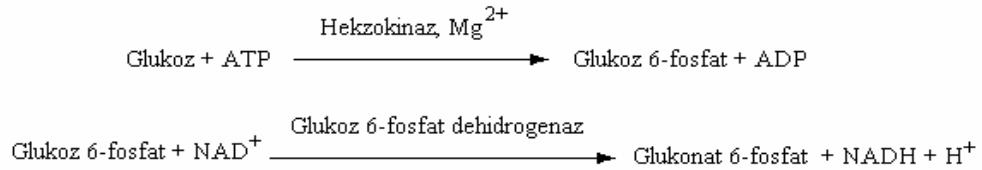
Bu çalışma için hasta ve kontrol grubundaki kişilerden 10-12 saatlik gece açlığını takiben K_3 -EDTA içeren 2 adet tüpe ve antikoagülan içermeyen 1 adet biyokimya tüpüne kan alındı. K_3 -EDTA'lı tüplere alınan kanlardan birinde %HbA1c çalışıldı. Diğer K_3 -EDTA tüp ve biyokimya tüpüne alınan kan ise bekletilmeden 4000 RCF'de (Relative Centrifugal Force- rölatif santrifüj kuvveti) 10 dk santrifüj edilerek serum ve plazması ayrıldı. Grelin ve obestatin ölçümü için bu plazmadan 0.5 ml kadarı içinde 15 μL (250 KIU/ml) kadar proteaz inhibitörü olan aprotinin ihtiva eden epandorflara aktarıldı. Aynı şekilde resistin ve leptin ölçümü için 0.5 ml kadar serum, içinde 15 μL (250 KIU/ml) kadar proteaz inhibitörü olan aprotinin ihtiva eden epandorflara aktarıldı. Bu epandorflardaki serum ve plazmanın üzerine 1/10 hacim

kadar 1 N HCl eklendi. Obestatin ve grelin için ayrılan plazmalar çalışma gününe kadar -80 °C’de, resistin ve leptin için ayrılan serumlar ise -20 °C’de saklandı.

Arta kalan serumda AKŞ, insülin, C-peptit, lipit parametreleri (trigliserit, total kolesterol, HDLkolesterol, LDL-kolesterol), AST, ALT, üre, kreatinin düzeyleri hemen ölçüldü.

2. 3. Biyokimyasal ölçümler

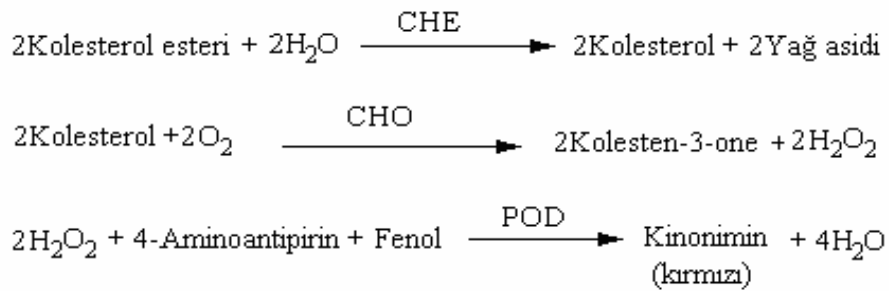
Kan şekeri ölçümü: Kan şekeri ölçümleri, Olympus (Olympus Life and Material Science Europa GmbH, Lismeehan, Ireland) firması tarafından üretilen heksokinaz yöntemine göre geliştirilen ticari kit kullanılarak OLYMPUS AU-2700 otoanalizöründe ölçüldü. Bu yöntemde glukoz, ATP ve magnezyum iyonlarının mevcudiyetinde heksokinaz (HK) tarafından, glukoz 6-fosfat ve ADP açığa çıkaracak şekilde fosforillenir. Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz (G6PDH) enzimi, glukoz 6-fosfatı spesifik olarak glukonat 6-fosfata okside eder ve NAD⁺ eş zamanlı olarak NADH’a indirgenirken 340 nm’de absorbansta meydana gelen artış glukoz konsantrasyonu ile orantılıdır.



Glikolize hemoglobin (HbA1c) ölçümü: HbA1c düzeyleri Olympus (Olympus Life and Material Science Europa GmbH, Lismeehan, Ireland) firmasının ticari kiti kullanılarak OLYMPUS AU-2700 otoanalizöründe immuno-inhibisyon testi ile tayin edildi. Bu yöntemle hem HbA1c hemde hemoglobin (Hb) konsantrasyonu belirlenir. HbA1c/Hb oranınının 100 ile çarpımı %HbA1c olarak ifade edilir. HbA1c ölçümü dört reaktifin kullanılmasını içerir. Total hemoglobin R1, HbA1c-R1 antikor reaktifi, HbA1c-R2 aglutinatör reaktifi ve Hemoglobin Denaturant ayıracı. Hastadan alınan tam kan Hemoglobin Denaturant ayıracı ile 1+41’lik bir dilüsyonla karıştırılır ve oda sıcaklığında en az beş dakika süreyle inkübe edilir. Reaktifte bulunan proteaz tarafından alyuvar hücreleri eritilir ve hemoglobin hidroliz edilerek hemolizat elde edilir. Total Hb, tüm hemoglobin türevlerinin iyonik olmayan alkali deterjan solusyonunda alkali hematine dönüştürülmesi yoluyla ölçülür. Total Hb reaktifine

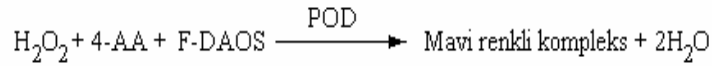
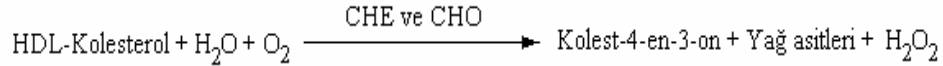
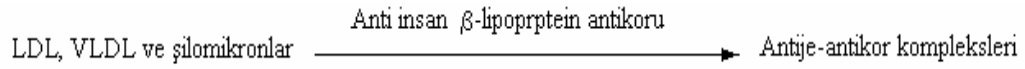
önceden işlenmiş kan numunesinin eklenmesi, 600 nm’de yeşil bir solusyon oluşturur. HbA1c, bir lateks aglutinasyon inhibisyonu tahlilinde ölçülür. HbA1c’nin immunoreaktif kısmının birden çok kopyasını içeren sentetik bir polimerden oluşan bir aglutinatör, HbA1c’ye özgü fare monoklonal antikoları ile kaplı lateksin aglutinasyonuna neden olur. Numunede HbA1c bulunmadığı durumlarda, HbA1c-R1’deki antikor kaplı mikropartiküller ile HbA1c-R2’deki aglutinatör aglutine olacaktır. Aglutinasyon, süspansiyonun absorbansında bir artışa yol açar. Numunede HbA1c bulunması, HbA1C-R1 ile HbA1c-R2’nin aglutinasyonunda bir düşüşe yol açacaktır. Bu nedenle absorbanstaki artış numunedeki HbA1c konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Aglutinasyona bağlı olarak artan absorbans değişimi 700 nm’de ölçülmektedir.

Kolesterol ölçümü: Kolesterol ölçümleri, Olympus (Olympus Life and Material Science Europa GmbH, Lismeehan, Ireland) firması tarafından üretilen ticari kit kullanılarak OLYMPUS AU-2700 otoanalizöründe yapıldı. Bu metoda göre numunedeki kolesterol esterleri kolesterol esteraz (CHE) tarafından hidroliz edilir. Açığa çıkan serbest kolesterol, kolesterol oksidaz (CHO) tarafından kolesten-3-one ve hidrojen peroksit (H₂O₂) verecek şekilde okside edilir. Eş zamanlı olarak, H₂O₂ peroksidaz (POD) varlığında kromofor üretecek şekilde 4-aminoantipirin ve fenol ile reaksiyona girerek renkli kinonimin oluşturur. Oluşan kırmızı rengin şiddeti 540/600 nm’de spektrofotometrik olarak ölçülür. Absorbanstaki artış kolesterol ile orantılıdır. Bu yöntemle serum ve EDTA’lı veya heparinize plazma kullanılabilir.

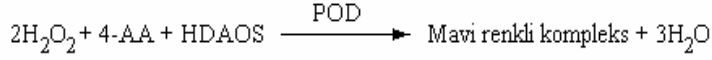
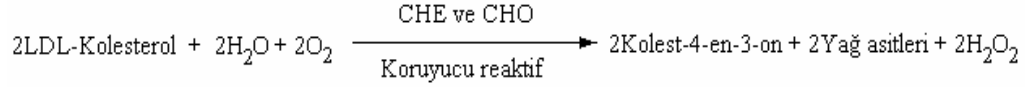


HDL-Kolesterol ölçümü: HDL-Kolesterol ölçümleri, Olympus (Olympus Life and Material Science Europa GmbH, Lismeehan, Ireland) firması tarafından üretilen ticari kit kullanılarak OLYMPUS AU-2700 otoanalizöründe yapıldı. Bu yöntemle göre R1 ayırıcı içindeki anti insan β-lipoprotein antikoru HDL-K dışındaki bütün lipoproteinleri (LDL-K, VLDL-K ve şilomikron) bağlayarak antijen-antikor

kompleksleri oluşturur ve ayrıca 2 içindeki enzimlerden korur. Serbest halde bulunan HDL-K ise R2 ayırıcı eklendiğinde bu ayırıcı içindeki kolesterol esteraz (CHE) ve kolesterol oksidaz (CHO) enzimleri tarafından kolest-4-en-3-on' yıkılır ve hidrojen peroksit açığa çıkar. Açığa çıkan H_2O_2 , 4-aminoantipirin (4-AA) ve N-etil-N-(2-hidroksi-3-sülfopropil)-3,5-dimetoksi-4-floroanilin sodyum tuzu ile peroksidaz (POD) varlığında oksidatif kondensasyona girerek mavi renkli bir kompleks oluşturur. Oluşan renkli bileşiğin absorbansı spektrofotometrik 600/700 nm'de ölçülür ve HDL-K konsantrasyonları kullanılan cihaz tarafından HDL-K kalibratörü ile karşılaştırılarak otomatik olarak hesaplanır.

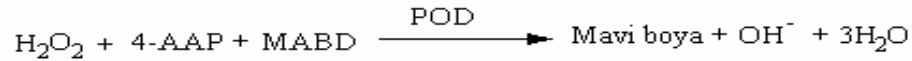
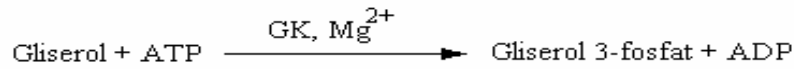
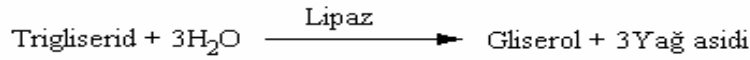


LDL-Kolesterol ölçümü: LDL-Kolesterol ölçümleri, Olympus (Olympus Life and Material Science Europa GmbH, Lismeehan, Ireland) firmasının ticari kiti kullanılarak OLYMPUS AU-2700 otoanalizöründe yapıldı. Kullanılan iki aşamalı bu yöntemin prensibine göre; ilk aşamada R1 olarak adlandırılan ayıraçtaki koruyucu ajan LDL-Kolesterolü (LDL-K) enzimatik reaksiyonlardan korurken, LDL-K olmayan tüm lipoproteinler (HDL-K, VLDL-K, şilomikron) kolesterol esteraz (CHE) ve kolesterol oksidazla (CHO) reaksiyon vasıtasıyla parçalanır ve hidrojen peroksit açığa çıkar LDL-Kolesterol dışındaki lipoproteinlerin parçalanması ile oluşan bu hidrojen peroksit katalaz tarafından suya ve moleküler oksijene yıkılır. İkinci aşama da ise R2 ayırıcı eklendiğinde koruyucu reaktif LDL-K ve katalazdan ayrılır. Serbestleşen LDL-K CHE ve CHO tarafından tekrar yıkılır ve H_2O_2 yeniden oluşur. Bu reaksiyon sonucunda açığa çıkan hidrojen peroksit (H_2O_2), kromofor varlığında 4-aminoantipirin (4-AA) ve N-(2-hidroksi-3-sülfopropil)-3,5-dimetoksianilin (HDAOS) peroksidaz tarafından aşağıda görüldüğü gibi parçalanır. Oluşan renkli bileşiğin absorbansı spektrofotometrik 600/700 nm'de ölçülür ve LDL-K konsantrasyonları kullanılan cihaz tarafından LDL-K kalibratörü ile karşılaştırılarak otomatik olarak hesaplanır.



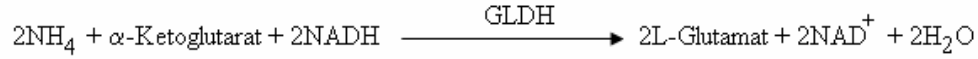
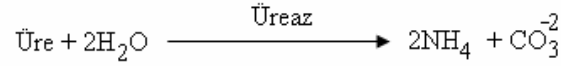
VLDL-Kolesterol Hesaplanması: Trigliserit değerinin beşte biri VLDL-K olarak otoanalizör tarafından hesaplandı.

Trigliserit ölçümü: Trigliserit ölçümü bir dizi enzimatik reaksiyona dayanır. Numunedeki trigliserit ölçümleri, Olympus (Olympus Life and Material Science Europa GmbH, Lismeehan, Ireland) firması tarafından üretilen ticari kit kullanılarak OLYMPUS AU-2700 otoanalizöründe yapıldı. Bu yöntemle göre triaçilgliseroller (trigliseritler) lipaz enzimi ile gliserol ve yağ asitleri vermek üzere enzimatik hidrolize uğratılır. Gliserol, gliserol 3-fosfat üretmek için, gliserol kinaz (GK) varlığında adenozin trifosfat (ATP) tarafından fosforilat haline getirilir. Gliserol 3-fosfat ise gliserol fosfat oksidaz (GPO) enzimi varlığında moleküler oksijen tarafından hidrojen peroksit (H_2O_2) ve dihidroksiaseton fosfata okside edilir. Peroksidaz (POD) enziminin katalitik etkisiyle hidrojen peroksit, 520/600 nm'de okunan bir kromafor üretmek üzere, 4-aminofenazon (4-AAP) ve N,N-bis(4-sulfobutil)-3,5-dimetilalanin disodyum tuzu (MABD) ile reaksiyona girer. 520/600 nm'de emilimdeki artış trigliserit içeriğiyle orantılıdır. Bu yöntemle serum ve EDTA'lı veya heparinize plazma kullanılabilir.

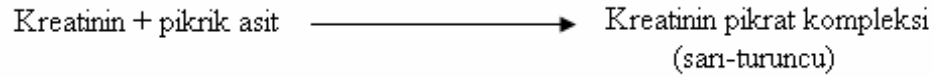


Üre ölçümü: Serum üre düzeyi düzeyleri Olympus (Olympus Life and Material Science Europa GmbH, Lismeehan, Ireland) firmasının ticari kiti kullanılarak OLYMPUS AU-2700 otoanalizöründe immuno-inhibisyon testi ile tayin edildi. Üre, su ve üreaz ortamında hidroliz edilerek amonyak ve karbondioksit açığa çıkar.

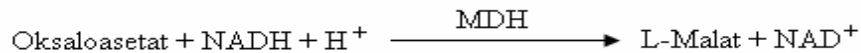
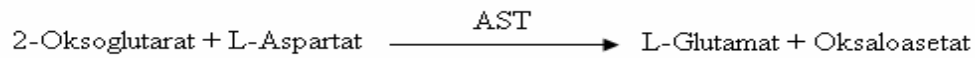
Serbest kalan amonyak α -Ketoglutarat ile NADH varlığında glutamat dehidrogenaz (GLDH) enziminin katalizlediği bir reaksiyonla L-Glutamat ve NAD^+ oluşturur. NADH'ın bir kısmı reaksiyon sırasında 340 nm'de ölçülebilen bir azalmaya yol açar ve bu azalma numunedeki üre konsantrasyonu ile orantılıdır.



Kreatinin ölçümü: Serum kreatinin düzeyleri Olympus (Olympus Life and Material Science Europa GmbH, Lismeehan, Ireland) firmasının ticari kiti kullanılarak OLYMPUS AU-2700 otoanalizöründe immuno-inhibisyon testi ile tayin edildi. Kreatinin alkali ortamda pikrik asit ile reaksiyona girerek sarı renkli kompleks oluşturur. 520/800 nm'de değişim hızı numunedeki kreatinin konsantrasyonu ile orantılıdır.



AST ölçümü: Hasta ve kontrol gruplarına ait aspartat aminotransferaz (AST) enzim aktivitesi Olympus (Olympus Life and Material Science Europa GmbH, Lismeehan, Ireland) firmasının ticari kiti kullanılarak OLYMPUS AU-2700 otoanalizörü ile tayin edildi. AST enzimi amino grubunun L-aspartattan α -ketoglutarata (2-oksoglutarata) geçişine katalizörlük yaparak oksaloasetata ve L-glutamat oluşumuna neden olur. Reaksiyon ortamında pridoksal fosfat bulunması AST'nin maksimum katalitik etki göstermesini sağlar. Oksaloasetat, malat dehidrogenaz (MDH) enzimi tarafından L-malata indirgenirken eş zamanlı olarak NADH de NAD^+ 'ya dönüştürülür. NADH tüketimi nedeniyle absorbansta meydana gelen azalma 340 nm'de ölçülür ve bu azalma numunedeki AST aktivitesi ile orantılıdır. Serum içinde normal olarak bulunan özgün pirüvatın interferan etkisi ayraçlara eklenen laktat dehidrogenaz (LDH) enzimi tarafından inkübasyon dönemi sırasında engellenir.



ALT ölçümü: Hasta ve kontrol gruplarına ait alanin aminotransferaz (ALT) enzim aktivitesi Olympus (Olympus Life and Material Science Europa GmbH, Lismeehan, Ireland) firmasının ticari kiti kullanılarak OLYMPUS AU-2700 otoanalizörü ile tayin edildi. ALT, amino grubunun L-alaninden 2-oksoglutarata geçişine katalizörlük yaparak pirüvat ve L-glutamat oluşturur. Laktat dehidrogenaz (LDH) pirüvatın L-laktata indirgenmesine ve aynı zamanda NADH'ın NAD⁺'e oksidasyonuna katalizörlük eder. NADH tüketimi nedeniyle absorbanstdaki azalma 340 nm'de ölçülür ve numunedeki ALT aktivitesi ile orantılıdır. Endojen pirüvat inkübasyon dönemi sırasında ayıracıta bulunan LDH tarafından süratle ve tamamen indirgenerek ana reaktife interferan etkisi engellenir.



2. 4. Kemilüminesanas İmmünölçümler

Kemilüninesans, kimyasal reaksiyon sırasında oluşan ışık yayılımıdır. Kemilüninesans ölçümde, immunolojik reaksiyonları saptamak ve ölçmek için işaretleyici olarak kemilüminesans molekül kullanılmaktadır. İzoluminol veya akrinyum esterler, kemilüminesans işaretleyicilere örnektir (121). İnsülin ve C-peptid düzeyleri kemilüminesans immüno ölçüm yöntemleri ile tayin edildi.

İnsülin ölçümü: Solid faz, two-site kemilüminesans enzim immunometrik ölçüm (Immulate 2000, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA) otomatize metodu kullanılarak tayin edildi.

C-peptid ölçümü: Solid-faz kompetitif kemilüminesans enzime immünölçüm (Immulate 2000, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA) otomatize metodu kullanılarak tayin edildi.

2. 5. Enzim İmmünölçümler

Enzim immünölçüm (EIA), immünolojik reaksiyonları saptamak ve ölçmek için enzimlerin katalitik özelliklerini kullanır. Alkalen fosfat, horseradish peroksidaz (yaban turpu), glukoz 6-fosfat dehidrogenaz ve β-galaktozidaz EIA'da belirteç olarak en çok kullanılan enzimlerdir. Bu metodun ELISA (Enzyme-linked-immunosorbant assay), EIA (Enzyme immunoassay) ve EMIT (Enzyme-multiplied

immunoassay technique) gibi isimleri vardır. ELISA (enzim bağı immunosorbant ölçüm), klinik analizlerde yaygın olarak kullanılan heterojen EIA tekniğidir. Bu tip ölçümde, reaksiyon bileşenlerinden biri katı faz yüzeye bağlanır. Bu katı faz, mikrotitrasyon kuyucuğu olabilir. Bu bağlama nonspesifik adsorbsiyon, kimyasal veya immunokimyasal bağlama olabilir ve serbest işaretli reaktifi bağı olandan ayırma işlemini kolaylaştırır. Tipik ELISA tekniği kullanımında, ölçülecek antijen içeren kalibratör veya bir örnek, katı faz antikoruyla bağlanması için bir süre inkübe edilir. Katı faz yıkandıktan sonra, bağı antikordan farklı enzim işaretli antikor eklenir ve katı faz Ab:Ag:Ab-enzim sandivich kompleksi oluşur. Ortamdaki bağı olmayan antikor, yıkama ile uzaklaştırılır ve enzim substratı eklenir. Enzim işaretleyici, eklenen substratı ürüne dönüştürür, ürün miktarı örnekteki antijen miktarı ile orantılıdır. ELISA ile örnekteki antikor miktarı ölçülebilir. Burada antikor yerine antijen, katı faza bağlanır ve analit antikor için spesifik enzim işaretli antikor ikinci reaktif olarak kullanılır (121).

Obestatin ölçümü: Numunedeki obestatin düzeyi için ticari kit (Peninsula Laboratories Inc., San Carlos, CA) kullanılarak ELISA ile tayin edildi.

Leptin ölçümü: Leptin serum-EASIA (Biosource Europe S.A, Belgium) kitleri kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Açıl grelin, deačil grelin ve resistin düzeyi ölçümleri: Bu üç peptid hormon düzeyleri için ticari kitler (BioVendor Laboratory Medicine, Brno, Czech Republic) kullanılarak ELISA yöntemi ile tayin edildi.

Total grelin hesaplanması: Açıl grelin + deačil grelin şeklinde hesaplandı.

2. 6. İstatistiksel Analizler

Bu çalışmadaki istatistiksel değerlendirmelerde SPSS 11 (SPSS, Inc, Chicago, İL) paket programı kullanılarak yapıldı. Kontrol ve tip 2 DM grupları arasındaki karşılaştırmalarda student's t testi, cinsiyetler arasındaki karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA), gruplar arasındaki korelasyon saptamasında ise Pearson korelasyon testi uygulandı. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. Çalışmada bütün veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma (SD) olarak tarif edildi.

3. BULGULAR

Bu çalışmaya yeni tanı alan 32 tip 2 diyabet hastası (18 kadın, 14 erkek) ile 33 sağlıklı birey (15 kadın, 18 erkek) alındı. Çalışmada yer alan hasta ve kontrol grubuna ait yaş ve vücut kitle indekslerinin birbirine yakın olması tercih edildi. Tablo 4’de görüldüğü gibi hasta ile kontrol grubuna ait yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken bel çevreleri arasındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.001$). Her iki grubun lipit parametreleri (total kolesterol, LDL-K, HDL-K, trigliserit), üre ve kreatinin düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Her iki grubunun AKŞ ($p < 0.001$), %HbA_{1c} ($p < 0.001$), AST ($p < 0.006$) ve ALT ($p < 0.001$) düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı.

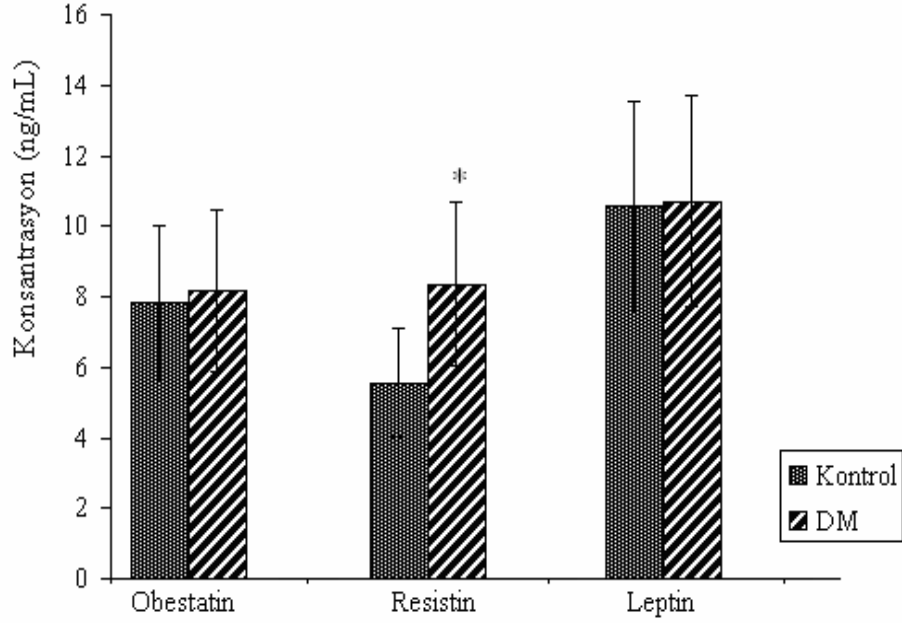
Tablo 4. Hasta ve kontrol grubuna ait antropometrik ve biyokimyasal parametreler. Değerler aritmetik ortalama \pm SD olarak alınmış olup, $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

	Kontrol (n=33)	Tip 2 DM (n=32)	<i>p</i> - değeri
Yaş (yıl)	47.7 \pm 7.40	50.9 \pm 9.30	$p > 0.05$
VKİ (kg/m ²)	28.8 \pm 4.20	30.5 \pm 4.90	$p > 0.05$
Bel çevresi (cm)	94.9 \pm 8.80	105.0 \pm 11.79	$p < 0.001$
AKŞ (mg/dl)	93.2 \pm 6.4	174.0 \pm 61.3	$p < 0.001$
%HbA _{1c}	5.65 \pm 0.36	8.97 \pm 2.28	$p < 0.001$
Kolesterol (mg/dL)	203.3 \pm 43.7	207.2 \pm 47.0	$p > 0.05$
LDL-K (mg/dL)	132.4 \pm 38.9	141.5 \pm 36.5	$p > 0.05$
HDL-K (mg/dL)	45.4 \pm 11.0	43.9 \pm 9.0	$p > 0.05$
VLDL-K (mg/dL)	32.03 \pm 14.93	36.61 \pm 21.52	$p > 0.05$
Trigliserit (mg/dL)	160.2 \pm 74.3	174 \pm 68.3	$p > 0.05$
AST (U/L)	19,78 \pm 4,74	26,10 \pm 10,94	$p < 0,006$
ALT (U/L)	19,72 \pm 7,01	36,63 \pm 23,52	$P < 0,001$
Üre (mg/dL)	32.94 \pm 9.47	34.66 \pm 16.53	$p > 0.05$
Kreatinin (mg/dL)	0.95 \pm 0.21	1.02 \pm 0.37	$p > 0.05$

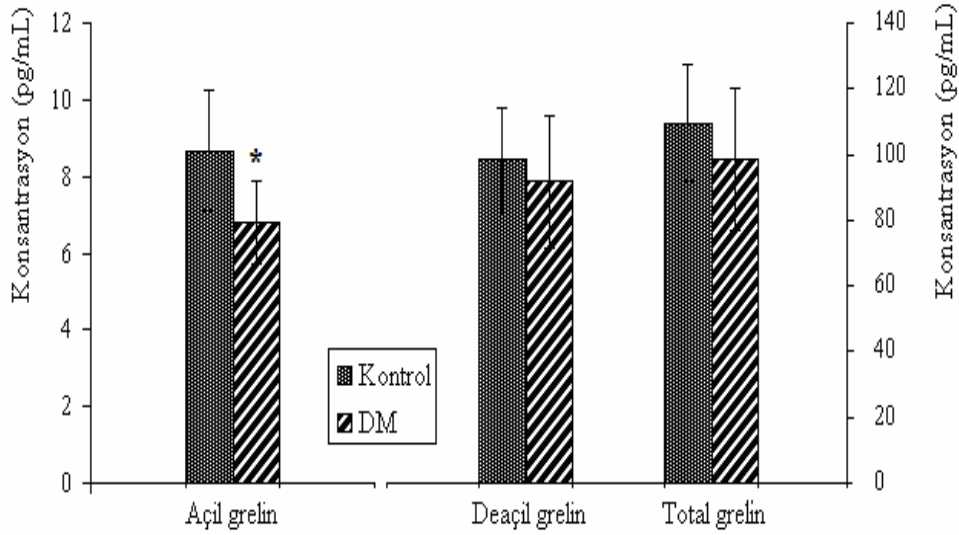
Tip 2 diyabet ve kontrol grubunun hormon düzeyleri incelendiğinde tablo 5’de görüldüğü gibi obestatin, leptin, deaçil grelin, total grelin ve deaçil grelin/ açil grelin oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. İki grubun resistin ($p<0.025$) ve açil grelin ($p<0.04$) düzeyleri arasında ise anlamlı bir fark vardı. Beklenildiği gibi her iki grubun insülin ($p< 0.001$), C peptit ($p< 0.001$), HOMA-IR ($p < 0.001$) ve Homa- β ($p < 0.001$), düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı.

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubuna ait İnsülin, C- peptit, HOMA-IR, HOMA- β ve hormon düzeyleri. Değerler aritmetik ortalama \pm SD olarak verilmiştir.

	Kontrol (n=33)	Tip 2 DM (n=32)	<i>p</i> - değeri
İnsülin (μ IU/mL)	9.10 \pm 3.80	14.3 \pm 7.14	< 0.001
C peptit (ng/mL)	2.59 \pm 0.99	3.71 \pm 1.26	< 0.001
HOMA-IR	2.00 \pm 0.99	6.10 \pm 3.68	< 0.001
HOMA- β	106.81 \pm 44.84	53.18 \pm 29.93	<0.001
Obestatin (ng/mL)	7.81 \pm 2.94	8.17 \pm 2.47	>0.05
Leptin (ng/mL)	10.52 \pm 8.45	10.69 \pm 8.50	>0.05
Resistin (ng/mL)	5.56 \pm 2.23	8.36 \pm 4.56	<0.025
Açil grelin (pg/mL)	8.67 \pm 3.96	6.79 \pm 3.26	<0.04
Deaçil grelin (pg/mL)	98.25 \pm 48.45	91.76 \pm 60.89	>0.05
Total grelin (pg/mL)	109.60 \pm 49.10	98.54 \pm 61.97	>0.05
Deaçil grelin/Açil grelin	12.12 \pm 6.25	14.31 \pm 9.83	>0.05



Şekil 5. Tip 2 diyabet ve kontrol grubunda obestatin, resistin, leptin düzeyleri. Grafiklerde veriler ortalama \pm 2 SEM olarak tarif edilmiştir. * $p < 0.05$



Şekil 6. Tip 2 diyabet ve kontrol grubunda açıl grelin, deaçıl grelin ve total grelin düzeyleri. Grafiklerde veriler ortalama \pm 2 SEM olarak tarif edilmiştir. * $p < 0.05$

Tip 2 diyabetik hastalar cinsiyetlerine göre değerlendirildiğinde (tablo 6) hormon düzeylerinin hiç birisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ek olarak tip 2 diyabetik hastalarda cinsiyetler arasında HOMA-IR, HOMA- β , VKİ, bel çevreleri arasında da anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 6. Tip 2 diyabet hastalarında cinsiyete göre hormon düzeyleri. Veriler aritmetik ortalama \pm SD olarak alınmış ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Parametre	Erkek (14)	Kadın (18)	<i>P</i>
Obestatin (ng/mL)	8.91 \pm 2.60	7.60 \pm 2.27	>0.05
Leptin (ng/mL)	7.58 \pm 6.83	13.12 \pm 9.05	>0.05
Resistin (ng/mL)	8.32 \pm 5.25	8.39 \pm 4.12	>0.05
Açıl grelin (pg/mL)	6.86 \pm 3.21	6.73 \pm 3.4	>0.05
Deaçil grelin (pg/mL)	95.70 \pm 58.80	88.7 \pm 64.0	>0.05
Total grelin (pg/mL)	102.58 \pm 60.46	95.40 \pm 64.7	>0.05
Deaçil/ açıl grelin	14.17 \pm 8.4	14.41 \pm 11.07	>0.05
İnsülin (μ IU/mL)	15.4 \pm 8.05	13.42 \pm 6.46	>0.05
C-peptit (ng/mL)	3.96 \pm 1.57	3.53 \pm 0.98	>0.05
HOMA-IR	6.64 \pm 4.29	5.70 \pm 3.21	>0.05
HOMA- β	50.01 \pm 23.65	55.59 \pm 34.53	>0.05
VKİ (kg/m ²)	28.65 \pm 4.33	32.02 \pm 4.90	>0.05
Bel çevresi (cm)	102.86 \pm 10.08	106.67 \pm 13.00	>0.05

Kontrol grubundaki bireyler cinsiyete göre değerlendirildiğinde (tablo 7) ise kadınlardaki leptin düzeyleri (17.07 \pm 7.59 ng/ml) erkeklerden (5.07 \pm 4.20 ng/ml) istatistiksel olarak anlamlı yüksek iken ($p < 0.001$), diğer hormonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Ayrıca HOMA-IR, HOMA- β , VKİ ve bel çevreleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Tablo 7. Kontrol grubunda cinsiyete göre hormon düzeyleri. Veriler aritmetik ortalama±SD olarak alınmış ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Parametre	Erkek (18)	Kadın (15)	<i>p</i>
Obestatin (ng/mL)	7.57 ± 2.82	8.10 ± 3.16	>0.05
Leptin (ng/mL)	5.07 ± 4.20	17.07 ± 7.59	<0.001
Resistin (ng/mL)	4.91 ± 1.94	6.35 ± 2.37	>0.05
Açıl grelin (pg/mL)	8.69 ± 3.03	8.67 ± 4.97	>0.05
Deaçil grelin (pg/mL)	91.19 ± 46.80	106.71± 50.66	>0.05
Total grelin (pg/mL)	100.50 ±46.36	120.54 ± 51.64	>0.05
Deaçill/ Açıl grelin oranı	11.73± 6.37	12.58 ± 6.31	>0.05
İnsülin (µIU/mL)	8.44±3.87	9.89±3.74	>0.05
C-peptit (ng/mL)	2.43±0.97	2.79±1.02	>0.05
HOMA-IR	1.90±1.03	2.30±0.94	>0.05
HOMA-β	96.4±42.20	119.32±46.13	>0.05
VKİ (kg/m ²)	28.03±3.64	29.70±4.67	>0.05
Bel çevresi (cm)	96.50±7.60	93.00 ± 10.14	>0.05

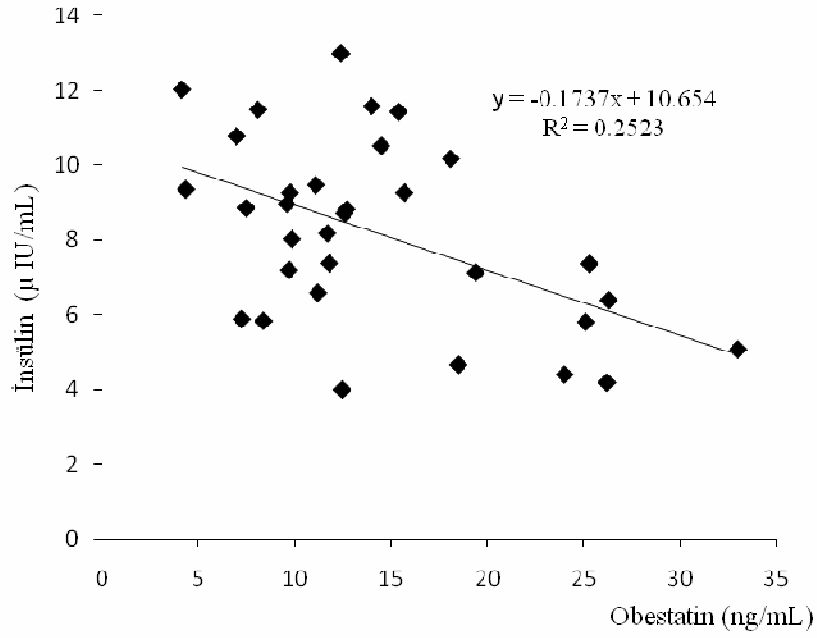
Tip 2 diyabet hastalarında HOMA-IR, HOMA-β, VKİ ve bel çevresi ile hormonlar arasındaki ilişki tablo 8’da özetlenmiştir. Tabloda görüldüğü gibi tip 2 diyabet hastalarında obestatin ile resistin, deaçil grelin/açıl grelin oranı, HOMA- β ve bel çevresi arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Obestatin ile açıl grelin arasında ($r = 0,365, p = 0,040$) zayıf pozitif bir ilişki bulunurken, obestatin ile deaçil grelin ($r = 0,462, p = 0,008$) ve total grelin arasında ($r = 0,473, p = 0,006$) kuvvetli pozitif bir ilişki mevcuttur. Obestatin ile leptin ($r = -0,458, p = 0,08$), insulin ($r = -0.502, p = 0,003$), HOMA-IR ($r = -0.464, p = 0.007$) ve VKİ ($r = -0.452, p = 0.009$) arasında ise kuvvetli negatif bir ilişki vardı.

Tablo 8. Tip 2 diyabet hastalarında HOMA-IR, HOMA- β , VKİ ve bel çevresi ile hormonlar arasındaki ilişki

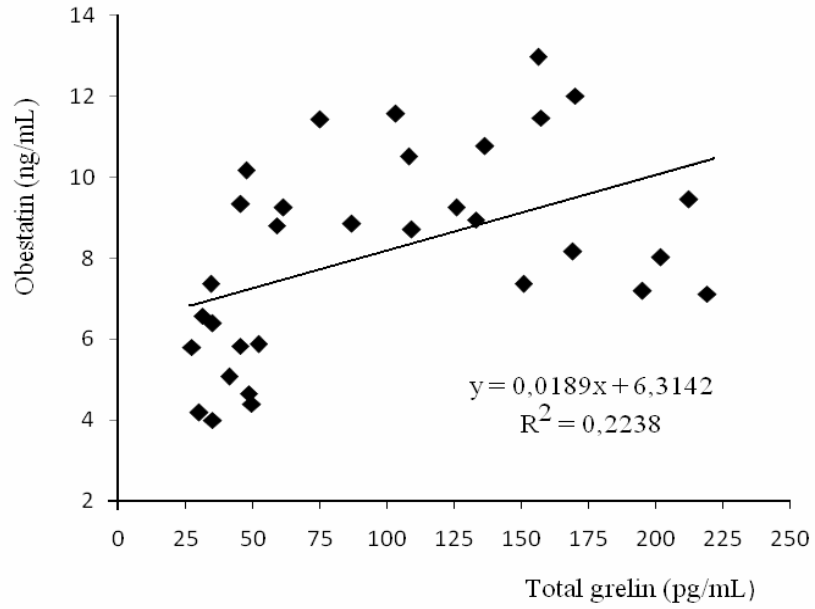
Parametre	Obestatin	Resistin	Leptin	Açıl grelin	Deaçil grelin	Total grelin
Obestatin (ng/mL)	-	r= -0.345	r= -0.458**	r= 0.365*	r= 0.462**	r= 0.473**
Resistin (ng/mL)	r= -0.345	-	r= 0.475**	r= -0.352*	r= -0.239	r= -0.254
Leptin (ng/mL)	r= -0.458**	r= 0.475**	-	r= -0.155	r= -0.134	r= -0.140
Açıl grelin (pg/mL)	r= 0.365*	r= -0.352*	r= -0.155	-	r= 0.306	r= 0.354*
Deaçil grelin (pg/mL)	r= 0.462**	r= -0.239	r= -0.134	r= 0.306	-	r= 0.999**
Total grelin (pg/mL)	r= 0.473**	r= -0.254	r= -0.140	r= 0.354*	r= 0.999**	-
Deaçil/açıl grelin oranı	r= 0.338	r= -0.058	r= -0.053	r= -0.175	r= 0.856**	r= 0.831**
İnsülin (μ U/mL)	r= -0.502**	r= 0.452*	r= 0.510**	r= -0.466**	r= -0.405*	r= -0.423*
HOMA-IR	r= -0.464**	r= 0.497**	r= 0.354*	r= -0.482**	r= -0.490**	r= -0.507**
HOMA- β	r= -0.213	r= -0.024	r= 0.361*	r= -0.104	r= -0.015	r= -0.020
VKİ (kg/m ²)	r= -0.452**	r= 0.085	r= 0.499**	r= -0.355*	r= -0.354*	r= -0.367*
Bel çevresi (cm)	r= -0.260	r= 0.124	r= 0.587**	r= -0.220	r= -0.301	r= -0.307

* $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı korelasyon,

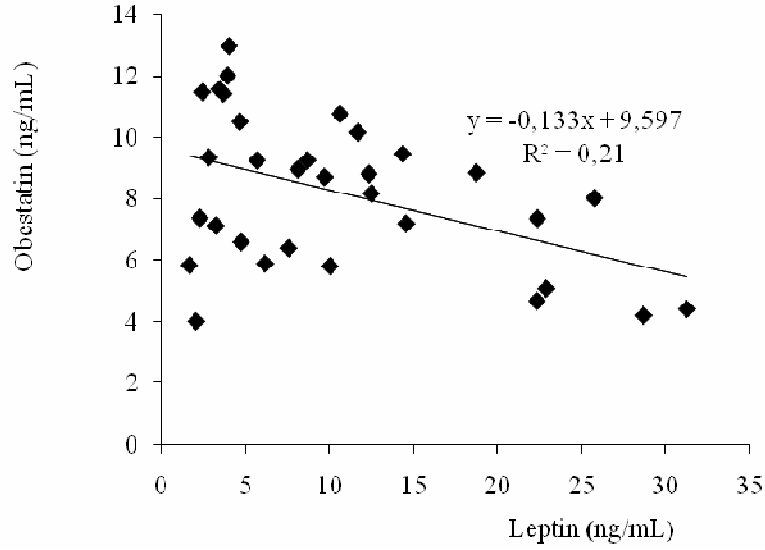
** $p < 0.01$ düzeyinde anlamlı korelasyon



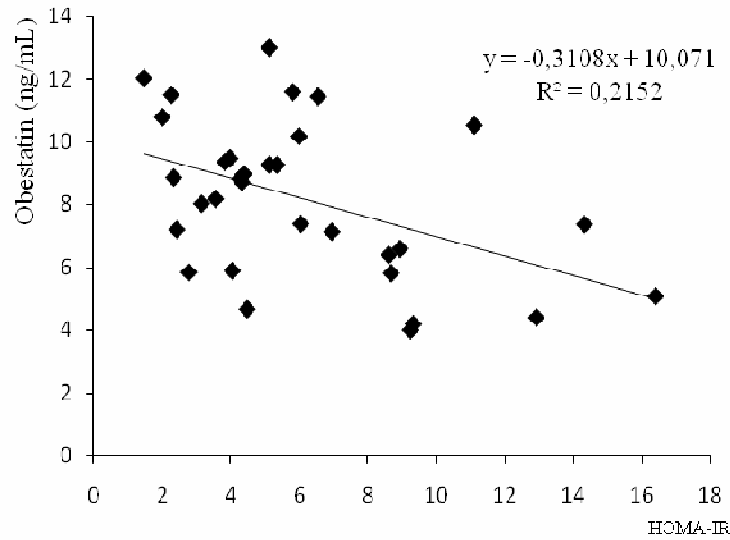
Şekil 7. Tip 2 diyabetli hastalarda obestatin-insülin ilişkisi.



Şekil 8. Tip 2 diyabetli hastalarda obestatin- total grelin ilişkisi.

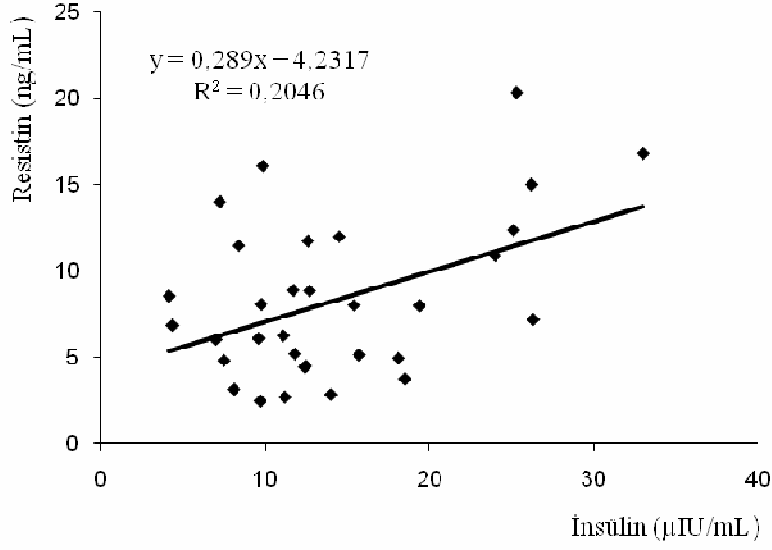


Şekil 9. Tip 2 diyabetli hastalarda obestatin- leptin ilişkisi.

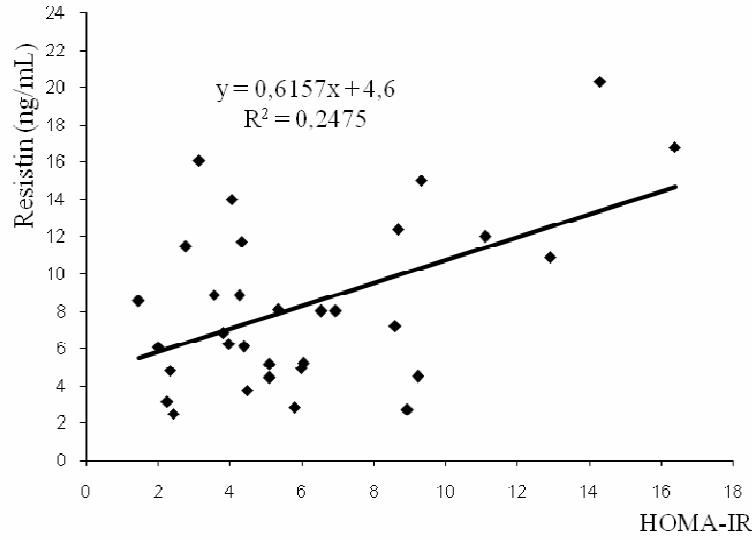


Şekil 10. Tip 2 diyabetli hastalarda obestatin- HOMA-IR ilişkisi.

Tip 2 diyabet hastalarında resistin ile obestatin, deaçil grelin, total grelin, deaçil grelin/açil grelin oranı, HOMA- β , VKİ ve bel çevresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Resistin ile leptin ($r = 0,475$, $p = 0,006$), insülin ($r = 0,452$, $p = 0,009$) ve HOMA-IR arasında ($r = 0,497$, $p = 0,004$) kuvvetli pozitif bir ilişki vardı. Resistin ile açil grelin arasında zayıf negatif bir ilişki ($r = -0,352$, $p = 0,048$) bulundu.

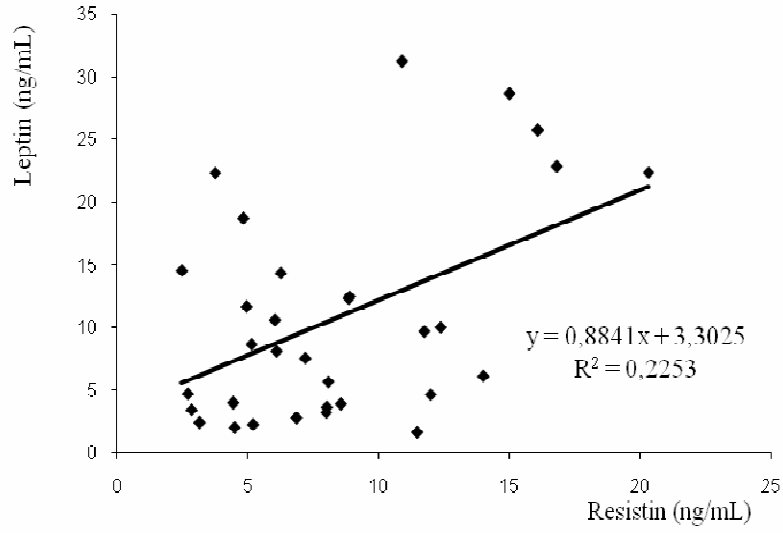


Şekil 11. Tip 2 diyabetli hastalarda resistin- insülin ilişkisi.

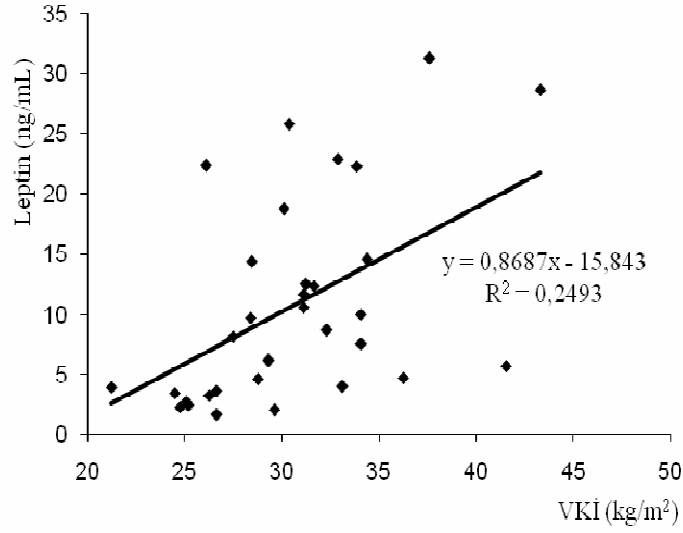


Şekil 12. Tip 2 diyabetli hastalarda resistin-HOMA-IR ilişkisi.

Tip 2 diyabet hastalarında leptin ile açıl grelin, deaçil grelin, total grelin ve deaçil grelin/açıl grelin oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.. Leptin ile HOMA-IR ($r= 0.354$, $p= 0.047$) ve HOMA- β ($r= 0.361$, $p= 0.042$) arasında zayıf pozitif bir ilişki varken, leptin ile insulin ($r= 0.510$, $p= 0.003$), VKİ ($r= 0.499$, $p= 0.004$ ve bel çevresi ($r= 0.587$, $p= 0.000$) arasında kuvvetli pozitif bir korelasyon görüldü.



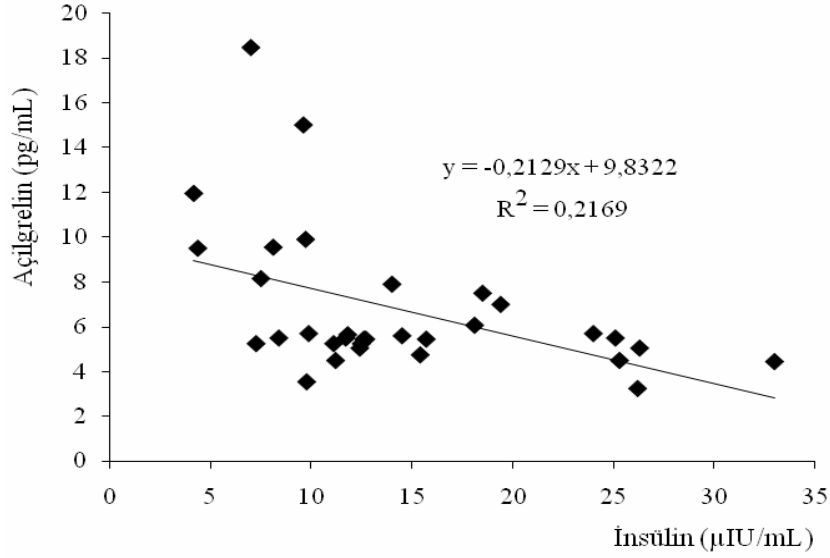
Şekil 13. Tip 2 diyabetli hastalarda leptin- resistin ilişkisi.



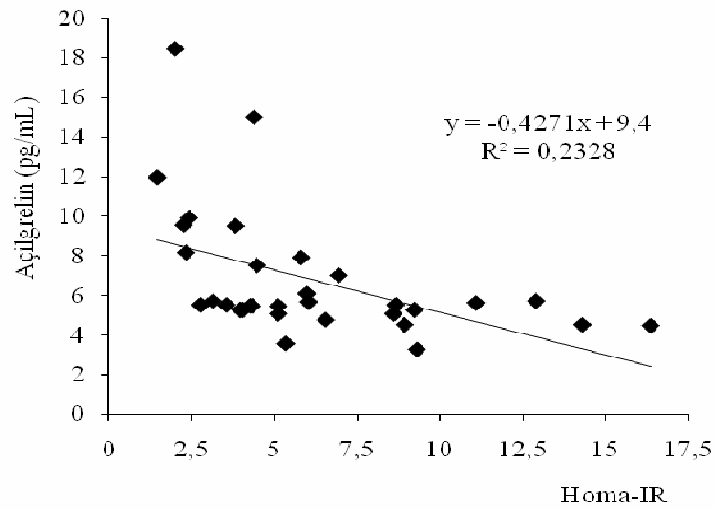
Şekil 14. Tip 2 diyabetli hastalarda leptin- VKİ ilişkisi.

Tip 2 diyabet hastalarında açıl grelin ile deaçil grelin, deaçil grelin/açıl grelin oranı, HOMA- β ve bel çevresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmazken, açıl grelin ile total grelin ($r = 0.354$, $p = 0.047$) arasında zayıf pozitif bir korelasyon bulundu. Açıl grelin ile VKİ arasında ($r = -0.355$, $p = 0.047$) zayıf negatif bir ilişki varken, açıl grelin ile insülin ($r = -0.466$, $p = 0.007$) ve HOMA-IR ($r = -0.482$, $p = 0.005$) arasında ise kuvvetli negatif bir korelasyon vardı.

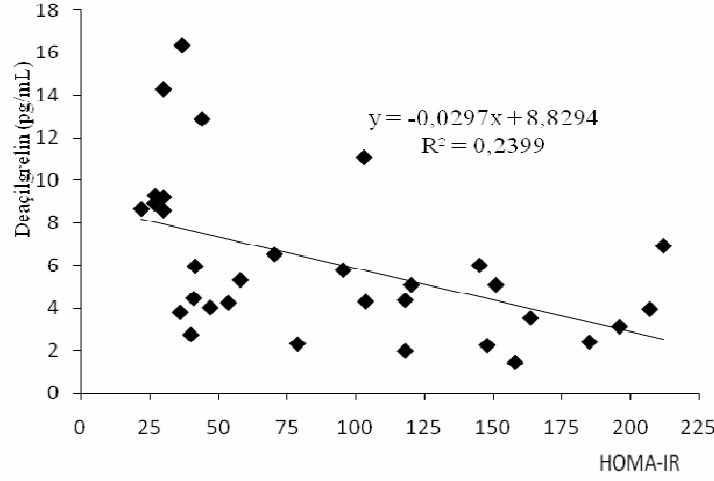
Tip 2 diyabet hastalarında deaçil grelin ile HOMA-β ve bel çevresi arasında istatiksels olarak anlamlı bir korelasyon yoktu. Deaçil grelin ile total grelin ($r= 0.999$, $p= 0.00$), deaçil grelin/açil grelin oranı ($r= 0.856$, $p= 0.000$) arasında kuvvetli pozitif bir korelasyon vardı. Deaçil grelin, HOMA-IR ($r= -0.490$, $p= 0.004$) ile kuvvetli negatif bir korelasyon gsterirken, insülin ($r= -0.405$, $p= 0.021$) ve VKİ ile ($r= -0.354$, $p= 0.047$) zayıf negatif bir korelasyon gsteriyordu.



Şekil 15. Tip 2 diyabetli hastalarda açil grelin- insülin ilişkiisi.



Şekil 16. Tip 2 diyabetli hastalarda açil grelin- HOMA-IR ilişkiisi.



Şekil 17. Tip 2 diyabetli hastalarda deaçil grelin- HOMA-IR ilişkisi.

Kontrol grubunda HOMA-IR, HOMA- β , VKİ ve bel çevresi ile hormonlar arasındaki ilişki tablo 9'da görülmektedir. Kontrol grubunda obestatin ile resistin, leptin, açıl grelin, deaçil grelin, deaçil/açıl grelin oranı, HOMA-IR ve HOMA- β arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Kontrol grubunda obestatin ile total grelin arasında ($r= 0.357, p= 0.041$) zayıf pozitif bir ilişki varken, obestatin ile insulin arasında ($r= -0.397, p= 0.022$) zayıf negatif bir ilişki vardı. Obestatin ile VKİ ($r= -0.479, p= 0.005$) ve bel çevresi arasında ($r= -0.462, p= 0.007$) ise kuvvetli negatif bir ilişki vardı.

Kontrol grubunda resistin ile açıl grelin, deaçil grelin, total grelin, deaçil grelin/açıl grelin oranı ve HOMA- β arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Kontrol grubunda resistin ile leptin ($r= 0.457, p= 0.007$), insülin ($r= 0.462, p= 0.007$) ve HOMA-IR ($r= 0.450, p= 0.009$) arasında kuvvetli pozitif bir ilişki tespit edildi. Aynı grupta resistin ile VKİ ile ($r= 0.385, p= 0.026$) ve bel çevresi arasında ($r= 0.376^*, p= 0.031$) ise zayıf pozitif bir ilişki vardı.

Kontrol grubunda leptin ile açıl grelin, deaçil grelin, total grelin ve deaçil grelin/açıl grelin oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Leptin ile VKİ arasında ($r= 0.595, p= 0.000$) kuvvetli pozitif bir korelasyon, leptin ile insülin ($r= 0.392, p= 0.024$), HOMA-IR ($r= 0.364, p= 0.037$), HOMA- β ($r= 0.413, p= 0.017$) ve bel çevresi arasında ($r= 0.349, p= 0.046$) zayıf pozitif bir ilişki bulundu.

Kontrol grubunda açıl grelin ile deaçil grelin, total grelin, deaçil grelin/açıl grelin oranı ve HOMA- β arasında istatiksels olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı. Açıl grelin ile insülin ($r= -0.404, p= 0.020$), HOMA-IR ($r= -0.360, p= 0.039$) ve VKİ arasında ($r= -0.350, p= 0.046$) zayıf negatif bir korelasyon, açıl grelin ile bel çevresi arasında ($r= -0.463, p= 0.007$) kuvvetli negatif bir korelasyon elde edildi.

Kontrol grubunda deaçil grelin ile total grelin ($r= 0.931, p=0.000$) ve deaçil grelin/ açıl grelin oranı arasında ($r= 0.731, p= 0.000$) kuvvetli pozitif bir ilişki tespit edildi. Kontrol grubunda deaçil grelin ile insülin ($r= -0.404, p= 0.020$), VKİ ($r= -0.431, p= 0.012$) ve HOMA-IR ($r= -0.366, p= 0.042$) arasında zayıf negatif bir ilişki bulunurken, deaçil grelin ile HOMA- β ($r= -0.486, p= 0.004$) ve bel çevresi arasında ($r= -0.548, p= 0.001$) kuvvetli negatif bir ilişki bulundu.

Kontrol grubunda total grelin ile HOMA-IR ($r= -0.422, p= 0.014$) ve VKİ arasında ($r= -0.413, p= 0.017$) zayıf negatif bir ilişki varken, total grelin ile insülin ($r= -0.507, p= 0.003$), bel çevresi ($r= -0.576, p=0.000$) ve HOMA- β ($r= -0.592, p= 0.000$) arasında kuvvetli negatif bir ilişki vardı.

Tablo 9. Kontrol grubunda HOMA-IR, HOMA- β , VKİ ve bel çevresi ile hormonlar arasındaki ilişki

Parametre	Obestatin	Resistin	Leptin	Açıl grelin	Deaçil grelin	Total grelin
Obestatin (ng/mL)	-	r= -0.308	r= -0.151	r= 0.300	r= 0.314	r= 0.357*
Resistin (ng/mL)	r= -0.308	-	r= 0.457**	r= -0.305	r= -0.174	r= -0.177
Leptin (ng/mL)	r= -0.151	r= 0.457**	-	r= -0.256	r= -0.056	r= -0.069
Açıl grelin (pg/mL)	r= 0.300	r= -0.305	r= -0.256	-	r= 0.287	r= 0.303
Deaçil grelin (pg/mL)	r= 0.314	r= -0.174	r= -0.056	r= 0.287	-	r= 0.931**
Total grelin (pg/mL)	r= 0.357*	r= -0.177	r= -0.069	r= 0.303	r= 0.931**	-
Deaçil/açıl grelin	r= 0.037	r= -0.086	r= 0.041	r= -0.294	r= 0.721**	r= 0.635**
İnsülin (μ U/mL)	r= -0.397*	r= 0.462**	r= 0.392*	r= -0.404*	r= -0.404*	r= -0.507**
HOMA-IR	r= -0.305	r= 0.450**	r= 0.364*	r= -0.360*	r= -0.366*	r= -0.422*
HOMA- β	r= -0.295	r= 0.219	r= 0.413*	r= -0.297	r= -0.486**	r= -0.592**
VKİ (kg/m ²)	r= -0.479**	r= 0.385*	r= 0.595**	r= -0.350*	r= -0.431*	r= -0.413*
Bel çevresi (cm)	r= -0.462**	r=0.376*	r= 0.349*	r= -0.463**	r= -0.548**	r= -0.576**

* $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı korelasyon, ** $p < 0.01$ düzeyinde anlamlı korelasyon

4. TARTIŞMA

Diabetes mellitus; insülin sekresyonunda, insülin etkisinde veya her ikisinde bozukluk sonucu ortaya çıkan, hiperglisemi ile karakterize bir grup hastalıktır (20). İnsülin direnci tip 2 diyabet patogenezinde anahtar bir parametredir. İnsülin direnci, eksojen verilen veya endojen sekrete edilen insüline biyolojik cevabın bozulması olarak tanımlanmaktadır. Hem iskelet kasında hem de yağ dokusunda insülinle uyarılmış glukoz transportunda ve metabolizmasında bozulma; karaciğerde glukoz yapımının baskılanmasında yetersizlik olmasıyla sonuçlanır (36). İnsülin sensitivitesini etkileyen birçok faktörden biri obezitedir. Yapılan çalışmalarda özellikle abdominal bölgedeki yağ dokusu artışının insülin direnci riskini artırdığı gösterilmiştir (19, 21).

Vücut ağırlığının düzenlenmesi ve metabolizma ile olan etkileşimleri nedeniyle, leptin ile diyabet arasındaki olası ilişki birçok araştırmaya konu olmuştur. Buna rağmen tip 2 diyabet ve leptin arasındaki ilişki halen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Tip 2 diyabet ve leptin ilişkisi ile ilgili bazı çalışmalarda, obez, nondiyabetik kişilerde leptin düzeylerinin yüksek olduğu, tip 2 diyabetik hastaların nondiyabetik kişilerle yaş ve vücut yağ yüzdesi için kontrol edildikten sonra karşılaştırıldıklarında anlamlı derecede daha düşük leptin düzeyleri olduğu gösterilmekle beraber (51-53), Mantzoros ve arkadaşları (54) ile McGregor ve arkadaşlarının (55) yaptıkları çalışmalarda tip 2 diyabet hastalarındaki plazma leptin düzeylerinin diyabetik olmayan ve aynı VKİ'ne sahip kişilerden farklı olmadığı, leptin seviyesinin VKİ ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Yapılan başka çalışmalarda da obez insanlarda serum leptin konsantrasyonunun obezite göstergeleri olan vücut kitle indeksi (VKİ) ve vücut yağ kitlesi oranı ile pozitif bir korelasyon gösterdiği belirtilmektedir(43). Bizim çalışmamızda da yukarıdaki çalışmalara paralel olarak VKİ'leri birbirine yakın olan tip 2 diyabetik hasta grubu ile kontrol grubunun leptin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Çalışmamızda her iki grupta leptin ile VKİ arasında kuvvetli pozitif bir korelasyon bulundu. Tip 2 diyabetik grupta leptin ile bel çevresi arasında kuvvetli pozitif bir ilişki bulunurken kontrol grubunda bu korelasyon daha zayıf bulunmasının nedeni hasta grubun bel çevresinin daha fazla olması dolayısıyla yağ kitlesinin fazla olması olabilir. Bu da leptin üretiminin ana kaynağının yağ dokusu olduğu görüşünü desteklemektedir.

Serum leptin seviyelerinde obezler arasında cinse bağılı fark da vardır. Bu muhtemelen cinsiyete bağılı farklı yağ depolanmasına, dağılımına ve testesteronun leptin üzerindeki supresse edici etkisinden kaynaklanmaktadır. Buna göre leptin ile vücut yağ kitlesi ve VKİ arasındaki pozitif korelasyon kadınlarda erkeklere oranla daha belirgindir ve yapılan ölçümler sonucunda kadınlarda leptin seviyelerinin erkeklere oranla daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca kadınlarda menstrüel siklus esnasında leptin konsantrasyonu değişmekte, menapoz sonrası dönemde leptin seviyesi azalmaktadır. Erkeklerde ise yaş arttıkça testesteron azaldığından leptin konsantrasyonu artmaktadır (43, 44, 47). Bu çalışmada tip 2 diyabetik hastalardaki leptin düzeyleri kadınlarda daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Bunun nedeni hasta grubunun yaş ortalamasının yüksekliği, dolayısıyla kadın grubun menapoz dönemine, erkek grubun da andropoz dönemine yakın olması neden olabilir. Yukarıda belirtildiği gibi kadınlarda menapoz sonrası leptin seviyesinin azalması, erkeklerde ise ilerleyen yaş ile birlikte testesteron azalmasına paralel olarak leptin düzeyinin artması iki cins arasındaki leptin düzeyindeki farkın azalmasına neden olabilir. Kontrol grubunda ise beklenildiği gibi kadınlarda leptin düzeyleri erkeklerden anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu.

Yapılan pek çok çalışmada şişman kişilerde leptin düzeyi ile serum açlık insülini ve insülin direnci arasında pozitif bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir (46, 122, 123). Bostancı ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (124) şişman kadınlarda leptin düzeyleri ile insülin direncini yansıtan HOMA-IR değerleri arasında anlamlı bir pozitif ilişkinin bulunduğu tespit edilmiş, leptin düzeyleri ne kadar yüksek ise HOMA-IR değerleri ve dolayısıyla insülin direnci de o kadar yüksek olacağı belirtilmiştir. Bu nedenle, yüksek leptin düzeylerinin, insülin direnci varlığını yansıtan basit bir gösterge olarak kabul edilebileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmada da yukarıdaki çalışmalara paralel olarak tip 2 diyabetik hastalarda serum leptin düzeyi ile insülin arasında kuvvetli pozitif bir korelasyon, leptin ile HOMA-IR ve HOMA-β arasında zayıf pozitif bir korelasyon mevcuttu. Bu bulgular fazla kilolu ve obez tip 2 diyabetik hastalarda azalmış beta hücre fonksiyonuna rağmen leptin düzeyi ile insülin, HOMA-IR ve HOMA-β arasında pozitif bir korelasyonun olduğunu, serum leptin düzeyi ile özellikle insülin düzeyinin paralel seyrettiğini göstermektedir. Kontrol grubunda ise leptin ile insülin, HOMA-IR ve HOMA-β

arasında zayıf pozitif bir korelasyon vardı. Kontrol grubunda leptin ile insülin arasındaki ilişkinin zayıf olması, her iki grubun VKİ arasında anlamlı bir fark olmamasına rağmen kontrol grubunun bel çevresinin daha düşük olması, dolayısıyla yağ dağılımlarının farklı olmasından kaynaklanabilir.

Yapılan çalışmalarda tip 2 diyabetik hastalarda adipoz doku tarafından üretilen TNF-alfa ve IL-6 gibi sitokinlerin artmış inflamasyondan sorumlu olduğu, artmış bu proinflamatuvar sitokinlerin obez hastalarda leptin ve resistin üretiminin stimülasyonuna yol açtığı belirtilmektedir (106, 112, 113). Çalışmamızda hem tip 2 diyabetli hastalarda hem de kontrol grubunda leptin ile resistin arasında kuvvetli pozitif bir ilişki vardı. Bu çalışmadaki hem tip 2 diyabetli hastalarda hem de kontrol grubunda leptin ile resistin arasındaki kuvvetli pozitif ilişki; obezite ve tip 2 diyabetin kalıtsal immün yolakların aktivasyonu ve kronik inflamasyonla ilişkili durumlar olduğu görüşünü (115) desteklemektedir.

Bu çalışmada tip 2 diyabet hastalarında leptin ile obestatin arasında kuvvetli negatif bir korelasyon varken, kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmaması tip 2 diyabette obestatin düzeyinin leptin düzeyleriyle negatif korele olduğunu belirten Nakahara T ve arkadaşlarının çalışmalarıyla (73) uyumluluk göstermektedir. Her ne kadar tip 2 diyabet ve bozulmuş glukoz toleransında obestatin düzeyinin düştüğü, obestatin düzeyi ile HOMA-IR ve bel/kalça oranı arasında negatif bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar (80) olsa da bizim çalışmamızda tip 2 diyabetlilerdeki leptin ile obestatin arasındaki negatif ilişki, diyabette obestatin düzeyinin düşmesinden çok artmış insülin seviyesi ve HOMA-IR sebebiyle olduğu düşünülmektedir. Nitekim Lippl F ve arkadaşlarının (99) yaptıkları çalışmada benzer VKİ, cinsiyet ve insülin düzeylerine sahip tip 2 diyabetli ve diyabetik olmayanlar karşılaştırıldığında bazal obestatin düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı, diyabetik grupta yer alan yüksek insülin düzeyine sahip hastalarda obestatin ile insülin arasında negatif bir ilişkinin olduğu belirtilmektedir.

Bu çalışmada ele aldığımız diğer bir hormon olan grelin başlıca mide tarafından üretilen oreksojenik ve adipogenik bir moleküldür (59). Yapılan çalışmalarda obezite durumunda ve kalori alımında grelin düzeyinin azaldığı, anoreksiya nervozalı hastalarda ve açlıkta arttığı rapor edilmiştir (61-63).

Tip 2 diyabet ve grelin arasındaki ilişkiyi inceleyen pek çok araştırmada tip 2 diyabetli hastalarda veya insülin direnci olan kişilerde grelin düzeyinin düştüğü rapor edilmiştir. Ayrıca düşük grelin düzeyleri olan kişilerde yapılan çalışmalarda yüksek insülin direnci, yüksek açlık insülin düzeyleri ve yüksek tip 2 diyabet prevalansı bulunmuştur (61, 66, 75). Bu çalışmada daha önceki çalışmalardan farklı olarak tip 2 diyabet ve kontrol grubu arasında total grelin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak tip 2 diyabet grubunda açıl grelin düzeyleri daha düşük tespit edildi. Tip 2 diyabet hastalarında total grelinde beklenen düşüşün olmamasının nedeni tip 2 diyabet grubunu oluşturan hastaların yeni tanı alan ve henüz tedaviye başlamayan hastalar olması, hiperglisemi ve insülin direncinin henüz kontrol edilmeyecek bir safhada olmaması, diyabetin indüklediği inflamasyonun fazla şiddetli olmaması ve klinik komplikasyonların henüz ortaya çıkmaması, dolayısıyla nispeten erken bir evrede olmalarından kaynaklanabilir. Daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak tip 2 diyabet hastalarında açıl grelinde beklenen düşüşün görülmesi, enerji dengesinin korunmasında ve beyine açlık-tokluk sinyallerinin gönderilmesinde total greline göre açıl grelinin daha hasas bir gösterge olduğunu düşündürmektedir. Nitekim Marzullo P ve arkadaşlarının (125) yaptıkları çalışmada obez hastalarda normal olanlara göre total grelin düzeyinin %30, açıl grelin düzeyinin ise % 56 olarak azaldığı rapor edilmiştir. Bizim hasta grubu ile kontrol grubunun VKİ arasında anlamlı bir fark olmamasına rağmen (tip 2 diyabet grubunun ortalama VKİ; $30.5 \pm 4.9 \text{ kg/m}^2$, kontrol grubunun ortalama VKİ; $28.8 \pm 4.2 \text{ kg/m}^2$) diyabet grubunda açıl grelindeki düşüş, açıl grelinin enerji dengesinin korunmasında ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde total greline göre daha hassas bir gösterge olmasının yanında, diyabetlilerdeki hiperinsülinemi ve insülin direncine de bağlı olabilir. Ayrıca etnik populasyonlardaki farklılık ve çalışılan hastaların diyabet yaşları dikkate alınarak geniş kitlelerde çalışılması bu konun daha iyi aydınlatılmasında faydalı olacaktır.

Obez bireyler ile yapılan çalışmalarda insülin direnci ve hiperinsülinemi ile grelin konsantrasyonu arasında ters bir ilişki olduğu saptanmıştır (69-71). Çalışmamızda hem tip 2 diyabet hem de kontrol grubunda insülin düzeyleri ile açıl grelin, deaçil grelin ve total grelin arasında negatif bir ilişki görülmesi daha önce yapılan çalışmalarla (61, 66, 70, 74, 75) uyumlu olup, grelin seviyelerinin

belirlenmesinde insülinin major rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca tip 2 diyabet grubunda insülin düzeylerinin açil grelin ile kuvvetli negatif bir ilişki göstermesi, deaçil grelin ve total grelin ile daha zayıf negatif bir ilişki göstermesi Akira Katsuki ve arkadaşlarının çalışmalarıyla uyumlu olup (70) bunun sebebi yukarıda da değinildiği gibi açil grelinin enerji dengesinde ve tip 2 diyabette daha hassas bir gösterge olduğuna işaret etmektedir.

Bu çalışmada tip 2 diyabet grubunda HOMA-IR ile açil grelin, deaçil grelin ve total grelin arasında kuvvetli negatif bir ilişkinin olması, kontrol grubunda ise bu ilişkinin zayıflamasının nedeni tip 2 diyabetteki insülin ve HOMA-IR değerinin yüksek olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda hem tip 2 diyabet grubunda hem de kontrol grubunda VKİ ile açil grelin, deaçil grelin ve total grelin arasında zayıf da olsa negatif bir ilişkinin olması daha önceki çalışmalarla uyumlu olup (61, 64, 68, 70) pozitif enerji dengesine adaptasyon ve vücut ağırlığının düzenlenmesine yönelik bir savunma mekanizmasını göstermektedir.

Yapılan bazı araştırmalarda plazma grelin düzeylerinin vücut yağı ile negatif korelasyon gösterdiği, vücut yağının sirküle edilen grelinin güçlü bir göstergesi olduğu belirtilirken (64, 70), Karbonits M ve arkadaşlarının çalışmasında (61) ise grelin düzeyinin vücut ağırlığına bağlı olduğu, muhtemelen insülin aracılığıyla regüle edildiği ve yağ kitlesi veya yağ dağılımı ile ilişkili olmadığı rapor edilmiştir. Bu çalışmada tip 2 diyabet grubunda açil grelin, deaçil grelin ve total grelinin hiç birisi bel çevresi ve HOMA- β ile korelasyon göstermiyordu. Kontrol grubunda ise bu üç hormon düzeyleri bel çevresi ile kuvvetli negatif bir ilişki gösterirken, deaçil ve total grelin HOMA- β ile kuvvetli negatif bir ilişki gösteriyordu. Tip 2 diyabet grubunda bel çevresinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede fazla ve beta hücre fonksiyonunun ise kontrol grubuna göre düşük olduğu göz önüne alındığında bu durum Karbonis M ve arkadaşlarının çalışmalarıyla uyumlu olarak tip 2 diyabet hastalarında grelinin yağ doku sinyallerinden çok insülin düzeyleri ve insülin direncine hassas olduğunu ve β hücre kaybı durumunda grelinin β hücre fonksiyonu ile ilişkisinin olmadığını düşündürmektedir.

İnsan enerji homeostazında deaçil grelinin/açil-grelin oranının önemli bir parametre olduğu rapor edilmiş ve VKİ'ne bağlı olarak anoreksiya nervozalı

hastalarda deaçil grelin/açil grelin oranının artuş gösterdiği rapor edilmiştir (73). Bu çalışmada tip 2 diyabet ve kontrol grubunun deaçil grelin/ açil grelin oranı arasında anlamlı bir fark görülmedi. Bunun sebebi her iki grubun VKİ'lerinin birbirine yakın olması ve tip 2 diyabetik hastalarda açil grelin düzeyi düşerken, deaçil grelin düzeyinin de buna paralel olarak düşmesi böylece oransal olarak anlamlı bir azalmanın olmamasıdır. Tip 2 diyabet grubunda açil greline paralel olarak deaçil grelinde de azalmanın meydana gelmesi ve deaile grelinin VKİ ile negatif ilişkili olması, deaile grelinin de açil grelin gibi enerji dengesinin korunmasında, VKİ'nin korunmasında ve glukoz homeostazında etkili olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda hem tip 2 diyabet grubunda hem de kontrol grubunda total grelin ile leptin ve resistin arasında istatikselsel olarak anlamlı bir ilişki görülmemesinin sebebi bu hormonların sentezlendikleri dokuların farklı olmasıyla açıklanabilir. Tip 2 diyabet grubunda açil grelinin zayıf da olsa resistin ile negatif ilişkili olması ise açil grelinin insülin ve HOMA-IR ile negatif ilişkili olması, buna karşılık resistin düzeyinin insülin ve HOMA-IR ile pozitif ilişkili olmasındandır. Bu durum aynı zamanda açil grelinin insülin seviyelerine ve insülin direnci sinyallerine daha hassas olduğunun bir göstergesidir.

Tip 2 diyabet grubunda grelin ile obestatin arasındaki ilişki incelendiğinde obestatin ile açil grelin, deaçil grelin ve total grelin arasında pozitif bir korelasyonun görülmesi, grelinin ve obestatinin grelin geni tarafından kodlanan 117 amino asitli preprogrelin peptidinden oluştuğunu desteklemektedir. Hem tip 2 diyabet hem de kontrol grubunda grelin düzeyleri arasında cinsiyete bağlı farkın görülmemesi de daha önceki çalışmaları (59) desteklemektedir.

İnsanlar üzerinde yapılan obestatin ve tip 2 diyabet arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıdaki araştırmalarda obestatinin obezite ve diyabette rol alabileceği belirtilmekte beraber bu konu henüz netlik kazanmamıştır. Qi X ve arkadaşları (80) tarafından yapılan bir çalışmada obestatin düzeyinin tip 2 diyabette azaldığı, obestatin düzeyi ile VKİ, insülin ve HOMA-IR arasında negatif bir ilişki olduğu belirtilmektedir. Anderwald-Stadler M ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise diyabeti olmayanlarda açlık plazma obestatin konsantrasyonunun insülin direnci durumunda düştüğü ve obestatin düzeyinin direkt olarak insülin sensitivitesiyle ilişkili olduğu belirtmektedir (126).

Nakahara T ve arkadaşları (73) tarafından obez, normal ve anoreksiya nervozalı bireyleri içeren bir çalışmada da plazma obestatin düzeyi ile VKİ, leptin, insülin, glukoz ve HOMA-IR arasındaki negatif korelasyon olduğu belirtilmektedir.

Yakın bir zamanda Lippl F ve arkadaşları tarafında yapılan (99) tip 2 diyabet ve obestatin arasındaki ilişkiyi inceleyen geniş kapsamlı çalışmada obez, normal kilolu ve tip 2 diyabetli 321 hasta incelenmiş olup bu çalışmada obestatin ile VKİ arasında negatif bir ilişkinin olduğu, obestatin düzeyinin her iki cinste yaştan bağımsız olduğu gösterilmiştir. Lippl F ve arkadaşlarının çalışmasında diyabetik grupta yer alan yüksek insülin düzeyine sahip hastalarda obestatin ile insülin arasında negatif bir ilişkinin olduğu, diyabeti olmayan düşük ve yüksek insülin seviyelerine sahip gruplar karşılaştırıldığında obestatin ile insülin arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı belirtilmektedir. Ek olarak benzer VKİ, cinsiyet ve insülin düzeylerine sahip tip 2 diyabetli ve diyabetik olmayanlar karşılaştırıldığında bazal obestatin düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı belirtilmektedir (99).

Çalışmamızda hem diyabet hem de kontrol grubunda obestatin ile insülin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon gözlemlendi. Bu korelasyonun tip 2 diyabet grubunda kuvvetli, kontrol grubunda zayıf olmasının nedeni diyabet grubunun artmış insülin düzeylerine bağlı olabilir. Diyabet grubunda obestatin ile insülin arasındaki negatif ilişkinin kuvvetli olması, kontrol grubunda ise bu korelasyonun zayıflaması kısmen de olsa Lippl F ve arkadaşlarının çalışmalarıyla uyumludur. Çalışmamızda diyabet grubunda obestatin ile HOMA-IR arasındaki güçlü negatif bir ilişkinin olması ve bu ilişkinin kontrol grubunda görülmemesi obestatin ile HOMA-IR arasındaki negatif korelasyonun ancak yüksek HOMA-IR değerlerinde olabileceğini göstermektedir.

Daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak (74, 100) bu çalışmamızda hem diyabet hem de kontrol grubunda obestatin ile VKİ arasında bulunan kuvvetli negatif korelasyon, obestatinin vücut ağırlığının düzenlenmesinde, dolayısıyla enerji dengesinin korunmasında önemli bir rol alabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmada Qi X ve arkadaşlarının (80) çalışmasından farklı olarak tip 2 diyabet ve kontrol grubunun obestatin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Tip 2 diyabet grubundaki obestatin ile insülin ve HOMA-IR arasındaki negatif korelasyona rağmen diyabet grubunda kontrole göre obestatin düzeyinde beklenen

düşüşün olmamasının sebebi her iki grubun VKİ'lerinin yüksek ve birbirine yakın olması olabilir. Bu durum VKİ'nin yüksek olduğu durumlarda obestatin düzeyinin düzenlenmesinde insülden ziyade VKİ'nin daha baskın rol oynadığını düşündürmektedir. Nitekim kontrol grubunda obestatin ile insülin arasındaki ilişkinin zayıf olması ve obestatin ile HOMA-IR arasında anlamlı bir ilişkinin olmaması, buna karşılık obestatin ile VKİ arasında kuvvetli negatif bir ilişkinin olması bu görüşü doğrulamaktadır.

İlginç olan grelin ve bel çevresi arasındaki ilişkiye benzer bir şekilde bu çalışmada tip 2 diyabet hastalarında obestatin ile bel çevresi arasında da anlamlı bir ilişki bulunmazken, kontrol grubunda ise obestatin ile bel çevresi arasında kuvvetli negatif bir ilişki vardı. HOMA-IR ve bel çevresinin daha yüksek olduğu tip 2 diyabet hastalarında obestatin ve bel çevresi arasındaki bu negatif korelasyon kaybı, tip 2 diyabet hastalarında insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişiminin bir diğer nedeni olabileceğini düşündürmektedir. Bir bütün olarak bu sonuçlar ele alındığında tip 2 diyabet hastalarında obestatinin seviyesinin düzenlenmesinde halen tespit edemediğimiz muhtemel bir takım farklı mekanizmaların olabileceği de göz önünde bulundurularak daha geniş bir hasta grubunda çalışması gerektiğini göstermektedir.

Bu çalışmada diyabet grubunda obestatin ile leptin arasında kuvvetli negatif bir ilişkinin görülmesi diyabet grubunda HOMA-IR değerinin yüksek olması ve obestatin ile HOMA-IR arasındaki kuvvetli negatif ilişkiye bağlı olabilir. Kontrol grubunda ise obestatin ile HOMA-IR arasında anlamlı bir ilişki olmadığından obestatin ile leptin arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Dolayısıyla bu veriler obestatin ile leptin arasındaki ilişkinin insülin direncine bağlı olabileceğini göstermektedir.

İnsanlarda dolaşımdaki resistin düzeyi ile obezite ve tip 2 diyabet arasındaki ilişki konusunda çelişkili yayınlar vardır. Bir kısım çalışmalarda insan adipoz dokusunda resistin düzeyinin çok düşük düzeyde olduğu (107, 109-111) ve zayıf, obez, insülin rezistanslı, insülin sensitif veya tip 2 diyabetli şahıslar arasında resistin ekspresyonunda bir fark görülmediği, insanlarda resistinin obezite ve diyabet ile ilişkili bir hormon olmadığı rapor edilmiştir (109, 111). Yapılan farklı araştırmalarda ise yukarıdaki çalışmalara zıt olarak kontrollere göre, tip 2 diyabetli hastalarda resistin düzeyinin yüksek olduğu, adipoz doku tarafından üretilen TNF-alfa ve IL-6

gibi sitokinlerin artmış inflamasyondan sorumlu olduğu, artmış bu proinflamatuvar sitokinlerin obez hastalarda leptin ve resistin üretiminin stimülasyonuna, CRP üretiminin stimülasyonuna, düşük düzeyde kronik inflamasyona ve insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunabileceği, insülin direnci ile resistin arasında pozitif bir korelasyon olduğu belirtilmektedir (106, 112, 113).

Bu çalışmada hem tip 2 diyabet grubunda hem de kontrol grubunda resistin ile insülin ve HOMA-IR arasında kuvvetli pozitif bir ilişkinin olması, resistinin insülin direnci ile ilişkili olduğunu açıkça göstermektedir.

Çalışmamızda tip 2 diyabet hastalarında kontrollere göre resistin düzeyinin yüksek bulunması ve resistin ile insülin ve HOMA-IR arasında kuvvetli pozitif bir ilişkinin bulunması, tip 2 diyabette artan resistin düzeylerinin insülin direncinin gelişmesine neden olabileceğini göstermektedir. Öte yandan tip 2 diyabetin kronik inflamasyon ilişkili bir durum olduğu (115) göz alındığında diyabetteki bu kronik inflamasyonun da monosit ve makrofajlardan resistin üretiminin artışına neden olduğu, artan bu resistinin de kronik inflamasyonun şiddetlenmesine ve insülin direncinin gelişmesine yol açtığı düşünülmektedir. Yani bir taraftan diyabetin indüklediği inflamasyon resistin üretiminin artışına yol açarken, diğer yandan resistinin kendisi de insülin direncine yol açmaktadır. Bu çalışmamız daha önce yapılan araştırmalarda (101-103) belirtilen diyetle bağlı obez fare modelinde resistin antikörlerinin verilmesiyle insülin direnci ve hipergliseminin düzeldiği ve dolaşımdaki resistin artışının insüline direnç ve hiperglisemi ile yakın ilişkili olduğu görüşünü desteklemektedir.

Bu çalışmada tip 2 diyabet hastalarında resistin ile bel çevresi ve VKİ arasında anlamlı bir ilişkinin olmaması, buna karşılık HOMA-IR ile kuvvetli pozitif bir korelasyon göstermesi daha önce yapılan ve obezite ve tip 2 diyabetin kalıtsal immün yolakların aktivasyonu ve kronik inflamasyonla ilişkili olduğu (115), tip 2 diyabetik hastalarda dolaşımdaki resistin ana kaynağının adipoz dokudan ziyade makrofajlar ve monositler olduğu, bu hücrelerden ekspresye olan proinflamatuvar ajanların insülin direncine yol açtığını belirten çalışmalarla (104-107) uyumludur. Kontrol grubunda resistin ile VKİ ve bel çevresi arasındaki zayıf pozitif bir ilişkinin görülmesi ise adipoz dokudan kısmen de olsa resistin üretiminin olduğunu göstermektedir. Kontrol grubunun da fazla kilolu olduğu göz önüne alındığında yağ

dokudan kaynaklanan leptin, TNF-alfa ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin insülin direncine ve kısmen de olsa resistin üretimine yol açtığı düşünülmektedir. Ayrıca her iki grupta resistin ile leptin arasındaki pozitif bir ilişkinin görülmesi, insülin direncinde obeziteden kaynaklanan inflamasyonun da etkili olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda HOMA-IR ile leptin ve resistin düzeyi arasında pozitif bir ilişki, HOMA-IR ile grelin ve obestatin arasında ise negatif bir ilişkinin olduğu tespit edildi. Bu hormonlardan sadece leptin ile HOMA- β arasında pozitif bir ilişki görüldü. Bu hormonlar arasındaki ilişki incelendiğinde tip 2 diyabet hastalarında obestatin ile grelin ve resistin ile leptin arasında pozitif bir ilişki, obestatin ile leptin arasında ise negatif bir ilişki vardı. Ek olarak bu çalışmada tip 2 diyabetik hastalar ile sağlıklı kontroller arasında leptin, obestatin ve total grelin düzeyleri arasında anlamlı bir farkın olmadığı, tip 2 diyabetik hastalarda açıl grelin düzeyinin daha düşük olduğu tespit edildi. Tip 2 diyabetik hastalarda açıl grelin düzeyindeki bu düşüş, enerji dengesinin düzenlenmesinde ve beyine açlık-tokluk sinyallerinin gönderilmesinde açıl grelinin total greline göre daha hassas bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir. Tip 2 diyabetli hastalarda kontrollere göre resistin düzeyinin yüksek bulunması ve resistin ile insülin ve HOMA-IR arasında kuvvetli pozitif bir ilişkinin bulunması, tip 2 diyabetli hastalardaki subklinik kronik inflamasyonun resistin üretiminin artışına yol açtığını ve artan bu resistin düzeylerinin de insülin direncinin gelişimine katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Bu çalışma VKİ ve yaşları birbirine yakın olan, yeni tanı alan ancak henüz antidiyabetik tedaviye başlamayan tip 2 diyabet hastaları ile sağlıklı kontrollerin insülin direnci ve β -hücre fonksiyonları ile leptin, grelin obestatin ve resistin düzeyleri arasındaki ilişkileri eş zamanlı olarak inceleyen klinik bir çalışma olup, birçok yönüyle daha önceki çalışmalardan farklı sonuçları ortaya koymaktadır.

5. KAYNAKLAR

1. Alper G. Diyabet. Onat T, Emerk K, Sözmen EY (editörler). İnsan Biyokimyası. 2. baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, 2006: 280-290.
2. Expert Committee on the Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2003; 26 (suppl. 1): 5-20.
3. Altuntaş Y. Diabetes mellitus'un tanımı, tanısı ve sınıflaması. Yenigün M (editör). Her yönüyle Diabetes Mellitus. 2. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2000: 51-62.
4. Bennett PH, Knowler WC. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and glucose homeostasis. Khan CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ (editors). Joslin's Diabetes Mellitus. 14th ed. Boston: Lippincott William and Wilkins, 2005: 333-339.
5. Arslan M. Diabetes mellitusta tanı ve sınıflandırma. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (editörler). İç Hastalıkları. 2. baskı, Ankara: Öncü Basımevi, 2005:2279-2295.
6. Yılmaz MT. Diabetes mellitus'un tanı kriterleri ve sınıflaması. Yılmaz MT, Bahçeci M, Büyükbeşe MA (editörler). Diabetes Mellitus'un Modern Tedavisi. 1.baskı, İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık, 2003: 1-9.
7. Yollu B. Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastaların Birinci Derece Yakınlarında İnsülin Direnci ve Beta Hücre Fonksiyonu Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilimdalı, 2006.
8. Satman I, Yılmaz MT, Şengül A, Salman S, Salman F, Uygur S et al. The TURDEP Group: Population based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Result of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25: 1551-1556.
9. Başkal N. Diabetes mellitus'un sınıflandırılması. Erdoğan G (editör). Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2. baskı, Ankara: MN Medical & Nobel , 2005: 342-348.
10. American Diabetes Association, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care 2004; 27 (Suppl. 1): S: 5-10.

11. World Health Organization. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its complications, Report of a WHO consultation, Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Geneva: World Health Organization, 1999.
12. Arslan M. Diabetes mellitus'ta tanı ve laboratuvar. Erdoğan G (editör). Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2. baskı, Ankara: MN Medical & Nobel, 2005: 349-356.
13. Yöner A, Özata M. Diabetes mellitus. Yöner A, Özata M. (editörler). Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet. 1. baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006: 275-283.
14. Yeniğün M. Diabetes mellitus fizyopatolojisi. Yeniğün M (editör). Her yönüyle Diabetes Mellitus. 2. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2001: 85-125.
15. Berberoğlu Erbilgin N. Tip 2 Diyabet Ve Bozulmuş Açlık Glukozu Olanlarda Kardiyovasküler Risk Faktörü Olarak Gama Glutamil Transferaz Ve Yüksek Duyarlılıklı C- Reaktif Protein. Uzmanlık Tezi, İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi iç Hastalıkları Kliniği, 2006.
16. Koloğlu S, Güllü S. Pankreas genel bilgiler. Erdoğan G (editör). Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2. baskı, Ankara: MN Medical & Nobel, 2005: 335-341.
17. Wieland DM, Kotzka J, Goldstain BJ. Tip 2 diyabetin patogenezi. Goldstain BJ, Wieland DM (editörler). Cengiz Akman A(çeviri editörü). Tip 2 Diyabet. 1. baskı, İstanbul: And Danışmanlık Yayıncılık ,2004: 13-25.
18. Gedik O. Diabetes mellitus'un patogenezi. Erdoğan G (editör). Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2. baskı, Ankara: MN Medical & Nobel , 2005: 357-366.
19. Altuntaş Y. Tip 2 diyabetes mellitus'un patogenezi. Yeniğün M (editör). Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2000: 219-233.
20. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2005; 28 (Suppl. 1): S37-42.
21. Ayvaz G. Diabetes mellitus patogenezi. İliçin G, Biberöğlü K, Süleymanlar G, Ünal S (editörler). İç Hastalıkları. 2. baskı, Ankara: Öncü Basımevi, 2005: 2295-2298.
22. Kumbasar AB. Bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu. Yeniğün M (editör). Her yönüyle Diabetes Mellitus. 2. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2000: 236-243.

23. Başkal N. Diabetes mellitusta akut metabolik dekompanseasyonlar. İliçin G, Biberöğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (editörler). İç Hastalıkları. 2. baskı, Ankara: Öncü Basımevi, 2005: 2311-2321.
24. Gedik O. Diabetes mellitus'un komplikasyonları. Erdoğan G (editör). Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2. baskı, Ankara: MN Medical & Nobel , 2005: 367-383.
25. Gedik O. Diabetes mellitus tedavisi. İliçin G, Biberöğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (editörler). İç Hastalıkları. 2. baskı, Ankara: Öncü Basımevi, 2005: 2301-2311.
26. Çorakçı A. Diabetes mellitus tedavisi. Erdoğan G (editör). Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2. baskı, Ankara: MN Medical & Nobel , 2005: 384- 448.
27. Toeller M, Mann J. Tip 2 diyabet yönetimi ve etiyolojisinde beslenmenin yeri. Tip 2 Diyabet. Goldstain BJ, Wieland DM (editors). Cengiz Akman A(çeviri editörü). 1. baskı, İstanbul: And Danışmanlık Yayıncılık ,2004: 171-181.
28. Halifeoğlu İ, Karataş F, Çolak R, Canatan H, Telo S. Tip 2 diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidan ve antioksidan durum. Fırat Tıp Dergisi 2005; 10(3): 117-122.
29. Topuz O. Diabetes mellitus ve egzersiz. Yenigün M (editör). Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2001; 285-297.
30. Duncan GE, Peri MG, Theriaque DW, Hutson AD, Stacpoole PW. Exercise training, without weight loss, increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. Diabetes Care 2003; 26: 557-562.
31. Geyikli İ, Bayıl S. Kromun insülin duyarlılığı ile ilişkisi. Gaziantep Tıp Dergisi 2008; 14: 59-63.
32. Wyne K, Resenstock K. Tip 2 diyabette insülin tedavisi. Tip 2 Diyabet. Goldstain BJ, Wieland DM (editors). Cengiz Akman A(çeviri editörü). 1. baskı, İstanbul: And Danışmanlık Yayıncılık, 2004: 131-149.
33. UK Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study Group 16. Overwiev of 6 years' therapy of type 2 diabetes: a progressive disease. Diabetes 1995; 44: 249-58.
34. Nelson DL, Cox MM. Memeli metabolizmasının entegrasyonu ve hormonal regulasyonu. Lehninger Biyokimyanın İlkeleri. Kılıç N (çeviri editörü).1.baskı, Ankara: Palme yayıncılık, 2005: 869-901.

35. Koloğlu S, Güllü S. Pankreas genel bilgiler. Erdoğan G (editör). Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2. baskı, Ankara: MN Medical & Nobel , 2005; 384- 448.
36. Cefalu WT. İnsülin resistance: cellular and clinical concepts. *Exp Biol Med* 2001; 226:13–26.
37. Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Nakai Y, Taniguchi A, Matsuura T, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity at different stages of glucose tolerance: A cross-sectional study of Japanese type 2 diabetes. *Metabolism* 2004; 53: 831-835.
38. American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 28-32.
39. Altuntaş Y. İnsülin direncinde tanı testleri. *Klinik Aktüel Tıp Dergisi. Metabolik Sendrom Özel Sayısı*. 2005; 12- 18.
40. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
41. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2526-2539.
42. Frühbeck G. Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochemical Society* 2006; 393: 7- 20.
43. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel hormon: leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 30 (2): 113-118.
44. Gültürk S, Demirkazık A. Leptin ve diyabet. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2007; 29 (1): 35-40.
45. Sawsan Sader, Min Nian, Peter Liu. Leptin a novel link between obesity, diabetes, cardiovascular risk, and ventricular hypertrophy. *Circulation* 2003;108: 644-646.
46. Pilten Güzel S. Patolojik ve Normal Gebeliklerde Yenidoğanların Umbilikal Arter, Venlerinde Leptin ve Çinko Düzeylerinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, 2004.
47. Hekimoğlu A. Leptin ve fizyopatolojik olaylardaki rolü. *Dicle Tıp Dergisi* 2006; 33 (4): 259- 267.
48. Halifeoğlu İ, Üstündağ B, Canatan H. Multiple fonksiyonlu bir adipoz doku hormonu: Leptin. *Fırat Tıp Dergisi* 2000; 2: 67-75.
49. Bilyard T, Mc Ternan P, Kumar S. Potential therapies based on antidiabetic peptides. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 21 (4): 641–655.

50. Segal KR, Landt M, Klein S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes* 1996; 45: 988-991.
51. Dagogo-Jack S, Liu J, Askaria H, Tykodi G, Umamaheswaran I. Impaired leptin response to glucocorticoid as a chronic complication of diabetes. *Journal of Diabetes Complications* 2000; 14: 327-332.
52. Fox C, Esparza J, Nicolson M, Bennett P, Schulz LO, Vanencia ME, Ravussin E. Plasma leptin concentration in Pima Indians living in drastically different environments. *Diabetes Care* 1999; 22: 413-417.
53. Liu J, Askari H, Dagogo-Jack S. Basal and stimulated plasma leptin in diabetic subjects. *Obesity Research* 1999; 7: 537-544.
54. Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I, Kaklamani V, Liolios E, Doulgerakis DE, et al. Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor- α system in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3408-3413.
55. McGregor GP, Desaga JF, Ehlenz K, Fischer A, Heese F, Hegele A, et al. Radioimmunological measurement of leptin in plasma of obese and diabetic human subjects. *Endocrinology* 1996; 137: 1501-1504.
56. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-659.
57. Aydın S. Ghrelin hormonunun keşfi: araştırmaları ve klinik uygulamaları. *Türk Biyokimya dergisi* 2007; 32 (2): 76-89.
58. Bilgin HM. Ghrelin; gündemdeki hormon. *Dicle Tıp Dergisi* 2006; 33 (4): 268-272.
59. İyidoğan Y. Ghrelinin yapısı ve organizmadaki fonksiyonları. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*, 2007; 70: 82- 92.
60. Soares JB, Moriera AF. Ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin: Three pieces of the same puzzle. *peptides* 2008; 29: 1255– 1270.
61. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin—a hormone with multiple functions. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2004; 25: 27-68.
62. Tritos NA, Kokkotou EG. The physiology and potential clinical applications of ghrelin, a novel peptide hormone. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81(5): 653-660.
63. Yiş U, Öztürk Y, Büyükgebiz B. Ghrelin: enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yeni bir hormon. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48: 196- 201.

64. Yücel G. Valproat Kullanan Epileptik Çocuklarda Serum İnsülin, Leptin, Ghrelin, GH, IGF-1 ve IGFBP-3 Düzeyleri. Uzmanlık Tezi, Malatya: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2006.
65. Arıca PÇ. Laparoskopik Gastrik Bant Ligasyonu Uygulanan Hastalarda Plazma Ghrelin Düzeyindeki Değişim ve Bunun Leptin, Oreksin-A Düzeyi ve İnsülin Rezistansı ile Korelasyonu Prospektif Klinik Çalışma. Uzmanlık Tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, 2006.
66. Aydın S, Özkan Y, Caylak E, Aydın S. Ghrelin ve biyokimyasal fonksiyonları. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006; 26: 272- 283.
67. Shıya T, Nakazato M, Mizuata M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. J Clin Endocrinol Metab, January 2002; 87(1): 240–244.
68. Arora S, Anubhuti. Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity. Neuropeptides 2006; 40: 375–401.
69. Mclaughlin T, Abası F, Lamendola C, Frayo RS, Cumming DE. Plasma ghrelin concentrations are decreased in insulin-resistant obese adults relative to equally obese insulin-sensitive controls. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(4): 1630–1635.
70. Katsuki A, Urakawa H, Gabazza EC, Murashima S, Nakatani K, Togashi K, et al. Circulating levels of active ghrelin is associated with abdominal adiposity, hyperinsulinemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. European Journal of Endocrinology 2004; 151: 573–577.
71. Ikezaki A, Hosoda H, Ito K, Iwama S, Miura N, Matsuoka H, et al. Fasting plasma ghrelin levels are negatively correlated with insulin resistance and PAI-1, but not with leptin, in obese children and adolescents. Diabetes 2002; 51: 3408-3411.
72. Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M, et al. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86 (10): 5083–5086.
73. Nakahara T, Harada T, Yasuhara D, Shimada N, Amitani H, Sakoguchi T, et al. plasma obestatin concentrations are negatively correlated with body mass index, insulin resistance index, and plasma leptin concentrations in obesity and anorexia nervosa. Biol Psychiatry 2008; 64: 252–255.

74. McCowen KC, Maykel JA, Bistran BR, Ling PR. Circulating ghrelin concentrations are lowered by intravenous glucose or hyperinsulinemic euglycemic conditions in rodents. *J Endocrinol* 2002; 175: 7- 11.
75. Poykko SM, Kellokoski E, Hörkö S, Kauma H, Kesaniemi YA, Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 2546-2553.
76. Ren AJ, Guo ZF, Wang YK, Lin L, Zheng X, Yuan WJ. Obestatin, obesity, diabetes. *Peptides* 2009; 30: 439-444.
77. Egido EM, Hernandez R, Marco J, Silvestre RA. Effect of obestatin on insulin, glucagon and somatostatin secretion in the perfused rat pancreas. *Regulatory Peptides* 2009; 152: 61-66.
78. Qiu TS, Yan JQ, Liang ZY, Tong ZX, Gang S, Ping G, et al. Obestatin: Its physicochemical characteristics and physiological functions. *Peptides* 2008; 29: 639-645.
79. Nogueiras R, Pfluger P, Tovar S, Arnold M, Mitchell S, Morris A, et al. Effects of obestatin on energy balance and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology* 2007; 148(1): 21-26.
80. Qi X, Li L, Yang G, Liu J, Li K, Tang Y, et al. Circulating obestatin levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and type 2 diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology* 2007; 66: 593-597.
81. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005; 310: 996-999.
82. Lagaud GJ, Young A, Acena A, Morton MF, Barrett TD, Shankley NP. Obestatin reduces food intake and suppresses body weight gain in rodents. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2007; 357: 264-269.
83. Gourcerol G, Taché Y. Obestatin--a ghrelin-associated peptide that does not hold its promise to suppress food intake and motility. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 161-165.
84. Gourcerol G, Million M, Adelson DW, Wang Y, Wang L, Rivier J, et al. Lack of interaction between peripheral injection of CCK and obestatin in the regulation of gastric satiety signaling in rodents. *Peptides* 2006; 27: 2811-2819.

85. Holst B, Egerod KL, Schild E, Vickers SP, Cheetham S, Gerlach LO, et al. GPR39 signaling is stimulated by zinc ions but not by obestatin. *Endocrinology* 2007; 148: 13-20.
86. Seoane LM, Al-Massadi O, Pazos Y, Pagotto U, Casanueva FF. Central Obestatin administration does not modify either spontaneous or ghrelin-induced food intake in rats. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: RC 13.
87. Aydin S, Ozkan Y, Erman F, Gurates B, Kilic N, Colak R, et al. Presence of obestatin in breast milk: relationship among obestatin, ghrelin, and leptin in lactating women. *Nutrition* 2008; 24: 689- 693.
88. Granata R, Settanni F, Gallo D, Trovato L, Biancone L, Cantaluppi V, et al. Obestatin promotes survival of pancreatic beta-cells and human islets and induces expression of genes involved in the regulation of beta-cell mass and function. *Diabetes* 2008; 57: 967-979.
89. Moechars D, Depoortere I, Moreaux B, de Smet B, Goris I, Hoskens L, et al. Altered gastrointestinal and metabolic function in the GPR39-obestatin receptor-knockout mouse. *Gastroenterology* 2006; 131 (4): 1131–1141.
90. Lauwers E, Landulyt B, Arckens L, Schoofs L, Luyten W. Obestatin does not activate orphan G protein-coupled receptor GPR39. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2006; 351: 21–25.
91. Baynes KC, Dhillon WS, Bloom SR. Regulation of food intake by gastrointestinal hormones. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22 (6): 626–631.
92. Samson WK, White MM, Price C, Ferguson AV. Obestatin acts in brain to inhibit thirst. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292(1): 637–643.
93. Yamamoto D, Ikeshita N, Daito R, Herningtyas EH, Toda K, Takahashi K, et al. Neither intravenous nor intracerebroventricular administration of obestatin affects the secretion of GH, PRL TSH and ACTH in rats. *Regul Pept* 2007; 138: 141–144.
94. Tremblay F, Perreault M, Klaman LD, Tobin JF, Smith E, Gimeno RE. Normal food intake and body weight in mice lacking the G protein-coupled receptor GPR39. *Endocrinology* 2007; 148: 501–506.
95. Bassil AK, Haglund Y, Brown J, Rudholm T, Hellstrom PM, Naslund E, et al. Little or no ability of obestatin to interact with ghrelin or modify motility in the rat gastrointestinal tract. *Br J Pharmacol* 2007; 150: 58–64.

96. Huda MSB, Durham BH, Wong SP, Deepak D, Kerrigans D, McCulloch P, et al. Plasma obestatin levels are lower in obese and postgastrectomy subjects, but do not change in response to a meal. *International Journal of Obesity* 2008; 32: 129–135.
97. Guo ZF, Zheng X, Qin YW, Hu JQ, Chen SP, Zhang Z. Circulating preprandial ghrelin to obestatin ratio is increased in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1875-1880.
98. Vicennati V, Genghini S, De Iasio R, Pasqui F, Pagotto U, Pasquali R. Circulating obestatin levels and the ghrelin/obestatin ratio in obese women. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 295-301.
99. Lippl F, Erdmann J, Lichter N, Tholl S, Wagenpfeil S, Adam O ve Schusdziarra V. Relation of plazma Obestatin levels to BMI, gender, age, and insülin. *Horm Metab Res* 2008; 40 (11): 806-12.
100. Steppan CM, Brown EJ, Wright CM, Bhat S, Banerjee RR, Dai CY, et al. Family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 502-506.
101. Meier U, Gressner AM. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. *Clinical Chemistry* 2004; 50:9: 1511–1525.
102. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409: 307 - 312.
103. Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2002; 13(1): 18-23.
104. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300: 472-476.
105. Kaser S, Kaser A, Sandhofer A, et al. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;309: 286-290.
106. Hui-bing H, Migita K, Miyashita T, Madea Y, Nakamura M, Yatsuhasi H et al. Relationship between serum resistin concentrations and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism Clinical and Experimental* 2006; 55: 1670-1673.

107. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur. Cytokine Netw* 2006; 17: 4-12.
108. Yang RZ, Huang Q, Xu A, et al. Comparative studies of resistin expression and phylogenomics in human and mouse. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 310: 927-935.
109. Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, et al. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4848- 4856.
110. Heilbronn LK, Rood J, Janderova L, et al. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1844- 1848.
111. Nagaev I, Smith U. Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2001; 285: 561-564.
112. McTernan PG, Fisher FM, Valsamakis G, et al. Resistin and type 2 diabetes: regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose metabolism in human differentiated adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (12): 6098- 6106.
113. Mojiminiyi O. A, Abdella N.A. Associations of resistin with inflammation and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67: 215-225.
114. Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, et al. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med* 2004; 1: 45-52.
115. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 813- 823.
116. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, et al. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005; 111: 1448 - 1454.

117. Kawanami D, Maemura K, Takeda N, et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 314: 415 - 419.
118. Verma S, Li SH, Wang CH, et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation* 2003; 108:736- 740.
119. Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, et al. Increased levels of soluble vascular cell adhesion molecule 1 are associated with risk of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Hoorn study. *Diabetes* 2000; 49:485- 491.
120. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, et al. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 2005; 111: 932 - 939.
121. Kricka LJ. Principles of immunochemical techniques. Burtis CA, Ashwood ER (editors). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. Second edition. Philadelphia-USA. W.B.Saunders Company. 1994; 283-312.
122. Havel PJ, Kasim-Karakas S, Mueller W, Johnson PR, Gingerich RL, Stern JS: Relationship of plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women. Effects of dietary fat content and sustained weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4406-4421313.
123. Pratley RE, Nicolson M, Bogardus C, Ravussin E: Effect of acute hyperinsulinemia on plasma leptin concentrations in insulin-sensitive and insulin resistant Pima Indians. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4418-4421.
124. Bostancı B, Özbey N, Kazancıoğlu R, Orhan Y. Şişman Kadın Hastalarda Plazma Leptin Düzeyleri; Yağ Miktarı, Dağılımı Ve İnsülin Düzeyleri İle İlişkisi. *İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 65 (1): 25-29.
125. Marzullo P, Verti B, Savia G, Walker GE, Guazzaloni G, Tagliaferri M et al. The relationship between active ghrelin levels and human obesity involves alterations in resting energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89 (2): 936–939.
126. Anderwald-Stadler M, Krebs M, Promintzer M, Mandl M, Bischof MG, Nowotny P, et al. Plasma obestatin is lower at fasting and not suppressed by insulin in insulin-resistant humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293:1393-1398.

6. ÖZGEÇMİŞ

1968 yılında İdil'de doğdum. İlköğrenimimi Nusaybin'de tamamladım. 1987'de Söke Ziraat Teknik Lisesi'nden mezun oldum. Aynı yıl başladığım Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinden 1993 yılında mezun oldum. Askerlik görevimi Şırnak'ta Tabip Asteğmen olarak yaptım. Askerlik hariç yaklaşık 10 yıl süreyle Şanlıurfa'nın Ceylanpınar ilçesi ve Mardin İl Merkezi'nde Sosyal Sigortalar Kurumunda hekimlik yaptım. 2005 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladım. Halen aynı anabilim dalında araştırma görevlisi doktor olarak çalışmaktayım. Evli ve üç çocuk babasıyım.