

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

138463

**TİP 2 DİABETİK HASTALARIN BİRİNCİ DERECE
AKRABALARINDA
DİABETES MELLİTUS PREVALANSI VE
KARBONHİDRAT METABOLİZMASININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

T.C. YÖNEKLEME VE KÜLTÜR BAKANLIĞI
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ
PROF. DR. FAHRİ BAYRAM

DR. AHMET KARAMAN
UZMANLIK TEZİ
KAYSERİ, 2003

İNDEKİLER

Sayfa numarası

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
1. Diabetes Mellitus	3
1.1. Diabetes Mellitus tarif ve tarihçesi	3
1.2. DM'ta tanı ve tanı kriterleri	6
1.3. DM sınıflandırılması	6
1.3.A. Tip 1 DM	9
1.3.A.1. Otoimmün Tip 1 DM	9
1.3.A.2. İdiyopatik Tip 1 DM	12
1.3.B. Tip 2 DM	12
1.3.C. Diğer spesifik DM tipleri	13
1.3.C.1. Beta hücre fonksiyonundaki genetik defektlere bağlı DM'lar	13
1.3.C.2. İnsülin salgısındaki genetik defektlere bağlı DM'lar	14
1.4. Tip 2 DM ve genetik	14
MATERYAL VE METOD	17
1. Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT)	18
2. Glukagon Stimülasyon Testi (GST)	19
3. İntravenöz İnsülin Tolerans Testi (ITT)	20
4. İntravenöz Glikoz Tolerans Testi (İVGTT)	20
BULGULAR	23
TARTIŞMA	35
SONUÇ	54
ÖZET	56
SUMMARY	58
KAYNAKLAR	60

ABLÖLAR

- Tablo 1: Dünya Diabet Federasyonu (IDF) DM Sınıflandırması
- Tablo 2: DM ve diğer hiperglisemik durumların tanı kriterleri
- Tablo 3: DM'un etiyolojik sınıflandırması
- Tablo 4: Diabetin diğer spesifik tipleri
- Tablo 5 : Hasta ve kontrol grubu demografik verileri
- Tablo 6: Akrabalık durumuna göre DM, IGT oranları
- Tablo 7: Eğitim durumları ve eğitim durumlarına göre DM, IGT oranları
- Tablo 8: Grupların yaş ve VKİ verileri
- Tablo 9: Erkek ve kadınlarda DM ve IGT oranları
- Tablo 10: Grupların HOMA_{IR} değerleri
- Tablo 11: Grupların HOMA_{ISI} değerleri
- Tablo 12: Grupların AUC_{Glikoz} değerleri
- Tablo 13: K_{Glikoz} değerlerine göre diabet ve IGT oranları
- Tablo 14: Grupların K_{ITT} değerleri değerleri
- Tablo 15: GST bazal ve 6. dk C-peptid ortalamaları
- Tablo 16: Glukagon stimülasyon testi 6. dk ile bazal C-peptid farkı ortalamaları
- Tablo 17: AUC_{insülin} ortalamaları
- Tablo 18: K_{Glikoz} ortalamaları
- Tablo 19: Korelasyon analizleri
- Tablo 20: Tip 2 DM'lu hastaların birinci derece akrabaları ile ilgili çalışmalar

İSALTMALAR

- BD: Anabilim Dalı
DA: American Diabetes Association (Amerikan Diabet Birliği)
UC_{Glikoz} : Area Under Curve (Glikoz için eğri altında kalan alan)
PG: Açlık Plazma Glikozu
PI: Açlık Plazma İnsülini
L: Desilitre
iAD: Glutamik Asid Dekarboksilaz
DM: Diabetes Mellitus
iDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus
r: Gram
iST: Glukagon Stimülasyon Testi
IOMA: Homeostasis Model Assessment
GT: Impaired Glucose Tolerance (Bozuk Glikoz Toleransı)
DDM: Insulin Dependent Diabetes Mellitus (İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus)
DF: International Diabetes Federation (Uluslararası Diabet Federasyonu)
FG: Impaired Fasting Glucose (Bozuk Açlık Glikozu)
TT: İntravenöz İnsülin Tolerans Testi
V: İntravenöz
VGTT: İntravenöz Glikoz Tolerans Testi
L: Litre
ADA: Latent Autoimmune Diabetes in Adults
ng: Miligram
mmol: Milimol
ml: Mililitre
MODY: Maturity-Onset Diabetes of the Young
M.Ö.: Milattan Önce
NIDDM: Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus)
ng: Nanogram
NGT: Normal Glikoz Toleransı
OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi
OGK: Ortalama OGTT Glikoz Konsantrasyonu
ÖİK: Ortalama OGTT İnsülin Konsantrasyonu
/d.: ve diğerleri
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
WHO: World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)
µmol: Mikromol
µU: Mikroünite

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus, insülin salgısında, etkisinde veya her ikisindeki eksikliklerden kaynaklanan hiperglisemi, poliüri, polidipsi ve uzun dönemde çeşitli komplikasyonlarla seyreden bir metabolik bozukluktur (1,2). Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) kronik bir hastalık olup, insülin direnci ve insülin sekresyon bozukluğu ile karakterizedir. Populasyonda gelişmekte olan ülkelerde %2.5, gelişmiş ülkelerde %5-10 sıklıkta görülür (3,4,5). Tip 2 DM sıklığı ülkelere göre farklılık gösterir. En yüksek oranlar özellikle bazı Amerikan kabilelerinde, Arizona'lı Hint göçmenlerde (%50' nin üzerinde) ve Güney Pasifik adalarından Nauru gibi kapalı toplumlarda bulunmuştur (1).Türkiye'de çeşitli verilere göre %2.4- %5.3 oranında Tip 2 DM görülürken bölgemizde son yıllarda yapılan bir çalışmada Tip 2 DM prevalansı %6.9 olarak tespit edilmiştir (6,7). Tip 2 DM bütün DM vakalarının %80'den fazlasını oluşturur. Genellikle hayatın ileri dönemlerinde ortaya çıkar ve hastaların büyük çoğunluğu obezdir. Diabetin bu tipinde kuvvetli bir genetik eğilim vardır.

Tüm dünyada ve Türkiye’de önemli sağlık sorunlarından birisi olan DM’lu hastalarda meydana gelen komplikasyonların morbidite ve mortaliteyi artırması, ekonomik ve sağlık harcamaları açısından büyük maliyetler doğurması, hastalığa yakalanma açısından riskli grupları önceden tespit etmek ve tedbir almak gerekliliğini ortaya koymaktadır. Diabetik hastaların yakın akrabalarında glikoz metabolizması bozukluklarının prevalansı çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (3,8). Tip 2 DM’lu hastaların birinci derece akrabalarında DM prevalansı ve glikoz metabolizması ile ilgili her ülkenin kendine ait çalışmaları ve verileri varken ülkemizde bu konudaki çalışmalar yok denecek kadar azdır. Buradan yola çıkarak ülkemizdeki Tip 2 diabetik hastaların birinci derece akrabalarındaki glikoz intoleransı, insülin direnci, beta hücre rezervi ve bu durumların birbiriyle olan ilişkisini irdeleyen bu çalışma planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Diabetes Mellitus Tarif ve Tarihçesi

Diabetes Mellitus, insülin salgısında, etkisinde veya her ikisindeki eksikliklerden kaynaklanan hiperglisemi ile seyreden bir grup metabolik bozukluktur. Hastalıkta hipergliseminin yanısıra hiperlipidemi, hiperaminoasidemi, glikozüri ve bunlara eşlik eden birçok klinik ve biyokimik bulgular görülür (1,9,10).

DM çok eski tarihlerden beri bilinen bir hastalık olup İsa'dan 1500 yıl önce Mısır Ebers papiruslarında aşırı idrar yapan hastalık diye isimlendirilmiş, Çin literatüründe idrar yoluyla kaybolan şekerden bahsedilmiştir (Sustura ve Charaka M.Ö.400). İsa'dan 100 yıl sonra Kapadokya'lı Areteus hastalığa ilk defa DİABETES ismini vermiştir. İbni Sina 1000'li yıllarda şeker hastalığının herediter karakterini, damar komplikasyonlarını ve hastanın idrarının bal tadında olduğunu söyleyerek Diabetes Mellitus ismini kullanmıştır. 1674'te Willis idrarda şeker varlığını göstermiş, 1860'ta Langerhans pankreas yapısını inceleyerek hormon salgılayan adacıkları tarif

etmiştir. 1875’de Claud Bernard “diabetik fonksiyon” denen arka beyin fonksiyonu ile glikozüri oluşumunu ortaya koymuştur. 1889’da Mering ve Minkowski pankreatektomize köpekte diabet oluşumunu tarifledikten sonra 1908’de Zuelzer’in, 1918’li yıllarda Romanya’dan Paulesco’nun pankreas ekstreleri ile diabet tedavisine ait çalışmaları diabete yeni yönler kazandırmıştır. Nihayet 1921 yılında Best ve Banting’in pankreatektomize diabetik köpekte pankreas ekstresi ile kan şekerini düşürmeleri ve insülinin bulunuşu diabet tedavisinde yeni bir çağı başlatmıştır (8,11).

Diabetik sendrom, insülin salgısında mutlak veya göreceli eksiklikle kendini gösterir. Çok kere de dokuların insülin duyarlılığında bozukluk vardır. Bazı vakalarda insülin karşıtı sistemin aktivitesi artmıştır. Bütün bu faktörlerin ortaya koyduğu klinik durum genelde iki tip diabetin varlığını ortaya çıkarmaktadır. Diabetes Mellitus 1875’li yıllardan bugüne değişik isimlendirmelere tabi olmuştur. Günümüzde Tip 2 DM tanımı içinde yer alabilecek diabet formları Diabetes Gras (şişman diabet), maturity onset, insülin dirençli diabet gibi isimler alırken, Tip 1 Diabet için Diabetes Maigre (zayıf diabet), juvenil onset, insülin duyarlı diabet terimleri kullanılmıştır (12).

WHO 1980 yılında Dünya Diabet Ferderasyonu (IDF) ile birlikte oluşturduğu uzmanlar komitesince diabetin sınıflandırmasını yapmış ve bütün dünya ülkelerine bildirmiştir. Buna göre sınıflama Tablo 1’de görüldüğü gibi yapılmıştır (11).

DM’in uzun dönem etkileri, çeşitli organlarda yetmezlik, fonksiyon bozukluğu ve hasarı içermektedir. DM’un ağız kuruluğu, poliüri, görme bulanıklığı ve kilo kaybı gibi karakteristik semptomları vardır. Semptomlar her zaman şiddetli olmayabilir ya da siliktir, dikkatten kaçabilir.

Tablo 1: Dünya Diabet Federasyonu (IDF) DM Sınıflandırması

A-Klinik Sınıflama	<p>I-Diabetes Mellitus (DM)</p> <p>1-Tip 1. insülin gereksinimi olan diabet (IDDM) 2-Tip 2. insülin gereksinimi olmayan diabet (NIDDM) a-Şişman olmayan b-Şişman 3-Malnütrisyon Diabeti 4-Gebelik Diabeti (gestasyonel diabet) 5-Diğer tip diabetler (pankreatit, Cushing, akromegali seyrinde ortaya çıkan, genetik bazı anormallikler, insülin reseptör anormallikleri ile birlikte olan diabet)</p> <p>II- Glikoz tolerans bozukluğu (IGT)</p> <p>a-Şişman olmayan b-Şişman</p>
B-İstatistiksel Risk Grupları	<p>a-Glikoz toleransı daha önce bozuk olanlar b-Glikoz toleransında potansiyel bozukluk olanlar</p>

Tanı konulana kadar geçen uzun zaman döneminde hiperglisemi patolojik ve fonksiyonel değişikliklere neden olabilir. DM'un uzun dönem etkileri içinde diabetik retinopati ve körlük, nefropati ve renal yetmezlik, nöropati, ayak ülserleri, Charcot eklemi, otonomik disfonksiyon, seksüel disfonksiyon yer alır. Diabetik ketoasidoz veya non-ketotik hiperosmolar koma gibi daha şiddetli formlarında stupor, koma ve tedavi yetersizliğinde ölüme dahi sebep olabilir. DM'lu kişiler kardiyovasküler, periferel vasküler ve serebrovasküler hastalıklar açısından artmış risk altındadır (13,14) .

2.1.2. DM'ta Tanı ve Tanı Kriterleri

Semptomlar olmadan sadece tek bir kere ölçülen yüksek glikoz değeri DM tanısı koymak için yeterli değildir. Akut infeksiyon, travma, geçici dolaşım bozukluğu gibi bazı stres nedeni olan durumlarda da hiperglisemi görülebilir. Çok su içme, çok idrara çıkma, tekrarlayan infeksiyonlar, açıklanamayan kilo kaybı, ağır vakalarda uyku hali ve koma, yüksek glikozüri seviyeleri sıklıkla hastalarda bulunur. Bu semptomlarla birlikte açlık plazma glikozu 126 mg/dl ve üzerinde ise veya herhangi bir zamanda ölçülen plazma glikoz seviyesi ve/veya 75 gram oral glikoz tolerans testinde (OGTT) ikinci saatte ölçülen plazma glikoz seviyesi 200 mg/dl üzerinde ise DM tanısı konur (10).

Diabetes Mellitus ve glikoz intoleransı için yapılan populasyon çalışmalarında kişiler gecelik açlıktan sonra verilen 75 gr glikoz ve iki saat sonra ölçülen kan glikozu değerlerine göre sınıflandırılmıştır (15). Ancak gecelik açlıktan emin olunamadığı için epidemiyolojik çalışmalarda açlık glikozu değil, iki saatlik OGTT daha güvenilir bulunup kullanılmaktadır (3,10) (Tablo 2).

2.1.3. DM Sınıflandırması

Sınıflandırma, DM ve diğer hiperglisemi çeşitlerinde klinik evreleme ve etiyolojik tipi içermektedir (9,10). Etiyolojik tipe göre sınıflandırma DM nedenlerini anlamada da kolaylık sağlar (Tablo 3). Normoglisemik bir bireyde adacık hücre antikörlerinin varlığı, o kişinin Tip 1 otoimmün bir sürece sahip olduğunu gösterir. Ancak Tip 2 DM gelişimi hakkında bu kadar duyarlı ve spesifik bir kriter yoktur (2,10,16). Her iki tipte de bozulmuş açlık glikozu ve/veya bozulmuş glikoz toleransı mevcuttur. Diabetik bazı kişilerde kilo verilmesi, egzersiz ve oral ajanlarla yeterli glisemik kontrol sağlanabilmektedir. Bu kişilerde insüline ihtiyaç duyulmamakta ve

normoglisemi veya bozulmuş glikoz toleransı durumuna dönülebilmektedir. Diğer grupta ise yeterli glisemik kontrol için insüline ihtiyaç duyulmaktadır ve bozuk da olsa bir miktar rezidüel insülin sekresyonu vardır. Beta hücre hasarı büyük olan ve rezidüel insülin sekresyonu olmayanlar için insülin yaşamsal öneme sahiptir (10).

Tablo 2: DM ve diğer hiperglisemik durumların tanı kriterleri (10)

		Tam kan		Plazma (Standart)
		Venöz mg/dL (mmol/L)	Kapiller mg/dL (mmol/L)	Venöz mg/dL (mmol/L)
abetes ellitus	Açlık	≥110 (≥6.1)	≥110 (≥6.1)	≥126 (≥7.0)
	OGTT 2. saat	≥180 (≥10)	≥200 (≥11.1)	≥200 (≥11.1)
bozulmuş glikoz toleransı (IGT)	Açlık	<110 (<6.1)	<110 (<6.1)	<126 (<7.0)
	OGTT 2. saat	≥120 (≥6.7) ve <180 (<10.0)	≥140 (≥7.8) ve <200 (<11.1)	≥140 (≥7.8) ve <200 (<11.1)
bozulmuş açlık glikozu (IFG)	Açlık	≥100 (≥5.6) ve <110 (<6.1)	≥100 (≥5.6) ve <110 (<6.1)	≥110 (≥6.1) ve <126 (<7.0)
	OGTT 2. saat	<120 (<6.7)	<140 (<7.8)	<140 (<7.8)

Tip 1 DM terimi çoğunlukla primer olarak pankreas beta hücre hasarının olduğu ve ketoasidoza daha eğilimli olan vakaları tanımlar. Tip 1 DM terimi aynı zamanda etiyoloji ve patogenezi bilinmeyen beta hücre yıkımı ve otoimmün bir sürecin olduğu idiyopatik vakaları da içine alır. Ancak kistik fibrozis, mitokondriyal defekt gibi beta

hücre yıkımı ve yetmezliğine sebep olan spesifik durumları içermez. Tip 2 DM terimi ise diabetin en sık görülen formunu anlatır, insülin sekresyonunda bir bozukluk ve hemen daima insülin direnci ile beraberdir. "Impaired Glucose Tolerance" (IGT: Bozulmuş Glikoz Toleransı) terimi bozulmuş glikoz regülasyonunun bir evresi olarak sınıflandırılır, diabet değildir ve herhangi bir hiperglisemik durumda görülebilir. "Impaired Fasting Glucose" (IFG: Bozulmuş Açlık Glikozu) terimi açlık glikozu normalin üstünde ancak diabetik sınırların altında olan bireyleri tanımlar (4,10,17). IFG'da IGT'da olduğu gibi diabete ve makrovasküler hastalıklara ilerleme açısından prospektif veriler kısıtlıdır. Bazı verilere göre de IGT'na göre düşük olmasına rağmen artmış bir risk vardır (3). IFG ve IGT'de benzer kardiyovasküler hastalık risk profilleri gösterilmiştir (18,19,20). IFG için tanı kriteri; açlık venöz plazma glikoz konsantrasyonu 110 mg/dL (6.1 mmol/L) veya tam kanda 100 mg/dL (5.6 mmol/L) üzerinde fakat 126 mg/dL (7 mmol/L) veya tam kanda 110 mg/dL (6.1 mmol/L) altındaki değerlerdir. Standart OGTT yapıldığında IFG'lu hastaların bazılarında DM veya IGT olduğu görülür, ancak bu OGTT yapmadan belirlenemez. Bu nedenle IFG'lu kişilere OGTT yapılarak DM'un dışlanması önerilir. IGT ve IFG kendi açılarından klinik bir antite olmamalarına rağmen gelecekte diabet gelişimi ve kardiyovasküler açıdan risk grubu içindedirler (18,19,20).

IGT metabolik sendromla (insülin rezistansı sendromu) sıklıkla ilişkilendirilmiştir (14,21). Açlık venöz plazma glikozunun 110 mg/dL'nin (6.1 mmol/L) altında bir değer olması normoglisemi olarak tanımlanır. Bu değerlerin normal çıkmasına rağmen bazı kişilerde OGTT uygulandığı zaman IGT çıktığı görülmüştür. Normal glikoz toleransı olan bazı kişilerde diabet başlamasına öncülük eden patolojik

ve etiyolojik süreçler bulunabilir. Bu patolojik süreçlerin erken evrelerde tanınması ve bulunması daha ileri evrelere ilerleyişin önlenmesi açısından faydalıdır.

Tablo 3: DM'un etiyolojik sınıflandırması

Tip 1	Otoimmün İdiyopatik
Tip 2	
Diğer spesifik tipler (Bakınız; Tablo 4)	Beta hücre fonksiyonunda genetik defektler İnsülin salgılamada genetik defektler Ekzokrin pankreas hastalıkları Endokrinopatiler İlaç veya kimyasal maddelerle indüklenmiş İnfeksiyonlar İmmün aracılıklı diabetin nadir formları Diabetle ilgili diğer genetik sendromlar
Gestasyonel diabet	

Gestasyonel DM tanısı için 100 gr. OGTT yapılır; aşağıdaki değerlerden en az ikisinin aşılması durumunda GDM tanısı konur. Doğumdan 6 hafta sonra OGTT tekrarlanmalıdır, çünkü bazı bireylerde doğum sonrası DM gelişmesi açısından artmış risk vardır (10,22,23).

0.dk glikoz:105 mg/dL

60. dk glikoz:190 mg/dL

120. dk glikoz:165 mg/dL

180. dk glikoz:145 mg/dL

2.1.3.A: Tip 1 DM

2.1.3.A.1: Otoimmün Tip 1 DM

Diabetin bu formuna önceden insülin bağımlı diabet, Tip 1 DM veya juvenil onset diabet denirdi. Pankreasın beta hücrelerinin otoimmün aracılıklı yıkımı sonucu meydana gelir. Yıkım oranı oldukça değişkendir, bazı kişilerde fazla iken bazılarında

ise daha hafiftir (24). Hızlı ilerleyen formu genellikle çocuklarda bazen de erişkinlerde görülebilir (2). Yavaş ilerleyen formu sıklıkla erişkinlerde ortaya çıkar ve "latent autoimmune diabetes in adults" (LADA) olarak tanımlanır (25). Bazı hastalarda bilhassa çocuklarda ve adölesanlarda hastalığın ilk belirtisi ketoasidoz olabilir. Bir kısım hasta orta derecede bir açlık hiperglisemisine sahiptir, ancak araya giren enfeksiyonlar ve başka stresler sonucu şiddetli hiperglisemi ve ketoasidoz gelişebilir. Bazılarında, özellikle erişkinlerde rezidüel beta hücre fonksiyonları devam eder ve yıllarca ketoasidoz gelişimini önlemeye yeterlidir (26). Tip 1 diabetesin bu tipinde hastalar yaşamlarını sürdürebilmek için er ya da geç insüline bağımlıdırlar ve ketoasidoz için risk altındadırlar (17). Hastalığın bu aşamasında insülin sekresyonu çok azdır ya da hiç yoktur ve bu plazma C-peptid seviyesinin çok düşük ya da hiç olmamasıyla gösterilebilir. Tip 1 DM'ta açlık hiperglisemisi geliştiği anda hastaların %85-90'ında glutamik asid dekarboksilaz (GAD), insülin otoantikörleri, adacık hücre antikörleri gibi immün yıkımın belirteçleri ilk olarak tespit edilebilir (27). Tip 1 DM'un bu formunun pik yaptığı yaşlar çocukluk çağı ve adölesan yaşlar olmasına rağmen hayatın ileri yaşları dahil herhangi bir yaşta görülebilir. Beta hücrelerinin otoimmün yıkımı için genetik bir yatkınlık vardır, çevresel faktörlerin etkisi de vardır ancak tam gösterilememiştir. Bu tipte hastalar obez olmamasına rağmen, obezitenin varlığı tanı ile uyumsuz değildir. Hastalarda Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarda aynı anda bulunabilir (5,28).

Tablo 4: Diabetin diğerk spesifik tipleri

Beta hücre fonksiyonlarında genetik defekt	Kromozom 20, HNF α (MODY 1) Kromozom 7, glukokinaz (MODY 2) Kromozom 12, HNF 1 α (MODY 3) Kromozom 13, IPF-1 (MODY 4) Mitokondriyal DNA 3243 mutasyonu Diğerkleri
İnsülin etkisinde genetik defektler	Tip A insülin rezistansı Leprechaunizm Rabson-Mendenhall Sendromu Lipoatrofik diabet Diğerkleri
Ekzokrin pankreas hastalıkları	Fibrokalküloz pankreatopati Pankreatit Travma/panreatektomi Neoplazi Kistik fibrozis Hemokromatozis Diğerkleri
Endokrinopatiler	Cushing Sendromu Akromegali Feokromositoma Glukagonoma Hipertiroidizm Somatostatinoma
İlaç veya kimyasal madde ile indüklenmiş	Nikotinic asid Glukokortikoidler Tiroid hormonu Alfa-adrenerjik agonistler Beta-adrenerjik agonistler Tiazidler Dilantin Pentamidin Vacor (bir çeşit fare zehiri) İnterferon-alfa tedavisi Diğerkleri
İnfeksiyonlar	Konjenital rubella Sitomegalovirüs Diğerkleri
İmmün-aracılıklı diabetin nadir formları	İnsülin Otoimmün Sendrom (insüline karşı antikorlar) Anti-insülin reseptör antikorları "Stiff Man" Sendromu Diğerkleri
Diğerk genetik sendromlar	Down Sendromu Friedreich Ataksisi Huntington Chorea Klinefelter Sendromu Lawrence-Moon-Biedel Sendromu Myotonik Distrofi Porfiriya Prader-Willi Sendromu Turner Sendromu Wolfram Sendromu Diğerkleri

2.1.3.A.2: İdiyopatik Tip 1 DM

Tip 1 DM'un bazı formlarında bilinen bir etiyoloji yoktur. Bu hastaların bazılarında kalıcı insülinopeni ve ketoasidoza eğilim vardır, fakat otoimmüniteye ait bir delil yoktur (28). Diabetin bu tipi Afrika ve Asya orijinli hastalarda daha sıktır. Afrika'lılarda bu tip DM'un başka bir formu bulunmuştur; hastaların mutlak insülin replasman tedavisine ihtiyacı vardır ve periyodik olarak ketoasidoza girerler (29).

2.1.3.B: Tip 2 DM

Önceleri NIDDM veya "adult-onset diabetes" olarak tanımlanırdı. Nisbi insülin eksikliği olan bireylerde kullanılan bir terimdi. Bu tip diabeti olan insanlarda sıklıkla insülin etkisine karşı bir direnç vardır (2,16,27,30). Bu kişiler en azından hastalığın başlangıcında ve bir kısmında da hayatlarının ileri dönemlerinde mutlaka insüline ihtiyaç duyabilirler (31,32). Diabetin bu formunun etiyolojisi tam olarak bilinmemesine rağmen, pankreasın otoimmün yıkımı meydana gelmez ve hastalarda Tablo 4'teki spesifik nedenler bulunmaz. Hastaların çoğunluğu obezdir ve obezitenin kendisi hem insülin direncine neden olur hem de insülin direncini artırır (17,33,34). Obez olmayanların çoğunun vücut yağ dağılımı büyük oranda abdominal bölgede yoğunlaşmıştır. Ketoasidoz sık değildir, infeksiyon, psikolojik travma ve cerrahi müdahaleler gibi araya giren bir stres faktörü hastalığı aşikar hale getirir. Bu tip diabette insülin seviyeleri normal veya yükselmiştir, yüksek kan glikozu seviyelerinde yüksek kan insülin seviyelerinin tespit edilmesi beta hücre fonksiyonlarının normal olduğunu gösterir (35,36). İnsülin direncini kompanze etmek için insülin salınımı yetersiz kalır. Öte yandan bazılarında insülin etkisinin normal olmasına rağmen insülin salınımında bir yetersizlik vardır. İnsülin duyarlılığı egzersiz, kilo verilmesi, farmakolojik tedavi ile

arttırılabilir (2,37). Tip 2 DM gelişme riski yaş, obezite, fizik aktivite eksikliği ile artar. Gebeliğinde GDM olan kadınlarda, hipertansiyonu ve dislipidemisi olan bireylerde daha sık görülür. Genellikle famiyal ve genetik eğilim vardır, ancak genetik süreç komplekstir ve açıkça tanımlanamamıştır (4,38). Tip 2 DM klinik görünümüne sahip bazı hastalarda Tip 1 DM'takine benzer otoantikörler bulunabilir ve antikor tayini yapılmamışsa Tip 2 DM gibi görünebilirler (10,39,40). Obez olmayan ve Tip 1 diabetik akrabaya sahip olan Kuzey Avrupa orijinli hastalarda "late onset Tip 1 diabet" olabileceği akılda tutulmalıdır (40).

2.1.3.C: Diğer Spesifik DM Tipleri

2.1.3.C.1: Beta Hücre Fonksiyonundaki Genetik Defektlere Bağlı DM'lar

Diabetin bir çok tipinde beta hücre fonksiyonlarında monogenetik defektler vardır ve sıklıkla erken yaşlarda hiperglisemi ile karakterizedir. Bu genetik geçiş genellikle otozomal dominant karakterdedir. Bu tip diabet formu "maturity-onset diabetes of the young" (MODY) olarak bilinmektedir ve insülin etkisinde bir bozukluk olmadan insülin sekresyonunda yetersizlik vardır. Farklı kromozomlarda üç genetik lokusta anormallikle karakterizedir. En yaygın formu kromozom 12'de HNF 1 (hepatosit nükleer transkripsiyon faktörü 1) olarak bilinen hepatik transkripsiyon faktöründeki mutasyondur (41). İkinci form kromozom-7p'deki glikokinaz genindeki mutasyondur (42,43). Glikokinaz glikozu glikoz-6-fosfat'a çevirir, bunun metabolizması sonucu beta hücrelerinden insülin sekresyonu stimüle olur. Üçüncü formda kromozom-20q üzerindeki HNF4 geninde mutasyon vardır (44). HNF4, HNF1 geninin ekspresyonunun regülasyonunda rol alan bir transkripsiyon faktörüdür. Yeni tanımlanan dördüncü varyant ise başka bir transkripsiyon faktörü olan IPF-1 genindeki

mutasyondur, bu mutasyonun homozigot formunda total pankreatik agenezi meydana gelir (45). Mitokondriyal DNA üzerindeki en yaygın mutasyon tRNA 3243 genindeki Adenin Guanin yer değiştirmesidir. Bazı ailelerdeki genetik anormallikler sonucu proinsülinin insüline dönüştürülememesi söz konusudur. Buna benzer özellikler sıklıkla otozomal dominant geçiş göstermektedirler ve sonuçta orta derecede karbonhidrat intoleransı meydana gelmektedir (46,47).

2.1.3.C.2: İnsülin Salgısındaki Genetik Defektlere Bağlı DM'lar

İnsülin reseptöründeki genetik mutasyonlarla ilgili metabolik anormallikler hiperinsülinemi, orta derecede bir hiperglisemi ve hatta semptomatik diabete neden olabilirler. Bu mutasyonları olan bazı kişilerde akantozis nigrikans vardır. Kadınlarda virilizasyon, genişlemiş ve kistik overler vardır. Geçmişte bu sendrom Tip A insülin direnci olarak tanımlanmıştır. Leprechaunism ve Rabson-Mendenhall Sendromu insülin reseptör genindeki mutasyon sonucu insülin reseptör fonksiyonunda bozukluk ve aşırı insülin direnci ile seyreden pediyatrik sendromlardır (39,43,48). İlki tipik yüz görünümüyle, ikincisi diş ve tırnaklarda anormallikler ve pineal bez hiperplazisi ile karakterizedir.

2.1.4: Tip 2 DM ve Genetik

Tip 2 DM için obezite, vücut yağ dağılımı, yaşam tarzı, bozulmuş glikoz toleransı, Tip 2 diabetik aile öyküsü risk faktörleridir. Tip 2 DM'lu hastaların birinci derece akrabaları sıklıkla anormal glikoz toleransı gösterirler ve %30-40 oranında Tip 2 DM gelişme riski taşırlar (7,49,50,51,52). Bu düşünce hiperglisemi yokluğunda Tip 2 DM patogenezi için birinci derece yakınları iyi bir model olarak ortaya

koymuştur. Pima Hint'lilerinde, Meksika kökenli Amerika'lılarda ve beyaz ırkta insülin direnci varlığının Tip 2 DM gelişiminde majör risk faktörü olduğunu gösteren birbiriyle tutarlı çalışmalar yapılmıştır (40,52,53,54). Diabette aile faktörü bir çok çalışmayla irdelenmiştir. Meigs ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada anne veya babasında diabet olanlarda daha yüksek oranlarda diabete rastlandığı bildirilmiştir (49). Başka bir çalışmada erken Tip 2 diabeti olan hastaların normal glikoz toleransına sahip çocuklarında akut insülin sekresyonunu düşük tespit etmişlerdir (50). Tip 2 diabetli hastaların normoglisemik birinci derece akrabalarında normal açlık lipid seviyelerine rağmen insülin direnci ve postprandial lipid intoleransı olduğu bildirilmiştir (51). Pontirolli ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada Tip 2 diabetik hastaların kardeşlerinde yüksek oranlarda DM, IGT ve insülin direnci oranlarına rastlamışlardır (55).

Tip 2 DM'ta ortaya çıkan hiperglisemi, insülinin etkisinde veya beta hücrelerinin insülin sekresyonunda ve glikoz alımında ortaya çıkan bozuklukların bir sonucudur. Beta hücrelerinden glikozun stimüle ettiği insülin sekresyonu normal değildir başka bir ifadeyle yetersiz insülin sekresyonu vardır. Hepatik glikoz üretimi insülin tarafından uygunsuz olarak bastırılır ve periferel dokularda insülin ile stimüle glikoz alım yeteneğinde bir azalma vardır (insülin direnci). Bu iki bozukluktan hangisinin primer olarak diabet ortaya çıkmasına sebep olduğunu ayırmak imkansızdır. Bazı etnik gruplarda (PIMA Hintlileri gibi) normal glikoz toleransına sahip birinci derece akrabalarda, insülin direnci varlığında, kas dokusunda azalmış insülin duyarlılığı Tip 2 DM gelişmesinde daha önde rol alıyor gibi görünmektedir (56). Buna zıt olarak Tip 2 diabetin erken formlarında ve zayıf diabetik hastalarda erken evrelerde insülinopeni vardır. Tip 2 diabetik hastaların hayatının ileri dönemlerinde diabet ortaya çıkan normoglisemik birinci derece akrabalarında yapılan prospektif çalışmalar ilk metabolik

bozukluğun hücresel insülin etkisinde ve pankreatik beta hücre fonksiyonunda beraber ortaya çıktığını göstermiştir (25,53). Bu nedenlerden dolayı diabetin altta yatan genetik bozukluğun bir yansıması olduğu varsayımını yapmak mümkündür. Monozigot ikizlerde %90'ın üzerinde, kardeşlerde ve monozigot olmayan ikizlerde %40'ın üzerinde konkordans görülmesi de Tip 2 diabette familyal birikimi ve genetik faktörlerin hastalığın etiolojisinde önemli rol oynadığını gösterir. Bundan dolayı Tip 2 diabet glikoz toleransı üzerinde majör veya minör etkisi olan farklı gen varyantlarının birbirleriyle etkileşimi sonucu ortaya çıkan poligenik bir bozukluktur (25). Düşük fizik aktivite, yüksek kalori ihtiva eden batılı hayat tarzına uygun beslenme ve obezite gibi çevresel faktörler de hastalığın ortaya çıkışında rol oynar. Sonuç olarak Tip 2 DM genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle gelişen multifaktöriyel bir hastalıktır denilebilir.

3.MATERYAL VE METOD

Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda Haziran 2000- Mayıs 2003 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya ;

- ADA (Amerikan Diabet Cemiyeti) (10) kriterlerine göre Tip 2 DM tanısı konan hastaların birinci derece akrabası (anne ve/veya baba ve/veya kardeşinde Tip 2 DM olan),
- Bilinen bir diabetik durumu olmayan,
- Karbonhidrat metabolizmasını etkileyen herhangi bir ilaç kullanmayan,
- 22-45 yaş arasında kişiler alınmıştır.

Toplam 125 kişi çalışmaya dahil edildi. Bunların 46'sı (%36.8) erkek, 79'u (%63.2) kadındı. Kontrol grubu olarak da birinci derece akrabalarında DM olmayan, yaş, VKİ, sosyoekonomik, kültürel ve çevresel olarak hasta grubuna benzer, herhangi bir ilaç

kullanmayan, bilinen bir hastalığı olmayan 12 erkek, 13 kadın toplam 25 kişi seçildi. Bütün grupların demografik verileri Tablo 5’de görülmektedir.

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubu demografik verileri

	Vaka		Kontrol	
	Erkek N:46	Kadın N:79	Erkek N:12	Kadın N:13
Yaş (yıl)	34.2±6.6	34.0±6.4	34.8±3.3	33.2±1.1
VKI (kg/m ²)	27.8±4.1	27.8±5.6	28.5±2.0	25.4±2.5

Çalışmaya başlanmadan önce Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı ve bütün katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onay formu alındı. Çalışmaya alınan her vaka ve kontrol grubu bireylerine standart 75 gr OGTT, İVGTT, GST, İTT uygulandı. Testler uygulanırken aralarında en az iki gün olmasına dikkat edildi. OGTT sonucuna göre çalışmaya alınan bireyler DM, IGT, normal glikoz toleransına sahip olan birinci derece akrabalar (NGT) ve kontrol olarak dört gruba ayrılarak istatistiksel analizler yapıldı.

3.1. OGTT (Oral Glikoz Tolerans Testi)

Üç günlük normal diyet ve olağan günlük aktivite sonrası 10-12 saat gecelik açlığı takiben sabah hastaların kollarındaki uygun bir vene katater yerleştirildi. Bazal kan alındı, 75 gr glikoz yaklaşık 250-300 ml su ile içirildikten sonraki 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda kan şekeri insülin ve c-peptid ölçümleri için venöz kan örnekleri toplandı. Katılımcılar test süresince aktif hareket etmemeleri ve sigara içmemeleri gerekliliği konusunda bilgilendirildiler. Hastalara DM, bozuk glikoz toleransı, ve bozulmuş açlık glikozu tanısı ADA kriterlerine göre kondu (10). OGTT’nden elde

edilen parametrelerle $HOMA_{IR}$ (insülin direnci indeksi), $HOMA_{ISI}$ (insülin sensitivitesi indeksi), AUC_{Glikoz} (eğri altında kalan alan) değerleri hesaplandı (57,58,59).

$$HOMA_{ISI} = \frac{[75000 + (Glik_0 - Glik_{120}) * 1.15 * 0.19 * 180 * Ağırlık]}{120 * \log_{0.01} * OGK}$$

Ağırlık :Kg

$Glik_{120}$: OGTT'nde 120. dakika glikozu (mg/dL)

$Glik_0$: OGTT'nde 0. dakika glikozu (mg/dL)

OGK: Ortalama OGTT glikoz konsantrasyonu (mg/dL)

$\log_{0.01}$: Ortalama insülin konsantrasyonu logaritması

$$HOMA_{IR} = \frac{Açlık plazma glikozu * Açlık plazma insülini}{22.5}$$

Açlık plazma glikozu: mmol/L

Açlık plazma insülini: μ IU/mL

$$AUC_{Glikoz} = (Glik_0 + Glik_{30}) * 15 + (Glik_{30} + Glik_{60}) * 15 + (Glik_{60} + Glik_{90}) * 15 + (Glik_{90} + Glik_{120}) * 15$$

$Glik_{0,30,60,90,120}$: OGTT'de 0,30,60,90,120. dakika glikozları (mg/dL)

3.2. Glukagon Stimülasyon Testi (GST)

Beta hücre rezervi konusunda fikir veren ve Tip 1 ve Tip 2 DM ayırımı ile ilgili değerlendirme yapma imkanı sağlayan bir testtir (60). Üç günlük normal diyet ve olağan günlük aktivite sonrası 10-12 saat gecelik açlığı takiben sabah hastaların kollarındaki uygun bir vane katater yerleştirildi. Bazal kan alındı, 1 mg glukagon intravenöz olarak uygulandı ve 6. dakika C-peptid düzeyi ölçümü için kanlar toplandı. DM tespit edilen bütün hastaların glukagon testinde Pontirolli ve ark.'nın yaptığı geniş çaplı bir çalışma referans alınarak bazal C-peptid düzeylerinin 0.0513 ng/mL'den (0.17 pmol/L) yüksek olması ve 6. dakikadaki C-peptid cevabının bazal C-peptid düzeyine göre 0.0211 ng/mL'den (0.07 pmol/L) fazla artış göstermesi Tip 2 DM lehine değerlendirildi

(60,61). Ayrıca bütün grupların 6. dakika C-peptid ve bazal C-peptid düzeyine göre 6. dakikadaki artış ortalamaları karşılaştırıldı.

3.3. İntravenöz İnsülin Tolerans Testi (İTT)

Testin amacı insülin direnci açısından hastaları değerlendirmektir. 10-12 saatlik açlıktan sonra sabah hastaların kollarındaki uygun bir vene katater yerleştirildi. 0.1 IÜ/kg dozunda intravenöz kristalize insülin hastaya verildi. Takibeden 3,6,9,12,15,20. dakikalarda plazma glikoz düzeyleri ölçümü için kan toplandı. Testin başlangıcında hazırlanan 200 ml %30 dekstroz solüsyonu hastalar hipoglisemiye girdiklerinde veya semptomatik hipoglisemi olduğunda periferik damar yolundan verildi. Verilerin analizini yapmak üzere $0.693/t/2$ formülü kullanılarak plazma glikozunun düşme hızını gösteren sabit bir değer bulundu (bu değer K_{ITT} olarak simgelendi). Buradaki $t/2$ başlangıçtaki plazma glikozunun yarıya indiği zamanı gösterir ve lineer regresyon analiziyle SPSS 11.0 programıyla bilgisayar yardımıyla hesaplandı (K_{ITT} ne kadar çok yüksek olursa insülin direncinin o kadar az olduğu düşünülür) (62). Bulunan K_{ITT} değerleri gruplar arasındaki istatistiki değerlendirmelerde esas alındı.

3.4. İntravenöz Glikoz Tolerans Testi (İVGTT)

Test glikoza insülin cevabı ile birlikte değerlendirildiği zaman hem Tip 1 hem de Tip 2 DM'un erken tanısında yeri vardır. Tip 2 DM'lu hastalarda İVGTT uygulamasında bazal insülin düzeyi artmış, 1. faz insülin salınımı azalmış, 2. faz insülin salınımı ise normal bulunur. Tip 1 DM'ta bazal insülin salınımı, 1. ve 2. faz insülin salınımı azalmış bulunur (40,56,62). 10-12 saatlik açlıktan sonra sabah her iki kola birer periferik damar yolu açıldı. Bir koldan 0.5 gr/kg maksimum 35 gr glikoz içeren

miktarda %30 dekstroz solüsyonu 3-4 dk içinde gönderildi. İnfüzyon bittikten sonra diğer koldan 1,3,5,10,12,15,20,30. dakikalarda insülin ve glikoz ölçümleri için kan örnekleri toplandı. Başlangıç plazma glikoz değerinin yarıya indiği zaman (t/2) SPSS 11.0 programında regresyon analizi yöntemiyle bilgisayar yardımıyla hesaplanarak aşağıdaki formülde yerine konulup K_{Glikoz} değeri bulundu. K_{Glikoz} değeri, verilen glikozun her dakika yüzde olarak ortamdan uzaklaştırılan miktarını simgeler .

$$K_{\text{glikoz}} = \frac{0.693 * 100}{(t/2)}$$

Test ayrıca DM için risk altında olan diabetik hasta yakınlarında pankreas beta hücrelerinin erken insülin cevabının değerlendirilmesinde kullanılır (5). Glikoz intravenöz olarak verildikten sonra normal pankreas beta hücrelerinin insülin salgılaması iki fazda olmaktadır. Normal immünoreaktif insülin düzeyi açlıkta 5-20 μ IU/mL arasında değişir. Hızla verilen iV glikozdan hemen sonra, 0-10 dakika (ortalama 8 dk) içerisinde insülin düzeyinde ani bir yükseliş olur ki buna 1. faz insülin salgısı denir. İkinci faz insülin salgısı 10. dakikadan itibaren başlayarak 60-120. (ortalama 40 dk) dakikalara kadar gittikçe azalarak devam eder ve bazal düzeye iner (5,17,63). Tip 1 ve Tip 2 DM'ta bu salınım bozulmuştur ve bu bifazik insülin salınım paternini göstermede OGTT kullanılamaz. İntravenöz glikoz tolerans testi bu iş için idealdir (5,63). Tip 2 diabetik hastalarda bazal insülin düzeyleri yükselmiş, azalmış veya normal olabilir, ancak hastalığın erken dönemlerinde birinci faz insülin sekresyonu kaybı hemen daima meydana gelir. Bundan dolayı Tip 2 DM gelişiminde en erken bulgunun erken faz insülin sekresyonunun kaybı olduğu ileri sürülmüştür (56,64). Testin 1. ve 3. dakikalarındaki insülin düzeylerinin toplamı birinci faz insülin sekresyonunu gösterir ve 40 μ IU/mL'nin altında olması erken insülin pikinin azaldığını ve klinik öncesi diabeti düşündürür (60). Klinik öncesi diabet denilebilmesi için açlık

kan şekerinin 110 mg/dL'nin altında olması ve K_{Glikoz} değerinin de %1 /dakikanın altında ve azalmış akut insülin cevabının bulunması gerekir.

İVGTT'de 1. ve 3. dk insülin düzeylerinin toplamı ile beraber 1, 3 ve 5. dakikalardaki insülin düzeylerinin AUC 'leri (eğri altında kalan alan) de hesaplandı. Bu değerler istatistiksel yöntemle analiz edilip 1. faz insülin salınımı açısından gruplar arası değerlendirme yapıldı (63).

Çalışmamızda glikoz ölçümleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda Konelab-60İ otoanalizörü kullanılarak Glikoz Oksidaz yöntemi ile yapıldı. İnsülin ve C-peptid ölçümleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp ABD'da RIA (Radyo İmmün Assay) yöntemiyle DPC (Diagnostic Products Corporation) marka kitle yapıldı. İnsülin için intraassay $80 \pm 2.8 \mu\text{IU/mL}$ (CV:%3.5), interassay $95 \pm 4.7 \mu\text{IU/mL}$ (CV:%4.9). C-peptid için intrassay $7.9 \pm 0.24 \text{ ng/mL}$ (CV:%3.0), interassay $8.85 \pm 0.17 \text{ ng/mL}$ (CV:%1.9) idi. İstatistiksel analizler "SPSS 11.0" soft ware kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 79 (%63.2) kadın, 46 (%36.8) erkek toplam 125 kişi ve kontrol grubu olarak da 25 kişi alındı. Vakaların hepsine OGTT, İVGTT, İTT, GST yapıldı. Vakaların yaş ortalaması 34.1 ± 6.5 yıl, vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması 27.8 ± 5.1 kg/m^2 idi (Tablo 5). Vakaların 87'sinin (%69.6) annesinde, 35'inin (%28) babasında, üçünün (%2.4) kardeşinde Tip 2 DM vardı. OGTT'ne göre annesinde DM olanlarda %6.9 DM, %18.4 IGT; babasında DM olanların %14.3'ünde DM, %14.3'ünde IGT; kardeşinde DM olanların %33.3'ünde DM, %66.7'sinde IGT tespit edildi (Tablo 6). Bütün vakalar OGTT sonuçlarının değerlendirilmesine göre dört gruba ayrıldı:

1. Grup: DM tespit edilen birinci derece akrabalar
2. Grup: IGT tespit edilen birinci derece akrabalar
3. Grup: Normal glikoz toleransı tespit edilen birinci derece akrabalar
4. Grup: Normal glikoz toleransına sahip kontrol grubu

İstatistiksel değerlendirmeler birkaç istisna dışında genellikle bu dört grup arasında yapıldı.

Tablo 6: Akrabalık durumuna göre DM, IGT oranları

Diabetik akraba	Vaka sayısı	%	DM	IGT
			%	%
Anne	87	69.6	6.9	18.4
Baba	35	28.0	14.3	14.3
Kardeş	3	2.4	33.3	66.7

Vakaların eğitim durumları da sorgulandı. Eğitim seviyelerine göre DM okuma-yazması olmayanlarda %20, ilkokul mezunlarında %12.5, ortaokul mezunlarında %9.5, lise mezunlarında %2.5, üniversite mezunlarında %14 oranında saptandı (Tablo 7).

Tablo 7: Eğitim durumları ve eğitim durumlarına göre DM, IGT oranları

Mezuniyet	Vaka sayısı	%	DM		IGT	
			sayı	%	sayı	%
okuma yok	5	4.0	1	20	0	0
ilkokul	16	12.8	2	12.5	1	6.3
ortaokul	21	16.8	2	9.5	2	9.5
lise	40	32.0	1	2.5	14	35
üniversite	43	34.4	6	14	6	14

Dört gruptaki vakalar yaş ve VKİ açısından irdelendi. İstatistiksel yöntem olarak One-Way ANOVA testi kullanıldı. Grupların yaş ve VKİ ortalamaları Tablo 8’de görülmektedir. Buna göre ANOVA testinde 1. grup VKİ ortalaması anlamlı olarak 3. ve 4. gruptan daha yüksekti ($p < 0.05$). Grupların yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8: Grupların yaş ve VKİ verileri

	Grup	N	Ortalama	Standart sapma	Standart hata	%95 CI		Minimum	Maksimum
						Alt sınırlar	Üst sınırlar		
VKİ	1*	12	31.5	6.0	1.74	27.65	35.35	22.6	40.4
	2	23	27.9	3.8	0.79	26.28	29.59	18.4	35.1
	3*	90	27.4	5.1	0.54	26.36	28.52	17.4	46.4
	4*	25	26.8	2.7	0.54	25.76	28.02	21.4	33.6
YAŞ	1	12	37.8	5.9	1.70	34.07	41.59	29.0	45.0
	2	23	35.4	5.6	1.17	32.98	37.88	25.0	45.0
	3	90	33.3	6.5	0.69	31.94	34.70	22.0	45.0
	4	25	34.0	2.5	0.50	32.94	35.05	31.0	42.0

*: $p < 0.05$, F: 2.926, One-Way ANOVA

OGTT sonuçlarına göre 125 vakadan 12'sinde (%9.6) DM, 23'ünde (%18.4) IGT bulundu. Toplam 35 (%28) vakada DM ve IGT tespit edildi. IFG altı (%4.8) vakada bulundu. DM erkeklerde altı (%13), kadınlarda altı (%7.6) vakada; IGT erkeklerde beş (%10.8), kadınlarda 18 (%22.7) vakada tespit edildi (Tablo 9).

Tablo 9: Erkek ve kadınlarda DM ve IGT oranları

	Erkek		Kadın		Toplam	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
DM	6	13	6	7.6	12	9.6
IGT	5	10.8	18	22.7	23	18.4
Toplam (DM+ IGT)	11	23.8	24	30.3	35	28

Bütün grupların $HOMA_{ISI}$, $HOMA_{IR}$, AUC_{Glikoz} (OGTT'nde glikoz değerleri için eğri altında kalan alan) değerleri materyal-metod kısmında yazıldığı yöntemlerle hesaplandı. One-Way-ANOVA testi ile yapılan değerlendirmede $HOMA_{IR}$ 1. grupta ortalama 3.4 ± 2.9 , 2. grupta 2.4 ± 1.8 , 3. grupta 2.3 ± 2.1 ve 4. grupta 0.9 ± 0.6 bulundu. Bu sonuçlara istatistiksel analiz yapıldığında kontrol grubuna göre diğer bütün grupların $HOMA_{IR}$ değerlerinde anlamlı bir artış olduğu görüldü ($p < 0.05$, Dunnet-Test) (Tablo 10). Kontrol grubu dışındaki diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 10:Grupların $HOMA_{IR}$ değerleri

	Grup	N	Ortalama	Standart sapma	Standart hata	%95 CI		Minimum	Maksimum
						Alt sınır	Üst sınır		
$HOMA_{IR}$	1*	12	3.40	2.99	0.94	1.26	5.54	1.01	10.6
	2*	23	2.44	1.79	0.41	1.58	3.30	0.00	6.57
	3*	90	2.28	2.06	0.29	1.83	2.74	0.00	12.1
	4*	25	0.91	0.64	0.13	0.64	1.18	0.10	2.6

*: $p < 0.05$, F:3.8 One-Way-ANOVA, Dun net-Test

$HOMA_{ISI}$ değerleri 1. grupta 195.5 ± 42.8 , 2. grupta 295.6 ± 81.0 , 3. grupta 400.2 ± 150.7 , 4. grupta ise 455.1 ± 167.4 olarak bulundu. İstatistiki analizde 1. grup ile 3. ve 4. grup arasında, 2. grup ile 3. ve 4. grup arasında fark vardı ($p < 0.005$ F: 11,38 One-Way-ANOVA) (Tablo 11). 1. grup (diabetik akraba) ve 2. grup (bozuk glikoz toleranslı akraba) arasında fark yoktu ($p > 0.05$).

Tablo11 : Grupların HOMA_{ISI} değerleri

	Grup	N	Ortalama	Standart sapma	Standart hata	%95 CI		Minimum	Maksimum
						Akt sınır	Üst sınır		
HOMA_{ISI}	1***	12	195.5	42.86	12.92	166.78	224.37	145.75	301.65
	2***	23	295.6	81.07	18.60	256.52	334.68	195.10	472.84
	3***	90	400.2	150.79	16.75	366.91	433.60	196.41	990.11
	4***	25	455.1	167.44	34.18	384.40	525.81	234.22	832.98

*** $p < 0.005$ F: 11,38 One-Way-ANOVA

AUC_{Glikoz} değerleri 1. grupta 26242±3165, 2. grupta 18052±2177, 3. grupta 14639±2513, 4. grupta 12955±2419 tespit edildi. Bütün gruplar arasında oldukça anlamlı fark vardı (Tablo 12) ($p < 0.05$).

Tablo 12: Grupların AUC_{Glikoz} değerleri

	Grup	N	Ortalama	Standart sapma	Standart hata	%95 CI		Minimum	Maksimum
						Akt sınır	Üst sınır		
AUC_{Glikoz}	1**	12	26242.5	3165.16	913.70	24231.4	28253.5	21480.0	32760.00
	2**	23	18052.1	2177.33	454.00	17110.6	18993.7	14055.0	23055.00
	3**	90	14639.4	2513.18	266.39	14110.0	15168.9	8370.00	19485.00
	4**	25	12955.8	2429.35	485.87	11953.0	13958.5	7800.00	16995.00

** $p < 0.05$ F:92.60 One-Way-ANOVA

İVGTT'ne göre 21 vakanın 1. ve 3. dakika insülinlerinin toplamı 40 μ IU/mL'nin altında tespit edildi. Testin 1. ve 3. dakikalarındaki insülin düzeylerinin toplamı birinci

faz insülin sekresyonunu gösterir ve 40 μ IU/mL'nin altında olması Tankova ve ark.'nın bildirdiği gibi erken insülin pikinin azaldığını ve klinik öncesi diabeti düşündürür (10,35). Buna göre 21 vakada (%16.8) erken insülin sekresyonunda (1. faz) bozukluk daha doğrusu yetersizlik vardır. İVGTT'inde 1. faz insülin sekresyonu bozuk olan 21 hastanın beşinde (%23.8) OGTT ile gösterilmiş klinik DM ve altısında da (%28.6) IGT vardı.

K_{Glikoz} %1 ve altındaki değerler kesin DM tanısı koymak için yeterlidir (5). Buna göre dokuz (%7.2) vakaya İVGTT'ne göre DM tanısı konuldu. İVGTT'ne göre DM tanısı konan hastalardan üçünde (%33.3) OGTT ile gösterilmiş klinik DM ve üçünde (%33.3) IGT vardı. DM için risk grubu sayılan K_{Glikoz} değeri %1.3'ten daha düşük olan 21 vakanın dördünde (%19.0) OGTT ile gösterilmiş klinik DM ve yedisinde (%33.3) IGT tespit edildi. K_{Glikoz} %1.72 ve üstündeki değerler DM için risk grubu dışında olmasına rağmen bu değerlerin üstündeki 80 hastadan 6'sında (%7.5) DM ve 11'ine (%13.7) IGT tespit edildi (Tablo 13).

Tablo 13: K_{Glikoz} değerlerine göre diabet ve IGT oranları

K_{Glikoz}	Vaka		DM (OGTT'ne göre)		IGT (OGTT'ne göre)	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
≤ 1 (DM ile uyumlu)	9	7.2	3	33.33	3	33.3
≤ 1.3 (DM için risk grubu)	21	16.8	4	19.04	7	33.3
≤ 1.72 (DM için düşük risk grubu)	45	36	6	13.30	9	20
$1.72 <$ (DM için risk grubu dışında)	80	64	6	7.50	11	13.7

İTT verileriyle hesaplanan ve birim zamanda glikozun ortamdaki miktarını simgeleyen K_{ITT} (K_{ITT} ne kadar çok yüksek olursa insülin direncinin o kadar az olduğu düşünülür) (9) ortalamaları 1. grupta 0.9 ± 0.4 , 2. grupta 1.2 ± 0.4 , 3. grupta 1.4 ± 0.4 , 4. grupta 1.5 ± 0.2 olarak tespit edildi. 1. grupta 3. grup ve 4. grup arasında ayrıca 2. grup ve 4. grup arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14: Grupların K_{ITT} değerleri

Grup	N	Ortalama	Standart sapma	Standart hata	%95 CI		Minimum	Maksimum
					Alt sınır	Üst sınır		
1*	12	0.93	0.38	0.11	0.69	1.18	0.51	1.90
2*	23	1.21	0.38	0.09	1.02	1.41	0.21	1.96
3*	90	1.42	0.40	0.05	1.32	1.53	0.42	2.35
4*	25	1.56	0.20	0.04	1.48	1.65	1.04	2.06

*: $p < 0.05$ F:9.52

GST ile 0. ve 6.dakika C-peptid ile bazal C-peptid düzeyine göre 6. dakikadaki C-peptid artış miktarları değerlendirildi. 6. dakika C-peptid seviyesi 0.0513 ng/mL 'den daha yüksek olması normal olarak değerlendirildi. Diabet tespit edilen vakalar içinde aynı değer ve üstündeki değerler de Tip 2 diabet olarak değerlendirildi. DM tespit edilen bütün vakaların 6. dakika C-peptid leri 0.0513 ng/mL 'den daha yüksek bulundu ve buna göre bütün DM tespit edilen vakaların Tip 2 DM olduğu düşünüldü (5,61). Bütün grupların 0. dakika c-peptid ortalamaları karşılaştırıldı, ancak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$, One-Way ANOVA) (Tablo 15).

Tablo 15: GST bazal ve 6. dk C-peptid ortalamaları

	Grup	N	Ortalama	Standart sapma	Standart hata	%95 CI		Minimum	Maksimum
						Alt sınır	Üst sınır		
Bazal c-peptid*	1	12	2.23	0.69	0.28	1.50	2.96	1.50	3.30
	2	23	2.84	1.01	0.29	2.20	3.49	1.42	5.02
	3	90	2.51	0.96	0.15	2.19	2.83	0.70	5.35
	4	25	2.11	0.40	0.10	1.88	2.35	1.05	2.65
6. dk c-peptid**	1	12	3.26	1.07	0.43	2.13	4.39	2.10	4.90
	2	23	6.51	2.96	0.85	4.63	8.39	2.04	10.47
	3	90	6.28	2.33	0.38	5.48	7.07	2.95	14.81
	4	25	6.66	1.40	0.37	5.85	7.48	4.69	10.87

*: $p>0.05$ One-Way ANOVA gruplar arasında anlamlı fark yok.

**: $p<0.05$, $F:3.73$ One-Way ANOVA, 1. grup ile diğer bütün gruplar arasında anlamlı fark var.

GST' de grupların 6. dakika C-peptid ortalamaları karşılaştırıldığında 1. grup ile diğer bütün gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu ve diabetik akrabaların 6. dk C-peptid ortalamalarının diğer gruplardan daha düşük olduğu görüldü (Tablo15).

Yine GST'nde grupların bazale göre 6. dk C-peptid artış ortalamaları karşılaştırıldığında 1. grup ile diğer bütün gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu ve diabetik akrabalarda glukagon stimülasyonuna diğer gruplara göre yetersiz C-peptid artışı olduğu bulundu ($p<0.05$, $F:4.59$ One-Way ANOVA) (Tablo 16).

Tablo 16:Glukagon stimülasyon testi 6. dk ile bazal c-peptid farkı ortalamaları

	Grup	N	Ortalama	Standart sapma	Standart hata	%95 CI		Minimum	Maksimum
						Alt	Üst		
						sınır	sınır		
6. dk ile bazal c-peptid farkı*	1	12	1.02	0.66	0.27	0.33	1.72	0.10	1.77
	2	23	3.66	2.13	0.61	2.30	5.01	0.62	7.08
	3	90	3.78	2.23	0.37	3.03	4.54	0.31	10.36
	4	25	4.54	1.22	0.32	3.83	5.25	2.39	8.22

*:p<0.05, F:4.59 One-Way 1. Grup ile diğer bütün gruplar arasında anlamlı fark var

İVGTT'nde 1, 3 ve 5. dakikalardaki insülin değerlerinin AUC 'leri hesaplandı. AUC_{insülin} , intravenöz glikoz verildikten sonraki 1.,3.,5. dakikalarda ölçülen insülin düzeylerinin eğri altında kalan alanının hesaplanması sonucu ortaya çıkan değerdir ve beta hücrelerinin akut insülin cevabının bir göstergesidir. Grupların AUC_{insülin} ortalamaları Tablo 17'de görülmektedir. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre diabetik ve IGT'lı akrabalarda istatistiksel olarak anlamlı AUC_{insülin} düzeyleri ortalamasının daha düşük olduğu görüldü (p< 0.05 One-Way ANOVA) (Tablo 17).

Grupların K_{Glikoz} değerlerinin karşılaştırılmasında kontrol grubuyla, diğer bütün gruplar (OGTT'si normal olanlar dahil) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 18).

Tablo 17: AUC_{insülin} ortalamaları

Grup	N	Ortalama	Standart sapma	Standart hata	%95 CI		Minimum	Maksimum
					Alt sınır	Üst sınır		
1*	12	138.35	96.18	36.35	49.39	227.31	51.25	326.23
2*	23	165.69	107.70	29.87	100.61	230.78	14.14	422.48
3	90	342.49	346.47	49.49	242.97	442.02	54.73	196,60
4*	25	459.23	191.56	51.19	348.62	569.84	205.19	1062.46

*: $p < 0.05$, F:3.42, One-Way ANOVA**Tablo 18:** K_{Glikoz} ortalamaları

Grup	N	Ortalama	Standart sapma	Standart hata	%95 CI		Minimum	Maksimum
					Alt sınır	Üst sınır		
1*	12	1.8624	0.70981	0.20497	1.2913	2.2048	0.86	2.89
2*	23	1.8771	0.76472	0.17544	1.5086	2.2457	0.79	3.19
3*	90	2.0149	0.59570	0.07070	1.8739	2.1559	0.89	3.56
4*	25	2.9775	0.70486	0.19272	0.9020	2.1287	1.11	1.89

*: $p < 0.05$, F:3.4, One-Way ANOVA

HOMA_{IR} ile K_{ITT} değerleri arasında korelasyon olup olmadığını görmek için Non-Parametrik Pearson Test yapıldı ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu görüldü ($p < 0.05$ $r:0.222$). HOMA_{ISI} değerleri ile K_{ITT} değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edildi ($p < 0.05$ $r:0.333$).

AUC_{Glikoz} ile $AUC_{insülin}$, glukagon testi fark değeri, glukagon testi bazal değeri ve 1. faz insülin sekresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu (Tablo 19). Ayrıca $AUC_{insülin}$ ile 1. faz insülin sekresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu (Tablo 19).

Non-Parametrik Pearson Korelasyon Test ile istatistiksel değerlendirmeler yapıldığında glukagon testinde bazal C-peptid düzeyleri ortalaması ile AUC_{Glikoz} değeri, glukagon testi fark değeri ve glukagon testi 6. dakika C-peptid ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu. Yine glukagon fark değeri ile AUC_{Glikoz} değeri ortalamaları arasında oldukça anlamlı fark görüldü.

Tablo 19: Korelasyon analizleri

	İstatistiksel analiz	AUC_{Glikoz}	$AUC_{insülin}$	Glukagon-fark	Glukagon-bazal	Glukagon-6.dk	1.faz insülin sekresyonu
AUC_{Glikoz}	r	1.0	-0.35	-0.42	0.09	-0.337	0.462
	p	-	0.001	0.000	0.433	0.005	0.000
$AUC_{insülin}$	r	-0.350	1.000	0.165	-0.081	0.088	-0.347
	p	0.001	-	0.237	0.562	0.532	0.001
Glukagon-fark	r	-0.426	0.165	0.000	0.094	0.929	0.020
	p	0.000	0.237	-	0.446	0.000	0.887
Glukagon-bazal	r	0.096	-0.081	0.094	1.000	0.456	0.247
	p	0.433	0.562	0.446	-	0.000	0.068
Glukagon-6.dk	r	-0.337	0.088	0.929	0.456	10.000	0.122
	p	0.005	0.532	0.000	0.000	-	0.381
1. faz insülin	r	0.462	-0.347	0.020	0.247	0.122	10.000
	p	0.000	0.001	0.887	0.068	0.381	-

Non-Parametrik Pearson Korelasyon Test ile istatistiksel değerlendirmeler yapıldığında glukagon testinde bazal C-peptid düzeyleri ortalaması ile AUC_{Glikoz} değeri, glukagon testi fark değeri ve glukagon testi 6. dakika C-peptid ölçümleri arasında

istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu. Yine glukagon fark değeri ile AUC_{Glukoz} değeri ortalamaları arasında oldukça anlamlı fark görüldü. Öte yandan $AUC_{\text{insülin}}$ ile GST parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.



Tip 2 DM'da genetik faktörlerin etkisi Tip 1 DM'dan daha fazladır. Tek yumurta ikizlerinde konkordans %60-80, çift yumurta ikizlerinde ise %20 kadardır (39,52). Tip 2 DM için obezite, vücut yağ dağılımı, yaşam tarzı, bozulmuş glikoz toleransı, Tip 2 diabetik aile öyküsü risk faktörleridir. Tip 2 DM'lu hastaların birinci derece akrabaları sıklıkla anormal glikoz toleransı gösterirler ve %30-40 oranında Tip 2 DM gelişme riski taşırlar (49,50,51). Epidemiyolojik çalışmalar Tip 2 DM'un bir çok genetik bozukluk veya polimorfizmin bir araya gelmesi ile oluşan eğilimin, çevresel faktörlerle de etkileşimi sonucu meydana geldiğini ortaya koymaktadır. Tip 2 diabetik hastaların hayatının ileri dönemlerinde diabet ortaya çıkan normoglisemik birinci derece akrabalarında yapılan prospektif çalışmalar ilk metabolik bozukluğun hücrel insülin etkisinde ve pankreatik beta hücre fonksiyonunda beraber ortaya çıktığını göstermiştir (25,53). Önceleri MODY'nin Tip 2 DM'un özel bir formu olduğu düşünülürken şimdi nedenin temelinde genetik anormalliklerin yattığı beta hücre fonksiyon bozukluğu olduğu anlaşılmıştır. Hafif diabetle seyreden ailevi hiperproinsülinemi ve hiperinsülinemiler insülin geninde olan mutasyonlar sonucu oluşabilmektedir (36,49).

Avustralya'dan Shaw ve ark. diabetik hastaların birinci derece yakınlarını incelemiş ve bu kişilerde insülin duyarsızlığının kalıtsal birtakım bozuklukların yansıması olduğunu tespit etmişlerdir. Bu durumdaki kişilerde belirgin hiperglisemi olmadan artmış kardiyovasküler risk olduğunu, bu riski azaltmak için obezite ve insülin duyarsızlığını azaltmanın yollarının aranması gerekliliğini vurgulamışlardır (65). Yine Shaw ve ark. hiperglisemi, obezite ve dislipideminin familyal bir birikim gösterdiğini bildirmişlerdir (66). Bo ve ark. 2113 Tip 2 diabetik hastayı incelemişler, bu hastaların %25.5'inin annesinde, %6.5'inin babasında, %21.2'sinin diğer akrabalarında diabet olduğunu görmüşlerdir. Yine Bo ve ark. ailede diabet öyküsü olanlarda diabetin daha

erken yaşlarda başladığını bildirmişlerdir. Ailesinde diabet öyküsü olan diabetik hastaların, ailesinde diabet öyküsü olmayan diabetik hastalara göre yüksek LDL-kolesterol, yüksek retinopati prevalansına sahip olduklarına ve genetik eğilime dikkat çekmişlerdir (67). İsviçre’de Grill ve ark.’nın yaptığı geniş çaplı bir çalışmada ailesinde DM olan 1622 kişi ve ailesinde diabeti olmayan 1507 kişiye OGTT yapılarak taranmış ve ailesinde diabet olanlarda; %3 DM, %7.6 IGT, ailesinde diabet olmayanlarda; %0.6 DM, %4 IGT bulunmuştur. Yine bu çalışmada sadece bir birinci derece akrabasında diabet olanlarda; %3.2 DM, %7.5 IGT var iken birden daha fazla birinci derece yakınında diabet olanlarda; %4 DM, %12.8 IGT tespit edilmiştir (40). Bu çalışmalar Tip 2 diabet ve genetik yatkınlığın birlikteliğini ortaya çıkarmakta yol gösterici olmuştur.

Tip 2 DM ve genetik etkileşimle ilgili birçok çalışma olmasına karşılık ülkemizde Tip 2 DM’lu hastaların birinci derece akrabalarında DM prevalansını ve diğer glikoz metabolizması bozukluklarını ortaya koyan çalışmalar çok nadirdir. Çalışmamız bir taraftan bu konuya açıklık getirmeye çalışırken bunun yanında sadece prevalans değil aynı zamanda bu kişilerin insülin direnci ve beta hücre rezervi açısından da irdelenmiş olması başka önemli bir noktadır. Ayrıca, bu çalışmayla vakalara insülin direnci ve beta hücre rezervi ile ilgili bilgiler veren çeşitli testler yapılmış ve bunlar birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Daha önce yapılan benzer çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda her hastaya dört test uygulandı ve bunların birbirleriyle korelasyon analizleri yapıldı. Yine daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak, çalışmaya alınan akrabalar sadece kardeşler veya çocuklar değil bunların her ikisinden de vakalar seçildi. Ayrıca yine eski çalışmalardan farklı olarak anne, baba veya kardeşte diabeti olanlardaki DM ve IGT oranları ayrı ayrı irdelendi ve istatistiksel analizler yapıldı.

Çalışmamız sonucunda Tip 2 diabetik hastaların birinci derece akrabalarında OGTT sonuçlarına göre 125 vakadan 12'sinde (%9.6) DM, 23'ünde (%18.4) IGT bulduk. Yani toplam 35 (%28) vakada DM ve IGT tespit edildi. IFG altı (%4.8) vakada bulundu (Tablo 9). Vakalar aynı zamanda hangi yakınında DM olduğuna göre de alt gruplara ayrılarak incelendi. Kardeşinde (%33.3) ve babasında (%14.3) DM olanların annesinde DM olanlara göre DM gelişmesi açısından daha büyük risk altında olduğu görülmüştür (Tablo 6). Kardeşlerdeki glikoz metabolizmasının değerlendirilmesi için daha fazla vaka içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Kardeşlerde yapılmış yurtdışında birkaç adet geniş çaplı çalışma olmasına rağmen (55) ülkemizde böyle çalışmalar nadirdir. İstatistiksel olarak incelendiğinde babada DM olması durumunda risk, diğer akrabalarda DM olmasına göre anlamlı oranda artmaktadır ($p < 0.05$, One-Way ANOVA). Yaptığımız çalışma ve diğer çalışmaların bir özeti Tablo 20'de görülmektedir.

Tablo 20: Tip 2 DM'lu hastaların birinci derece akrabaları ile ilgili çalışmalar

	N	DM	IGT	VKİ (Diabetiklerin)	Yaş (Diabetiklerin)
Bizim Çalışmamız	125	12 (%9.6)	23 (%18.4)	27.8	34.1
Pontirolli (sadece kardeşler)	130	24 (%18.4)	31 (23.8)	29.6	57.2
Grill (sadece erkek akrabalar)	1622	52 (%3.2)	121 (%7.5)	26.5	46.6
Costa	209	21 (%10.2)	49(%20.5)	28.2	50.0

Bizim çalışmamız eski çalışmalara göre daha genç grupta yapılmıştır ve diğer çalışmalarla kıyaslandığında genel olarak veriler birbirine yakındır. Pontirolli sadece

diabetik hastaların kardeşlerini (55), Grill ise diabetik hastaların sadece erkek kardeşlerini incelemiştir (40). Çalışmamızda ise daha geniş bir akraba grubu seçilmiş olup vakalarımızın bir kısmının kardeşinde, bir kısmının annesinde, bir kısmının da babasında diabet vardı. Kardeşinde diabet olanlarda diabet oranı Grill ve Pontirolli'nin çalışmasından daha yüksek oranlarda bulunmuştur. Diğer çalışmalarla bizim çalışmamızdaki diabetik akrabaların VKİ 'leri arasında belirgin fark görülmemektedir. Ancak biz diabetik akrabaların VKİ'lerini diabetik olmayan gruplardan anlamlı olarak yüksek bulduk.

Ishikava ve ark. Tip 2 DM için genetik yatkınlığı olanlarda obezite ile hiperinsülinemi arasındaki ilişkiyi incelemek için bir çalışma yapmıştır. Tip 2 DM'lu akrabası olan 55 kişi ve 33 kontrol grubu çalışmaya alınmış. VKİ ile insülin cevabı arasında kontrol grubunda anlamlı bir korelasyon varken akrabalarda bu korelasyon bulunamamış, analizlerde obezitenin kontrol grubunda insülin direnci için primer belirleyici olduğu görülmüştür. Yani Tip 2 diabetik hastaların birinci derece yakınlarında obeziteden bağımsız olarak insülin direnci görülebilmektedir (68). Buna göre akrabalarda VKİ ile insülin cevabı arasındaki sıkı ilişki kaybolmakta ve obezite yokluğunda bile hiperinsülinemi görülebilmektedir. Tip 2 diabet ve obezite arasında kuvvetli bir ilişkinin varlığı klasik olarak uzun yıllardır bilinmektedir. VKİ ve vücut yağ oranı arttıkça diabet gelişme riski de artmaktadır. VKİ 35 kg/m²'den yüksek olanlarda VKİ 23 kg/m²'den düşük olanlara göre 40 kat artmış diabet gelişme riski vardır (69). Özellikle trunkal obezite Tip 2 diabet için bir risk faktörüdür. İnsanlardaki obezitenin yaklaşık olarak %25-40'ı genetik kökenlidir (69). Kompleks karbonhidrat ve liften fakir, yüksek yağ içerikli diyet, azalmış fiziksel aktivite obezite için diğer risk faktörleridir.

Obezite iskelet kaslarında insülin direnci ile karakterizedir. Lipoliz sonucu salınan non-esterifiye yağ asitleri glikoz kullanımını azaltarak insülin direncine sebep olur. Obezitenin Tip 2 DM için risk faktörü olduğunu gösteren birçok delil vardır. Ancak obezite veya insülin direncinin tek başına diabete neden olduğunu söylemek zordur. Obezite ile diabet arasındaki epidemiyolojik bağlantı güçlüdür ve bu bağlantı ileri yaş ve diabetik aile öyküsü ile daha da güç kazanmaktadır. Birçok çalışma obezitenin şiddeti ile Tip 2 diabet sıklığının arttığını ortaya koymuştur (70,71,72). Norveç'te yapılan bir çalışmada 40-49 yaşında obez erkeklerin 10 yıllık takibi sonucu %23 oranında diabet geliştiği görülmüştür. Risk, obezitenin derecesi ile artmaktadır. VKİ ve DM arasındaki benzer bir ilişki Modan ve ark. tarafından İsrail'de yapılan bir çalışmada ortaya konulmuştur (69). Pima'larda olduğu gibi Tip 2 diabet gelişimini tek başına obezite ile izah etmek mümkün değildir, örneğin bazı morbid obez kişilerde diabet görülmemektedir. Diabet gelişiminde obezite ile diabetik aile hikayesinin birlikteliği birçok çalışmada açıkça görülmektedir (71,72). Kırkbeş yaşından önce başlayan diabet hikayesi olanların obez birinci derece yakınlarında Tip 2 diabet prevalansı daha yüksektir (69). Bu nedenlerden dolayı denilebilir ki, genetik yatkınlık Tip 2 diabet gelişiminde çok önemli rol oynamakta ve obezite bu eğilime katkıda bulunmaktadır. Yaptığımız çalışma da diğer birçok çalışma gibi bu görüşü destekler nitelikte sonuçlar içermektedir.

Volk ve ark. Tip 2 diabetik hastaların birinci derece akrabası olan 154 sağlıklı birey ve birinci derece akrabasında diabet olmayan 97 kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada bütün vakalara OGTT ve hiperinsülinemik-öglisemik klemp testi uygulamışlardır. Birinci derece akrabalarda insülin sekresyonunda artma, erken faz insülin sekresyonunda azalma bulmuşlardır. Obez akrabalarda göreceli hiperinsülinemi

ve beraberinde azalmış-gecikmiş erken insülin salınımı tespit etmişlerdir. Buna göre hiperinsülineminin insülin direncini dengelemek için ortaya çıkmış bir durum olarak basite indirgenemez. Hiperinsülinemi, insülin direnci ve obezite birlikteliğinden yola çıkarak, yağ dokusundan kaynaklanan non-esterifiye yağ asitleri gibi birtakım araçların beta hücrelerine ulaşarak hipersekresyona neden olduğu ancak bunun sadece genetik olarak insülin direncine eşlik eden bir durumda meydana gelebileceği şeklinde bir yorum yapmışlardır (53). Çalışmamızda diabetik grupta, normal glikoz toleranslı akrabalar ve kontrol grubuna göre VKİ'lerinde istatistiksel olarak anlamlı oranda yükseklik tespit ettik. Bu birliktelik ve aynı grupta insülin direncinin de yüksek olması obezite ile insülin direnci beraberliğini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Grupların AUC_{Glikoz} değerlerine bakıldığında kontrol grubuyla kıyaslandığında glikoz metabolizması bozuk olsun ya da olmasın diğer bütün gruplarda (OGTT'si normal olanlar dahil) glikoz yükünün oldukça anlamlı bir şekilde yüksek olduğu görüldü ($p < 0.005$, One-Way ANOVA). Yani klinik diabet veya IGT ortaya çıkmadan dahi Tip 2 diabetiklerin birinci derece akrabalarında glikoz metabolizmasında bozukluk olduğu söylenebilir. Daha önceden yapılan çalışmalarda diabetik hastaların birinci derece akrabalarında yüksek DM ve IGT oranları ve bunlarda artmış insülin direnci ve azalmış insülin duyarlılığı gösterilmiştir (8,66,68). Normoglisemik birinci derece akrabalarda da insülin direncinin artmış olduğu ve bunun da artmış kardiyovasküler riskle beraber olduğu bildirilmiştir (17,65). Ancak biz, bu çalışmada normoglisemik akrabalarda artmış insülin direncinin yanısıra OGTT'leri normal sınırlarda olmasına rağmen glikoz için eğri altında kalan alan hesaplandığında oldukça anlamlı artış olduğunu tespit ettik. Artmış glikoz yükünün diabetik ve IGT'li hastalarda olduğu gibi glikoz toksisitesine neden olması muhtemeldir ve bu glikoz toksisitesi diabetin

patogenezinde rol alan en önemli faktörlerden birisi olan insülin direncini ortaya çıkarmaktadır. HOMA_{IR} değerlerinde de bozuk glikoz toleranslı akrabalarla beraber normal glikoz toleranslı akrabalarda kontrol grubuna göre artış yukarıda bahsedildiği gibi artmış glikoz yükünün insülin direncini ortaya çıkardığını göstermektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda bazı normal glikoz toleranslı akrabalarda insülin direnci varlığı ortaya konmuş (30,52,53), ancak bizim gösterdiğimiz artmış glikoz yükünden bahsedilmemiştir. Bu oldukça önemli bir noktadır ve normal glikoz toleransına sahip akrabalarda bile kontrol grubuna göre hem glikoz yükünün oldukça fazla olması hem de HOMA yöntemiyle değerlendirilen insülin direncinin artmış olması bu bireylerin OGTT ile normal glikoz toleransına sahip gibi görünseler de buzdağının altında kalan kısım gibi olup hayatlarının ileri dönemlerinde diabet gelişimi için risk taşıdıkları söylenebilir. Bugün için diabet patogenezinde önemli iki durum olan artmış insülin direnci ve azalmış glikoz kullanımına bağlı artmış glikoz yüküdür. Birkaç adım sonra ise aynı bireyleri bozulmuş akut insülin salınımı ve bozulmuş beta hücre fonksiyonları beklemektedir. Çalışmamız neticesinde ortaya çıkan bu durum karşısında almamız gereken en uygun pozisyon, diabet için risk grubunda yer alan birinci derece akrabalarda glikoz toleransı normal olsa da bu kişileri yakından takip etmek, mümkünse insülin direnci ve beta hücre rezervi açısından değerlendirmek üzere ileri testler yapmaktır.

Grupların HOMA_{IR} ortalamalarına istatistiksel analiz yapıldığında kontrol grubuna göre 1, 2 ve 3. grupta anlamlı bir artış olduğu görüldü ($p < 0.05$, Dunnet-Test) (Tablo 10). Tip 2 DM gelişiminde insülin direncinin mi yoksa bozuk beta hücre fonksiyonunun mu daha ön planda olduğu tartışmalıdır. Tip 2 diabetik hastaların çoğunda insülin direncinin daha ön planda olduğu giderek kesinlik kazanmaktadır.

Birçok hastada açlık hiperglisemisi ile beraber hiperinsülinemi ve yemek sonrası hiperinsülinemiye rağmen hiperglisemi vardır. Benzer şekilde artmış karaciğer glikoz üretimi, hiperinsülinemi ve azalmış periferel (kas ve yağ doku) glikoz klirensi insülin direncinin başka bir göstergesidir. İnsülin direncinin birçok mekanizması vardır; birinci olarak, hiperglisemi tek başına insülin duyarsızlığına neden olur. Bu oldukça karışık bir olaydır; diabetik hastalarda plazma glikoz konsantrasyonu arttıkça kasların glikoz kullanım hızında azalma olmaktadır. Bundan dolayı, glikoz intoleransı bulunan bireylerde insülin direncinin de bulunduğu sonucuna varılmıştır. Bu, glikoz toksisitesi olarak da bilinen geri dönüşümlü bir durumdur (73). Diabetik hastalarda iyi metabolik kontrol sağlandığında insülin sensitivitesi normale dönmektedir. İkinci olarak, insülin direncinin insülin sinyal iletiminde bir bozukluk neticesinde ortaya çıktığı söylenir (73,39). Diabetiklerde insülin reseptörü tirozin kinaz aktivitesinde, muhtemelen reseptörün intraselüler kısmındaki serin ve treonin fosforilasyonuna bağlı olarak, %50 azalma meydana gelir. Ayrıca yağ asitleri, “tumor-necrosis factor alfa” gibi birçok sitokin çeşitli yollarla insülin etkisini engelleyebilir. Resistin proteini yakın zamanda ratlarda bulunmuştur. Yağ dokusunda bulunur ve insülin etkisini bozar (39,74). Son olarak insülin direncinin genetik olarak geçtiğini söylemek gerektir (75). Hiperglisemi ve yetersiz insülin etkisi beta hücrelerini daha fazla insülin salgılamaya stimüle eder. Sonuçta oluşan hiperinsülinemi hedef hücre yüzeyindeki insülin reseptörlerinin “down-regülasyonu” sonucu gelişen insülin klirensindeki azalma nedeniyle daha da şiddetlenir. İnsülin direnci klinik olarak iki önemli duruma yol açar; Bunlardan birincisi, yetersiz insülin etkisi sonucu gelişen bozukluklar (DM, IGT, büyüme gecikmesi, lipoatrofi), ikincisi ise aşırı insülin etkisi sonucu gelişen durumlardır (akantozis nigrikans, overyan hiperandrojenizm vd.) (27,76,77,78). İnsülin direnci stres, açlık, ketoasidoz, siroz,

üremi, hiperglisemi (glikoz toksisitesi), obezite, Tip 2 DM, esansiyel hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalıkları, lipid bozuklukları ve polikistik over sendromu gibi birçok durumda görülebilir. Bu durumlar haricinde %25 sağlıklı insanda insülin direnci görülebilir ve bu kişilerin önemli bir kısmında Tip 2 DM, hipertansiyon, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık geliştireceğine inanılır (21).

İnsülin direncini ölçmek için standart teknik öglisemik hiperinsülinemik klemp testidir (21). Bu oldukça pahalı, zaman alan, hastalarca kolay kabul görmeyen, karmaşık birtakım ekipman ve iyi eğitilmiş personel gerektiren bir yöntemdir. Öglisemik hiperinsülinemik klemp bu nedenlerden dolayı insülin direnci ve ilgili bozuklukları araştıran çok sayıda vakayı içeren çalışmalar için uygun bir test değildir. İTT ise pahalı olmayan hızlı, uygulaması kolay, nisbeten güvenli bir yöntemdir (62). HOMA yöntemi ise beta hücre fonksiyonu ve insülin direnci hakkında bilgi veren ve değerlendirmede açlık plazma insülin ve glikoz seviyelerinin kullanıldığı bir yöntemdir (58,59). Bizim çalışmamız da insülin direnci ölçümleri hem İTT hem de HOMA yöntemleri kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlarımıza göre kontrol grubuna göre bütün akrabalarda $HOMA_{IR}$ değerlerine göre insülin direncinin varlığı, klinik diabete giden yolda insülin direncinin ön planda olduğunu gösterir. İnsülin direncine sekonder hiperinsülinemi gelişmesi neticesinde beta hücrelerinin insülin rezervi gittikçe azalır ve açlık hiperglisemisi ortaya çıkar. Pontirolli ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da Tip 2 DM'ü olan hastaların orta yaşlı kardeşlerinde daha önceden bilinmeyen DM ve IGT sıklığını belirlemek için, içinde en az bir diabetik birey bulunan, diabetik durumu bilinmeyen aile bireylerine OGTT ve düşük doz insülin-glikoz infüzyon testi uygulanmıştır. Sonuçta kardeşlerin %18'inde DM, %23'ünde IGT ve hasta grubunda kontrol grubuna göre artmış insülin direnci, artmış insülin salınımı tespit edilmiştir. Bu sonuçlarla

diabetik hastaların kardeşlerinde gelişen anormalliğin artmış insülin salınımı ile kompanse edilmeye çalışılan artmış insülin direnci olduğu düşünülmüştür (7). Çalışmamızda da insülin direncinin bütün akrabalarda ön planda olduğunu tespit ettik. Ancak insülin direnci kadar bozuk birinci faz insülin sekresyonu ve artmış glikoz yükünün de diabet patogenezinde önemli yer tuttuğunu bir kez daha gösterdik. Daha önemli bir nokta ise normal glikoz toleransına sahip akrabalarda da aynı bozuklukları tespit etmiş olmamızdır.

OGTT karbonhidrat metabolizmasını değerlendirmek üzere geliştirilmiş yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bu test esnasında plazma insülin ve glikoz seviyeleri pankreatik beta hücrelerinin insülin sekresyonunu ve dokuların insüline cevap kabiliyetini yansıtmamasından dolayı OGTT aynı zamanda beta hücre fonksiyonlarını ve insülin duyarlılığını değerlendirmek için sıklıkla kullanılır. Bu yöntem özellikle epidemiyolojik çalışmalar ve yüksek risk grubundakilerin takibi için basit ve uygulanması kolaydır (58,59). $HOMA_{ISI}$ değerleri de OGTT verileri kullanılarak hesaplanır ve dokuların insülin duyarlılığını gösterir (58). Bu değerlerin istatistikî analizinde diabetik grup ile normal glikoz toleranslı akraba grubu ve kontrol grubu arasında, bozuk glikoz toleranslı akrabalar ile normal glikoz toleranslı akrabalar ve kontrol grubu arasında anlamlı olarak fark olması ($p < 0.005$ F: 11,38 One-Way-ANOVA) diabetik ve IGT olan akrabalarda kontrol grubu ve normal glikoz toleranslı akrabalara oranla insülin duyarlılığında belirgin azalma olduğunun delilidir (Tablo 11). Bazı genetik (insülin reseptör genindeki mutasyonlar, postreseptör sinyal iletimini etkileyen mutasyonlar) ve çevresel faktörler insülin duyarlılığını etkileyerek Tip 2 diabetteki insülin direncine katkıda bulunur. Ayrıca malnütrisyon, obezite, yaşlanma, gebelik, hiperglisemi, insülin reseptörlerine karşı gelişen otoantikörler da insülin

malnütrisyon, obezite, yaşlanma, gebelik, hiperglisemi, insülin reseptörlerine karşı gelişen otoantikolar da insülin duyarlılığında azalmaya neden olur. Görülüyor ki bütün bunların yanısıra Tip 2 diabetik hastaların birinci derece akrabalarında da insülin duyarlılığında bir azalma meydana gelmektedir.

İnsülin direnci açısından vakalar İTT ile incelendiğinde 1. grup ve 3. grup arasında, 1. grup ve 4. grup arasında, 2. grup ve 4. grup arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 14). K_{ITT} ortalamalarında DM ve IGT tespit edilen akrabalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüklük bulundu. Bu sonuç Tip 2 diabetik hastaların birinci derece akrabalarında insülin direncinin olduğunu ve diabeti başlatan faktörler arasında önemli bir yerinin bulunduğunu göstermektedir. Daha önce yapılan çalışmalara baktığımızda Schmitz ve ark. Tip 2 diabetik akrabası bulunan 15 kişi ve kontrol grubu olarak da diabetik akrabası bulunmayan 13 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada akrabalarda OGTT esnasında serum insülin konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, insülin sensitivitesinin kontrol grubuyla kıyaslandığında %20 azalmış olduğunu bildirmişlerdir (52). Ancak bu çalışmadaki vaka sayısı çalışmamızla kıyaslandığında oldukça azdır. Çalışmamızda da benzer bulgular elde edilmiştir, ancak biz insülin direncinin yanı sıra birinci faz insülin sekresyon bozukluğunun da diabetik hastaların akrabalarında ortaya çıkan bir bozukluk olduğunu gösterdik.

Glukagon stimülasyonuna C-peptid cevabı beta hücre kitlesinin sağlam bir göstergesidir ve 1 mg standart glukagonun intravenöz uygulanmasından altı dakika sonra plazma C-peptid seviyesi en üst düzeye çıkar. Özellikle Tip 2 diabetik hastalarda C-peptid seviyesi varyasyonlar gösterir, glukagonla stimüle C-peptid seviyesinin 0.0211 ng/mL'nin (0.07 pmol/L) altında olması dışardan insülin replasmanı ihtiyacının kuvvetli

bir göstergesidir (5). GST sonuçlarımıza göre DM tespit edilen bütün vakaların bazal C-peptid düzeylerinin 0.0513 ng/mL'den (0.17 pmol/L) ve 6. dakika C-peptid artışının 0.0211 ng/mL'den (0.07 pmol/L) yüksek olduğu görüldü. Glukagon stimülasyonuna belirli düzeyin üzerinde (0.0211 ng/mL) C-peptid cevabının olması nedeniyle çalışmamızdaki diabetiklerin hepsinin Tip 2 DM olduğunu düşündük (61). GST'de grupların 6. dakika C-peptid ortalamaları karşılaştırıldığında 1. grup ile diğer bütün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ve diabetik akrabaların 6. dk C-peptid ortalamalarının diğer gruplardan daha düşük olduğu görüldü. Tip 2 diabet patogenezinde önemli rol oynayan birinci faz insülin sekresyon bozukluğunu ve beta hücre rezervini gösteren en iyi testlerden birisi GST'dir. Vakalarımıza uyguladığımız testlerden birisi olan GST'de diabetik grupta beta hücre rezervinin ve birinci faz insülin sekresyonunun bozuk olduğu diğer testlerle de uyumlu olarak bu testle de gösterildi.

GST sonuçlarının diğer testlerin sonuçlarıyla korelasyon analizleri yapıldığında daha önce bahsedildiği gibi AUC_{Glikoz} ve glukagon testi 6. dk C-peptid ve fark C-peptid düzeyleri arasında korelasyon bulundu. Bu ve daha önce bahsedilen korelasyonlar gösteriyor ki, diabetik hastaların birinci derece akrabalarında artmış glikoz yükü ile beta hücre rezervini gösteren glukagonla stimüle edilmiş c-peptid cevabı birbiriyle ilgili olaylardır. Diabetik hastaların akrabalarında insülin direnci, bozulmuş 1. faz insülin sekresyonu ve artmış glikoz yüküne bağlı glikotoksisite beraber bulunmaktadır. Ne var ki bu beraberlik mutlu sonla bitmemekte ve bu kişileri diabet ve onun komplikasyonlarıyla baş başa bırakmaktadır.

Çalışmamızda beta hücre stimülasyonunda glukagonun intravenöz glikoz infüzyon testi kadar etkin olduğunu ve beta hücre rezervini göstermesi açısından güvenilir ve uygulanması kolay bir yöntem olarak İVGTT'ne bir alternatif olabileceğini

tespit ettik. İVGTT beta hücre rezervini ve birinci faz insülin sekresyonunu göstermek için en iyi yöntem olarak bilinmektedir (60,63). Ancak test esnasında hastaya iki adet damar yolu açılması gerekliliği, yoğun glikoz infüzyonu yapılan vende tromboz gelişme ihtimali, çok sık aralıklarla kan alınması ve bir takım teknik zorlukların olması testin uygulanmasını pratik olmaktan çıkarmakta ve rutin uygulamalarda zorluklar doğurmaktadır. GST'de sadece 1 mg glukagonun IV uygulamasından altı dk. sonra bakılan C-peptid değerine göre sonuca gidilebiliyor olması açısından uygulamada avantajları vardır. GST'nin tek dezavantajı ekonomik maliyeti İVGTT'ne göre daha fazladır ve glukagon hastalarda çok nadir de olsa hipertansif atağa neden olabilir.

Tip 2 diabetik hastalarda bazal insülin düzeyleri yükselmiş, azalmış veya normal olabilir ancak hastalığın erken dönemlerinde birinci faz insülin sekresyonu kaybı hemen daima meydana gelir. Tip 2 DM gelişiminde en erken bulgunun erken faz insülin sekresyonunun kaybı olduğu ileri sürülmüştür (5,15,50,64). İVGTT'nde 1 ve 3. dakikalarındaki insülin düzeylerinin toplamı birinci faz insülin sekresyonunu gösterir ve 40 μ IU/mL'nin altında olması erken insülin pikinin azaldığını ve klinik öncesi diabeti düşündürür (60,79). Beta hücre rezervi konusunda en iyi fikri İVGTT'nde 1, 3 ve 5. dakika insülin düzeylerinin $AUC_{insülin}$ hesaplaması ile elde edilebileceği gösterilmiştir (30). Bu sonuçlar değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre diabetik akrabalarda istatistiksel anlamlı olarak $AUC_{insülin}$ düzeyleri ortalamasının daha düşük olduğunu gördük ($p < 0.05$ One-Way ANOVA) (Tablo 18). 1 ve 3. dakika insülin düzey ölçümlerinin toplamı 40 μ IU/mL 'nin altında olanların oranı %16.8'dir. Yani 1. faz insülin sekresyonu bütün akrabaların %16.8'inde azalmıştır. 1. faz insülin sekresyonu bozuk olan 21 hastanın beşinde (%23.8) OGTT ile gösterilmiş klinik DM ve altısında da (%28.6) IGT vardı. Rakamların gösterdiği gibi 1. faz insülin sekresyonu bozuk

hastalarda gerek DM gerekse IGT şeklinde olsun toplam %52.4'ünde glikoz metabolizmasında bir bozukluk vardır. Tip 2 diabette temel bozukluk açlıkta ve özellikle postprandial dönemdeki hiperglisemidir ve sıklıkla laktat, pirüvat ve gliserol gibi glukoneogenetik öncül maddelerin artmış seviyeleri buna eşlik eder (2,73). Özellikle obezlerde lipolizde ve esterifiye olmamış yağ asidlerinde de hafif bir artış olur, ancak normal şartlarda lipolizi ve ketoasidoz gelişimini engelleyecek miktarda yeterli insülin vardır. Bu bozuklukların temelinde yatan olaylardan birisi de bozulmuş 1. faz insülin sekresyonudur. Galvin ve ark. genel olarak Tip 1 DM patogeneğinde hiperglisemi gelişmeden önce beta hücrelerinin yıkımını içeren bir latent dönemin olduğu, bu latent dönemde glikoz stimülasyonuna progresif olarak azalan bir akut faz insülin cevabının geliştiğini ve benzer bir akut faz insülin salınımı kaybının Tip 2 DM gelişiminde de görüldüğünü bildirmişlerdir (63). Beta hücre disfonksiyonunu göstermede en duyarlı yöntemin diğer beta hücre sekretagolarıyla (tolbutamid, arjinin, glukagon vs.) kıyaslandığında intravenöz glikoz infüzyonu olduğu da belirtilmiştir (63). Timon ve ark. birinci derece akrabasında diabet olan 21 kişi ve bunlarla yaş, cinsiyet, VKİ uyumlu 21 kontrol grubunda insülin sekresyonunu değerlendirmek için OGTT ve hiperglisemik klemp testi yapmışlardır. Test sonuçlarına göre, birinci faz insülin sekresyonunda gruplar arasında fark bulamamışlar, ikinci faz insülin sekresyonunun akrabalarda azalmış olduğunu tespit etmişlerdir. Tip 2 diabetik hastaların birinci derece akrabalarında %30-40 oranında DM geliştiği ve insülin direnci ve duyarlılığının genetik kontrol altında olduğunu bildirmişlerdir (75). Çalışmamızda kontrol grubu ve normal glikoz toleranslı akrabalara kıyasla DM ve IGT tespit edilen akrabalarda artmış insülin direnci ve azalmış insülin sensitivitesi olduğunu bulduk. Yine diabetik grupta insülin direnci ve obezitenin anlamlı olarak yüksek olduğunu gördük. Daha önce de

bahsettiğimiz gibi obezite ve insülin direnci arasında yakın bir ilişki olduğu gibi bu iki durum diabet gelişimi için risk faktörleridir.

Castaner ve ark. birinci derece akrabalarında diabet olan 86 ve olmayan 49 kişi ile yaptıkları çalışmada bazal insülin seviyesinde, beta hücre fonksiyonlarında ve insülin duyarlılığında akrabalarda istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma ve bazal glikoz değerinde anlamlı oranda artma tespit etmişlerdir. Bu çalışmayla non-diabetik birinci derece akrabalarda da bozulmuş beta hücre fonksiyonu gösterilmiştir. Ayrıca IGT'nin derecesiyle doğru orantılı olarak beta hücre fonksiyonlarında bozukluk tespit edilmiştir. IGT olan ve hatta bazı normal glikoz toleranslı akrabalarda insülin direnci bulunduğu, bu insülin direncinin hastalığın patogenezinde tamamlayıcı veya tetikleyici bir faktör olarak rol oynadığı düşünülmüştür (64). Benzer şekilde çalışmamızda da OGTT'de AUC_{Glikoz} seviyelerinin hem diabetik hem de normoglisemik akrabalarda kontrol grubuna göre yüksek olduğu ve bazal insülin ve glikoz düzeylerini baz alarak hesaplanan insülin direnci indekslerinin de kontrol grubuna nazaran diabetik grupta yüksek olduğu görüldü. Costa ve ark. birinci derece yakınında Tip 2 DM olan 209 vaka ile yaptıkları çalışmada OGTT ile HOMA %B (beta hücre fonksiyonlarının göstergesi) ve %S (insülin duyarlılığının göstergesi) hesaplamaları yapmışlardır. Vakaların %20.5'inde IGT, %10.2'sinde DM olmak üzere toplam %30.7 oranında anormal glikoz toleransı belirlemişlerdir. Bir önceki çalışmada da vurgulandığı gibi normal glikoz toleransı olan akrabalarda dahi kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük insülin duyarlılığı ve yüksek bazal insülin seviyeleri bulmuşlardır (8). Çalışmamızda da benzer sonuçlar görülmesiyle birlikte NGT olanlar dahil bütün akrabalarda kontrol grubuna göre artmış glikoz yükü ve muhtemelen buna bağlı olarak gelişen glikotoksisite vardır.

Tip 2 diabetik hastaların birinci derece akrabalarında gerçek bir hiperinsülinemi ve hiperproinsülinemi varlığı, bunun da insülin direncinin bir göstergesi olduğu, beta hücre yapısında kalitatif bir bozukluk olmadığı Coifman ve ark. tarafından bildirilmiştir (36). Bogardus ve ark. Amerika Birleşik Devletleri'nin Arizona eyaletinde yaşayan ve dünyadaki en yüksek diabet prevalansına sahip topluluk olan Pima Hintlileri'ni incelemişlerdir. Metabolik olarak bu topluluk obezite, insülin direnci, glikoza karşı pankreas beta hücrelerinin azalmış akut insülin cevabı ve artmış endojen glikoz üretimleri ile bir prototiptir. Prospektif çalışmalar insülin direncinin ve göreceli olarak düşük akut insülin cevabının yaş, cinsiyet, obezite gibi diğer faktörlerden bağımsız olarak diabet için prediktif durumlar olduğunu göstermişlerdir. Obezite; insülin direncini artırarak ve erken insülin salınımını azaltarak glikoz toleransını bozmaktadır. Pima Hintlileri'nde diabet için major risk faktörü göreceli olarak azalmış akut insülin cevabıdır (56). Buradan yola çıkarak, sadece Pima Hintlileri değil, birinci derece akrabasında diabet olan bütün bireylerin insülin direnci, bozulmuş birinci faz insülin sekresyonu, obezite ve nihayet klinik DM açısından artmış risk altında olduklarını söylemek iddialı bir söz olmaz. Ayrıca bütün hastalara OGTT yanında GST, İVGTT, İTT yaptığımız için aynı amaca hizmet eden testlerde korelasyon analizleri yapma imkanımız oldu. AUC_{Glikoz} değerleri ortalaması ile İVGTT'nde $AUC_{Insülin}$ ortalaması arasında negatif korelasyon ($p < 0.005$), AUC_{Glikoz} ile GST 6. dakika ve GST fark değerleri arasında negatif korelasyon, yine AUC_{Glikoz} ile 1. faz insülin sekresyonu arasında negatif korelasyon tespit edildi ($p < 0.005$) (Tablo 19). Diabetik, glikoz toleransı bozuk ve hatta normal glikoz toleransına sahip akrabalarda yüksek AUC_{Glikoz} seviyelerinin azalmış 1. faz insülin sekresyonu ile beraberliğini tespit ettik. Yüksek AUC_{Glikoz} seviyeleri bütün akrabalarda aynı zamanda glukagonla stimüle C-peptid

pikindeki azalmayla istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermiştir. Aynı zamanda AUC_{Glikoz} değerleri ile insülin direncinin göstergesi olan $HOMA_{IR}$ ve K_{ITT} arasında da anlamlı korelasyon tespit ettik. Bu sonuçlar gösteriyor ki glikoz toleransı ister bozuk ister normal olsun, diabetik hastaların birinci derece akrabalarında glikoz yükünde, insülin direncinde bir artış ve 1. faz insülin sekresyonunda bozukluk vardır. İTT'ne bir alternatif olarak $HOMA_{IR}$ ölçümleri yapıldı ve Non-Parametrik Pearson korelasyon analizinde K_{ITT} ve $HOMA_{IR}$ değerleri arasında negatif bir korelasyon olduğu görüldü. İnsülin direncini değerlendirmek için riskli bir test olan İTT yerine OGTT'de $HOMA_{IR}$ hesaplaması yapılarak bu işin daha kolay ve risksiz halledilebileceği çalışmamızda gösterilmiştir.

Sayırsız genetik ve çevresel faktör Tip 2 DM gelişimiyle ilgilidir. Diabet için artmış risk altında olan kişileri belirlemek için çalışmalar sürse de kimde diabet gelişeceğini veya gelişmeyeceğini bilmek henüz mümkün değildir. Daha önce de bahsedildiği gibi bazı etnik gruplarda (Pima Hint'lileri, Nauru'lular) ve diabetik hastaların birinci derece akrabalarında diabet yüksek oranlarda görülür, ancak hastalığa neden olan genetik temel hala bilinmemektedir.

Primer önleme, diabet için risk grubundaki bireylerin diyetinin ayarlanması, fiziksel aktivite artışının sağlanması ve özellikle IGT tespit edilenlere insülin duyarlılığını artıran ilaçların (metformin, thiazolidinedion) verilmesi yer alır. Ancak bunların hepsinden önce diabetik hastalar ve yüksek risk grubundaki (özellikle birinci derece akrabalar) bireylerin eğitimine büyük önem verilmeli, hastalıktan korunma ve hastalıkla yaşama öğretilmelidir. Tip 2 diabet ve obezite için majör risk faktörleri olan yağdan zengin, karbonhidrat ve liften fakir diyet, azalmış fiziksel aktivite gibi batı tarzı yaşam şeklienden mümkün olduğunca uzaklaşmalıdır. Diyet ayarlaması yapılarak

doymuş yağların toplam enerji kaynağı içindeki oranını %10'un altına düşürmek, fiziksel aktiviteyi mümkün olduğunca arttırmaya çalışmak obezite ve diabetle mücadelede birer başlangıç noktası olabilir. Enerji alımındaki akut azalmalar vücut ağırlığında azalma başlamadan önce gliseminin ve diabetik semptomların şiddetinin azalmasına neden olur. Ancak yeterli glisemik ve metabolik kontrolün sağlanması için belirgin bir kilo azalması gereklidir. VKI'ndeki azalma kardiyovasküler riski azaltır, kan basıncında ve kan lipid profilinin ateroskleroz potansiyelinde düşmeye neden olur. Elbette bütün bunların hepsi bireyin yaşam kalitesinde artışla sonuçlanır.

Tip 2 diabette primer önleme, yüksek riskli prediabetik grubun tanımlanması ve tedavisi ile olur. Çalışmamızın temel amaçlarından birisi de diabet için yüksek risk grubunda olan birinci derece akrabaların Türkiye'deki glisemik durumunu tespit etmektir. Böylece primer önlemedeki iki önemli aşamadan birisi olan "tanımlama"yı yerine getirmiş olduk. Gördük ki ülkemizde Tip 2 diabetiklerin birinci derece akrabaları diabet ve IGT açısından oldukça yüksek risk altındadır. Bunlar normal glikoz toleransına sahip olsalar dahi artmış glikoz yükleri, artmış insülin dirençleri ve bozulmuş birinci faz insülin sekresyonları ile düzenli aralıklarla takip edilmesi gereken risk grubundaki bireylerdir.

6.SONUÇ

1. OGTT sonuçlarına göre 125 vakadan 12'sinde (%9.6) DM, 23'ünde (%18.4) IGT bulundu. Yani toplam 35 (%28) vakada DM ve IGT tespit edildi.
2. İVGTT'ne göre 21 vakanın 1 ve 3. dakika insülinlerinin toplamı 40 µU/mL'nin altında tespit edildi. Bunun anlamı 21 vakada (%16.8) erken insülin sekresyonunda (1. faz) bozukluk daha doğrusu yetersizlik vardır.
3. Diabetik hastaların VKİ ortalamaları diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksektir.
4. İnsülin direnci açısından vakalar incelendiğinde K_{ITT} ortalamalarının DM ve IGT tespit edilen akrabalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüklük bulundu. DM ve IGT'lı akrabalarda kontrol ve normal glikoz toleranslı akrabaların oluşturduğu gruba göre insülin direnci daha fazla bulundu.
5. Yine diabetik grupta normal glikoz toleranslı akrabalar ve kontrol grubuna göre VKİ'lerinde istatistiksel olarak anlamlı oranda yükseklik bulundu. Bu birliktelik ve

aynı grupta insülin direncinin de yüksek olması obezite ile insülin direnci beraberliğini bir kez daha ortaya koymaktadır.

6. Klinik diabet veya IGT ortaya çıkmasa da birinci derece akrabalarda glikoz metabolizmasının normal olduğunu söylemek mümkün değildir.

7. İnsülin direncini değerlendirmek için riskli bir test olan İTT yerine OGTT'de $HOMA_{IR}$ hesaplaması yapılarak bu işin daha kolay ve risksiz yapılabileceği görülmüştür.

8. Diabetik hastaların birinci derece akrabalarında, diabet ve IGT olmasa bile, insülin duyarlılığında azalma meydana gelmektedir.

9. GST beta hücre rezervini değerlendirmek açısından İVGTT'ne alternatif olarak kullanılabilir.

10. Bütün bu sonuçlar değerlendirildiğinde birinci derece akrabasında diabet olan bütün bireylerin insülin direnci, bozulmuş birinci faz pankreas insülin sekresyonu, obezite ve nihayet klinik DM açısından artmış risk altında olduklarını söylemek mümkündür.

7.ÖZET

Diabetes Mellitus, insülin salgısında, etkisinde veya her ikisindeki eksikliklerden kaynaklanan hiperglisemi ile seyreden bir grup metabolik bozukluktur. Genel popülasyonda gelişmekte olan ülkelerde %2.5, gelişmiş ülkelerde %5-10 sıklıkta görülür. Tüm dünyada ve Türkiye’de önemli sağlık sorunlarından birisi olan DM’un ve diabetik hastaların akrabalarında glikoz metabolizması bozukluklarının prevalansı çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur. Tip 2 DM’lu hastaların birinci derece akrabalarında DM prevalansı ve glikoz metabolizması ile ilgili her ülkenin kendine ait çalışmaları ve verileri varken ülkemizde bu konuda çalışma yok denecek kadar azdır. Buradan yola çıkarak ülkemizdeki Tip 2 diabetik hastaların birinci derece akrabalarındaki DM prevalansı, insülin direnci, beta hücre rezervi ve bu durumların birbiriyle olan ilişkisini irdeleyen bu çalışma planlanmıştır.

Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı’nda 2000-2003 yılları arasında yapıldı. Toplam

sosyoekonomik, kültürel ve çevresel olarak benzer 12 erkek, 13 kadın toplam 25 kişi seçildi. Çalışmaya alınan her vaka ve kontrol grubu bireylerine standart 75 gr oral glikoz tolerans testi, intravenöz glikoz tolerans testi, glukagon stimülasyon testi, intravenöz insülin tolerans testi uygulandı.

OGTT sonuçlarına göre 125 vakadan 12'sinde (%9.6) DM, 23'ünde (%18.4) IGT bulundu. Yani toplam 35 (%28) vakada DM ve IGT tespit edildi. Diabetik akrabaların VKİ ortalaması anlamlı olarak normal glikoz toleranslı akrabalarından ve kontrol grubundan yüksekti ($p < 0.05$). Sonuçlar değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre diabetik akrabalarda istatistiksel olarak anlamlı $AUC_{insülin}$ düzeyleri ortalamasının daha düşük olduğu görüldü ($p < 0.05$ One-Way ANOVA) $HOMA_{IR}$ ile K_{ITT} değerleri arasında korelasyon olup olmadığını görmek için Non-Parametrik Pearson test yapıldı ve istatistiksel anlamlı olarak korelasyon olduğu görüldü ($p < 0.05$ R:0.222). Bütün bu sonuçlar değerlendirildiğinde birinci derece akrabasında diabet olan bütün bireylerin insülin direnci, bozulmuş birinci faz pankreas beta hücre insülin sekresyonu, obezite ve nihayet klinik DM açısından artmış risk altında olduklarını söylemek mümkündür. Tip 2 diabette primer önleme, yüksek riskli prediabetik grubun tanımlanması ve tedavisi ile olur. Çalışmamızın temel amaçlarından birisi de diabet için yüksek risk grubunda olan birinci derece akrabaların Bölgemizdeki glisemik durumu tespit etmektir. Buna göre ülkemizde Tip 2 diabetiklerin birinci derece akrabaları diabet ve IGT açısından oldukça yüksek risk altındadırlar.

9.KAYNAKLAR

1. Williams G, Pickup JC. Handbook of Diabetes (2nd ed). Blackwell Science Ltd, London 2000, pp 48-59.
2. Zimmet PZ. The pathogenesis and prevention of diabetes in adults. Diabetes Care 1995;18:1050-64.
3. Shaw JE, Zimmet PZ, De Courten M, et al. Impact of new diagnostic criteria for diabetes on different populations. Diabetes Care 1999;22:762-766.
4. Valle T, Tuomilehto J, Eriksson J. Epidemiology of NIDDM in Europids. In: Alberti KGMM, Zimmet P, De Fronzo RA (eds), International Textbook of Diabetes Mellitus (2nd ed). Chichester : John Wiley 1997, pp 125-42.
5. K Cruickshant. Epidemiology of Diabetes Mellitus. In: Williams G, Pickup J (eds), Textbook of Diabetes (2nd ed). Blackwell Science Ltd, London, 2000, pp 3-17.
6. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care. 2002;25:1551-6.
7. Kelestimur F, Çetin M, Pasaoglu H, et al. The prevalence and identification of risk factors for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Kayseri, Central Anatolia, Turkey. Acta Diabetologica 1999; 36:85-91.

9. Buse JB, KS Polonsky, CF Burant. Type 2 Diabetes Mellitus. In: Larsen PR, Kronenberg HM, S Melmed (eds), Williams Textbook of Endocrinology (10th Ed). Saunders Company, Boston 2002 pp 1427-1485.
10. The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report on the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1997;20:1183-97.
11. RS Sherwin. Diabetes Mellitus. In: Goldman L, Bennett J (eds), Cecil Textbook of Medicine (21st ed). WB Saunders Company, Philadelphia, 2000 pp 1263-1285.
12. Eisenbarth GS, Polonsky KS, Buse JB. Type 1 Diabetes Mellitus. In: Larsen PR, Kronenberg HM, S Melmed (eds), Williams Textbook of Endocrinology (10th Ed). Saunders Company, Boston 2002, pp 1485-1509.
13. Meigs JB, Larson MG, D'Agostino RB. Coronary artery calcification in type 2 diabetes and insulin resistance: The Framingham offspring study. Diabetes Care 2002;25:1313-9.
14. Young LH, Jose P, Chyun D. Diagnosis of CAD in patients with diabetes: who to evaluate. Curr Diab Rep 2003;3:19-27.
15. McCance DR, Hanson RL, Pettitt DJ, et al. Diagnosing Diabetes mellitus- do we need new criteria? Diabetologia 1997; 40:247-255.
16. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. In: Alberti KGMM, Zimmet P, De Fronzo RA, International Textbook of Diabetes Mellitus (2nd ed). Chichester: John Wiley, 1997, pp 635-712.
17. DW Foster. Diabetes Mellitus. In: Fauci A, Braunwald E, Isselbacher KJ (eds), Harrison's Principles of Internal Medicine. Mc Graw-Hill Companies, USA 1998, pp 2060-2062.
18. Takeda Y, Mifune J, Taga K. Multiple risk factors in coronary artery disease patients with abnormal glucose tolerance. Jpn Heart J 1991;32:35-43.
19. Camm AJ. Cardiovascular disease. In: Kumar P, Clark M (eds), Clinical Medicine. WB Saunders, London 1999, pp 625-745.
20. Yamamoto A, Yamamura T, Kawaguchi A. Triglyceride and glucose intolerance as a risk factor for coronary heart disease. Cardiology 1991;78:185-93.

21. Jarvinen HY, Williams G. Insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. In: Williams G, Pickup J (eds), *Textbook of Diabetes* (2nd ed). Blackwell Science Ltd, London 2000, pp 20-1.
22. Seth C, Russell H. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task. *Obstet Gynecol* 2003;101:380-392.
23. Screening for gestational diabetes mellitus: recommendations and rationale U.S. Preventive Services Task. *Obstet Gynecol* 2003;101:393-395.
24. GS Eisenbarth, KS Polonsky, JB Buse. Histopathology of type 1 diabetes. In: Larsen PR, Kronenberg HM, S Melmed (eds), *Williams Textbook of Endocrinology* (10th Ed). Saunders Company, Boston 2002, pp 1487-1488.
25. Froguel P, Velho G. Genetic determinants of type 2 diabetes. *Recent Prog Horm Res.* 2001;56:91-105.
26. Willis JA, Scott RS, Brown LJ, et al. Islet cell antibodies and antibodies against glutamic acid decarboxylase in newly diagnosed adult-onset diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1996;33:89-97.
27. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
28. Crawford JM, Cotran RS. The pancreas. In: Cotran, Kumar, Collins (eds), *Robbins Pathologic Basis of Disease* (6th Ed), WB Saunders Company, Philadelphia 1999, pp 911-920.
29. Ahren B, Corrigan CB. Intermittant need for insulin in a subgroup of diabetic patients in Tanzania. *Diabet Med* 1984;2:262-64.
30. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin dependent diabetes mellitus. Prospective study of Pima Indians. *N Engl J Med* 1993;329:1988-92.
31. Mooy JM, Grootenhuis PS, De Vries H, et al. Prevalance and determinants of glucose intolerance in a Dutch population. The Hoorn Study. *Diabetes Care* 1995;18:1270-73.
32. Harris MI. Undiagnosed NIDDM ; Clinical and public health issues. *Diabetes Care* 1993;16:642-52.
33. Campbell PJ, Carlson MG. Impact of obesity on insulin action in NIDDM. *Diabetes* 1993;42:405-10.

34. Wing RR, Blair EH, Bononi P, et al. Caloric restriction is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994;17:30-36.
35. Polonsky KS, Sturis J, Bell GI. Non-insulin-dependent diabetes mellitus: A genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med* 1996;334:838-45.
36. Coifman R, Dalbosco IS, Russo EMK. Specific insulin and proinsulin in normal glucose tolerant first-degree relatives of NIDDM patients. *Braz J Med Biol Res* 1999;32:67-72.
37. Simonson DC, Ferrannini E, Bevilacqua S, et al. Mechanism of improvement in glucose metabolism after chronic glyburide therapy. *Diabetes* 1984;33:838-45.
38. Knowler WC, Nelson RG, Saad M, et al. Determinants of diabetes mellitus in the Pima Indians. *Diabetes Care* 1993;16: 216-27.
39. Taylor SI. Lilly Lecture: Molecular mechanisms of insulin resistance : lessons from patients with mutations in the insulin-receptor gene. *Diabetes* 1992;41:1473-90.
40. Grill V, Persson G, Carlsson S, et al. Family history of diabetes in middle-aged Swedish men is a gender unrelated factor which associates with insulinopenia in newly diagnosed diabetic subjects. *Diabetologia* 1999;42:15-23.
41. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Nature* 1996;384:445-58.
42. Froguel P, Vaxillaire M, Sun F, et al. Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes. *Nature* 1992;356:162-64.
43. Vionnet N, Stoffel M, Takeda J, et al. Nonsense mutations in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes. *Nature* 1992;356:721-22.
44. Yamagata K, Furuta H, Oda N, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4 gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY 1). *Nature* 1996;384:458-60.
45. Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL, et al. Early-onset type-II diabetes (MODY 4) linked to IPF1. *Nature Genetics* 1997;117:138-39.

46. Gruppuso PA, Gorden P, Kahn CR, et al. Familial hyperproinsulinemia due to a proposed defect in conversion proinsulin to insulin. *N Engl J Med* 1984;311:629-34.
47. Robbins DC, Shoelson SE, Rubenstein AH, et al. Familial hyperproinsulinemia : Two cohorts secreting indistinguishable type II intermediates of proinsulin conversion. *J Clin Invest* 1984;73:714-19.
48. Veld PA, Bruining J. Genetic syndromes and diabetes mellitus. In: Williams G, Pickup J (eds), *Textbook of Diabetes* (2nd ed). Blackwell Science Ltd, London 2000, pp 28-1.
49. James B, Meigs L, Cuppies A, et al. Parental transmission of type 2 diabetes, the Framingham offspring study. *Diabetes* 2000;49:2201-2207.
50. Gautier JF, Wilson C, Weyer C, et al. Low acute insulin secretory responses in adults offspring of people with early onset type 2 diabetes. *Diabetes* 2001;50:1828-1833.
51. Axelsen M, Eriksson JW, Taskinen MR et al. Postprandial hypertriglyceridemia and insulin resistance in normoglycemic first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 1999;131:27-31.
52. Schmitz O, Porksen N, Nyholm B, et al. Disorderly and nonstationary insulin secretion in relatives of patients with NIDDM. *Am J Physiol* 1997; 272: E218-E226.
53. Volk A, Renn W, Overkamp D et al. Insulin action and secretion in healthy glucose tolerant first degree relatives of patients with type-2 diabetes mellitus. Influence of body weight. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107:140-147.
54. Nicola A, Manisha C. The impact of ethnicity on type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complication* 2003;17:39-58.
55. Pontirolli AE, Monti LD, Costa S, et al. In middle-aged siblings of patient with Type 2 diabetes mellitus normal glucose tolerance is associated with insulin resistance and with increased insulin secretion. The SPIDER study. *Eur J Endocrinol* 2000;143:681-686.
56. Bogardus C, Tataranni PA. Reduced early insulin secretion in the etiology of the Type-2 diabetes mellitus in PIMA Indians. *Diabetes* 2002;51:S262-264.
57. Kuroe A, Fukushima M, Usami M. Impaired beta-cell function on insulin sensitivity in Japanese subjects with normal glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;59:71-77.

58. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, et al. Use of oral glucose tolerance test to assess insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:295-301.
59. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
60. Keen H, Barnes DJ. The diagnosis and classification of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. In: Williams G, Pickup J (eds), *Textbook of Diabetes* (2nd ed). Blackwell Science Ltd, London 2000 pp 2-1.
61. Service FJ, Riza RA, Zimmerman BR, et al. The classification of diabetes by clinical and C-peptid criteria. *Diabetes Care* 1997;20:198-207.
62. Graci S, Barata R, Degano C, et al. The intravenous insulin tolerance test is an accurate method for screening a general population for insulin resistance and related abnormalities. *J Endocrinol Invest* 1999;22:472-475.
63. Galvin P, Ward G, Walters J, et al. A simple method for quantitation of insulin sensitivity and insulin release from an intravenous glucose tolerance test. *Diabet Med* 1992;9:921-928.
64. Castaner MF, Biarnes J, Camps I, et al. Beta-cell dysfunction in first-degree relatives of patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 1995; 38:953-959.
65. Shaw JTE, Levy JC, Turner RC. The relationship between the insulin resistance syndrome and insulin sensitivity in the first-degree relatives of subjects with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;42:91-99.
66. Shaw JTE, Purdie DM, Neil HAW, et al. The relative risk of hyperglycemia, obesity and dyslipidemia in the relatives of patients with Type-2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:24-27.
67. Bo S, Cavallo P, Gentile L, et al. Influence of a familial history of diabetes on the clinical characteristics of patients with Type-2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000;17:538-542.
68. Iskhikawa M, Pruneda ML, Huet BA, et al. Obesity independent hyperinsulinemia in nondiabetic first degree relatives of individuals with Type-2 diabetes. *Diabetes* 1998;47:788-792.

69. Jung RT. Obesity and nutritional factors in the pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus. In: Williams G, Pickup J (eds), *Textbook of Diabetes* (2nd ed). Blackwell Science Ltd, London 2000, pp 19-1.
70. Scheen A. Current management strategies for coexisting diabetes mellitus and obesity. *Drugs* 2003;63:1165-84.
71. Hu FB. Sedentary lifestyle and risk of obesity and type 2 diabetes. *Lipids* 2003;38:103-8.
72. Tataranni PA. Pathophysiology of obesity-induced insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2002;6:27-32.
73. Kruszyńska YT. Metabolic disturbances in diabetes mellitus. In: Williams G, Pickup J (eds), *Textbook of Diabetes* (2nd ed). Blackwell Science Ltd, London 2000, pp 29-1.
74. Banerjee RR, Lazar MA. Resistin: Molecular history and prognosis. *J Mol Med* 2003;81:218-26.
75. Timon W, Haefliger V, Dubbeldam S, et al. Insulin secretion in normal glucose tolerant relatives of type-2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 1998;21: 278-282.
76. Unluhizarci K, Kelestimur F, Bayram F. Insulin-sensitizing agents and their effect on adrenal androgens. *Fertil Steril* 2000;74:1058-9.
77. Kelestimur F, Unluhizarci K, Bayram F, et al. Metformin and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2000;52:244-6.
78. Ovale F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2002;77:1095-1105.
79. Tankova T, Dakovski L, Kirilov G, et al. Intravenous glucose tolerance test and anti-GAD65 antibodies in the diagnosis of the type of diabetes mellitus. *Pract Diab Int* 2003;20:13-17.