

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

**ORAL GLİKOZ TOLERANS TESTİNDE BİRİNCİ SAAT KAN ŞEKERİNİN KORONER  
ARTER HASTALIK VE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Selçuk AKIN**

**DANIŞMAN**  
**Prof.Dr. Nurten AKSOY**

**ŞANLIURFA**  
**2013**

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

**ORAL GLİKOZ TOLERANS TESTİNDE BİRİNCİ SAAT KAN ŞEKERİNİN KORONER  
ARTER HASTALIK VE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Selçuk AKIN**

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. Nurten AKSOY**

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 12086 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ŞANLIURFA**  
**2013**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli danışman hocam Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Nurten AKSOY'a teşekkürlerimi sunarım.

Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Şahbette SELEK, ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji uzmanı Dr. Mehmet Ali Eren'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Eğitim süresi boyunca ve tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşlarım Öğretim Görevlisi Abdullah TAŞKIN, Öğretim Görevlisi Hakim ÇELİK, Arş. Gör. Dr. Murat ÜSTÜNEL, Arş. Gör. Dr. Bülent ADAR, Arş. Gör. Dr. Ahmet KAYMAZ, Arş. Gör. Dr. Ali Said KADAK, Arş. Gör. Dr. Mehmet DEMİR'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren bölümümüzdeki yüksek performansa büyük katkıları olan, huzurlu ve samimi bir çalışma ortamının oluşmasında emekleri olan bölümümüz çalışanlarından Filiz TAPLAMACI'ya, Halil BADEM'e, Handan GÜZ'e, Latif DÜNDAR'a, Mahmut Nedim BAHAR'a Mehmet DOĞAN'a, Mehmet Emin SAKLIM'a, Murat KOÇ'a, Mustafa TOKLU'ya, Orkan BAYSAL'a, Reşit ALTIN'a, Ziyaettin GÖKÇE'ye, Gönül GÜNDOĞDU'ya Gamze ALTINTAŞ'a ve daha ismini saymadığım diğer tüm arkadaşlara, en içten teşekkürlerimi sunarım.

Yetişmemde büyük emek ve fedakarlıklar gösteren ilk öğretmenim olan değerli anneme, babama ve aileme ayrıca akşamları eve geldiğimde bana huzurlu bir ev ortamında günün bütün yorgunluğunu unutturmuş eşim Olcay AKIN'a, yuvamızın neşe kaynağı oğlum Mirza AKIN'a teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Selçuk AKIN**

## İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

|                                |      |
|--------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR                       | I    |
| İÇİNDEKİLER                    | II   |
| TABLolar LİSTESİ               | IV   |
| ŞEKİLLER LİSTESİ               | V    |
| KISALTMALAR                    | VI   |
| ÖZET                           | X    |
| ABSTRACT                       | XIII |
| 1.GİRİŞ ve AMAÇ                | 1    |
| 2.GENEL BİLGİLER               |      |
| 2.1 Pre-Diabetes Mellitus      |      |
| 2.1.1 Tanım ve Sınıflandırma   | 6    |
| 2.1.2 Epidemiyoloji            | 8    |
| 2.1.3 Fiziopatoloji            | 8    |
| 2.2 Diabetes Mellitus          |      |
| 2.2.1 Tanım ve Sınıflandırma   | 9    |
| 2.2.2 Epidemiyoloji            | 11   |
| 2.2.3 Patogenez                | 12   |
| 2.2.4 Komplikasyonlar          | 14   |
| 2.2.5 Tanı                     | 16   |
| 2.3 İnsülin ve İnsülin Direnci |      |

|   |    |
|---|----|
| 2.3.1 Tanımlar  | 18 |
| 2.3.2 Sınıflandırma   | 20 |
| 2.3.3 İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri                      | 23 |
| 2.3.4 İnsülin Direnci ve Lipid Metabolizması                | 25 |
| 2.3.5 İnsülin Direnci ve Kardiyovasküler Sistem             | 26 |
| 2.4 Kardiyovasküler Risk Faktörleri                         | 27 |
| 2.5 Obezite; Yağ Dokusu ve Adipokinler                      |    |
| 2.5.1 Tanımlar  | 29 |
| 2.5.2 Adipokinler ile İnsülin ve Tip 2 Diyabet İlişkisi     | 32 |
| 2.5.3 Apelin-36   | 35 |
| 2.5.4 İnterlökin-6  | 36 |
| 2.5.5 Seruloplazmin   | 37 |
| 2.6 Tip 2 Diyabette Ateroskleroz ve Koroner Arter Hastalığı | 38 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER                                       | 41 |
| 3.1 Glukoz Ölçümü   | 42 |
| 3.2 Serum Human Apelin-36 Ölçümü                            | 42 |
| 3.3 Serum IL – 6 Ölçümü                                     | 43 |
| 3.4 Serum Seruloplazmin Ölçümü                              | 43 |
| 4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ                                     | 44 |
| 5. BULGULAR   | 45 |
| 6. TARTIŞMA   | 57 |
| 7. KAYNAKLAR  | 62 |

## TABLO LİSTESİ

## SAYFA NO

|  |    |
|--|----|
| <b>Tablo 1 :</b> Dünya çapında Tip 1 ve Tip 2 diyabet hasta sayısına (milyon) yönelik 1997-2010 yılları için veriler ve tahmini değerler | 11 |
| <b>Tablo 2 :</b> ADA 2007 DM tanı kriterleri   | 18 |
| <b>Tablo 3 :</b> Çalışma gruplarının karakteristik ve demografik özellikleri   | 45 |
| <b>Tablo 4 :</b> Gruplara göre serum OGTT değerlerinin dağılımı  | 47 |
| <b>Tablo 5 :</b> Gruplara göre serum Apelin-36, IL-6, Seruloplazmin değerlerinin dağılımı  | 53 |

## ŞEKİL LİSTESİ

## SAYFA NO

|  |    |
|--|----|
| <b>Şekil 1</b> : Normal ve obezite durumlarında adipoz dokuda adipokinlerin sekresyonuna genel bakış | 32 |
| <b>Şekil 2</b> : Yağ dokudan salgılanan maddeler ve etkileri   | 34 |
| <b>Şekil 3</b> : Gruplara göre yaş dağılımı  | 46 |
| <b>Şekil 4</b> : Gruplara göre serum AKŞ düzeyi dağılımı   | 49 |
| <b>Şekil 5</b> : Gruplara göre serum OGTT 1.Saat düzeyi dağılımı                                     | 50 |
| <b>Şekil 6</b> : Gruplara göre serum OGTT 2.Saat düzeyi dağılımı                                     | 51 |
| <b>Şekil 7</b> : Gruplara göre serum Apelin-36 düzeyi dağılımı                                       | 54 |
| <b>Şekil 8</b> : Gruplara göre serum IL-6 düzeyi dağılımı  | 55 |
| <b>Şekil 9</b> : Gruplara göre serum Seruloplazmin düzeyi dağılımı                                   | 56 |

## KISALTMALAR

**ABD** : Amerika Birleşik Devletleri

**ACE** : Anjiotensin dönüştürücü enzim ( Anjiotensin Converting Enzim)

**ADA** : Amerika Diyabet Birliği (American Diabetes Association)

**AGE** : İleri Glikozilasyon Son Ürünleri

**AKŞ** : Açlık Kan Şekeri

**APJ** : Apelin Reseptörü (AR) (APJ)

**ASP** : Adipsin (Complement (Faktör d) = Anjiyotensinojen, Asilation-Stimüle Edici Protein

**AII** : Anjiotensin II

**BKİ** : Beden Kitle İndeksi

**BKO** : Bel Kalça Oranı

**BMI** : Vücut Kitle İndeksi (Body Mass Indeks)

**CCK** : Kolesistokinin

**CoA** : Açıl Koenzim A

**CRP** : C-Reaktif Protein

**dl** : Desilitre

**DM** : Diabetes Mellitus

**E** : Erkek

**ELISA** : Enzyme-Linked İmmunoSorbent Assay

**eNOS** : Endotel-Bağımlı, Nitrik Oksit Sentaz (Endothelial dependent Nitric Oxide Synthase)

**ET-1** : Endotelin-1

**FE<sup>+2</sup>** : Ferröz demir

**FE<sup>+3</sup>** : Ferrik demir

**FFA** : Serbest Yağ Asidi

**FIRI** : Açlık İnsülin Direnci İndeksi (Fasting İnsülin Resistance İndex)

**FPG** : Açlık Plazma Glukozu (Fasting Plasma Glucose )

**g** : Gram

**GDM** : Gestasyonal Diabetes Mellitus

**GLUT** : Glukoz Taşıyıcı Protein



**HbA<sub>1c</sub>** : Hemoglobin A<sub>1c</sub>  
**HDL** : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein  
**HDL-K** : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein-Kolesterol  
**HLA** : İnsan Lokosit Antijeni (Human Leukocyte Antigen )  
**HNF-1 $\alpha$**  : Hepatosit Nükleer Faktör-1 alfa  
**HNF-4 $\alpha$**  : Hepatosit Nükleer Faktör-4 alfa  
**HNF-1 $\beta$**  : Hepatosit Nükleer Faktör-1 beta  
**HOMA** : Homeostasis Model Assesment  
**HOMA-IR** : Homeostasis Model Assesment-Insulin Resistance  
**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Hidrojen Peroksit  
**IDDM** : İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus  
**IFG** : Bozulmuş Açlık Glukozu (Impaired Fasting Glucose)  
**IGT** : Bozulmuş Glukoz Toleransı (Impaired Glucose Tolerance)  
**IL-1** : İnterlökin-1  
**IL-6** : İnterlökin-6  
**IPF-1** : İnsülin Düzenleyici Faktör-1  
**IRS-1** : İnsülin Reseptör Substrat-1  
**İD** : İnsülin Direnci (insulin resistance) (IR)  
**K**: Kız  
**KAH** : Koroner Arter Hastalığı  
**kD** : Kilodalton  
**kg** : Kilogram  
**KVH** : Kardiyovasküler Hastalık (Cardiovascular Disease) (CVD)  
**KVS** : Kardiyovasküler Sistem  
**LDL** : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein  
**LDL-K** : LDL Kolesterol  
**LPL** : Lipoprotein Lipaz  
**m** : Metre  
**MCP-1** : Monosit Kemotaktik Protein-1  
**mg** : Miligram  
**Mİ** : Miyokard infarktüsü  
**mmHg** : Milimetre civa

**mmol** : Milimol  
**ml** : Mililitre  
**m<sup>2</sup>** : Metrekare  
**MODY** : Gençlerde Görülen Erişkin Tipli Diyabet (Maturity Onset Diabetes of the Young)  
**μU** : Mikroünite  
**μmol** : Mikromol  
**NCEP** : National Cholesterol Education Program  
**NDDG** : Ulusal Diyabet Veri Grubu  
**NeuroD1** : Neurojenik Differentiation (Nörojenik Farklılaşma)  
**NFKB** : Nükleer Faktör Kappa B  
**NGT** : Normal Glukoz Toleransı  
**NHANES-I** : National Health and Nutrition Examination Survey-I  
**NIDDM** : İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus  
**NO** : Nitrik Oksit  
**NOS** : Nitrik Oksit Sentetaz  
**OGTT** : Oral Glukoz Tolerans Testi  
**OH** : Hidroksil  
**PAI-1** : Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1  
**PDM** : Pre-Diabetes Mellitus  
**PI-3 kinaz** : Fosfotidil İnozitol 3-Kinaz  
**pg** : Pikogram  
**PKC** : Protein Kinaz C  
**PKOS** : Polikistik Over Sendromu  
**RAAS** : Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi  
**Rad** : Ras Associated with Diabetes  
**RBP4** : Retinol Bağlayıcı Protein (Retinol-Binding Protein-4)  
**ROT** : Reaktif Oksijen Türevleri  
**SA-HRP** : Streptavidin-Horseradish Peroksidaz  
**SD** : Standart Sapma  
**SPSS** : Statistical Package for the Social Sciences  
**TG** : Trigliserid  
**TNF** : Tümör Nekroz Faktörü

**TNF- $\alpha$**  : Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$   
**TGF-beta** : Transformer Growth Factor-beta  
**TMB** : 3',3',5',5',Tetramethylbenzidine  
**TPA** : Doku Plazminojen Aktivatörü  
**TURDEP** : Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi  
**U** : Ünite  
**USA** : United States of America  
**VKI** : Vücut Kitle İndeksi  
**LDL**: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein  
**vWF** : Von Willebrand Faktör  
**WHO** : Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

## ÖZET

### ORAL GLİKOZ TOLERANS TESTİNDE BİRİNCİ SAAT KAN ŞEKERİNİN KORONER ARTER HASTALIK VE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER İLE İLİŞKİSİ

Dr.Selçuk AKIN

#### Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Diabetes mellitus, insülin sekresyonu, insülinin etkisi veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan, özellikle hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması bozuklukları ile seyreden kronik, metabolik bir hastalıktır. Pre-diabet beta hücre fonksiyon bozukluğu ve insülin direnci ile karakterize olmaktadır. Pre-diabetli kişiler kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diabetes mellitus gelişimi açısından riskli popülasyonda yer alırlar. Yağ dokusu (adipoz doku) pek çok adipokin salgılayan ve metabolik olarak yanıt gösteren bir endokrin organ görevi yapmaktadır. Adipokinler insülin direnci, insülin duyarlılığı ve glukoz metabolizması ile yakından ilişkilidir. Adipoz doku tarafından salgılanan adipokin seviyelerindeki değişikliklerin bu hastalıkların patogenezinde rolü olabileceği düşünülmektedir.

Serumda iyi bilinen bir adipokin olan apelin düzeylerinin obezitede insülin direnci ve hiperinsülinemi ile bağlantılı olarak arttığı bilinmektedir. Apelin; kardiyovasküler sistemde endotel-bağımlı, nitrik oksit sentaz (eNOS) aracılığıyla vazodilatasyon sağlayıp arteriyel kan basıncını azaltmaktadır. Bir anti-inflamatuar sitokin olan İnterlökin-6 T hücreleri, makrofajlar ve adipositlerden immun yanıtı stimüle etmek için salgılanır. Hepatosilere ve B lenfositlerle üzerine etkili olan interlökin-6 hepatositler tarafından sentezlenen ve akut faz yanıtına katkısı olan birçok plazma proteinininsentezini artırır..Seruloplazmin de karaciğer tarafından sentezlenen bir akut faz reaktanıdır.

Bu çalışmada her grupta 32 olgu olmak üzere 4 grup oluşturuldu: Grup 1: normal OGTT olanlar (normoglisemik grup), Grup 2: bozulmuş açlık glikozu ve/veya bozulmuş glikoz toleransı olup 1. Saat kan şekeri <155 mg/dl olanlar, Grup 3: bozulmuş açlık glikozu ve/veya bozulmuş glikoz toleransı olup 1. Saat kan şekeri >155 mg/dl olanlar, Grup 4: aşikar diyabeti olan grup, olmak üzere 4 grup olarak planladık. Her grupta 32 olgu toplandı. Apelin-36, IL-6 ve Seruloplazmin düzeyleri değerlendirildi.

Serum glukoz seviyesi Roche marka Cobas İntegra 800 biyokimya otoanalizöründe yine Roche marka kitlerle enzimatik kolorimetrik olarak çalışıldı. Apelin-36 ve IL-6 düzeyleri ELİSA yöntemiyle saptandı. Örneklerin seruloplazmin (Ferroksidaz) içeriği Abbott marka C4000 Biyokimya otoanalizöründe EREL yöntemiyle fotometrik olarak ölçüldü. Çalışmada SPSS 11.5 İstatistik programı kullanılarak istatistiksel analizler yapıldı ve  $p<0,05$  olması anlamlı olarak kabul edildi.

Gruplar arasında Apelin-36 düzeyleri karşılaştırıldığında, Grup 1 ile Grup 3 ve 4 arasında artma yönünde ileri düzeyde anlamlı ( $p<0,001$ , her ikisi için), Grup 2 ile Grup 3 ve 4 arasında artma yönünde ileri düzeyde anlamlı ( $p<0,001$ , her ikisi için), Grup 3 ile Grup 4 arasında artma yönünde ileri düzeyde anlamlı ( $p<0,001$ ) bir fark bulunmuştur.

Gruplar arasında serum IL-6 düzeyleri karşılaştırıldığında, Grup 1 ile Grup 3, Grup 1 ile Grup 4, Grup 2 ile Grup 3, Grup 2 ile Grup 4, ve Grup 3 ile Grup 4 arasında artma yönünde ileri düzeyde anlamlı ( $p<0,001$  hepsi için) bir fark bulunmuştur.

Gruplar arasında serum Seruloplazmin düzeyleri karşılaştırıldığında, Grup 1 ve Grup 4 arasında artma yönünde anlamlı ( $p<0,05$ ) bir fark bulunmuştur. Fakat Grup 1 ve Grup 2 ,Grup 1 ve Grup 3, Grup 2 ve Grup 3, Grup 2 ve Grup 4, arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

Çalışmamızda, Apelin-36, IL-6 ve Seruloplazmin'in pre-diabetik olguların tespit edilmesinde iyi bir belirteç olabileceği yönünde bulgular elde ettik. Bulgularımıza dayanarak sonuç olarak Apelin, IL-6 ve Seruloplazminin glukoz metabolizması ile ilişkili olduğunu henüz pre-diabet döneminde komplikasyonların önlenmesinde diğer parametrelerle birlikte faydalı birer belirteç olabileceğini söyleyebiliriz. Fakat bu sonucumuzu destekleyecek daha ileri ve detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler** : Apelin-36 , OGTT, IL-6, Seruloplazmin, Diabetes Mellitus, Koroner Arter Hastalık , inflamatuvar belirteç

## **ABSTRACT**

### **THE RELATIONSHIP OF FIRST HOUR BLOOD SUGAR WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND INFLAMMATORY MARKERS IN ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST**

**Selçuk AKIN, MD**

**Specialty Thesis, Department of Medical Biochemistry**

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease which is originated from damages in insulin secretion, insulin effects or in both, particularly characterized by hyperglycemia, and progressed with carbohydrate, lipid and protein metabolism disorders. Pre-diabetes is characterized by insulin resistance and  $\beta$  cell dysfunction. People with pre-diabetes are included at risk population for the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus type 2. Adipose tissue is an endocrine organ secreting many adipokines and metabolically responsive. Adipokines are closely related with insulin resistance, insulin sensitivity and the metabolism of glucose. Changes in the level of adipokines secreted by adipose tissue are considered to play a role in the pathogenesis of these diseases.

The level of apelin which is a well-known adipokin, in serum is known to be increased in obesity in connection with hyperinsulinemia and insulin resistance. Apelin decreases the arterial blood pressure by vasodilatation in cardiovascular system through endothelial-dependent nitric oxide (eNOS). Interleukin-6 is an anti-inflammatory cytokine and is secreted by T cells, macrophages and adipocytes to stimulate immune response. It acts on hepatocytes and B cells and increases synthesis of several plasma proteins by hepatocytes, which contribute to acute phase response. Ceruloplasmin is an ferroxidase enzyme and the major copper-carrying

protein in the blood, and in addition plays a role in iron metabolism. It is also an acute phase reactant synthesised by liver.

In this study, four groups were formed including 32 patients in each group: Group 1: normal OGTT ones (normoglycemic group), Group 2: impaired fasting glucose and / or impaired glucose tolerance and 1 hour blood glucose <155 mg / dl, Group 3: impaired fasting glucose and / or impaired glucose tolerance and 1 hour blood glucose > 155 mg / dl Group 4: we planned 4 group to be overt diabetes in the fourth group. 32 patients are gathered in each group. In this study, the levels of apelin-36, interleukin-6 and ceruloplasmin in serum were evaluated. Serum glucose levels were determined by colorimetric method using an autoanalyser with commercial kits (Cobas Integra 800, Roche®). The levels of Apelin-36 and interleukin-6 were determined by ELISA. Ceruloplasmin levels were measured by EREL method photometrically in an autoanalyser (Abbott® C4000). In the study, statistical analyzes were performed by using SPSS 11.5 and  $p < 0.05$  was considered to be significant.

There were significant increase in Groups 3 and 4 comparing to the Group 1 ( $p < 0.001$  for both), in Groups 3 and 4 comparing to the Group 2 ( $p < 0.001$  for both) and in Group 3 comparing to the Group 4 ( $p < 0.001$ ) for the levels of apelin-36. There was a significant difference as increasing between the Groups of 1 and 3, 1 and 4, 2 and 3, 2 and 4, and 3 and 4 ( $p < 0.001$  for all) for the levels of interleukin-6. There was a significant increase in the levels of ceruloplasmin in Group 1 than those in the Group 4 ( $p < 0.05$ ). However there were no significant differences between the other Groups ( $p > 0,05$ ).

In this study we found that apelin-36, interleukin 6 and ceruloplazmin may be considered as usefull markers fort he detection of pre-diabetic cases. In the light of these findings it is possible to conclude that the apelin-36, interleukin-6 and ceruloplasmin are associated with the glucose metabolism and may be useful markers to prevent complications in the period of pre-diabetes with the other parameters. However, more detailed further work is required to verify this conclusion.

**Keywords :** Apelin-36, OGTT, IL-6, Ceruloplasmin, Diabetes Mellitus, Coronary Artery Disease, inflammatory markers



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), insülin sekresyonu, insülinin etkisi veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan, hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması bozuklukları ile seyreden metabolik, kronik bir hastalıktır (1). Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization) (WHO)'nün yaptığı çalışmalara göre 100 milyon civarındaki diyabetli sayısının 21. yüzyılın başlarında 300 milyona ulaşması beklenmektedir (2,3).

Tip 2 diyabette primer patolojinin beta hücre fonksiyon bozukluğu veya insülin direnci (İD) olmasında yaş, etnik farklılıklar, obezite ve diyabetin heterojenitesinin belirleyici olduğu ileri sürülmektedir (4).

Diyabetli hastalarda oldukça sık görülen abdominal obezitedeki karın içi yağ dokusu düşük seviyeli kronik inflamatuvar durumun önemli bir belirleyicisidir ve buna bağlı olarak bu kişilerde İnterlökin-6 (IL-6), Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF)- $\alpha$  ve Compleman Reaktif Protein (CRP) düzeylerinin yükseldiği görülür. Bu kronik inflamasyon durumu, obezite ve İD ile kardiyovasküler hastalık (KVH)'lar arasında bir ilişki olduğu görüşünü güçlendirir (5). Yağ dokusundan salgılanan hormon ve sitokinlerin çoğu kan glukoz homeostazisinde görev alırlar (6).

Kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve agresif tedavi edilmesi önemlidir, çünkü pre-diyabetik popülasyonda KVH riski artmıştır. Rastgele bir günde tek plazma glukoz ölçümü pre-diyabeti teşhis etmek için yeterli olmaktadır (7). Kronik komplikasyonların gelişmesinde, özellikle mikroanjyopatide genetik faktörlerin de rolü olduğu bildirilmektedir (8,9). 2009'da Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes

Association) (ADA)'nın 69. Bilimsel kongresinde; her olası diabet teşhisi için % Hemoglobin A1c (HbA1c) ölçümünün yapılması tavsiye edilmiştir (10).

İnsülin pankreasta beta hücrelerinden sentezlenen 51 aminoasitlik bir peptid hormondur. İnsülin ribozomlarda preproinsülin şeklinde sentezlenir. Golgi cisimciğinde salgı granüllerinde proinsülin halini alır. Proinsülin aynı miktarda C-peptid ve insülin olarak ayrılır. Ekzositoz yoluyla insülin, C-peptid ve az miktarda proinsülin olarak salınır (11). İD'nin etkisinin artmasında lipotoksisitenin yani serbest yağ asitleri (FFA)'nin katkısı da vardır (12).

Haffner ve ark. yaptıkları bir çalışmada henüz pre-diyabetik dönemde iken koroner arter hastalığı (KAH) riskinin olduğunu göstermişlerdir (13). Çok sayıda prospektif çalışmada hiperinsülineminin non-diyabetik bireylerde KAH için risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (14). Watkins ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda ise artmış insülin düzeylerinin sağlıklı bireylerde diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak barorefleks sensitivitesini değiştirerek kardiyak otonomik kontrolü olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (15). Normal glukoz toleranslı kişilerle karşılaştırıldığında, pre-diyabetli kişiler KVH, gelişmesi yönünden yüksek riske sahiptirler (16). Yağ dokusu; adiposit prekürsörleri, immun hücreler, fibroblastlar ve çeşitli hücre tiplerini içeren, ağ örgüsü gevşek bağ dokusuna gömülü adipositlerden oluşur (17).

Apelin bir adipositokin olup aynı zamanda bir nöropeptid ve kardiyovasküler peptiddir. Apelin 1998'de 7-transmembran G-protein süper ailesinin bir üyesi olarak bulunmuştur. G proteini bağlı bir reseptör olan Apelin reseptörü (APJ) geninin endojen bir ligandıdır (18,19). Apelin 77 aminoasitten pre-pro-peptid olarak sentezlenmektedir. 13, 17 ve 36 gibi farklı aminoasit sayılarından oluşan apelin formları vardır. Fizyolojik olarak aktif formunun Apelin-36 olduğu düşünülmektedir (20). Apelin ve APJ tüm vücutta eksprese edilmekte, kardiyovasküler sistem (KVS) ve santral sinir sistemi üzerine fonksiyonel etkiler göstermektedir (20,21). KVS'de anjiogenik rolü vardır. Apelin endotel-bağımlı nitrik oksit sentaz (eNOS) aracılığıyla vazodilatasyon sağlayarak arteriyel kan basıncını düşürür. Vazopressini inhibe ederek diüretik etki gösterir. Ayrıca apelin, uzun etkili ve güçlü pozitif

inotropik aktivite gösterir (22). Obez bireylerde hiperinsülinemi ile beraber apelin artışı gözlenmiştir (23,24).

Buna göre, plazma apelin seviyeleri obezitede hiperinsülinemi ve İD ile bağlantılı olarak artmaktadır (22,25). Yağ hücrelerinde apelin ekspresyonu açlık ile kuvvetlice inhibe edilmekte ve yeniden beslenmeden sonra insüline benzer şekilde artmaktadır. Bu bilgiler göstermektedir ki insülin kullanımı adipositlerdeki apelin gen ekspresyonuna direk kontrol sağlamaktadır. Obez hastalarda hem plazma insülin hem de apelin seviyeleri oldukça yüksektir. Apelinin insülin ile regulasyonu kan konsantrasyonlarını etkileyebilir (26).

İnterlökin-6 (IL-6) yaklaşık 26 kilodalton (kD)'luk bir sitokin olup, mononükleer fagositler, fibroblastlar, damar endotel hücreleri, ve epitel hücreleri ile bazı aktive T hücreleri tarafından sentez edilir. IL-6'nın reseptörü 60 kD'luk bağlayıcı bir protein ile 130 kD'luk sinyal ileten bir alt birimden oluşur. Tümör Nekroz Faktör (TNF- $\alpha$ ) ve İnterlökin-1 (IL-1)'nin etkisi ile salgılanır ve bu sitokinlerle sinerjistik etkilere sahiptir. IL-6'nın en iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerine olup, akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine sebep olur (27).

IL-6'nın hücresele düzeyde İD yaratma mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır ancak artmış plazma FFA ve yağ oksidasyonu (28), yağ dokusu Lipoprotein Lipaz (LPL) aktivite azalması (29) ile birlikte olan katabolik durumu anımsatan fizyolojik değişikliklerin IL-6 ile ortaya çıkarılabileceği gösterilmiştir. Bu etkilerin tümü insülin etkisinin tersi etkilerdir ve böylelikle insülin etkisini bozarlar. Benzer şekilde IL-6'nın insülinin hepatik glikojen metabolizması (28) üstündeki etkilerine zıt etkilere sahip olduğu gösterilmiştir ve IL-6 glisemiye (30) arttırır. Bugünkü bilgiler IL-6'nın İD ile ilişkili olan major dolaşım komponenti olarak gösterildiğidir (31).

Seruloplazmin insan plazmasında bakırın başlıca taşıyıcısı olup (32), sağlıklı erişkinlerde dolaşımdaki total bakırın % 90-95'i seruloplazminde bulunur (33). Başlıca karaciğerde sentezlenen seruloplazmin aynı zamanda doku hasarı ve inflamasyon gibi durumlarda ılımlı yanıt gösteren bir akut faz proteindir (32,33). Yapısının % 7-8'lik karbonhidrat içeriğini sialik asit oluşturur (33). Seruloplazmin, ferrokسيدaz aktivitesiyle ferröz

demir ( $Fe^{2+}$ )'in ferrik demir ( $Fe^{3+}$ )'e oksidasyonunu katalizleyerek demirin transport proteini olan transferin ve depo proteini olan ferritine yüklenmesini kolaylaştırır ve aynı zamanda Fenton reaksiyonunu da önleyerek antioksidan aktivite gösterir (33-35). Seruloplazmin, süperoksid ve diğer reaktif oksijen türleri (ROT)'ni uzaklaştırabilme yeteneği ile de bir plazma antioksidanı olarak kabul edilmektedir (36).

Son yıllarda seruloplazminin eNOS fonksiyonunu değiştirebileceği gösterilmiştir. Nitrik oksit sentaz (NOS) damar tonusunun korunması ile ilişkili olduğundan, seruloplazminin damarların nitrik oksit (NO)'e bağlı gevşemesinin kontrolü ile ilişkili bir görevi de olabileceği düşünülmektedir (36). Seruloplazmin düzeylerinde, ateroskleroz (37), abdominal aort anevrizması (38), “unstable” anjina (39), vaskülit ve periferik arter hastalığı (40) gibi çoklu kardiyovasküler bozukluğu olan hastalarda artma olduğu bildirilmiştir. Myokard infarktüsü (Mİ)'nde de seruloplazmin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (41,42).

Seruloplazmin düzeylerindeki yükselme bir akut faz yanıtı ile kısmen açıklanabilir. Çünkü seruloplazmin bir akut faz proteindir ve Mİ'nde ortaya çıkan stres, seruloplazminin karaciğerden dolaşıma salınımı ile sonuçlanmış olabilir (43). Bununla birlikte serum seruloplazminin (veya bakırın) KVH için bağımsız bir risk faktörü olabileceği de ileri sürülmüştür (44,45). Yüksek serum seruloplazmin düzeylerinin, Mİ riskinde artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (44). Mİ'ndeki artmış riskin seruloplazminin pro-oksidan aktivitesinden ve Düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'i oksidatif modifikasyona uğratarak aterosklerozun fizyopatolojisine katkıda bulunmasından kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir (46). Seruloplazminin akut Mİ'nde meydana gelen inflamasyon ve iskemik dokudaki hasar sonucu akut faz reaksiyonu ile karaciğerden atılımı artarken plazma düzeyleri yükselmeye başlar (35,44).

Geçiş metalleri olan demir ve bakır gibi serbest metal iyonları elektron alıp vererek radikal reaksiyonlarını hızlandırır ve diyabetteki oksidatif stres artışında rol oynarlar. Bu metal iyonları lipid peroksidasyonunda da rol oynarlar ve daha az zararlı olan radikalleri daha zararlı hale getirirler. Fenton reaksiyonu olarak bilinen bu reaksiyonda  $Fe^{+2}$  iyonları, Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ )'i indirgeyip Hidroksil (OH) radikali oluşturmaktadır. Transferin bu reaksiyonu inhibe eder. Seruloplazmin ise  $Fe^{+2}$ 'yi  $Fe^{+3}$  'e oksitler ve  $Fe^{+3}$ 'ün transferine

bağlanmasını kolaylaştırır. Yapılan çalışmalarda diyabetli hastalarda serum seruloplazmin düzeylerinin artmış, transferin düzeylerinin azalmış olduğu bildirilmiştir. Diyabette, serbest radikal reaksiyonlarını ve lipid peroksidasyonunu hızlandırabilen  $Fe^{+2}$  artışına cevap olarak seruloplazmin düzeyleri de artmıştır.  $OH^-$  oluşumunu azaltan transferrin düzeylerinin diyabetli hastalarda azalmış olması diabetteki oksidatif strese önemli katkı yapar. Ayrıca sağlıklı kişilerdeki seruloplazmin ile transferin arasındaki negatif ilişki diyabetli hastalarda bozulmuştur (47-49).

Çalışmamızda yeni araştırılan kardiyovasküler risk faktörlerinin sağlıklı kontrol grubuna göre pre-diyabetiklerde ve tip 2 DM hastalarındaki dağılımını görmek, bunların birbirleri ile olan ilişkilerini incelemek üzere; glukoz metabolizmasını ve serum Apelin-36, IL-6, seruloplazmin düzeylerini değerlendirmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Pre-Diabetes Mellitus

#### 2.1.1 Tanım ve Sınıflandırma

Pre-Diabetes Mellitus (PDM); normalden daha yüksek fakat diyabet tanısı için yeterli yükseklikte olmayan kan glukoz seviyelerindeki bir durumdur (50). ADA , bozulmuş açlık glukozu (Impaired Fasting Glucose) (IFG) ya da bozulmuş glukoz toleransı (Impaired Glucose Tolerance) (IGT) olan kişileri belirtmek için “pre-diyabet” terimini kullanmaya başlamıştır (51). IFG’li ve/veya IGT’li hastalar diyabetin gelişmesinde göreceli olarak yüksek riske sahip olduklarından “pre-diyabet” olarak değerlendirilmektedirler (52).

Pre-diyabet, IFG ve IGT olarak sınıflandırılmıştır. IFG ve IGT terimleri normal glukoz dengesi ile diyabet arasındaki evreleri açıklamaktadır. IFG ve IGT ayrı ayrı durumlar olarak bulunabildiği gibi IFG ve IGT kombinasyonu olarak da görülebilir (53).

**IFG:** Açlık kan glukozu normal değerlerin üzerinde olup, aşikar diyabet tanısı için gerekli olan düzeylerin altında olması durumudur. IFG’si olan hastaların diyabet ile ilişkili kardiyovasküler risk faktörleri için daha ileri biçimde incelenmesi ve yakın bir biçimde takip edilmesi gereklidir.

**IGT:** 75 gr oral glukoz tolerans testinin (OGTT) 2. saat ölçümünün normalden yüksek fakat diyabet tanısı için düşük kan şekeri olan bireyleri tanımlamaktadır (54). IGT sık görülür. (Amerika Birleşik Devletleri (ABD) toplumunun yaklaşık % 5 ile % 7’si) ; ve tip 2

diyabet için bir haberci olarak düşünülür. Bu bireylerin yaklaşık % 25' inde tip 2 diyabet gelişir. Bu ilerleyiş etnik köken , vücut yağlarının dağılımı, obezitenin derecesi, sedanter yaşam tarzı, yaşlanma ve eşlik eden tıbbi durumlardan etkilenebilir. Farmakolojik tedaviler, , diyetin iyileştirilmesi kilo verilmesi ve yaşam tarzı ayarlamaları (vücut ağırlığını % 5-10 arasında azaltmak için yapılan diyet modifikasyonları ve fiziksel aktivitenin artışı gibi farmakolojik olmayan müdahalelerin IGT'den tip 2 diyabete ilerleyişi önlediği gösterilmiştir. IGT'si olan hastaların belirlenmesi ve tedavisi makrovasküler hastalıkların ve tip 2 DM'in insidansını azaltacaktır (55). Kardiyovasküler risk faktörlerinin dikkatli değerlendirilmesi ve agresif tedavi edilmesi önemlidir, çünkü pre-diyabetik popülasyonda KVH riski artmıştır. Pratik amaçlar için, rastgele bir günde tek plazma glukoz ölçümü pre-diyabeti teşhis etmek için yeterlidir (56). Pre-diyabet; açlık plazma glukozu (FPG) ve OGTT değerleri, venöz plazma glukoz düzeylerine göre aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır (57) .

- \* FPG < 100 miligram (mg)/desilitre (dL) (<5.6 milimol (mmol)/Litre(L)) = normal açlık glukozu
- \* FPG 100 – 125 mg/dL (5.6–6.9 mmol/L) = bozulmuş açlık glukozu (IFG);
- \* yükleme sonrası 2. saat glukoz < 140 mg/dL (<7.8 mmol/L) = normal glukoz toleransı (NGT);
- \* yükleme sonrası 2. saat glukoz 140–199 mg/dL (7.8 –11.1 mmol/L) =bozulmuş glukoz toleransı (IGT).

Yapılan çalışmalarda OGTT'nin 2. saat glukoz değerinin kardiyovasküler mortalite riskini gösterdiği, buna karşılık açlık kan glukozunun böyle bir prediktif değerinin olmadığı ileri sürülmüştü (58). Bu yüzden 2003 yılında ADA Uzmanlar Toplantısı'nda FPG için normal üst sınırı 100 mg/dL olarak değiştirmiştir. Böylece IFG'nun IGT'na yakın bir riski yansıtması hedeflenmiştir (59).

### 2.1.2 Epidemiyoloji

Dünya genelinde Pre-diyabetik hastaların sayısı giderek artmaktadır. 2003'de tahmini 314 milyon kişide PDM gelişmiştir. 2025'e gelindiğinde ise bu sayı dünya genelinde 472 milyona kadar (tüm yetişkin popülasyonunun % 9'u) artması beklenmektedir. PDM prevalansı bölgeden bölgeye farklılıklar gösterir (60). Avrupa'da yapılan son çalışmalar, tip 2 diyabetten önce gelen IFG ve IGT'nin giderek arttığına ve özellikle yaş arttıkça daha fazla görüldüğüne işaret etmektedir. IGT'nin 20-44 yaş grubunda % 3-5 olan prevalansı, 65-74 yaş grubunda % 20-30'a yükselmektedir (15). ABD'deki son veriler yetişkin popülasyonda IFG'nin prevalansı ~ % 26 ve IGT'nin prevalansı ise ~ % 15 olarak göstermektedir (61). Ülkemizde 1997-1998 yıllarında 270 köy ve 270 mahalle merkezinde gerçekleştirilen ve random olarak seçilmiş 20 yaş üzerinde 24788 kişiyi kapsayan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi (TURDEP) çalışmasının sonuçlarına göre IGT prevalansı % 6.7'dir. Bu oranlara dayanarak 2000 yılı nüfus sayımına göre ülkemizde 2.4 milyon civarında IGT' lının yaşadığı hesaplanmaktadır (62). IGT ve IFG popülasyonda farklı hasta gruplarını oluşturmaktadır (63). Her iki grupta tip 2 diyabet gelişme riski yüksek hastaları içeriyor olmasına rağmen IFG'nun görülme sıklığı IGT'na göre daha düşüktür (64).

Günümüzdeki ortak fikir, her yıl IFG ve IGT'li kişilerin % 2-5'inin aşikar DM'a ilerlediğidir. Bu oran 10 yıl içinde % 30 civarına ulaşmaktadır (65). Başka bir çalışmada da, IGT veya IFG'u olan kişilerin % 60'ında 5 yıl içinde DM gelişebileceği ifade edilmiştir (64). Hem IFG hem de IGT prevalansı yaş ile artar. IFG'nun prevalansı kadınlarda ve erkeklerde benzerdir, fakat IGT'nin prevalansı kadınlarda daha sıktır (66).

### 2.1.3 Fiziopatoloji

Tip 2 DM'de olduğu gibi, pre-diyabetin patogenezi de hiperinsülinemiye rağmen anormal kan glukoz düzeylerine neden olan göreceli insülin yetersizliği ve doku İD ile ilişkilendirilmektedir (67). Hem IFG hem de IGT insülin direnciyle ve insülin sekresyonunda bozukluklarla karakterize edilmektedir. Ancak iki durum arasında bazı farklılıklar vardır;



IFG'lu bireyler hepatik İD ve erken faz insülin (birinci faz) salınım bozukluğu gösterir, fakat göreceli olarak normal iskelet kası insülin duyarlılığına sahiptirler. IGT'lı bireyler ise kas İD ile birlikte geç faz insülin (ikinci faz) salınım bozukluğu gösterir yani daha zorlu İD ve daha az zorlu hepatik İD'yle karakterize edilmektedirler. Kombine IFG (IFG+IGT)'li bireyler ise hem birinci hem de ikinci faz insülin sekresyon bozukluklarıyla birlikte, hem hepatik hem de kas İD'ni gösterir (68).

## **2.2 Diabetes Mellitus**

### **2.2.1 Tanım ve Sınıflandırma**

DM, insan vücudunda insülin yokluğu, eksikliği veya periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar ile seyreden kronik hiperglisemik bir metabolizma hastalığıdır (69). İlk kez 1979 yılında Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG), daha sonra da 1985 yılında WHO tarafından diyabetin geniş bir sınıflandırılması yapılmıştır (70). WHO'nun yaptığı sınıflama kliniksel olup aynı zamanda diyabeti terminolojik olarak İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus (IDDM) ve İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus (NIDDM) olarak da adlandırmıştır (71). ADA tarafından 1997 yılında başka bir sınıflama önerilmiştir. Önerilen yeni sınıflama etiyolojik olup, insüline bağımlı olan ve insüline bağımlı olmayan diyabet yerine tip 1 ve tip 2 diyabet terminolojisini getirmiştir (72)

### **DM'un etiyolojik sınıflandırılması (ADA 2007)**

**I- Tip 1 Diabetes Mellitus (IDDM) :** genellikle tam insülin yetersizliğine yol açan,  $\beta$  hücre tahribatı

A- İmmün aracılı

B- İdiyopatik

**II-** Tip 2 Diabetes Mellitus (NIDDM) : predominant olarak göreceli insülin yetersizlikli İD'nden predominant olarak İD'li insülin salgı bozukluğuna kadar değişebilir.

**III-** Diğer Spesifik Tipler

A-  $\beta$  Hücre fonksiyonun genetik bozuklukları

1- Kromozom 12, Hepatosit Nükleer Faktör-1 alfa (HNF-1 $\alpha$ ) (Gençlerde Görülen Erişkin Tipli Diyabet) (Maturity Onset Diabetes of the Young) (MODY 3)

2- Kromozom 7, Glukokinaz (MODY 2)

3- Kromozom 20, Hepatosit Nükleer Faktör-4 alfa (HNF-4 $\alpha$ ) (MODY 1)

4- Kromozom 13, İnsülin Düzenleyici Faktör-1 (IPF-1) ; (MODY 4)

5- Kromozom 17, Hepatosit Nükleer Faktör-1 beta (HNF-1  $\beta$ ) (MODY 5)

6- Kromozom 2, Neurojenik Differentiation (Nörojenik Farklılaşma) (NeuroD1) (MODY 6)

7- Mitokondriyal DNA

8- Diğerleri

B- İnsülin etkisinde genetik bozukluklar; Tip A İD, Leprechaunis, Rabson-Mendenhall Sendromu Lipoatrofik diyabet ve diğerleri

C- Ekzokrin pankreas hastalıkları; Pankreatit, Travma/Pankreatektomi, Neoplazi, Kistik Fibroz, Fibrokalkülöz Hemakromatoz, Pankreatopati ve diğerleri

D- Endokrinopatiler; Akromegali, Cushing Sendromu, Glukagonoma, Feokromasitoma, Hipertiroidizm, Somatostatinoma, Aldesteronoma ve diğerleri

E- İlaç yada kimyasallara bağlı: Vacor, Pentadimin, Nikotinic asit, Glukokortikoidler, Tiroid hormonu, Diyazoksit, Beta-adrenerjik agonistler, Tiazidler, Dilantin, Alfa-interferon ve diğerleri

F- Enfeksiyonlar; Konjenital Rubella, Sitomegalovirüs ve diğerleri

G- İmmün aracılı diyabetin nadir formları; Stiff-mann sendromu, Anti-insülin reseptör antikoları ve diğerleri

H- Diyabetle bazen birlikteliği olan diğer genetik sendromlar; Down Sendromu, Klinefelter Sendromu, Turner Sendromu, Wolfram Sendromu, Friedreich Ataksisi, Huntington Koresi, Miyotonik Distrofi, Laurence-Moon-Biedl Sendromu, Prader-Willi Sendromu ve diğerleri

**IV-** Gestasyonal Diabetes Mellitus (GDM)

## 2.2.2 Epidemiyoloji

DM tüm toplum ve ırklarda görülen bir hastalıktır. Özellikle yüksek refah seviyesine sahip ülkelerde sıklığı giderek artmaktadır. Ülkemizde de 1999 yılında yapılan ve WHO tarafından desteklenen bir çalışma olan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi'nde (TURDEP) 20 yaş ve üzeri bireylerde % 7.2 oranında diyabet saptanmıştır (73).

Son yapılan tahminler, 2000 yılı itibariyle dünyada 171 milyon diyabetli hastanın yaşadığı ve bu sayının 2030 yılında 366 milyon olacağı yönündedir. Bu epidemi hem gelişmiş ülkeleri hem de gelişmekte olan ülkeleri kapsamaktadır (74,75). Giderek artan obezite, fiziksel inaktivite, beslenme alışkanlığı ve popülasyondaki yaş ortalaması artışı gibi faktörlerin tamamının hastalığın insidansındaki bu hızlı artışa katkısı vardır (76).Çoğu toplumda son dönem böbrek yetersizliği, körlük ve travma dışı amputasyonların en önemli nedeni diyabettir. Diyabetli olmayan yaşlılarına kıyasla diyabetiklerde kardiyovasküler olay riski 2-4 kat daha yüksektir.

**Tablo 1:** Dünya çapında Tip 1 ve Tip 2 diyabet hasta sayısına (milyon) yönelik 1997–2010 yılları için veriler ve tahmini değerler

| <b>Diyabet Tipleri</b> | <b>1997</b> | <b>2000</b> | <b>2010</b> |
|------------------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Tip 1</b>           | 3.5         | 4.3         | 5.3         |
| <b>Tip 2</b>           | 119.2       | 147.2       | 212.9       |
| <b>Tip 1 + Tip 2</b>   | 122.8       | 151.2       | 218.3       |

Tablo 1 dünya çapında diyabetli hasta sayısının izlediği trendi göstermektedir (77). Diyabetle ilişkili komplikasyonlar dünya çapında temel sağlık problemlerinden biri olma yolunda hızla ilerlemektedir. Diyabet şimdiden çoğu ülkede ilk beş ölüm nedeni arasında yer

almaktadır. Tip 2 diyabetin prevalansı batılı ülkelerde ciddi anlamda artmıştır. WHO'un hesaplamalarına göre dünya diyabetli nüfusu halen 200 milyon civarında olup bu sayının 2025 yılında 300 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (78)

### 2.2.3 Patogenez

DM'un oluşumunda bilinen birincil sebepler; insülin yetersizliği, yokluğu veya insülin reseptörlerinin insüline direncidir. Bu olayların etyolojik nedeni henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Diyabetin genetik ve çevresel etkiler sonucu geliştiği kabul görmektedir.

**Tip 1 DM'un Fizyopatolojisi:** Tip 1 diyabet hastalarının insülin salgılama kapasiteleri azdır veya hiç yoktur. Ve metabolik dekompanzasyon ve ölümü engellemek için dışarıdan insüline ihtiyaçları vardır. Diyabet genelde, daha önce sağlıklı, obez olmayan çocuklarda ve gençlerde günler içerisinde ortaya çıkar. Daha yaşlı gruplarda ise bu başlangıç daha yavaş olur. İlk incelemede hastanın genellikle polidipsi, poliüri, polifaji ve kilo kaybı gibi belirgin semptomları vardır. Hatta bunlarda ketoasidoz saptanabilir. Tip 1 diyabetin yıllar süren semptomsuz prelinik dönemi olduğuna inanılmaktadır. Bu dönemde pankreasta beta hücreleri İnsan Lokosit Antijeni (Human Leukocyte Antigen) (HLA), genetik faktörler ve çevre tarafından etkilenen bir otoimmün saldırıyla yavaşça yok edilmektedirler. Bazı hastalarda ise herhangi bir akut hastalık, prelinikten klinik döneme geçisi hızlandırabilir. İlk olarak metabolizmayı normale çevirmek için insülin tedavisi gerekmektedir. Tedavi başlangıcını takiben, haftalar veya aylar sürebilen balayı dönemi başlayabilir. Bu dönemde beta hücre fonksiyonunun kısmen düzelmesi ve akut hastalığın sebep olduğu İD'nin tersine dönmesi, gerekli insülin dozlarında azalmaya yol açar. Bundan sonra insülin salgılama kapasitesi kademeli olarak yıllar içerisinde kaybolur. Tip 1 DM bir otoimmün hastalıktır ve bu HLA birlikteliğiyle ve adacık hücrelerine karşı oluşmuş antikorlarla ispat edilebilir. Bu hastalık diyabet popülasyonunun % 10 kadarını oluşturur (79). Tip 1 diyabet iki ana kategoriye ayrılabilir: immünolojik ve idiyopatik DM.

**1. İmmünolojik Tip 1 DM;** İmmünolojik Tip 1 DM'a pankreatik  $\beta$  hücrelerinin otoimmün hücresel yıkılması sebep olur. Hastaların % 90' ından fazlasında tanı esnasında insülin otoantikörleri, adacık hücresi otoantikörleri ve glutamik asit dekarboksilaza karşı oluşmuş otoantikörler saptanır ve bunlar beta hücreleri tamamen yok olduğunda kaybolurlar. Tip 1 diyabetin gelişmesinde çevresel faktörlerin de önemli rolü olduğu anlaşılmış fakat kesin rolü henüz tanımlanamamıştır. En sık başlangıç dönemi çocukluk ve gençlik çağları özellikle 30 yaşın altı olarak tespit edilmiştir.

**2. İdiyopatik Tip 1 DM;** insülin eksikliği ile birlikte olan ve otoimmün  $\beta$  hücresi yıkımının kanıtları olmadan tespit edilen tiptir. İnsülin duyarlılığı ölçüldüğünde normal saptanır. Bu diyabet formu daha sıklıkla Afrikalı Amerikalılarda gözlenmekle beraber genel görülme sıklığı bu popülasyonda bile azdır (80).

**Tip 2 DM'un Fizyopatolojisi:** Tip 2 diyabetin klinik belirtileri genellikle 40 yaşın üzerinde ve artan vücut ağırlığı ile ilişkili olarak başlamakla birlikte, genetik faktörlerin fizyopatolojide baskın rol oynadığı görülmektedir. Genetik predispozisyon bu nedenle major bir belirteçtir ve diyabetik fenotipin oluşmasında çevresel faktörlerin ancak küçük bir etkisi olabilir. Bununla birlikte, yaşam tarzı ve diğer sosyal değişkenlerin oldukça büyük bir klinik önemi vardır. Bu faktörlerin hastalığın başlangıcı ve olası koruyucu stratejilerin uygulanma şansı üzerine çok güçlü etkileri vardır. Glukoz homeostazisi göz önüne alındığında, klinik olarak aşikar tip 2 diyabet tipik olarak aşağıdaki sıra ile gelişen ve hastalık sürecinin farklı evrelerini temsil eden üç fizyopatolojik fenomen ile karakterizedir:

1. İnsülin duyarlılığında azalma veya ,İD,
2. Göreceli insülin yetersizliği ile birlikte pankreas  $\beta$ -hücrelerinin fonksiyon bozukluğu,
3. Karaciğerde glukoz üretiminde artış (81).

Yukarıda belirtilenlerin dışında son yıllarda Tip 2 diyabetin oluşmasında dördüncü bir görüş olarak primer defektin hiperinsülinemi olduğu ve İD'nin hiperinsülinemiye bağlı olarak oluştuğu hipotezi ortaya atılmıştır. Normal sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda kronik fizyolojik öglisemik hiperinsülineminin İD'ne yol açtığı gösterilmiştir.

Hiperinsülineminin, non-oksidatif glukoz kullanımını veya glikojen sentezini bozarak Tip 2 diyabette olduğu gibi, İD'ne yol açabileceği ileri sürülmektedir. Tüm bunlara rağmen Tip 2 diyabetin oluşmasında en önemli iki faktör insülin eksikliği ve İD'dir (82).

#### **2.2.4 Komplikasyonlar :**

Komplikasyonlar akut (metabolik) ve kronik (dejeneratif) olmak üzere 2 grup altında incelenebilir :

##### **1.Akut (Metabolik) Komplikasyonlar**

Bunlar hipoglisemi, hiperozmolar non-ketotik koma, diyabetik ketoasidoz, laktik asidoz başlıkları altında incelenmektedir.

**Hipoglisemi :** Diyabetin akut komplikasyonlarından en sık görüleni hipoglisemidir. Diyabetiklerde hipoglisemi genellikle tedavinin bir yan etkisi olarak ortaya çıkmaktadır. Hipoglisemi, insülin kullanan diyabetiklerde daha sık görülürken sülfonilüre kullananlarda daha az olarak ortaya çıkmaktadır. Hipoglisemi masum bir komplikasyon olmayıp kalıcı nörolojik sekillere sebep olabilir. Trombosit agregasyonunu arttırarak diyabetin vasküler komplikasyonlarını daha da ağırlaştırabilir. Tekrarlayan hipoglisemiler gerçek glisemi kontrolü sağlanmasını önlemektedir. Dolayısıyla agresif tedaviye rağmen komplikasyonlar gelişebilmektedir (83,84).

**Hiperozmolar non-ketotik koma :** Ketoasidoz olmaksızın ileri derecede hiperglisemi, dehidratasyon, hiperozmolarite ve mental değişiklikler ile karakterize, mortalite oranı yüksek ve genelde ileri yaş grubunda görülen bir komplikasyondur. Bu vakalarda az da olsa bir endojen insülin rezervinin varlığı lipolizi engeller ve ketoz gelişmez. Tedavisi, komaya yol açan sebeplerin düzeltilmesi ve sıvı açığının yerine konulmasıdır (85).

**Diyabetik ketoasidoz :** Ketoasidoz koması, hayatı tehdit eden acil bir durum olup mortalite hızı yaklaşık % 5'tir (34). İnsülin ile insülin karşıtı hormonlar arasında dengenin insülin aleyhine bozulması neticesinde oluşan ketoasidoz, hipovolemi ve dehidratasyon semptom ve bulguları ile kendini gösteren, normalden tam komaya kadar varabilen şuur bulanıklıklarına sebep olabilen akut ve ağır bir metabolik komplikasyondur. Öncelikle Tip I diyabetik hastalarda ortaya çıkarsa da bazı özel durumlarda (travma, enfeksiyon, ameliyat vs.) Tip II diyabetiklerde de görülmektedir.

**Laktik asidoz :** Serum laktat ve hidrojen iyonlarının artmasına bağlı gelişen metabolik asidoz tablosudur. Diyabetik ketoasidozda vakaların yaklaşık % 10-15'inde kan laktat düzeyi 5 mmol/L'yi aşabilmektedir. Genellikle ağır doku hipoksisi olan vakalarda ortaya çıkar. Bazen biguanid türevi ilaçlar, sodyum nitroprussid, salisilat, etanol kullanımında laktik asidoza yol açabilir. Nedeni ne olursa olsun vakaların % 50'sinden fazlası mortalite ile sonlanmaktadır (86).

## **2. Kronik (Dejeneratif) Komplikasyonlar**

Akut metabolik komplikasyonlar yaşamı tehdit edecek düzeyde olabilir, ancak bugün için temel sorun uzun sürede oluşan, küçük ve büyük damarların hastalığıdır, buna "kronik vasküler sendrom" da denir.

Son yıllarda hızla artarak bir halk sağlığı sorunu haline gelen diyabetin klinik önemi zaman içinde ortaya çıkan kronik komplikasyonlarla ilgilidir. Günümüzde erişkin körlüğünün, son dönem böbrek yetmezliğinin, non-travmatik alt ekstremitte amputasyonunun en sık nedeni diyabettir. Ayrıca diyabette KVH riski de 2-4 kat artmıştır. Tip 2 diyabetiklerde başlıca ölüm nedeni kardiyovasküler komplikasyonlardır.

Diyabetin kronik komplikasyonlarının gelişmesinde asıl nedenin hiperglisemi olduğu bilinmesine karşın, kan yağlarının yoğunluğu ve niteliği, endotel değişiklikleri, hiperkoagülabilite, hiperhomosisteinemi, inflamasyon, oksidatif stres, ateroskleroz gelişimi, obezite ve fiziksel aktivite eksikliği, hiperinsülinemi ve insülin direnci, protein glikasyonu

gibi faktörler de rol oynamaktadır. Kronik komplikasyonların gelişmesinde, özellikle mikroanjiyopatide genetik faktörlerin de rol oynadığı bildirilmektedir (8,9).

Diyabetik makrovasküler komplikasyonlar, aterosklerozla oluşan kardiyovasküler değişikliklerden farklı olmayıp hiperglisemi varlığında daha erken olarak ortaya çıkarlar. Mikrovasküler komplikasyonlar ise, diyabete özgü olan değişiklikler olup, organsal hasarlar sinir sistemi, böbrek ve retinada belirgindir; sırasıyla diyabetik nöropati, nefropati ve retinopati olarak adlandırılır. Diyabetik mikroanjiyopatik değişikliklere, diyabetik metabolik bozukluklar nedeniyle hızlanmış ateroskleroz demek pek yanlış değildir. Buna karşılık; diyabetik mikroanjiyopatik değişiklikler genellikle diyabete özgüdür ve tespit edildiğinde diyabet varlığını akla getirir (87).

### **2.2.5 Tanı**

ADA tarafından belirlenen diyabet tanı kriterleri tüm dünyada en sık kullanılan kriterlerdir. Diyabet tanısı için FPG ölçümü ve OGTT en sık kullanılan testlerdir. Buna göre DM'un en basit tanısı açlık glisemisinin venöz plazmada en az iki ardışık ölçümünde 126 mg/dL veya daha yüksek olması ile konur. Açlık kan şekeri tek başına tanı kriterini sağlıyorsa OGTT'e gerek yoktur. Eğer hastada semptomlar yok veya hafif var ise ve glisemi tanı sınırlarını zorluyor ise OGTT gerekebilmektedir. Ayrıca IGT tanısı için de OGTT gereklidir. Tip 1 diyabet tanısı için OGTT yapılmasına gerek yoktur. OGTT, testin gerektirdiği kriterler tam olarak sağlandıktan sonra uygulanırsa değerlidir. Bunlar; üç gün boyunca yeterli karbonhidrat diyeti almalı (en az 150 gram (g)/gün), altta yatan hastalığı olmamalı ve etkileşime girecek ilaç kullanımının olmamasıdır. Şayet FPG'u  $\geq 126$  mg/dL ise OGTT yapılmamalıdır.



## **Diyabet Taraması Yapılması Gereken Durumlar (88)**

1. DM için tarama  $\geq 45$  yaştaki tüm bireylerde, özellikle Vücut Kitle İndeksi (Body Mass Indeks) (BMI) $\geq 25$  kilogram (kg)/metrekare ( $m^2$ )olanlarda düşünülmelidir. Eğer test normal ise 3 yıllık aralıklarla tekrar edilmelidir.

2. Tarama, fazla kilolu ( BMI  $\geq 25$  kg/ $m^2$  ) olan ve ek risk faktörleri olanlarda daha genç yaşlarda ve daha sık yapılmalıdır.

### **Ek risk faktörleri ise;**

- a. Fiziksel olarak hareketsiz yaşam alışkanlığı olanlar
- b. Birinci dereceden akrabasında diyabet olanlar
- c. Yüksek riskli etnik kökene mensup olanlar (Afroamerikan, Latin ırka sahip olanlar, yerli Amerikalılar, Asyalılar, Pasifik adalarında yaşayanlar)
- d.  $> 4$  kg iri bebek doğuranlar veya GDM'liler
- e. Hipertansifler ( $> 140/90$  )
- f. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein-Kolesterol (HDL-K)  $1 \leq 35$  mg/dL, ve /veya trigliserid(TG)  $> 250$  mg/dL olanlar
- g. Polikistik over sendromu (PKOS) olanlar
- h. İD ile ilişkili klinik durumlar (PKOS, Akantozis Nigrikans vb.)
- ı. Daha önceki testlerde IGT veya IFG olanlar
- i. Vasküler hastalık hikayesi olanlar.

### **DM tanısı için kriterler (ADA 2007)**

1. Günün herhangi bir saatinde, kişinin açlık durumuna bakılmaksızın ölçülen plazma glukoz konsantrasyonunun  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mmol/L) olması ve beraberinde poliüri, polidipsi ve belirlenemeyen kilo kaybı gibi diyabetin klasik semptomlarının bulunması,

2. En az 8 saatlik tam açlık sonrası, FPG düzeyinin  $\geq 126$  mg/dL(7.0 mmol/L) olması,

3. OGTT de yükleme sonrası 2. saat glukoz  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mmol/L) olması. Kesin hiperglisemi yokluğunda, bu kriterler farklı bir günde tekrar test edilerek doğrulanmalıdır. Üçüncü bir ölçüm (OGTT için) rutin klinik kullanım için tavsiye edilmemektedir. Yukarıda

belirtilen kriterlerden herhangi biri DM tanısı için yeterli bulunmaktadır (72). ADA 2007' e göre DM tanı kriterleri Tablo 2' de özetlenmiştir (52).

**Tablo 2:** ADA 2007 DM tanı kriterleri

| <b>Kategori</b> | <b>OGTT 0. saat (Açlık Plazma Glukozu)</b> | <b>OGTT 2. saat Plazma Glukozu</b> |
|-----------------|--|------------------------------------|
| <b>Normal</b>   | < 100 mg/dL<br>( < 5.6 mmol/L)             | < 140 mg/dL<br>( < 7.8 mmol/L)     |
| <b>DM</b>       | ≥ 126 mg/dL<br>( ≥ 7.0 mmol/L )            | ≥ 200 mg/dL<br>( ≥ 11.1 mmol/L)    |

Tanı kriterleri içerisinde yer almayan glikozile HbA<sub>1c</sub>, diyabet tanısında kan şekere karşı bir takım avantajlar sunar. Kişinin aç kalmasına veya OGTT için iki saat beklemesine gerek yoktur. Retinopati ile ilişkisi FPG veya iki saatlik tokluk şekeri kadar güçlüdür. Hem açlık hem de tokluk glukozunu yansıttığı için her ikisine karşı bir avantajı olabilir. 2009'da ADA'nın 69. Bilimsel kongresinde; her olası diyabet teşhisi için % HbA<sub>1c</sub> ölçümünün kullanılması tavsiye edilmiştir (10).

## 2.3 İnsülin ve İnsülin Direnci

### 2.3.1 Tanımlar

İnsülin pankreasta beta hücrelerinden sentezlenen 51 aminoasitlik bir peptid hormondur. İnsülin ribozomlarda preproinsülin olarak sentezlenmektedir. Golgi cisimciğinde salgı granüllerinde proinsülin halini alır. Proinsülin eşit miktarda C-peptid ve insülin olarak

ayrılır. Ekzositoz yoluyla insülin, C-peptid ve az miktarda proinsülin olarak salınır (11). C-peptid insülin sekresyonunun periferik göstergesidir. C-peptid düzeyleri stabil olmayan klinik durumlarda bile sekresyon hızını doğru olarak gösterir. İnsülin gibi karaciğer tarafından tutulmaz (89). İnsülinin glukoz metabolizması üzerine etkileri, en belirgin olarak üç dokuda gözlenir. Bunlar karaciğer, kas ve yağ dokusudur.

İnsülin direnci (İD), normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması ya da glukoz kullanımını uyarma etkisinin azalmasıdır. İnsülin normalde karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe edip hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlamaktadır. İD'nde; insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine direnç oluşarak hepatik glukoz supresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda insülin aracılığı ile oluşan glukoz kullanımı azalır. İD'ni karşılamak ve normal biyolojik yanıt sağlamak için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını arttırmaya yönelik olarak çalışır. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normale göre 1,5-2,0 kat yüksek bir seviye oluşur (90). Bu hiperinsülinemik süreçte beta hücresinde başlangıçta herhangi bir bozukluk yoktur. Ancak beta hücre fonksiyon kaybı başladığında insülin salgısı da giderek azalmakta ve ortaya diyabet çıkmaktadır. Birçok kalıtsal ve edinilmiş faktörler insülin duyarlılığını etkileyebilmektedir. Bunlardan bazıları; örneğin cinsiyet kaçınılmazdır. Bölgesel adipozite, iskelet kas kitlesi ve fizik kondisyon durumu ile bağlantılı bazı faktörler potansiyel olarak modifiye edilebilecek özelliklerdir.

#### **İD'ne göre diyabet gelişimi 4 dönemde incelenmektedir:**

1. Preklinik diyabet dönemi (Normoglisemik hiperinsülemi dönemi)
2. Glukoz intoleransı dönemi (Postprandiyal hiperglisemik hiperinsülinemik dönem)
3. Erken klinik diyabet dönemi (Hiperglisemik hiperinsülinemik dönem)
4. Klinik diyabet dönemi (Hiperglisemik hipoinsülinemik dönem)

**Preklinik Diyabet Dönemi :** Tip 2 diyabetin henüz klinik belirti vermediği bu dönemde beta hücre fonksiyonları kısmen normaldir. Mevcut olan periferik İD, normale göre

daha fazla insülin salınarak aşılmaya çalışılır. Bu şekilde açlık ve tokluk kan şekerleri normal sınırlar içerisinde tutulur. Açlık ve tokluk insülin seviyeleri yüksek bulunur.

**Glukoz İntoleransı Dönemi :** Diyabet açısından genetik yatkınlığı olan ve obezite gibi yüksek risk grubundaki bireylerde periferik İD’ni aşabilmek için pankreas beta hücreleri aşırı uyarılır ve zamanla beta hücre yorgunluğu ve insülin salgısında azalma gelişir. Glukoz intoleransı başlar. Bu dönemde açlık glisemisi normal olduğu halde tokluk glisemisi olur. Hiperinsülinemi devam etmekle birlikte periferdeki direnci aşabilecek düzeyde insülin salgılanmamaktadır. Postprandiyal insülin düzeyleri normal sağlıklı bireylere göre yüksek olsa bile birinci döneme göre epey azalmıştır.

**Erken Klinik Diyabet Dönemi :** Birinci ve ikinci dönemdeki kompensasyon mekanizması bozulmaya başlar ve karaciğerde glukoz üretimi artarak açlık plazma hiperglisemisine sebep olur. Tokluk hiperglisemisinin yanında açlık glisemisinin henüz 140 mg/dl’in altında olduğu bu dönemde insülin salgısı daha fazla artmamaktadır.

**Klinik Diyabet Dönemi:** Açlık plazma glisemisi 140 mg/dl’yi geçerken insülin salgılanması azalmaya başlar. İD’nin zirvede olduğu bu dönemde hiperglisemi insülin salınımı ile kompanse edilmediği gibi glukoz toksitesi nedeniyle beta hücreleri insülin salgısını daha da az salgılamaya başlarlar. İD.’nin etkisinin artmasında lipotoksisitenin yani FFA’nın katkısı da mevcuttur (12).

### 2.3.2 Sınıflandırma

#### İnsülin Direncinin hücresel sınıflandırması

#### Prereseptör düzeyinde İnsülin Direnci

**1. Anormal beta hücre salgı ürünleri:** Gen yapısındaki mutasyonlar sonucu anormal defektif insülin molekülleri oluşur. Ayrıca proinsülindeki yapısal anomaliye bağlı olarak da proinsülin-insülin dönüşümü tam olmaz. Bu şekildeki anormal beta hücre salgı

ürünleri fazla salgılansa bile sağlam insülin oranla az olacağından doku düzeyinde istenen sonuç alınmaz.

**2. Dolaşan insülin antagonistleri:** Kortizon, glukagon, büyüme hormonu katekolamin, FFA, anti insülin antikolar ve insülin reseptör antikolar gibi insülin antagonistleri de İD'ne katkıda bulunur.

**3. İskelet kas morfolojisi ve kan akımında ve kapiller endotel hücrelerde bozukluklar:** Prereseptör düzeyindeki İD'nden asıl sorumlu olan mekanizmadır.

### **Reseptör düzeyinde İnsülin Direnci**

İnsülin reseptörleri 300-400 kD büyüklüğünde bir glikoprotein olup birbirlerine disülfid bağı ile bağı iki alt ünitelerden oluşmaktadır. Alfa ünitesi 130 bin kD ağırlığında olup hücre dışında bulunur ve insülini bağlar. Beta subünitesi ise 90 bin kD ağırlığındadır. Sitoplazma yerleşimli olup insüline duyarlı protein kinaz aktivitesine sahiptir. İnsülin reseptörüne bağılandığında önce alfa sonra beta alt üniteyi uyarır. Beta alt ünitedeki tirozin kinaz aktive olarak kendi kendisini fosforilize eder ve metabolik uyarı ileti sistemleri faaliyete başlar. Reseptör düzeyi İD'nden reseptör sayısında azalma ve reseptör mutasyonları sorumludur (12).

### **Postreseptör düzeyinde İnsülin Direnci**

**1. İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinde azalma:** Tirozin kinazın insülinin reseptörlerine bağılanması neticesinde ortaya çıkan sinyallerin iletiminde rolü bulunmaktadır. Tip 2 diyabette insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin, reseptör sayı ve bağılanması azalmasından bağımsız olarak azaldığı gösterilmiştir. Kilo verme ve diğere tedavi yöntemleriyle İD'nde sağılanan düzelmelerin tirozin kinaz aktivitesinin normalleşmesi, tirozin kinaz aktivitesinin edinsel bir patolojiden kaynaklandığını bu durumda İD'nin bir nedeni değıl de bir sonucu olabileceğini göstermektedir. Sonuç olarak tip 2 diyabette insülinin reseptör tirozin kinaz aktivitesini uyarması bozulmuş ve sonuçta buna bağılı olarak da reseptördeki bu kinazın otofosforilasyonu azalmıştır.

**2. Reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler :** İnsülinin reseptöre bağlandıktan sonra oluşan sinyallerin iletiminde rol alan hücre içi aracı substratların en önemlisi insülin reseptör substrat-1 (IRS-1)'dir. Diğerleri fosfotidil inozitol 3-kinaz (PI-3kinaz) ve Ras associated with diabetes (Rad)'tır. İnsülinin reseptöre bağlanması ile insülin reseptöründeki tirozin kinaz aktive olarak IRS-1'deki spesifik tirozin kalıntılarını fosforiller ve insülin sinyalleri oluşur. Bu sinyaller hedef hücre membranlarına glukozun transportu için gerekli olan uyarıyı sağlar. Tip 2 DM'ta bu uyarı bozulmuştur.

**3. Glukoz transportunda azalma :** İD'nde hedef hücelere yönelik glukoz taşınması spesifik taşıyıcı proteinlerinin azalmasına bağlı olarak bozulmuştur. Tüm hücrelerde glukoz uptake'i plazma membranlarında glukozun çift yönlü difüzyonunu gerçekleştiren glukoz taşıyıcı proteinlerince (GLUT) yürütülür. Çeşitli dokulara yayılmış en az 5 farklı transporter tanımlanmıştır. Hem yağ dokusu hem de kas dokusunda major taşıyıcı olan GLUT 4 ekspresyonunun azalması İD'ne sebep olmaktadır (91).

**4. Glukoz fosforilasyonunda azalma :** Glukoz hücre içine alındıktan sonra fosforilasyona uğrar. Hekzokinaz enzimleri ile glukoz 6 fosfata dönüşür. Hekzokinaz enzimlerinden I-II ve III glukoz afinitesi yüksek olup glukoz 6 fosfataz tarafından inhibe edilir. Glukokinaz olarak da bilinen hekzokinaz IV' ün ise glukoz afinitesi düşüktür ve glukoz 6 fosfataz tarafından inhibe edilmez. Tip 2 DM'ta hücre içi glukoz fosforilasyonu bozulmuştur. Hekzokinaz II'nin aracılık ettiği bu bozulmuş glukoz fosforilasyonu insülin etkisi için hız kısıtlayıcı bir adımdır.

**5. Glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma :** Glukoz hücre içinde oksidasyon ve glikojen oluşumu yolu ile iki şekilde kullanılır. Hem obezitede hem de Tip 2 DM'ta insülinin glikojen sentezlenmesini stimüle etmesi bozulmuştur. Glikojen sentetaz kasta glikojen oluşumunu insüline bağımlı olarak düzenleyen bir enzimdir. Tip 2 DM'ta glikojen sentetaz aktivitesi azalmış ve insülinin glikojen sentetazı aktive etme gücü ciddi olarak bozulmuştur.

**6. Glikoliz / glukoz oksidasyonunda defektler :** İnsülin aracılığı ile glukoz kullanımının diğer bir major yolu olup diyabetiklerin çoğunda bozulmakla beraber bu defektin İD'ne katkısı azdır.

### **İnsülin Direncinin Anatomo-Patolojik Sınıflandırılması**

İnsülin aracılığı ile olan glukoz kullanımında defekt başlıca 3 dokuda oluşur: İskelet kası, karaciğer ve yağ dokusu. Tip 2 DM'ta insülin ile uyarılmış glukoz kullanımında defektin en fazla iskelet kasında olduğu gösterilmiştir. Kastaki İD postreseptör düzeyinde olup insülinin glikojen sentetaz aktive etmesi ve öğün sonrası glukoz oksidasyonu bozulmuştur. Karaciğer ise açlık durumunda İD'nin primer bölgesidir. Hepatik glukoz üretimindeki artış açlık kan şekerinin artmasına yol açar. Ağır hiperglisemili vakalarda hepatik glukoz çıkışında orta derecedeki artışlar kandaki glukozun yükselmesine katkıda bulunacaktır, çünkü üretilen glukoz özellikle normal olarak periferik dokular tarafından kullanılamamaktadır. Yağ dokusunda bulunan hormon sensitif lipaz, TG'leri FFA ve gliserole parçalar ve bu işlem insülin tarafından inhibe edilir. Bu nedenle yağ dokusundaki lipoliz insüline hassastır. İD ile hormon sensitif lipaz aktivitesi artışı FFA salınmasını artırır. FFA diyabetiklerde hipergliseminin daha da artmasına sebep olur.

### **2.3.3 İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri**

İD'ni göstermek için çok farklı ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. Bunların arasında en fazla dikkati çeken ölçüm yöntemleri hiperinsülinemik öglisemik insülin klemp, açlık insülin düzeyi ölçümü ve Homeostasis model assessment (HOMA) ve Bergman'nın minimal modelidir.

### **Hiperinsülinemik Öglisemik İnsülin Klemp Tekniği**

Bu yöntemde farklı hızlarda glukoz infüzyonu yapılarak plazma glukoz düzeyi bazal seviyede sabit tutulur. Aynı zamanda eksojen olarak insülin infüzyonu yapılarak açlığın

üstündeki bir düzeyde sabit plazma insülin düzeyi sağlanmaya çalışılır. Bu işlem esnasında her beş dakikada bir plazma glukoz ölçümü yapıp glukoz infüzyon hızı ayarlanır. Öglisemiye sağlamak için ne kadar fazla glukoz infüze edilirse hasta insüline o kadar duyarlıdır. Buna zıt olarak İD olan hastalara bazal plazma glukoz düzeylerini sağlamak için daha az glukoz infüzyonu gerekir. Ancak bu metod zaman alıcı, pahalı ve her zaman uygulanabilir olmayan özelliktedir (92)

### **Bergman'nın Minimal Modeli**

Bergman ve arkadaşları büyük popülasyonlarda İD'ni ölçebilmek için pratik bir yöntem olan minimal modeli geliştirmişlerdir. Bu yöntem intravenöz glukoz tolerans testi esnasında sık kan örnekleri alarak sonuçların bilgisayar programına işlenmesi ile elde edilen insülin duyarlılık indeksi esasına dayanmaktadır. Bu test sınırlı sayıda araştırmacılar tarafından kullanılmakla beraber henüz klinik amaçlı kullanıma uygun değildir. Bunun nedeni örnek alma işleminin karmaşık olması, işlemin uzun sürmesi, karmaşık veri analizi ve testin maliyetinin yüksek olmasıdır (93).

### **Açlık İnsülin Düzeyi**

İD'ni değerlendirmede en pratik yöntem açlık plazma insülin düzeyinin ölçümüdür. Genel olarak normal glukoz düzeyleri varlığında yüksek plazma insülin düzeyleri İD'ni yansıtmaktadır. Yüksek insülin düzeyleri diyabet gelişimi için bir göstergedir. Bireyde diyabet gelişirken ve plazma glukoz düzeyleri artarken plazma insülin düzeyi azalır. Sonuçta plazma insülin düzeyi İD'ni daha fazla yansıtamaz, çünkü  $\beta$  hücre defektinden ve hiperglisemiden etkilenmeye başlar. Bunun yanında testin kullanımını sınırlandıran başka faktörler vardır. Bunlar; tetkik yöntemi ile ilgili sorunlar ve normal-anormal ayırımının kesin olarak tanımlanmış sınırının bulunmamasıdır (94).

### **HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)**

HOMA-IR yaklaşık 10 yıl önce uygulamaya konmuş bir yöntemdir. Bu yöntemde açlık kan glukoz seviyeleri ve açlık insülin düzeyleri ölçümü yapılır. Daha sonra  $HOMA-IR =$



bazal insülin (mikroünite ( $\mu$ U)/ Mililitre (mL) x açlık glukoz (mg/dL) / 405 formülü ile insülin duyarlılıkları hesaplanır (94). Glukoz klemp tekniği ile karşılaştırıldığında ucuz, basit ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Sonuçları glukoz klemp tekniği ile yüksek oranda korelasyon göstermektedir (95).

### 2.3.4 İnsülin Direnci ve Lipid Metabolizması

Tip 2 DM patogenezinde İD ve yağ dokusu artışı birlikte yer alır. İD'nde; bir yandan plazma LPL aktivitesi azalıp plazma TG'leri artarken, bir yandan da karaciğerde LPL aktivitesinin artması sebebiyle HDL-K'ün yıkımı hızlanır. İD'nin özelliklerinden biri de artmış plazma FFA konsantrasyonudur. FFA karaciğerde TG depolanmasını uyarır. Ancak FFA 'in İD oluşumundaki rolü bundan daha karmaşık mekanizmaları da içerir. Yağ dokusunun bir enerji deposu olmasının dışında, dolaşıma birçok peptid, kompleman faktörü ve sitokin salgılayan bir endokrin organ görevi gördüğünün keşfi, İD obezite ilişkisini anlamakta devrim niteliğindedir. Normal insülin etkisi, insülinin hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanıp, reseptörün intrinsek tirozin kinaz aktivitesini başlatmasıyla gerçekleşir. Yakın zamanda yapılmış çalışmalar, FFA'nın İD patogenezindeki görevleri hakkında fikir vermektedir. Bu çalışmalarda görülmüştür ki; FFA 'ları hem kas dokusunda glukoz alımını azaltmak hem de karaciğerden glukoz çıkışını arttırmak yönünde insüline zıt etkiler sergilemektedir. Her iki dokuda da FFA 'ların hücrede açıl koenzim A (CoA) türevlerinin miktarını arttırdıkları ve artan açıl CoA'nın da normal tirozin fosforilasyon kaskadına karşı çalışan serin kinaz moleküllerinin etkisini arttırdığı anlaşılmıştır (96).

Obez insanlardaki "ektopik adipoz doku" (hedef organlarda biriken TG) sözü edilen acil CoA moleküllerinin önemli bir kaynağıdır (97).Vücut yağ dağılımı, İD için önemli bir risk faktörüdür. Konuyla ilgili ilk sistematik değerlendirme 1956 yılında Vague ve arkadaşları tarafından yapıldı. Obezitenin "android" ve "jinoid" tip olarak sınıflandırıldığı bu çalışmada, android obezitenin diyabet ve KAH ile jinoid tip obeziteye oranla daha fazla ilintili olduğu saptandı (98). İzleyen çalışmalar da yine bu bulguları destekledi. Yaşları 5 ila 16 arasında değişen obez kız çocuklarının alındığı başka bir çalışmada, bel çevresi ile plazma insülini ve

İD arasında anlamlı korelasyon saptandı (99). Visseral obezitenin İD ile olan bağlantısı omental ve paraintestinal bölgede biriken yağ dokusunun metabolik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Temelde, visseral yağ dokusu insülin etkilerine daha dirençli ve lipolitik enzimlere daha duyarlı olduğundan; bunun sonucu olarak portal sisteme daha fazla FFA geçmesi ve karaciğerde artan TG sentezi, insülinin ilk geçiş metabolizmasını bozabilir (100).

### **2.3.5 İnsülin Direnci ve Kardiyovasküler Sistem**

İD gerek neden olduğu klinik tablolar aracılığı ile ve gerekse tek başına kalp damar sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. Haffner ve ark. yaptıkları bir çalışmada henüz pre-diabetik dönemde iken KAH riskinin olduğunu göstermişlerdir (13). Bir çok prospektif çalışmada hiperinsülineminin non-diyabetik bireylerde KAH için risk faktörü olduğu ortaya konmuştur (14). Bu birliktelik; obezite, dislipidemi, fiziksel inaktivite ve sigara kullanımı gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığından bağımsızdır. Başka bir çalışmada diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak HOMA ile tespit edilen izole İD'nin 888 kişinin %10'unda mevcut olduğu; daha da önemlisi bu bireylerde karotiste ateroskleroz gelişimi ve ilerlemesinin İD olmayanlara oranla artmış oranda bulunduğu tespit edilmiştir (101). İD'nin KAH ve buna bağlı ölümlerde prediktif değeri mevcuttur (14). HOMA ile belirlenen İD değerindeki her bir birimlik artış KVH riskindeki % 5.4'lük artış ile birliktedir (102).

Festa ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında non diyabetiklerde de İD ve kalp hızı arasında doğru orantılı bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır (103). Kalp hızı artışı KVH için prediktif olup Glostrup, Framingham, National Health and Nutrition Examination Survey I (NHANES-I) gibi çok geniş kapsamlı çalışmalarda da ortaya konmuştur (104,105). Watkins ve arkadaşlarının çalışmalarında ise artmış insülin düzeylerinin sağlıklı bireylerde diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak barorefleks sensitivitesini değiştirerek kardiyak otonomik kontrolü olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (15).

## 2.4 Kardiyovasküler Risk Faktörleri

KVH tüm dünyada ölüm nedenlerinin en sık görülenidir. KVH'ların sıklığı, gelişmiş ülkelerde azalma eğilimine girmesine rağmen, gelişmekte olan ülkelerde artma eğilimindedir. KVH nedeniyle ölümlerin % 80'i, sağlığı bozucu durumların ise % 87'si gelişmekte olan ülkelerde gözlenmektedir. KVH'ların gelişmiş ülkelerde azalma eğilimine girmesinde, toplumun davranış değişikliğini hedefleyen koruma programlarının etkisi olmuştur. Araştırmalar, KVH'lerin kaynağında sağlıksız yaşam tarzı ve sosyal çevrenin olduğunu göstermiştir. Kardiyovasküler risk faktörleri olarak sigara, hipertansiyon, lipid metabolizması bozuklukları, DM, şişmanlık, fiziksel aktivite azlığı ve sedanter yaşam, yüksek hematokrit, artmış trombojenik faktörler, erkek cinsiyet, ileri yaş, aile öyküsü, tip A kişilik yapısı, östrojen eksikliği, alkol yoksunluğu, fibrinojen yüksekliği, ürik asit yüksekliği, hedef organ hasarı, retinopati, sol ventrikül hipertrofisi, proteinüri, mikroalbuminüri, lipoprotein(a), belirgin beyin, kalp, böbrek veya damar hastalıkları sayılabilir. Hastalık grubu için 200'e yakın risk faktöründen söz edilse bile kontrol altına alınabilecek faktörler, hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite, diyabet, sağlıksız beslenme alışkanlığı, sigara içme, fiziksel hareketsizlik ve stresli yaşam tarzıdır (106).

Hipertansiyon her yaş, ırk ve cins için önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür ve hem sistolik hem diyastolik hipertansiyonun şiddeti arttıkça kardiyovasküler risk artmaktadır. Hipertansiyon tedavisi ile kardiyovasküler risk azalmaktadır. Lipid (yağ) metabolizması bozuklukları, majör ve düzeltilbilir kardiyovasküler risk faktörlerinden birisidir. Yapılan tüm büyük çalışmalarda serum kolesterol düzeyi ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Günümüzde, kardiyovasküler risk açısından total kolesterolden ziyade LDL-K düzeyi temel alınmalıdır. Kardiyovasküler riski azaltmak için total kolesterol düzeyi 200 mg/dL ve LDL-K düzeyi 130 mg/dL'nin altında tutulmalıdır. HDL-K'ün düşüklüğü de bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Diyetin kolesterol içeriği ile kardiyovasküler risk arasında da direk bir ilişki vardır. Obezite ile KAH arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak obez hastalarda, hipertansiyon, DM, fiziksel aktivite azlığı ve lipid metabolizması gibi

diğer kardiyovasküler risk faktörlerine de daha sık rastlanır. Yetersiz egzersiz kardiyovasküler riski artırır. Öte yandan sedanter yaşam kan şekeri, kan basıncı, ve kolesterol kontrolünü zorlaştırır. Düzenli egzersiz yapanlarda, KAH riski de azalır. DM iyi bilinen bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Ayrıca diyabetik hastalarda lipid metabolizması bozuklukları, hipertansiyon, şişmanlık gibi diğer kardiyovasküler risk faktörleri de sıktır. Sigara, KAH sıklığını arttırdığı gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin etkisini de artırır. Sigaranın bırakılması ile KAH riski azalır ve bu azalma 12 ay sonra en belirgin seviyeye gelir.

### **Pre-diyabet ile Kardiyovasküler Risk İlişkisi**

Normal glukoz toleransına sahip kişilerle karşılaştırıldığında, pre-diyabetli kişiler KVH, gelişmesi bakımından yüksek riske sahiptirler (16). Avustralya'da yapılan bir çalışmada normal glukoz toleransı olanlarla karşılaştırılan pre-diyabetli bireylerde; artmış serum TG düzeyleri, azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyleri, hipertansiyon ve santral yağlanmanın daha yaygın olduğu belirlenmiştir (107). Yapılan çalışmalarda FPG normal olan IGT'li bireylerin, IFG'lilerden daha fazla KVH riskine sahip olduğu bildirilmiştir (16,108). Günümüzde IGT, dislipidemi ve hipertansiyon gibi KVH risk faktörlerinden kabul edilmektedir. IGT'de artan plazma glukoz seviyesi, kardiyovasküler ölüm riskiyle ilişkilendirilmektedir (109). KVH ve ateroskleroz gelişimi için iyi bilinen riskfaktörleri 2001 yılında "National Cholesterol Education Program (NCEP)" tarafından yayınlanmıştır (110).

#### **Bunlar:**

- 1- Yaş: Erkek > 45/ yıl Kadın>55 /yıl
- 2- Hipertansiyon ( kan basıncı > 140/90 milimetre civa (mmHg) ya da antihipertansif tedavi alan)
- 3- Sigara içimi
- 4- Ailede erken yaşta görülen koroner kalp hastalığı
- 5- Serum HDL-K < 40 mg/dL

### **Diğer risk faktörleri:**

- 1- Serum lipoprotein (a) > 33 mg/dL
- 2- Serum homosistein > 10µmol /L
- 3- Küçük yoğun LDL partikülleri
- 4- Serum VLDL / TG > 0,3
- 5- Hiperinsülinemi ve İD
- 6- Abdominal obezite
- 7- Yüksek serum CRP konsantrasyonu
- 8- Yüksek lökosit ve/veya yüksek hematokrit
- 9- Antioksidan vitaminlerin eksikliği
- 10- Arkus senilis
- 11- Klamidya enfeksiyonu
- 12-Yüksek plazma fibrinojen, Faktör VII-VIII, Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1) Düzeyleri

## **2.5 Obezite, Yağ Dokusu ve Adipokinler**

### **2.5.1 Tanımlar**

**Obezite;** vücutta normalden fazla miktarda yağ dokusu birikmesi sonucunda ortaya çıkan, giderek artan bir prevalans gösteren multifaktöriyel bir hastalıktır. Yağ miktarının total vücut ağırlığının erkeklerde % 25, kadınlarda ise % 30'dan daha fazla olması obezite olarak kabul edilmektedir.

Obezitenin en karakteristik özelliği ise yağ dokudaki aşırı artıştır. Yağ dokusunun enerji depolamak dışındaki fonksiyonlarının ortaya çıkmasıyla beraber bu dokunun önemi gün geçtikçe daha da artmaktadır. Obezite ile beraber gözlenen pek çok hastalığın da artan yağ dokusu fonksiyonuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Özellikle artan yağ kütlesi ile Tip 2

DM, hipertansiyon, metabolik sendrom ve astım gibi pek çok metabolik ve immünolojik hastalığın ortaya çıkması da bu durumu ispatlamaktadır (111). Obezite tanısı için çeşitli ölçümler geliştirilmiştir. Günümüzde obezitenin tayininde boy ve vücut ağırlığını kullanarak kişinin obez olup olmadığını tayin etmek oldukça pratik ve doğru sonuç veren objektif bir ölçümdür. Kg cinsinden ağırlığın, metre (m) cinsinden boyun karesine bölünmesiyle elde edilen BMI en sık kullanılan obezite tanı yöntemidir (112).

**BMI:** Ağırlık(kg) / Boy(m<sup>2</sup>) formülü ile hesaplanır. Genelde BMI'nin 30 kg/m<sup>2</sup> üzerinde bulunması obezite kriteri olarak kabul edilmektedir. Yüksek BMI değeri DM'un insidansı ve prevalansı ile ilişkilidir (113).

**Yağ dokusu;** adiposit prekürsörleri, immün hücreler, fibroblastlar ve çeşitli hücre tiplerini içeren, ağ örgüsü gevşek bağ dokusuna gömülü adipositlerden oluşur (17). Adipositler lipogenez ve lipoliz olaylarının gerçekleşmesi için de gerekli olan tüm donanıma sahiptir.

**Yağ dokusunun;** enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, ısı üretimi, fiziksel koruma, fonksiyonlarına ek olarak otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu gösterilmiştir (114). Yağ dokusunun hem eksikliği hem de fazlalığının önemli metabolik ve endokrinolojik sonuçları olmaktadır. Tüm dünyada obezite sıklığının ve eşlik eden metabolik sendrom sıklığının epidemik olarak artması, bir metabolik ve endokrin organ olan yağ dokusuna olan ilgiyi arttırmıştır (115).

**Adipokinler (adipositokinler) ;** Adipoz dokuda yüksek bir şekilde eksprese edilen proteinlerin ya da adipositlerden türetilmiş sitokinlerin bir grubu olup enerji dengesi, lipid metabolizması, glukoz homeostazisi ya da inflamasyonu kapsayan çok çeşitli biyolojik fonksiyonlara sahiptirler. Bu nedenle, adipoz doku, enerji depolamasına ek olarak aktif bir endokrin organdır (116).

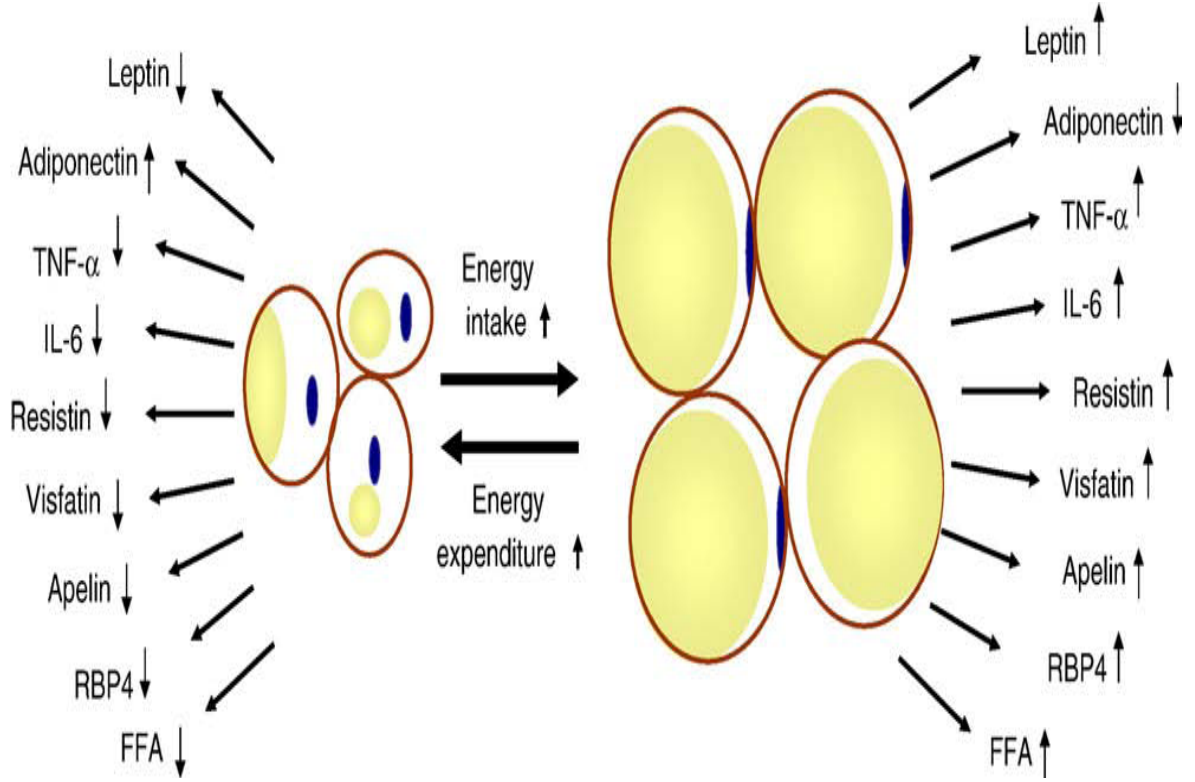
Yağ dokusunun içeriği metabolik kapasiteye bağlı olarak değişir. Mesela deri altı yağ dokusunun içeriği ile visseral yağ dokusununki farklıdır. Depo yağlarının adipokin sentezi de daha fazladır. Fakat bilinmesi gereken önemli nokta dolaşımdaki adipokinlerin

tamamının adipoz doku kökenli olmamasıdır (117,118). Yağ kitlesinin arttığı bazı durumlarda bu proteinlerin (adipokinler) miktarı da artmaktadır. Bu proteinlerden İL-6, TNF- $\alpha$ , ve resistin obezitede görülen İD'nin ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır (119). Bununla birlikte adiponektin ve leptin gibi adipokinler iskelet kasındaki yağ asitlerinin beta oksidasyonunu uyarıp insülinin daha az kullanılmasını sağlamaktadır (120). Bunlara ilaveten son zamanlarda yeni keşfedilmiş adipokinler de vardır. Bunlar; vaspin, chemerin visfatin, Retinol-Binding Protein-4 (Retinol bağlayıcı protein) (RBP4), apelin, omentin'dir (Şekil 1).

Adipokinler üç grupta toplanır:

1. İnflamasyonda rol alanlar (IL-1 B, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa, TGF-beta)
2. Akut faz reaktanları (serum amiloid A, (PAI-1), Adipsin (Complement (Faktör d)= Anjiyotensinojen, Asilation-Stimüle Edici Protein (ASP))
3. İD'yle ilişkili hormonlar (leptin, adiponektin, resistin, visfatin) (121)

Şekil 1'de normal ve obezite durumlarında adipoz dokudaki adipokinlerin sekresyon durumları gösterilmiştir.



**Şekil 1:** Normal ve obezite durumlarında adipoz dokuda adipokinlerin sekresyonuna genel bir bakış (116).

Gelecekte, adipokinleri hedef alan yeni ilaçların geliştirilmesi, obez hastaların İD ve aterosklerozdan korunmaları bakımından umut verici tedavi yaklaşımları beklenmektedir (115).

### 2.5.2 Adipokinler ile İnsülin ve Tip 2 Diyabet İlişkisi

Yağ dokusunun arttığı veya azaldığı durumlar patolojik olup İD, hiperlipidemi, Tip 2 DM ve KVH'lar gibi pek çok metabolik hastalık ile doğrudan ilişkilidir. Yağ dokusunun, salgıladığı adipokinlerin miktarındaki değişiklikler sonucunda bu hastalıkların patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (117,118). Adipokinler ile insülin arasında kesinleşmiş ilişki aşağıdaki gibi sıralanmıştır.



### **İnsülin Hassasiyetine Neden Olan Adipokinler:**

**Adiponektin;** yapılan klinik çalışmalarda adiponektin seviyesinin obezite, Tip 2 DM ve KAH'da düşük olduğu tespit edilmiştir (122).

**Leptin;** Leptin iskelet kasındaki, karaciğerdeki ve pankreasın beta hücrelerindeki hücre içi lipid düzeyini insülin hassasiyeti geliştirerek düşürür.

### **İnsülin Direncine Neden Olan Adipokinler:**

**Resistin;** yağ dokusundan salınıp obez ve insüline dirençli farelerde insülin hassasiyetini düzenlemektedir (123).

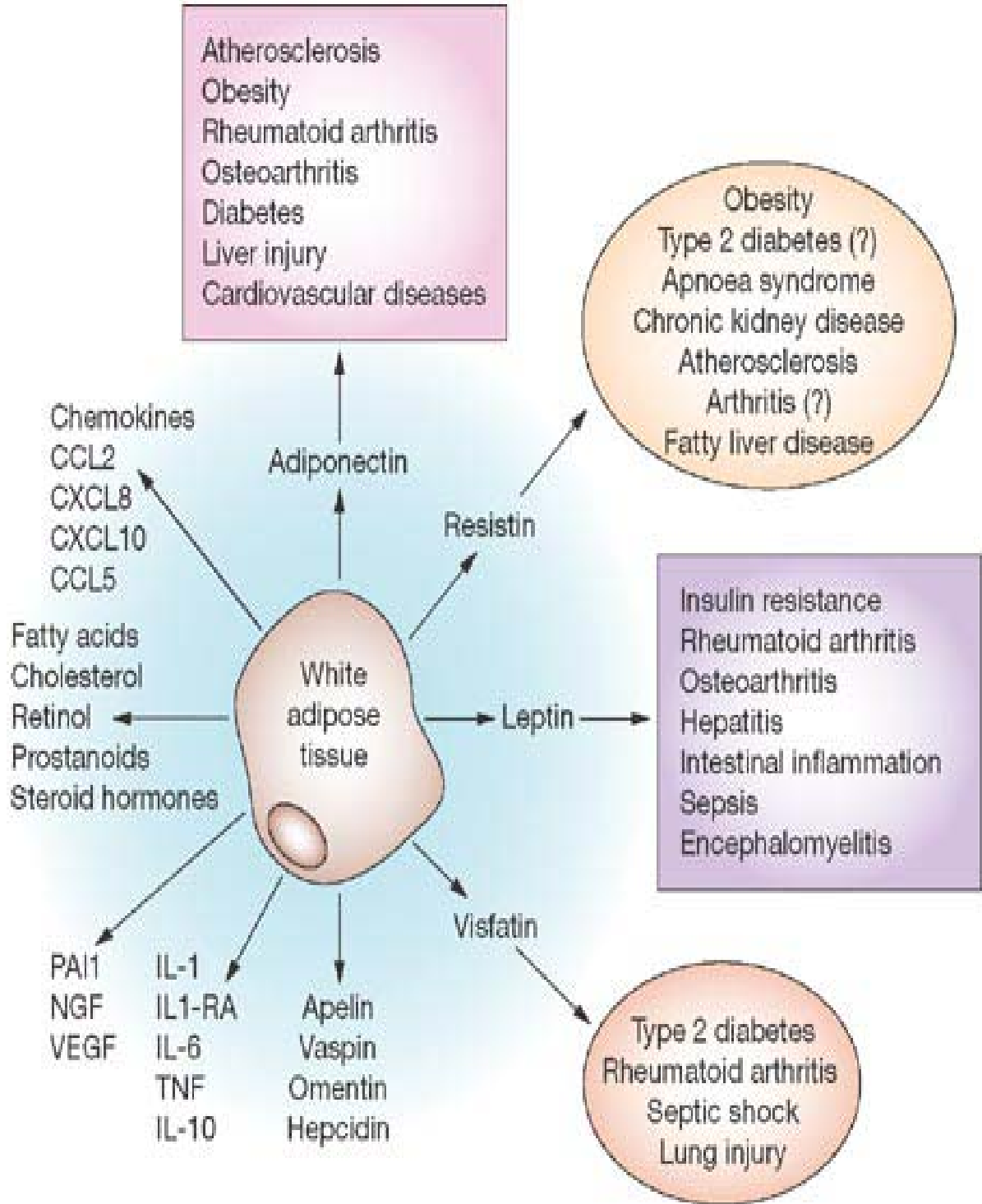
**Tümör Nekroz Faktörü (TNF);** insülinin yağ ve kas dokusu üzerindeki etkilerini inhibe eder (124).

**İL-6;** Visseral yağ dokusundaki IL-6 konsantrasyonu deri altı yağ dokusundaki IL-6 konsantrasyonundan daha yüksektir (125).

### **Adipokinler ve Tip 2 DM:**

Diyabet şimdiye kadar inflamatuvar bir hastalıktan ziyade metabolik bir hastalık olarak değerlendirilmiştir. Yağ dokusundan salınan adipokin ve sitokinlerin İD'ne yol açtığına anlaşılmıştı. Yağ dokusundan salınan adipokin ve sitokinlerin İD'ne yol açtığına anlaşılmıştı. Yağ dokusundan salınan adipokin ve sitokinlerin İD'ne yol açtığına anlaşılmıştı. Yağ dokusundan salınan adipokin ve sitokinlerin İD'ne yol açtığına anlaşılmıştı. Yüksek glukoz seviyeleri pro-inflamasyonu artırır. Sitokinler, insülin reseptörünün fosforilasyon bölgesini etkileyerek insülin hassasiyetini azaltırlar. Diyabette leptin seviyesi genelde artarken, adiponektin seviyesi ise düşmektedir. Ayrıca adiponektinin trimer ve multimer formlarının oranı da insülin hassasiyeti için önemlidir (126).

Şekil 2'de Yağ dokudan salgılanan maddeler ve bu maddelerin ilişkili olduğu durumlar gösterilmektedir.



Şekil 2: Yağ dokudan salgılanan maddeler ve etkileri (127)

### 2.5.3 Apelin-36

Apelin bir adipositokin olup aynı zamanda bir nöropeptid ve kardiyovasküler peptidtir. Apelin 1998'de 7-transmembran G-protein süper ailesinin bir üyesi olarak bulunmuştur. G proteini bağlı bir reseptör olan Apelin reseptörü (APJ) geninin endojen bir ligandıdır (18,19). Apelin 77 aminoasitten pre-pro-peptid olarak sentezlenmektedir. 13, 17 ve 36 gibi farklı aminoasit sayılarından oluşan apelin formları vardır. Fizyolojik olarak aktif formunun Apelin-36 olduğu düşünülmektedir (20).

Adiposit farklılaşmasında ekspresyonu artar. Gastrik hücre proliferasyonu ve kolesistokinin (CCK) salınımını sağlamakta olup kan basıncını düşürür. Apelin ve APJ tüm vücutta eksprese edilmekte, kardiyovasküler sistem (KVS) ve santral sinir sistemi üzerine fonksiyonel etkiler göstermektedir (20,21).

KVS'de anjiogenik rolü vardır. Apelin endotel-bağımlı nitrik oksit sentaz (eNOS) aracılığıyla vazodilatasyon sağlayarak arteriyel kan basıncını düşürür. Vazopressini inhibe ederek diüretik etki gösterir. Ayrıca apelin, uzun etkili ve güçlü pozitif inotropik aktivite gösterir (22). Obez bireylerde hiperinsülinemi ile beraber apelin artışı gözlenmiştir (23,24).

Buna göre, plazma apelin seviyeleri obezitede hiperinsülinemi ve İD ile bağlantılı olarak artmaktadır (22,25). Yağ hücrelerinde apelin ekspresyonu açlık ile kuvvetlice inhibe edilmekte ve yeniden beslenmeden sonra insüline benzer şekilde artmaktadır. Bu bilgiler göstermektedir ki insülin kullanımı adipositlerdeki apelin gen ekspresyonuna direk kontrol sağlamaktadır. Obez hastalarda hem plazma insülin hem de apelin seviyeleri oldukça yüksektir. Apelinin insülin ile regülasyonu kan konsantrasyonlarını etkileyebilir (26).

#### 2.5.4 İL-6

İD ile ilişkili olan viseral obeziteli hastalarda, sialik asit, CRP, IL-2 ve IL-6 gibi akut faz proteinlerinde bir artış olmaktadır (128). IL-6 karaciğerde CRP yapımını uyaran proinflamatuvar bir sitokindir. Obezitede artmış IL-6 konsantrasyonu, artmış serum CRP düzeyleri ile birlikte bulunmaktadır (129).

IL-6 yaklaşık 26 kD'luk bir sitokin olup, mononükleer fagositler, fibroblastlar, damar endotel hücreleri, ve epitel hücreleri ile bazı aktive T hücreleri tarafından sentez edilir. IL-6'nın reseptörü 60 kD'luk bağlayıcı bir protein ile 130 kD'luk sinyal ileten bir alt birimden oluşur. TNF- $\alpha$  ve IL-1'in etkisi ile salgılanır ve bu sitokinlerle sinerjistik etkilere sahiptir. IL-6'nın en iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerine olup, akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine sebep olur (27).

Obezlerde IL-6 düzeylerinin artmasını açıklayabilecek muhtemel mekanizma yağ dokusunun IL-6 üretip (130,29) salgılayabilme (131) özelliğine bağlanabilir. IL-6 yapımı obez bireylerde daha da yüksektir (132). Fakat obez bireylerdeki adipositlerden IL-6 üretiminin mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Açlık serum IL-6 konsantrasyonları Bastard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (133) İD göstergesi olarak ölçülen tüm parametrelerle (açlık plazma insülini, FPG, Açlık insülin direnci indeksi (fasting insülin resistance index) (FIRI) ve Bel kalça oranı (BKO) ) ilişkilidir. IL-6 düzeylerinin TNF- $\alpha$  ve leptine göre obeziteye bağlı insülin direnciyle daha sıkı ilişkili olduğu öngörülmüştür (133).

Yağ dokusundan salgılanan ve İD'nde rol alan IL-6 birçok dokudan salgılanabilir ve yemeklerden sonra yükselmektedir (134). Yağ stromal hücreleri ve adipositleri içeren birçok hücrede de salgılandığı da gösterilmiştir (135,130).

### 2.5.5 Seruloplazmin

Seruloplazmin insan plazmasında bakırın başlıca taşıyıcısı olup (32), sağlıklı erişkinlerde dolaşımdaki total bakırın % 90-95'i seruloplazminde bulunur (33). Başlıca karaciğerde sentezlenen seruloplazmin aynı zamanda doku hasarı ve inflamasyon gibi durumlarda ılımlı yanıt gösteren bir akut faz proteindir (32,33). Yapısının % 7-8'lik karbonhidrat içeriğini sialik asit oluşturur (33). Seruloplazmin, ferrokسيدaz aktivitesiyle ferröz demir ( $Fe^{2+}$ )'in ferrik demir ( $Fe^{3+}$ )'e oksidasyonunu katalizleyerek demirin transport proteini olan transferin ve depo proteini olan ferritine yüklenmesini kolaylaştırır ve aynı zamanda Fenton reaksiyonunu da önleyerek antioksidan aktivite gösterir (33-35). Seruloplazmin, süperoksid ve diğer ROT'ni uzaklaştırabilme yeteneği ile de bir plazma antioksidanı olarak kabul edilmektedir (36).

Son yıllarda seruloplazminin eNOS fonksiyonunu değiştirebileceği gösterilmiştir. Nitrik oksit sentaz (NOS) damar tonusunun korunması ile ilişkili olduğundan, seruloplazminin damarların nitrik oksit (NO)'e bağlı gevşemesinin kontrolü ile ilişkili bir görevi de olabileceği düşünülmektedir (36). Seruloplazmin düzeylerinde, ateroskleroz (37), abdominal aort anevrizması (38), "unstable" anjina (39), vaskülit ve periferik arter hastalığı (40) gibi çoklu kardiyovasküler bozukluğu olan hastalarda artma olduğu bildirilmiştir. Myokard infarktüsü (Mİ)'nde de seruloplazmin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (41,42).

Seruloplazmin düzeylerindeki yükselme bir akut faz yanıtı ile kısmen açıklanabilir. Çünkü seruloplazmin bir akut faz proteindir ve Mİ'nde ortaya çıkan stres, seruloplazminin karaciğerden dolaşıma salınımı ile sonuçlanmış olabilir (43). Bununla birlikte serum seruloplazminin (veya bakırın) KVH için bağımsız bir risk faktörü olabileceği de ileri sürülmüştür (44,45). Yüksek serum seruloplazmin düzeylerinin, Mİ riskinde artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (44). Mİ'ndeki artmış riskin seruloplazminin pro-oksidan aktivitesinden ve Düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'i oksidatif modifikasyona uğratarak aterosklerozun fizyopatolojisine katkıda bulunmasından kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir (46). Seruloplazminin akut Mİ'nde meydana gelen inflamasyon ve iskemik dokudaki hasar sonucu

akut faz reaksiyonu ile karaciğerden atılımı artarken plazma düzeyleri yükselmeye başlar (35,44).

Geçiş metalleri olan demir ve bakır gibi serbest metal iyonları elektron alıp vererek radikal reaksiyonlarını hızlandırır ve diyabetteki oksidatif stres artışında rol oynarlar. Bu metal iyonları lipid peroksidasyonunda da rol oynarlar ve daha az zararlı olan radikalleri daha zararlı hale getirirler. Fenton reaksiyonu olarak bilinen bu reaksiyonda  $Fe^{+2}$  iyonları, Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ )'i indirgeyip Hidroksil ( $OH$ ) radikali oluşturmaktadır. Transferin bu reaksiyonu inhibe eder. Seruloplazmin ise  $Fe^{+2}$ 'yi  $Fe^{+3}$  'e oksitler ve  $Fe^{+3}$ 'ün transferine bağlanmasını kolaylaştırır. Yapılan çalışmalarda diyabetli hastalarda serum seruloplazmin düzeylerinin artmış, transferin düzeylerinin azalmış olduğu bildirilmiştir. Diyabette, serbest radikal reaksiyonlarını ve lipid peroksidasyonunu hızlandırabilen  $Fe^{+2}$  artışına cevap olarak seruloplazmin düzeyleri de artmıştır.  $OH$  oluşumunu azaltan transferrin düzeylerinin diyabetli hastalarda azalmış olması diabetteki oksidatif strese önemli katkı yapar. Ayrıca sağlıklı kişilerdeki seruloplazmin ile transferin arasındaki negatif ilişki diyabetli hastalarda bozulmuştur (47-49).

## **2.6 Tip 2 Diyabette Ateroskleroz ve Koroner Arter Hastalığı**

Hiperglisemi, damar dokusunda potansiyel olarak aterosklerozda hızlanmaya yol açan birçok değişikliğe yol açmaktadır. Hiperglisemi tarafından indüklenen aterosklerozda 3 temel mekanizma rol oynamaktadır.

Bunlar; proteinlerle lipidlerin nonenzimatik glikozilasyonu, oksidatif stres ve Protein Kinaz C (PKC) aktivasyonudur. Bu mekanizmaların her biri birbiriyle bağlantılıdır. Örneğin hiperglisemi tarafından indüklenen oksidatif stres İleri Glikozilasyon Son Ürünleri (AGE) oluşumu ve PKC aktivasyonunu hızlandırmaktadır (48). Tip 2 DM'taki hızlanmış aterosklerozdan sorumlu önemli mekanizmalardan biri de arter duvarındaki proteinlerle lipidlerin nonenzimatik glikozilasyonu olup Maillard-Browning reaksiyonu olarak bilinir.

Glukoz dolaşımdaki ya da damar duvarındaki proteinlerin reaktif amino grupları ile erken dönemde kimyasal olarak geri dönüştürülebilir glikozilasyon ürünleri oluşturur ve bu glikozilasyon ürünleri da yeniden düzenlenerek daha stabil olan amadori tipi erken glikozilasyon ürünleri ortaya çıkar. Bu amadori ürünlerinden en iyi bilineni ise HbA1c'dir. Daha sonra da AGE'ler oluşur. AGE proteini oluştuktan sonra stabildir ve geri dönüşsüzdür. AGE'ler damar duvarı proteinlerinde karmaşık kimyasal düzenlemelere uğrarlar ve devamlı olarak damarlarda birikerek vasküler rijiditeye sebep olurlar.

Nonenzimatik glikozilasyonun derecesi, başlıca glukoz düzeyi ve maruziyet süresi ile belirlenmektedir. Bunun yanında AGE oluşumu için başka bir önemli faktör de dokudaki redoks potansiyelidir. Bu nedenle lokal doku redoks potansiyelinin oksidan strese doğru yöneldiği durumlarda AGE oluşumunda önemli bir artış meydana gelmektedir. Hiperglisemi, çeşitli yollarla oksidatif strese bir artışa yol açar. Mitokondrideki elektron transport zincirinde oluşturulan elektromekanik proton gradienti ile üretilen süperoksit anyonları ve ROT hiperglisemi tarafından indüklenmektedir. Hipergliseminin indüklediği oksidatif stres aterosklozu hızlandırır. Neticede hiperglisemi ile AGE oluşumu, oksidatif stres ve diyabetin kronik komplikasyonları arasında yakın ilişki olduğu söylenebilir (47-49).

Tip 2 DM'ta aterosklerozun başlangıç lezyonu olan endotel disfonksiyonu İD ile eş zamanlı olarak başlamaktadır. İD varlığında, metabolik sinyalizasyondaki bozukluk ile endotel disfonksiyonu ve dolayısıyla ateroskleroz arasında bir paralellik vardır. eNOS aktivitesinin inhibe edilmesi ve inflamatuvar yolların aktive edilmesi, endotel bağımlı vazodilatasyonu bozar. İnsülin sinyalizasyonuna direnç durumunda NO biyoyararlanımının azalmasına paralel olarak adezyon moleküllerinin, Monosit Kemotaktik Protein-1 (MCP-1) ve Nükleer Faktör Kappa B (NFkB) gibi önemli bazı proinflamatuvar moleküllerin üretimi artar. Bunun neticesinde NO'nin antiinflamatuvar etkileri kaybolur. TNF-alfa, CRP ve İL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeyi de artar ve böylece inflamasyonun sürekliliğini sağlarlar. Adipokinler de monosit ve makrofaj aktivasyonu yoluyla aterosklerozun inflamatuvar sürecine katılırlar. Proinflamatuvar mediatörlerin ve sitokinlerin bu şekildeki artışı oksidatif stresin aşırı bir şekilde artışını beraberinde getirir. ROT'ndeki artış, diyabetteki aterosklerozun ve komplikasyonlarının merkezinde yer alır (136).

Ayrıca bu hastalarda endotel disfonksiyonundan bağımsız olarak düz kas fonksiyonlarında anormallikler de saptanmaktadır. Tip 2 DM'ta insülinin mitojenik etkilerine bağlı olarak direkt trofik etkiler sonucunda damar düz kas hücrelerinin proliferasyonu artabileceği gibi, ROT'ndeki artış, PKC aktivasyonu ve NFkB aracılığıyla da düz kas hücrelerinin büyümesi, migrasyonu ve proliferasyonu artmaktadır. Yine İD varlığında Endotelin-1 (ET-1) artışı sonucunda damar düz kas tonusu artar ve NO'in aracılık ettiği vazodilatasyonda bir düşüş görülür (137). Tip 2 DM'ta artan Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi (RAAS) aktivasyonu ve Anjiotensin-II (AII) kan damarlarından ROT üretimini arttırıp, düz kas hücre proliferasyonu arttırarak ve aterom plağının hücre dışı matrisinin kompozisyonunu değiştirerek arter duvarında yeniden yapılanmayı uyarır. Aterosklerotik lezyonlardaki makrofajlarda artmış Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (Anjiotensin Converting Enzim) (ACE) aktivitesi ve AII düzeyi arter duvarındaki plak rüptürü patogenezinin sorumlu tutulmaktadır (138).

Tip 2 DM'ta artmış hiperkoagülabilité, kardiyovasküler aterotrombotik olayların patogenezinde son derece önemli bir role sahiptir. Adipoz dokudan, endotel hücrelerinden, trombositlerden ve karaciğerden PAİ-1 salınımı artar. Artmış PAİ-1 düzeyleri Mİ'nü, inmeyi ve mortaliteyi öngördürebilir. PAİ-1 aterosklerotik damarlardaki doku plazminojen aktivatörünün (tPA) doğal bir inhibitörüdür. Serbest oksijen radikalleri PAİ-1 sentezini arttırır. Bu hastalarda bozulmuş fibrinoliz protrombotik durumu daha da arttırır. Artmış serum fibrinojen, Von Willebrand Faktör (vWF), trombin, faktör VII-VIII-XI-XII düzeyleri protrombotik bir ortam hazırlar. Kallikrein gibi inflamasyon araçları artmıştır ve protein C gibi doğal koagülasyon inhibitörleri ise azalmıştır. Son olarak trombosit aktivasyonu ve trombosit agregabilitesi de artarak aktifleşen koagülasyon kaskadına katkıda bulunarak aterotromboz riskini daha da arttırır (139).

Tip 2 DM'ta ateroskleroz ilerleyerek KAH'na sebep olur. Diyabetik hastalarda KAH'nın bazı özellikleri vardır. Daha erken ortaya çıkar, daha yaygın olup daha çok damarı tutar. Anjiyografik çalışmalar diyabetik hastalarda koroner arterlerin daha diffüz ve daha distalden tutulduğunu göstermektedir. Çok damar hastalığı diyabetli hastalarda Mİ ile tekrarlayan iskemik atak oranlarını önemli derecede yükseltir ve erken dönem mortalitenin de bir göstergesidir. İnfarktüse neden olan plak hasarı genellikle hafif ve orta dereceli darlığı



olan damarlarda gerçekleşmektedir. Bu nedenle tekrarlayan iskemik olaylar daha çok hafif ve orta derceli darlığı olan diyabetli hastalarda, tutulan damar sayısındaki artışa bağlıdır. Tüm bunlara ek olarak diyabetli hastalarda koroner arterlerde endotele bağlı relaksasyon bozukluğu da vardır ve ayrıca mikrosirkülasyondaki otoregülatuar yanıtlar da bozulmuştur (140).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2012 - Kasım 2012 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dahiliye Polikliniğine başvuran hastalara; ADA 2007 kriterleri doğrultusunda OGTT yapıldı. Çalışmamız tek merkezli, randomize, açık ve prospektif olarak planlandı. Çalışmaya Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dahiliye ve Endokrin polikliniğine başvuran hastalardan OGTT istenen 132 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan bireylerin yaş, cinsiyet, kullandığı ilaçlar, soygeçmiş ve diğer hastalıkları sorgulandı ve bu bilgiler daha önceden hazırlanan formlara kaydedildi. Metabolik parametreleri etkileyebilecek hipertiroidizmi, hipotriodizmi, renal veya hepatik yetmezliği, kalp yetersizliği, kronik enfeksiyonu veya pankreas bozuklukları olanlar, çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar OGTT'den en az üç gün evvel günde en az 150 g karbonhidrat içeren beslenme programına alındı. Testin yapılacağı gün en az 8 saatlik gece açlığı olmasına dikkat edildi.

Tüm olguların OGTT yapılmadan önce 8-12 saatlik açlık venöz kanı sabah 8:00-9:00 saatleri arasında, antikoagülsüz kuru tüplere alındı. Bütün kan örnekleri 1600 g'de 10 dk santrifüj edilerek hücre kısımlarından ayrıldı. Açlık kanında glukoz değerleri aynı gün içerisinde çalışıldı. Human Apelin-36, IL-6, Seruloplazmin seviyeleri daha sonra çalışılmak üzere örnekler -80°C'de çalışma gününe kadar derin dondurucuda depolandı. Açlık glukozu  $\geq 126$  mg/dl olanlar ikinci bir örnekle doğrulandıktan sonra WHO kriterlerine göre DM olarak değerlendirildi ve OGTT yapılmadı. Açlık glukozu  $< 126$  mg/dl olanlara 75 gr OGTT yapıldı. 75 gr glikoz 300 ml suda eritilerek 5 dakika içerisinde hastalara içirildi. Hastalar test sırasında

sigara içmeden oturur durumda bekletildi. Serum glukozu açlık sırasında, oral glukoz yüklemesinden 1 ve 2 saat sonra ölçüldü. Hastaların seçimi 2007 ADA tanı kriterlerine göre açlık kan glukozu ve 2.saat glukoz değerlerine bakılarak yapıldı.

OGTT sonuçlarına göre bireyler gruplandırıldığında, (ADA kriterlerine göre) 2. Saat plazma glukozu 140-199 mg/dl arasında olanlar IGT, 0.saat plazma glikozu 100-125 mg/dl olanlar IFG, 2. Saat plazma glikozu  $\geq 200$  mg/dl olanlar DM olarak değerlendirildi. Bunun dışındaki bireyler NGT'lı gruba dahil edildi.

Bu çalışmada 4 grup oluşturuldu. Grup 1: normal OGTT olanlar (normoglisemik grup), Grup 2: bozulmuş açlık glikozu ve/veya bozulmuş glikoz toleransı olup 1. Saat kan şekeri  $< 155$  mg/dl olanlar, Grup 3: bozulmuş açlık glikozu ve/veya bozulmuş glikoz toleransı olup 1. Saat kan şekeri  $> 155$  mg/dl olanlar, Grup 4: aşikar diyabeti olan grup olmak üzere 4 grup oluşturuldu. Her grupta 32 olgu toplandı.

### **3.1 Glukoz Ölçümü**

Örneklerin (serum) içerdiği Glukoz seviyesi Roche marka Cobas İntegra 800 Biyokimya otoanalizöründe yine Roche marka kitlerle enzimatik kolorimetrik olarak çalışıldı. Analit konsantrasyonu mg/dl olarak verilir.

### **3.2. Serum Human Apelin-36 Ölçümü**

USCN marka ELISA kiti (antikor kaplı 96-well plate human Apelin-36) kullanılarak serumda Apelin-36 seviyeleri ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile saptandı. Bu yöntemde standartlar, kontroller ve serum örnekleri Apelin-36'ya özgü antikor ile kaplı kuyucuklara pipetlendi. Üzerine biyotinlenmiş ikinci antikor eklendi.

İnkübasyondan sonra bağlanmamış antikor yıkanarak uzaklaştırıldı. Bunu takiben kuyucuklara Streptavidin-Horseradish Peroksidaz (SA\_HRP) enzim konjugatı eklenerek biyotinlenmiş antikorlara bağlanması sağlandı. İnkübasyondan sonra bağlı olmayan antikor-enzim konjugatı yıkanarak uzaklaştırıldı. Kuyucuklara kromojen olan 3',3',5',5', Tetramethylbenzidine (TMB) substratı eklendi. Üçüncü inkübasyondan sonra enzimatik aktivite sonucu oluşan rengin şiddeti 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak microplate okuma cihazında ölçüldü. Oluşan rengin şiddeti serum örneğindeki Apelin-36 konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Apelin-36 kit prospektüsüne göre ölçülebilir aralık 37,04 pikogram (pg)/mL ile 3000 pg/mL arasında değişmektedir. Sensitivitesi 14,25 pg/ml'dir.

### **3.3 Serum IL – 6 Ölçümü**

DIA Source marka ELISA kiti kullanılarak ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile saptandı. IL-6 kit prospektüsüne göre ölçülebilir aralık 23,3 pg/mL ile 2560 pg/mL arasında değişmektedir. Sensitivitesi 2 pg/ml'dir.

### **3.4 Serum Seruloplazmin Ölçümü**

Örneklerin seruloplazmin (Ferroksidaz) içeriği EREL yöntemiyle ölçüldü. Yöntemin prensibi  $Fe^{2+}$  iyonunun  $Fe^{3+}$  iyona oksidasyonunun kolorimetrik olarak ölçümü prensibine dayanmaktadır. Sonuçlar Ünite (U)/L olarak ifade edildi (141).

#### 4. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Versiyon 11.5 (SPSS Inc. Chicago, IL,United States of America (USA) ) bilgisayar programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.Gruplardaki verilerin dağılımı Kruskal-Wallis testi ile değerlendirilmiş ve normal dağılım gösterdiği bulunmuştur. Grupların ortalamaları arasındaki farkın önemi Student's t testi ile karşılaştırılmıştır. Gruplar arasındaki istatistiksel ilişki One-Way ANOVA testi ile değerlendirilmiştir. Parametreler arasındaki ilişki korelasyon analizi ile araştırılmıştır. İstatiksel anlamlılık  $p < 0.05$  (two-tailed-çift yönlü) düzeyinde değerlendirildi.  $P < 0,05$  anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## 5. BULGULAR

Tablo 3'te çalışma gruplarının demografik verileri incelendiğinde yaş için gruplar arasında herhangi bir anlamlı istatistiksel farkın olmadığı bulunmuştur.

**Tablo 3 :** Çalışma gruplarının karakteristik ve demografik özellikleri

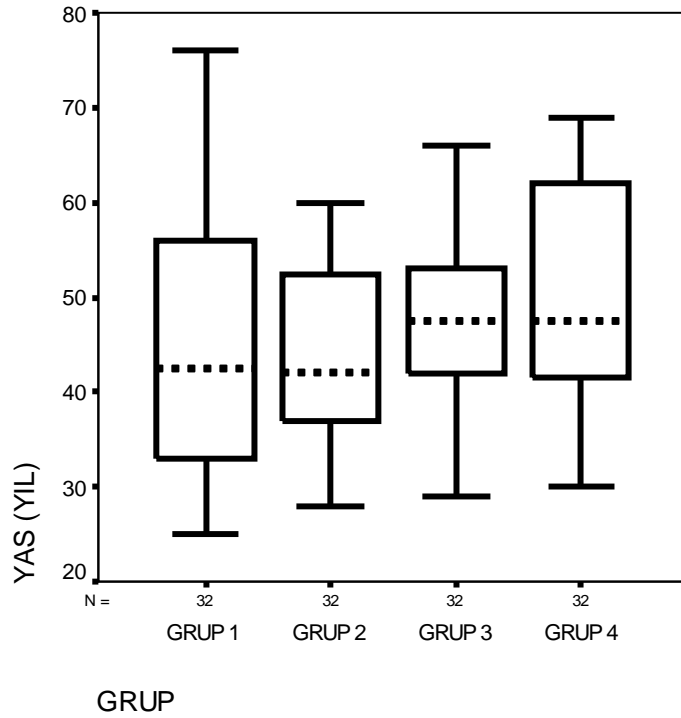
| Parametre         | GRUP 1        | GRUP 2       | GRUP 3       | GRUP 4        | <i>p</i> |
|-------------------|---------------|--------------|--------------|---------------|----------|
| Cinsiyet<br>(E/K) | 5/27          | 6/26         | 7/25         | 10/22         | 0,465    |
| Yaş (Yıl)         | 45,00 ± 14.19 | 43,56 ± 9.31 | 47.81 ± 9.64 | 49,69 ± 11.34 | 0,132    |

**E :** Erkek

**K :** Kız

Şekil 3' te gruplara göre yaş dağılımı gösterilmiştir.

Şekil 3 : Gruplara göre yaş dağılımı



Tablo 4'de gruplar arasında AKŞ, OGTT 1. Saat ve OGTT 2. Saat serum glukoz düzeyleri arasında yapılan istatistiksel analizler sonucu anlamlı farklar bulunmuştur. Gruplar arasında AKŞ düzeyleri karşılaştırıldığında, Grup 1 ve Grup 2 arasında artma yönünde çok anlamlı ( $p<0,01$ ), Grup 1 ve Grup 3 arasında artma yönünde ileri düzeyde anlamlı ( $p<0,001$ ), Grup 1 ve Grup 4 arasında artma yönünde ileri düzeyde anlamlı ( $p<0,001$ ), Grup 2 ile Grup 4 arasında artma yönünde ileri düzeyde anlamlı ( $p<0,001$ ), Grup 3 ile Grup 4 arasında artma yönünde ileri düzeyde anlamlı ( $p<0,001$ ) bir fark bulunmuştur.

Çalışmamızda Grup 4'ü temsil eden DM grubuna OGTT 1 ve OGTT 2 testi uygulanmamıştır. Diğer üç grup (Grup 1, Grup 2, Grup 3) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. OGTT 1 düzeyleri karşılaştırıldığında, Grup 1 ile Grup 3 arasında artma yönünde ileri düzeyde anlamlı ( $p<0,001$ ), Grup 2 ile Grup 3 arasında artma yönünde ileri düzeyde anlamlı ( $p<0,001$ ) farklar bulunmuştur. Grup 1, Grup 2, Grup 3 arasında OGTT 2. Saat düzeyleri incelendiğinde, Grup 1 ile Grup 2 arasında artma yönünde anlamlı ( $p<0,05$ ), Grup 1 ile Grup 3 arasında artma yönünde ileri düzeyde anlamlı ( $p<0,001$ ), Grup 2 ile Grup 3 arasında artma yönünde çok anlamlı ( $p<0,01$ ) istatistiksel farklar bulunmuştur.

**Tablo 4 :** Gruplara göre OGTT değerlerinin dağılımı

|                 | <b>AKŞ<br/>(mg/dL)</b>                | <b>OGTT 1. SAAT<br/>(mg/dL)</b> | <b>OGTT 2. SAAT<br/>(mg/dL)</b>  |
|-----------------|---------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| <b>GRUP 1</b>   | 86,31 ± 7.32 <sup>a** b*** c***</sup> | 130,44 ± 26,75 <sup>b***</sup>  | 92,38 ± 18,25 <sup>a* b***</sup> |
| <b>GRUP 2</b>   | 103,19 ± 8,11 <sup>e***</sup>         | 121,63 ± 20,80 <sup>d***</sup>  | 106,91 ± 26,70 <sup>d**</sup>    |
| <b>GRUP 3</b>   | 108,75 ± 6.42 <sup>f***</sup>         | 204,44 ± 31,55                  | 129,44 ± 28,99                   |
| <b>GRUP 4</b>   | 157,34± 34,56                         | -----                           | -----                            |
| <b><i>p</i></b> | <0,000                                | <0,000                          | <0,000                           |

a: Grup 1 ile Grup 2 arasında fark var

b: Grup 1 ile Grup 3 arasında fark var

c: Grup 1 İle Grup 4 arasında fark var

d: Grup 2 İle Grup 3 arasında fark var

e: Grup 2 İle Grup 4 arasında fark var

f: Grup 3 İle Grup 4 arasında fark var

\* :  $p < 0,05$

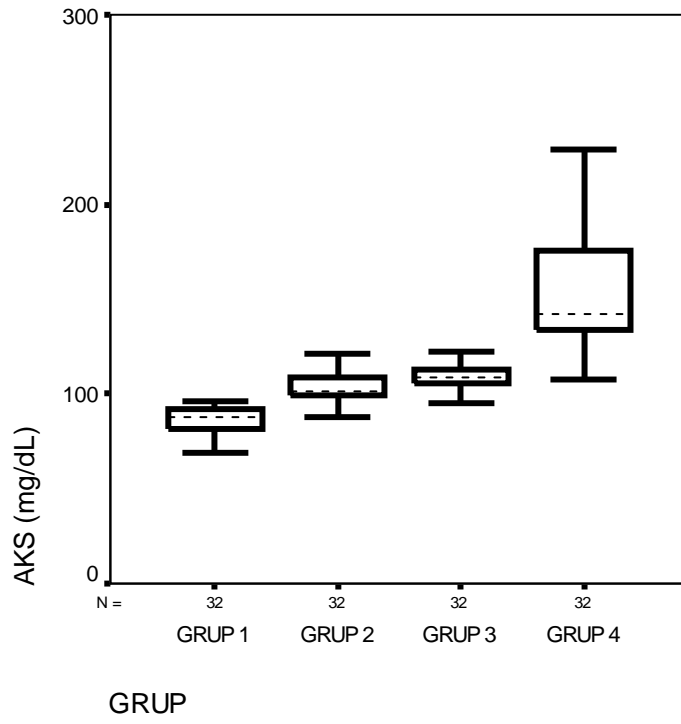
\*\* :  $p < 0,01$

\*\*\* :  $p < 0,001$



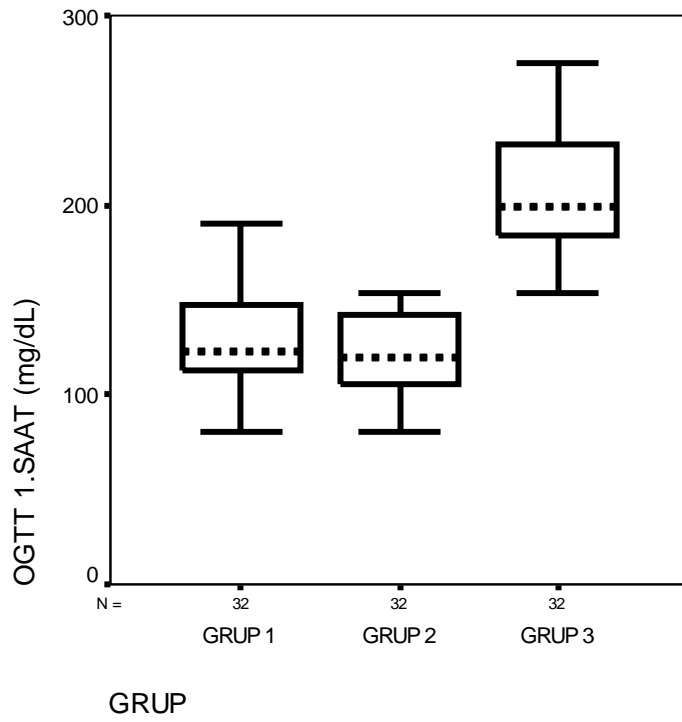
Şekil 4'te gruplara göre serum AKŞ düzeyi dağılımı gösterilmiştir.

Şekil 4 : Gruplara göre serum AKŞ düzeyi dağılımı



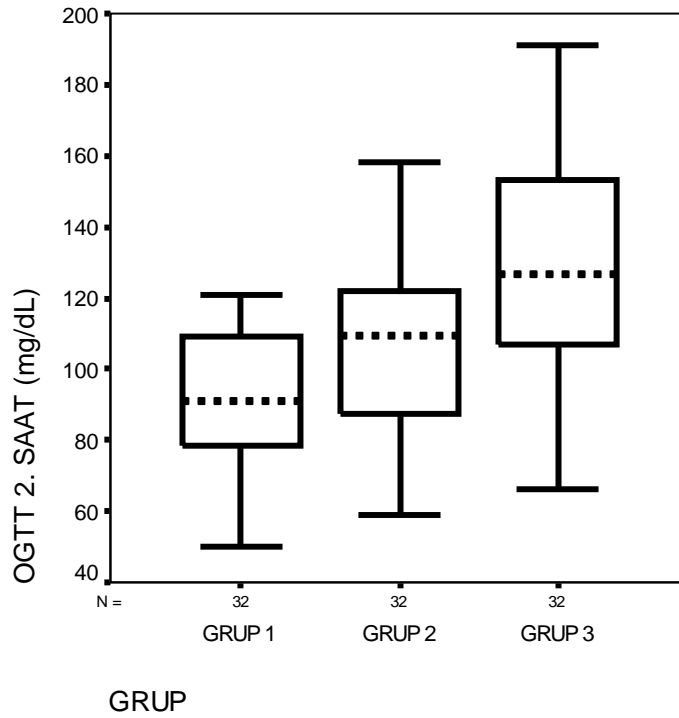
Şekil 5'te gruplara göre serum OGTT 1.saat düzeyi dağılımı gösterilmiştir

Şekil 5 : Gruplara göre serum OGTT 1.saat düzeyi dağılımı



Şekil 6’da gruplara göre serum OGTT 2.saat düzeyi dağılımı gösterilmiştir

Şekil 6 : Gruplara göre serum OGTT 2.saat düzeyi dağılımı



Tablo 5’de gruplar arasında Serum Apelin-36, IL-6, Seruloplazmin düzeyleri arasında yapılan istatistiksel analizler sonucu anlamlı farklar bulunmuştur. Gruplar arasında Serum Apelin-36 düzeyleri karşılaştırıldığında, Grup 1 ve Grup 3 arasında artma yönünde ileri düzeyde anlamlı ( $p<0,001$ ), Grup 1 ve Grup 4 arasında artma yönünde ileri düzeyde anlamlı ( $p<0,001$ ), Grup 2 ile Grup 3 arasında artma yönünde ileri düzeyde anlamlı

( $p<0,001$ ), Grup 2 ile Grup 4 arasında artma yönünde ileri düzeyde anlamlı ( $p<0,001$ ), Grup 3 ile Grup 4 arasında artma yönünde ileri düzeyde anlamlı ( $p<0,001$ ) bir fark bulunmuştur.

Gruplar arasında Serum IL-6 düzeyleri karşılaştırıldığında, Grup 1 ve Grup 3 arasında artma yönünde ileri düzeyde anlamlı ( $p<0,001$ ), Grup 1 ve Grup 4 arasında artma yönünde ileri düzeyde anlamlı ( $p<0,001$ ), Grup 2 ile Grup 3 arasında artma yönünde ileri düzeyde anlamlı ( $p<0,001$ ), Grup 2 ile Grup 4 arasında artma yönünde ileri düzeyde anlamlı ( $p<0,001$ ), Grup 3 ile Grup 4 arasında artma yönünde ileri düzeyde anlamlı ( $p<0,001$ ) bir fark bulunmuştur.

Gruplar arasında Serum Seruloplazmin düzeyleri karşılaştırıldığında, Grup 1 ve Grup 4 arasında artma yönünde anlamlı ( $p<0,05$ ) bir fark bulunmuştur. Fakat Grup 1 ve Grup 2 , Grup 1 ve Grup 3, Grup 2 ve Grup 3, Grup 2 ve Grup 4, arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

**Tablo 5 :** Gruplara göre Serum Apelin-36 , IL-6, Seruloplazmin değerlerinin dağılımı

|                 | <b>APELİN-36<br/>(pg/mL)</b>       | <b>IL-6<br/>(pg/mL)</b>            | <b>SERULOPLAZMİN<br/>( U/L)</b> |
|-----------------|------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| <b>GRUP 1</b>   | 51,97 ± 10,23 <sup>b*** c***</sup> | 54,51 ± 11,87 <sup>b*** c***</sup> | 484,34 ± 106,33 <sup>c*</sup>   |
| <b>GRUP 2</b>   | 67,28 ± 5,72 <sup>d*** e***</sup>  | 58,25 ± 12,02 <sup>d*** e***</sup> | 512,88 ± 82,85                  |
| <b>GRUP 3</b>   | 279 ,06 ± 71.69 <sup>f***</sup>    | 92,12 ± 15,01 <sup>f***</sup>      | 508,47 ± 91,31                  |
| <b>GRUP 4</b>   | 380,47 ± 113,90                    | 115,06 ± 36,80                     | 549,06 ± 77,33                  |
| <b><i>p</i></b> | <0,000                             | <0,000                             | 0,042                           |

a: Grup 1 ile Grup 2 arasında fark var

b: Grup 1 ile Grup 3 arasında fark var

c: Grup 1 İle Grup 4 arasında fark var

d: Grup 2 İle Grup 3 arasında fark var

e: Grup 2 İle Grup 4 arasında fark var

f: Grup 3 İle Grup 4 arasında fark var

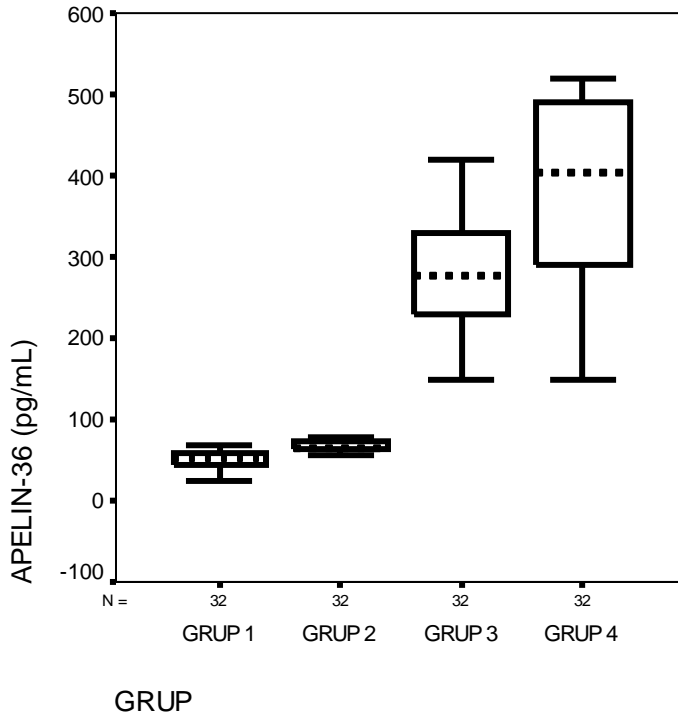
\* :  $p < 0,05$

\*\* :  $p < 0,01$

\*\*\* :  $p < 0,001$

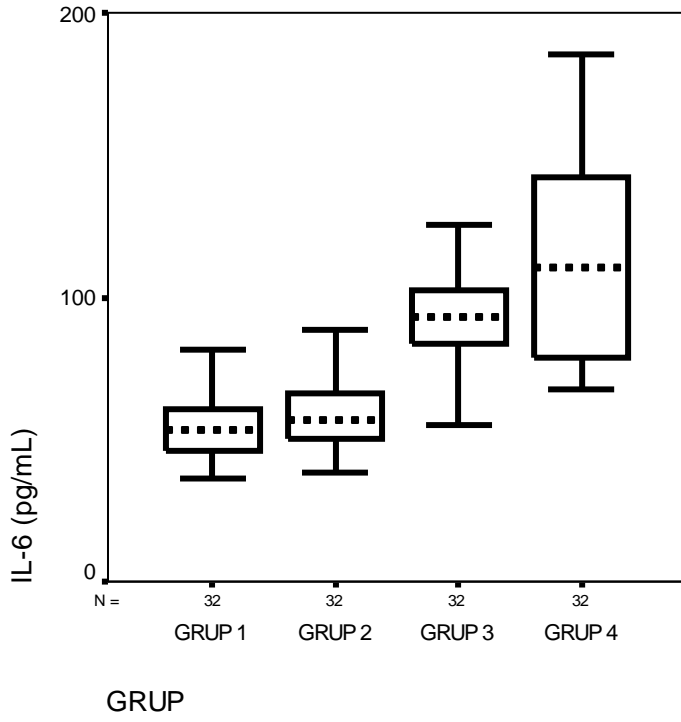
Şekil 7’de gruplara göre serum Apelin-36 düzeyi dağılımı gösterilmiştir.

Şekil 7 : Gruplara göre serum Apelin-36 düzeyi dağılımı



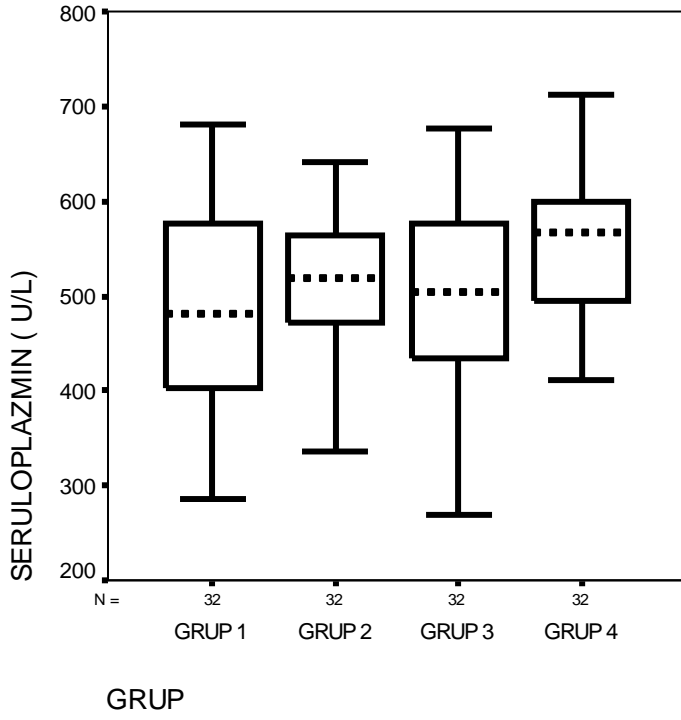
Şekil 8’de gruplara göre serum IL-6 düzeyi dağılımı gösterilmiştir.

Şekil 8 : Gruplara göre serum IL-6 düzeyi dağılımı



Şekil 9’da gruplara göre serum Seruloplazmin düzeyi dağılımı gösterilmiştir.

Şekil 9 : Gruplara göre serum seruloplazmin düzeyi dağılımı





## 6.TARTIŞMA

Diabetes Mellitus (DM) insülin eksikliği veya İD ile oluşan, hiperglisemi ile karakterize kronik bir hastalıktır. Pre-diyabet; normalden daha yüksek fakat diyabet tanısı için yeterli olmayan kan glukoz seviyelerini ifade eden bir durumdur (50). Diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının gelişmesi, hastalığın tanısının konulmasından yıllar önce (1-12 yıl) başlamaktadır. Yağ dokusu, çeşitli adipokinleri sekrete eden, metabolik yanıt veren endokrin bir organdır. Yağ dokusunun arttığı veya azaldığı durumlar hiperlipidemi, İD, tip 2 diyabet ve KVH gibi hastalıklarla doğrudan ilişkilidir. Salgıladığı adipokinlerin miktarındaki değişikliklere bağlı olarak yağ dokusunun bu hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir (118,115).

Yapılan bir çalışmada bu adipokinlerden yeni tanımlanmış olan apelinin serum düzeylerinin obezite, insülin direnci ve hiperinsülinemide arttığı bildirilmiştir (25). Ayrıca apelinin bir nöropeptid ve kardiyovasküler peptid olduğu kabul edilmektedir (18).

Biz de çalışmamızda Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'teki serum Apelin-36, düzeylerini Grup 1 (kontrol grubu) ile karşılaştırdığımızda ileri derecede anlamlı yüksek bulduk. Bunu da yağ dokusundan salınan bir adipokin olan Apelin-36'nın Tip 2 DM gelişiminde endokrin bir rolü olabileceği şeklinde yorumladık. Bizim bulgularımızı destekleyen bir şekilde Boucher ve ark. insülinin, adipositlerdeki apelin gen ekspresyonunu doğrudan kontrol ettiğini aynı zamanda obez hastalarda insülin ve apelin düzeylerinin anlamlı olarak arttığını

göstermişlerdir. Buna ek olarak gıda alımından sonra insülinin apelin artışına yol açtığını saptamışlardır (142).

Ashley ve ark.'nın apelinin hemodinamik etkilerini araştırdıkları kobay çalışmasında; apelinin akut ve kronik (2 haftanın üzerinde) verilmesinden sonra miyokardiyal kontraktilitenin arttığını saptamışlardır. Bu çalışma apelinin KVS üzerindeki kronik etkilerinin araştırıldığı ilk çalışma olarak dikkate değerdir (143). Chong ve ark. kronik kalp yetmezliği olan hastalarda, Ellinor ve ark. ise izole atrial fibrilasyonu olan hastalarda serum apelin seviyelerinin azaldığını bulmuşlardır (144,145).

Yine Ashley ve ark. apelinin kalp yetmezliğinde tedavi amacıyla kullanılabileceği görüşünü ileri sürmüşlerdir (144). Apelinin kardiyoprotektif etkilerini araştırdıkları çalışmalarında Simpkin ve ark. miyokardiyal hasarın sınırlanması ve önlenmesinde infarktüsü takiben apelinin farmakolojik dozlarda verilebileceğini belirtmişlerdir (146). Taşçı ve ark. ise izole hiperkolestrolesemi olan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası serum apelin düzeylerini değerlendirmişler, medikal tedaviye bağlı LDL-K hedeflenen değere düştüğünde serum apelin seviyelerinin arttığını bulmuşlardır (147).

LDL-K düzeyinin hedeflenen değerlerde olması KAH riskini azaltırken apelin düzeylerinin artmasının; apelinin kardiyoprotektif bir rolü de olabileceğini düşündürmektedir. Bu regülasyonla ilgili mekanizmalar henüz tam olarak bilinmemektedir.

IL-6'nın reseptörü 60 kD'luk bağlayıcı bir protein ile 130 kD'luk sinyal ileten alt birimden oluşur. IL-1 ve TNF- $\alpha$ 'nın etkisi ile salgılanır ve bu sitokinlerle sinerjistik etkilere sahiptir. IL-6'nın en iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerine olup, akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine neden olur (27). IL-6'nın hücresele düzeyde İD yaratma mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır ancak artmış plazma FFA ve yağ oksidasyonu (28), yağ dokusu LPL aktivite azalması (29) ile birlikte olan katabolik durumu anımsatan fizyolojik değişikliklerin IL-6 ile ortaya çıkarılabileceği gösterilmiştir. Bu etkilerin tümü insülin etkisinin tersi etkilerdir ve böylelikle insülin etkisini bozarlar. Benzer şekilde IL-6'nın insülinin hepatik glikojen metabolizması

(28) üstündeki etkilerine ters etkilere sahip olduğu gösterilmiştir ve IL-6 glisemiye (30) artırır.

Bugünkü bilgiler IL-6'nın insülin direnci ile ilişkili olan major dolaşım komponenti olarak gösterildiğidir (31). Bizim çalışmamızda IL-6 düzeyinin glisemi ile birlikte arttığı gözlemlenmiştir. Biz bunu yağ dokusunda LPL aktivite azalması ile birlikte olan katabolik fizyolojik değişikliklerin IL-6 ile ortaya çıkarılabileceğini düşünmekteyiz. Bu etkiler insülin etkisinin tersi etkilerdir ve böylelikle insülin etkisini bozarlar. IL-6'nın insülinin hepatik glikojen metabolizması üstündeki etkilerine ters etkilere sahip olduğu için glisemi ile birlikte artması beklenebilir.

Bir Akut faz reaktanı olan Seruloplazmin, sahip olduğu ferrokسيداز aktivitesi sayesinde  $Fe^{2+}$ 'in  $Fe^{3+}$ 'e oksidasyonunda katalizör olarak görev alarak demirin bir transport proteini olan transferine ve depo proteini olan ferritine aktarılmasını kolaylaştırır ve Fenton reaksiyonunu da engelleyerek antioksidan aktivite gösterir (33-35). Seruloplazmin, süperoksid ve diğer ROT'ni uzaklaştırabilme yeteneği ile de bir plazma antioksidanı olarak kabul edilmektedir (36). Son yıllarda seruloplazminin eNOS fonksiyonunu değiştirebileceği gösterilmiştir. NOS, damar tonusunun korunması ile ilişkili olduğundan, seruloplazminin damarların NO'e bağlı gevşemesinin kontrolü ile ilişkili bir rolü de olabileceği düşünülmektedir (36). Seruloplazmin düzeylerinde, ateroskleroz (37), abdominal aort anevrizması (38), "unstable" anjina (39), vaskülit ve periferal arter hastalığı (40) gibi çoklu kardiyovasküler bozukluğu olan hastalarda yükselme olduğu bildirilmiştir. Mİ'nde de seruloplazmin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (41,42).

Seruloplazmin düzeylerindeki yükselme bir akut faz yanıtı ile kısmen açıklanabilir. Çünkü seruloplazmin bir akut faz proteindir ve Mİ'nde ortaya çıkan stres, seruloplazminin karaciğerden dolaşıma atılımı ile sonuçlanmış olabilir (43). Bununla birlikte serum seruloplazminin (veya bakırın) KVH için bağımsız bir risk faktörü olabileceği de ileri sürülmüştür (44,45). Yüksek serum seruloplazmin düzeylerinin, Mİ riskinde artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (44). Mİ'ndeki artmış riskin seruloplazminin pro-oksidan aktivitesinden ve LDL'i oksidatif modifikasyona uğratarak aterosklerozun fizyopatolojisine katkıda bulunmasından kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir (46). Seruloplazminin Akut Mİ'nde

meydana gelen inflamasyon ve iskemik dokudaki hasar sonucu akut faz reaksiyonu ile karaciğerden atılımı artarken plazma düzeyleri yükselmeye başlar (35,44).

Yapılan çalışmalarda diyabetli hastalarda serum seruloplazmin düzeylerinin artmış, transferin düzeylerinin azalmış olduğu bildirilmiştir. Diyabette, serbest radikal reaksiyonlarını ve lipid peroksidasyonunu hızlandırabilen  $Fe^{+2}$  artışına cevap olarak seruloplazmin düzeyleri de artmıştır.  $OH^-$  oluşumunu azaltan transferrin düzeylerinin diyabetli hastalarda azalmış olması diyabetteki oksidatif strese önemli katkı yapar. Ayrıca sağlıklı kişilerdeki seruloplazmin ile transferin arasındaki negatif ilişki diyabetli hastalarda bozulmuştur(137-139).

Bizim çalışmamızda seruloplazmin düzeyinin glisemi ile birlikte artmasını mikroiinflatuar bir süreç olan diyabette seruloplazminin hem bir akut faz reaktanı olarak hem de antioksidan aktivitesinden kaynaklandığı düşünülebilir.

Yapılan çalışmalarımızın neticesinde Apelin-36, IL-6, seruloplazmin düzeyinin glisemi ile birlikte arttığı gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmaların ışığında Apelin-36, IL-6 ve seruloplazminin glukoz metabolizmasını etkileyebileceğini, henüz pre-diyabet döneminde komplikasyonların önlenmesinde diğer parametrelerle birlikte faydalı bir belirteçler olabileceğini aynı zamanda gelecekte tip 2 DM ve KVH'ın tedavisinde önemli bir role sahip olabileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak pre-diyabetik vakaların erken dönemde tespit edilmesiyle diyabet ve komplikasyonları önlenebilir. Bozulmuş glukoz toleransı; ister anormal glukoz toleransı, ister açlık hiperglisemisi, isterse belirgin diyabet biçiminde ortaya çıksın kardiyovasküler olayların gelişebileceğinin de habercisidir. Buna göre, serum OGTT sonuçları ve Apelin-36, IL-6, Seruloplazmin seviyelerini dikkate alarak iyi bir laboratuar takibinin gerek DM gerekse komplikasyonlarına bağlı ileri patolojik tabloların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızda, Apelin-36, IL-6 ve Seruloplazmin'in pre-diyabetik olguların tespit edilmesinde iyi bir belirteç olabileceği yönünde bulgular elde ettik. Fakat daha geniş vaka

sayısı ile daha farklı adipositokinleri de içeren daha kapsamlı detaylı çalışmalarla sonuçlarımızın teyit edilmesi Apelin-36 ve/veya diğer adipositokinlerin, IL-6 ve seruloplazmin'in rutin parametreler olarak tanı ve tedavi takibinde kullanıma konulabilmesi için gerekmektedir.

## 7.KAYNAKLAR

- 1) Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi 2004
- 2) King H, Rewers M. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group: Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes Care* 1993;16:157-77.
- 3) King H, Aubert RF, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-31.
- 4) Groop LC, Widen E, Ferrannini E. Insulin resistance and insulin deficiency in pathogenesis of type 2 diabetes. Errors of metabolism or of methods. *Diabetologia* 1993;36:1326-31
- 5) Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vase Biol.* 1999;19:972-8.
- 6) Ergün A. Yağ dokusu ve yağ hücresi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2005, 25: 412-20 (derleme)
- 7) Twigg SM, Kamp MC, Davis TM, et al. Prediabetes: a position statement from the Australian Diabetes Society and Australian Diabetes Educators Association. *MJA* 2007; 186: 461-5.
- 8) Sandıkçı S. Diyabetin kronik komplikasyonları. *Folia, Hipertansiyon, Diyabet ve Ateroskleroz Dergisi* 2004; 4(1): 5-12.
- 9) Hurst RT, Lee WR. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus. Mechanism and Management. *Annals of Internal Medicine* 2003;139: 824-5.
- 10) American Diabetes Association. International Expert Committee recommends new way to diagnose diabetes—A1C test recommended as tool to diagnose diabetes [press release]. In *Diabetes Today* 2009 Jun 5. <http://bit.ly/ak14M>.
- 11) Pedersen O, Bak JF, Andersen PH. Evidence against altered expression of GLUT1 or GLUT 4 in skeletal muscle of patients with obesity or NIDDM. *Diabetes* 1990;39:865-70.
- 12) Karşıdağ K, Intraseküler glukoz transporterleri ölçüm metodolojisi ve klinik önemi. Edit: Büyükdevrim S, Yılmaz T, Satman İ, Dinççağ N, Karşıdağ K, Altuntaş Y. *Diyabetolojiye Giriş*. Fatih Ofset 1996: 79-86.
- 13) Haffner SM, Stern MP, Hazudo HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: Does the clock for coronary heart disease start tracking before the onset of clinical diabetes. *JAMA.* 1990;263(21):2893-8.
- 14) Hedblad B, Nilsson P, Engstrom G: Insulin resistance in non diabetic subjects is associated with increased incidence of myocardial infarction and death. *Diabet Med* 2002 Jun; 19: 470-5.
- 15) Watkins LL, Surwit RS, Grossman P, Sherwood A. Is there a glycemic threshold for impaired autonomic control? *Diabetes Care* 2000 June; 23(6): 826-30.

- 16) Decode Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161:397-405.
- 17) Unwin N, Harland J, White M, Bhopal R, et al: Body mass index, waist circumference, waist:hip ratio and glucose intolerance in Chinese and European adults in Newcastle, UK. *J Epidemiol Community Health* 1997;51:160-6.
- 18) Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, et al: The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept*; 2001, 99: 87-92.
- 19) O'Dowd BF, Heiber M, Chan A, et al. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene* 1993;136 (1-2): 355-60.
- 20) Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998; 251:471-6.
- 21) Lee DK, Cheng R, Nguyen T, et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem* 2000;74: 34-41.
- 22) Beltowski J: Apelin and visfatin: unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity? *Med Sci Monit*; 2006, 12: 112-9.
- 23) Baranova, A., Randhawa, M., Jarrar, M., and Younossi, Z.M., Adipokines and Melanocortins in the Hepatic Manifestation of Metabolic Syndrome: Nonalcoholic Fatty Liver Disease, *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2007;7(2):195–205.
- 24) Llorens-Cortes C, Beaudet A. Apelin, a neuropeptide that counteracts vasopressin secretion. *Med Sci* 2005;21(8-9):741-6.
- 25) Kralisch S, Klein J, Bluher M, et al. Therapeutic perspectives of adipocytokines. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(6):863-72.
- 26) Medhurst AD, Jennings CA, Robbins MJ, et al. Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. *J Neurochem* 2003;308:480-5.
- 27) Abbas AK, Lichtman AH, Poper JS. Cytokines. Cellular and Molecular Immunology Philadelphia: WB Saunders Company. 1994: 240-261.
- 28) Stouthard JC, Romjin JA, Van Der Poll T, et al. 1995 Endocrinologic and metabolic effects of interleukin-6 in humans. *Am J Physiol.* 268:E813-E819.
- 29) Greenberg AS, Nordan RP, McIntosh J, Calvo JC, Scow RO, and Jablons D. Interleukin-6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice in vivo and in 3T3-L1 adipocytes: a possible role for interleukin-6 in cancer cachexia. *Cancer Res* 52: 4113-4116, 1992.
- 30) Kanemaki T, Kitade H, Kaibori M et al. 1998 Interleukin-1 beta and interleukin-6, but not tumor necrosis factor alpha, inhibit insulin-stimulated glycogen synthesis in rat hepatocytes. *Hepatology.* 27:1296-1303.
- 31) Yudkin JS, Yajnik CS, Mohamed-Ali V, Bulmer K. High levels of circulating proinflammatory cytokines and leptin in urban, but not rural Indians. A potential explanation for increased risk of diabetes and coronary heart disease [letter]. *Diabetes Care* 1999; 22:363-364.
- 32) McPearson RA, Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. (In: Henry JB, editor.) Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1996;237-57
- 33) Fox PL, Mukhopadhyay C, Ehrenwald E. Structure, oxidant activity and cardiovascular mechanisms of human ceruloplasmin. *Life Sci* 1995;56 (21), 1749-58.
- 34) Samokyszyn VM, Miller DM, Reif DW, Aust SD. Inhibition of superoxide and ferritin-dependent lipid peroxidation by ceruloplasmin. *J. Biol. Chem.* 1989 264, 21-6.

- 35) Fox PL, Mazumder B, Ehrenwald E, Mukhopadhyay CK. Ceruloplasmin and cardiovascular disease. *Free Rad. Biol. & Med.* 2000;28 (12), 1735-44.
- 36) Floris G, Medda R, Padiglia A, Musci G. The physiopathological significance of ceruloplasmin. A possible therapeutic approach. *Biochem. Pharmacol.* 2000;60, 1735-41.
- 37) Bustamente J, Martin Mateo MC, Fernandez J, de Quiros, B, Ortiz Manchado O. Zinc, copper and ceruloplasmin in arteriosclerosis. *Biomedicine* 1976; 25, 244-5
- 38) Powell JT, Muller BR, Greenhalgh RM. (1987) Acute phase proteins in patients with abdominal aortic aneurysms. *J. Cardiovasc. Surg.* 28, 528-30.
- 39) Jayakumari N, Ambikakumari V, Blaakrishnan KG, Subramonia Iyer K. (1992) Antioxidant status in relation to free radical production during stable and unstable anginal syndromes. *Atherosclerosis* 94, 183-90.
- 40) Belch JJ, Chopra M, Hutchison S, Lorimer R, Sturrock RD, Forbes CD, Smith WE. Free radical pathology in chronic arterial disease. *Free Radic. Biol. Med.* 1989; 6, 375-8.
- 41) Amareshwar Singh TK. Serum ceruloplasmin in acute myocardial infarction. *Acta Cardiol.* 1992; 4, 321-9.
- 42) Klipstein-Grobusch K, Grobbee DE, Koster JF, Lindemans J, Boeing H, Hofman A, et al. Serum ceruloplasmin as a coronary risk factor in the elderly: the Rotterdam Study. *Br. J. Nutr.* 1999; 81, 139-44.
- 43) Apple FS, Hendersson AR. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry.* (In: Burtis CA, Ashwood ER, editors.) Philadelphia: W. B. Saunders Company. 1999; 630-7.
- 44) Reunanen A, Knekt P, Ritva-Kaarina, A. Serum ceruloplasmin level and the risk of myocardial infarction and stroke. *Am. J. Epidemiol.* 1992;136, 1082-90.
- 45) Manttari M, Manninen V, Huttunen JK, Palosuo T, Ehnholm C, Heinonen PO, et al. Serum ferritin and ceruloplasmin as coronary risk factors. *Eu. J. Heart. J.* 1994; 15, 1599-603.
- 46) Lamb DJ, Leake DS. Acidic pH enables ceruloplasmin to catalyse the modification of low-density lipoprotein. *FEBS. Letters* 1994; 338, 122-6.
- 47) Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988; 318: 1315-21.
- 48) Nishikawa T, Edelstein D, Du XL et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000; 404: 787-90.
- 49) Beisswenger PJ, Moore LL, Brinck-Johnsen T et al. Increased collagen linked pentosidine levels and advanced glycosylation end products in early diabetic nephropathy. *J Clin Invest* 1993;92: 212-7.
- 50) U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health: Insulin Resistance and Pre-diabetes. NIH Publication No. 09-4893 October 2008.
- 51) Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation.* 2005;112:2735-52.
- 52) American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, Volume 30, Supplement 1, January 2007.
- 53) Richard E Pratley and Glenn Matfin. Pre-diabetes: clinical relevance and therapeutic approach. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2007; 7:120-9.
- 54) WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, 2nd ed. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus WHO / NCD / NCS / 99. Geneva: World Health Organisation, 1999:1-59.
- 55) Tip 2 Diyabetin Tanı ve Tedavisi, 1. baskı, A.N. Dursun (ed), İstanbul, AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Sti. ,2005.



- 56) Twigg SM, Kamp MC, Davis TM, et al. Prediabetes: a position statement from the Australian Diabetes Society and Australian Diabetes Educators Association. *MJA* 2007; 186: 461–5.
- 57) American Diabetes Association. American Diabetes Association Consensus Statement on IFG and IGT. *Diabetes* April 2007.
- 58) The Decode Study Group. Glucose tolerance and mortality: Comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *The Lancet* 1999; 354: 617-21.
- 59) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160- 7
- 60) Abstracts of the 18th Congress of the International Diabetes Federation. Paris, France, 24–29 August 2003. *Diabetologia* 2003; 46 (Suppl. 2): 1–471.
- 61) Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care* 2006;29:1263-8.
- 62) Satman İ, Şengül AM, Uygur S, Salman S, Baştar İ, Sargın M, Tütüncü Y, Karşıdağ K, Dinççağ N. The TURDEP group. *Diabetologia* 2000 supp 11-1.
- 63) The Decode study group. Age and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 2003; 26:61–9.
- 64) Unwin N, Shaw J, Zimmet P, et al. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002; 19:708–23.
- 65) Kumbasar AB. Bozulmuş Glikoz Toleransı, Bozulmuş Açlık Glikozu. Ed: Altuntaş Y, Yenigün M. *Her Yönüyle Diabetes Mellitus*. Nobel Tıp Kitabevleri, 2.baskı. 2001: 236-45.
- 66) Shaw JE, Zimmet PZ, de Courten M, et al. Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. What best predicts future diabetes in Mauritius? *Diabetes Care* 1999; 22: 399-402.
- 67) Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2006; 29: 1130-9.
- 68) Pratley RE, Matfin G. Review: Pre-diabetes: clinical relevance and therapeutic approach. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2007; 7; 120-9.
- 69) Garber A.J. *Diabetes Mellitus*. ‘ Internal Medicine. Editor: Stein J. H., Mosby Year Book, St.Louis, p: 1994;1391 - 2 ,
- 70) National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039–57
- 71) World Health Organization. WHO Study Group. *Diabetes Mellitus*. Geneva. Tech Rep Ser 1985;727:1- 113.
- 72) The expert committee of the diagnosis and classification of the Diabetes mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20 (suppl 1):1183-97.
- 73) Satman I, Yılmaz T, Şengül 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.
- 74) Satman İ, DM tanı ve izleminde yeni kriterler, Türkiye klinikleri *Journal of internal MedicalSciences* 2007, 3(3):1-15
- 75) International Diabetes Federation: *Diabetes Atlas Edition*, Brussels, IDF Publ. , 2006
- 76) Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Lifetime risk for DM in the United States. *JAMA* 2003;1884-90.
- 77) Akman M, Akdeniz Z, Sucaklı B, Aksan A. *Tip 2 Diyabet*. Dursun AN ed, 1.baskı, İstanbul, AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Şti. 2004;1:5-6.

- 78) Zimmet P. Challenges in Diabetes epidemiology-from west to the Rest. *Diabetes Care* 1992; 15:232-52.
- 79) Sherwin RS, Goldman L, Claude Bennet J.(eds) *Diabetes Mellitus Cecil Textbook of Medicine* 21st Edition WB Saunders Company 2000 p.1263-85.
- 80) DeFronzo RA, *Current Management of Diabetes Mellitus*. Mosby-Year Book Inc. 1998, p.2.
- 81) Medici Fi, Hawa M, Ianari A, Leslie REG. Concordance rate for type 2 diabetes mellitus in monozygotic twins: actuarial analysis. *Diabetologia* 1999; 42: 145-50.
- 82) Altuntaş Y, Yenigün M. *Diabetes Mellitus'un Tanımı, Tanısı ve Sınıflanması, Her Yönüyle Diabetes Mellitus*, Nobel Tıp Kitabevleri; 2001: 51-62.
- 83) Yılmaz C, Saygılı F, Ozgen A, Bayraktar F. *Diyabet ve Hipoglisemi. Vakalarla Diyabet*, Servier Araştırma Grubu 2001, 2. baskı. 55-6.
- 84) Goldstein JB, Muller-Vieland D. *Tip 2 Diyabet*. A. Martin Dunitz London and New York 2004, 1. baskı.
- 85) Yılmaz C, Yılmaz MT, İmamoğlu S. *Diabetes Mellitus 2000*, Mayıs 2000 İstanbul: 17-27.
- 86) Yenigün M, "Her Yönüyle Diabetes Mellitus", Nobel Tıp Kitabevi 2001; sayfa: 316-40.
- 87) Yenigün, M., *Mikro ve Makroanjyopatiler: Kardiyovasküler Diabet Edit.*, Yenigün M., İ.Ü. Basımevi, 1997, s., 150-222.
- 88) American Diabetes Association: *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care* 2004; 27 (suppl.1); 5-10.
- 89) Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1169-73.
- 90) Yenigün M, Altuntaş Y. *Her Yönüyle Diabetes Mellitus*. Nobel Tıp Kitabevleri 2001; 2. Baskı 69-85, 215-9, 219-37.
- 91) Bonora E, Targher G, Alberiche M, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 57-63.
- 92) Mykanen L, Haffner SM, Hales CN, Ronnema T, Laakso M. The relation of proinsulin, insulin and proinsulin-to-insulin ratio to insulin sensitivity and acute insulin response in normoglycemic subjects. *Diabetes* 1997; 46:1990-5.
- 93) Genuth S, Brownlee MA, Kuller LH, Samols E, Saudek CD, Sherwin R Consensus Development Conference on insulin Resistance. *Diabetes Care* 1998, 21(2)310-1
- 94) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher Df, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-9.
- 95) Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care* 1999; 22: 1462-70.
- 96) Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106:171-6.
- 97) Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 967:363-78.
- 98) Balkan B, Bertrais S, Ducimetiere P, Eschwege E. Is there a glycaemic threshold for mortality risk? *Diabetes Care*, 1999; 22:696-9.
- 99) Maffeis C, Corciulo N, Livieri C, et al. Waist circumference as a predictor of cardiovascular and metabolic risk factors in obese girls. *European Journal of Clinical Nutrition* 2003;57:566-72.

- 100)** Tchernof A, Lamarchi B, Prud'homme A. The dense LDL phenotype: association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care* 1996; 19:629-37.
- 101)** Bonora E, Kiechl S, Willeit J. Prevalance rates, additional clinical features and risk of atherosclerosis in subjects with isolated insulin resistance and in subjects with the plurimetabolic syndrome. *Diabetes* 2000; 49:A385-6.
- 102)** Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, Marinin F. Homeostasis model assessment insulin resistance predicts cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2000; 49: A21.
- 103)** Festa A, Hales CN, Haffner SM. Heart rate in relation to insulin sensitivity and insulin secretion in non diabetic subjects. *Diabetes Care* 2000; 23: 624-62.
- 104)** Kannel WB, Kannel C, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: The Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489-94.
- 105)** Gillum RF, Makuc DM, Feldman JJ. Pulse rate, coronary heart disease and death: The NHANES-1 epidemiologic follow up study. *Am Heart J* 1991; 121:172-7.
- 106)** Nissinen A, Berrios X, Puska P. Community-based noncommunicable disease interventions: lessons from developed countries for developing ones. *Bull World Health Organ* 2001;79:963-70.
- 107)** Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 829-34.
- 108)** Liao D, Shofer JB, Boyko EJ, et al. Abnormal glucose tolerance and increased risk for cardiovascular disease in Japanese-Americans with normal fasting glucose. *Diabetes Care* 2001; 24: 39-44.
- 109)** Countinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95; 738 individuals followed for 12,4 years. *Diabetes Care* 1999; 2:233-40.
- 110)** Executive Summary of the third report of National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on Detecftion, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adult. *JAMA* 2001;2885:2486-97.
- 111)** Tataranni PA, Ortega E. A burning question: Does an adipokine-induced activation of the immune system mediate the effect of overnutrition on type 2 diabetes? *Diabetes* 2005;54(4):917-27.
- 112)** Mehta S, Farmer JA. Obesity and inflammation: a new look at an old problem. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9(2):134-8.
- 113)** World Health Organization Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, 3-5 June 1997. Geneva: World Health Organization, 1998 WHO/NCD/98.1.
- 114)** Rabe K, et al. Adipokines and Insulin Resistance. November - December, 2008, *Mol Med* 14 (11-12) 741 - 51.
- 115)** Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther*, 2003; 3:705-13.
- 116)** Emral R. Adiponektin ve Diğer Sitokinler. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006,26:409-20.
- 117)** C. Zou, J. Shao. Role of adipocytokines in obesity-associated insulin resistance. *Journal of Nutritional Biochemistry* 19 2008; 277-86.
- 118)** Trayhurn P, Bing C, Wood IS. Adipose tissue and adipokines--energy regulation from the human perspective. *J Nutr* 2006;136:1935-9.
- 119)** Cousin B, Munoz O, Andre M, et al. A role for preadipocytes as macrophagelike cells. *FASEB J* 1999;13(2):305-12.

- 120)** Chen XD, Lei T, Xia T, Gan L, Yang ZQ. Increased expression of resistin and tumour necrosis factor- $\alpha$  in pig adipose tissue as well as effect of feeding treatment on resistin and cAMP pathway. *Diabetes Obes Metab*, 2004;6:271-9.
- 121)** Wisse BE, Ogimoto K, Morton GJ, et al. Physiological Regulation of Hypothalamic Interleukin-1 $\beta$  Expression by Leptin and Glucocorticoids: Implications for Energy Homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004;287:1107-13.
- 122)** Fantuzzi, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911-9.
- 123)** Raji A, Gerhard-Herman MD, Warren M et al. Insulin resistance and vascular dysfunction in nondiabetic asian indians. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004;89:3965-72.
- 124)** Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003;88:5452-5.
- 125)** Ryden M, Arvidsson E, Blomqvist L, et al. Targets for TNF- $\alpha$ -induced lipolysis in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;318:168-75.
- 126)** Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(3):813-23.
- 127)** Lago F et al. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:716-24
- 128)** McCarty ME. Interleukin-6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes, and visceral obesity: down-regulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline (In Process Citation). *Med Hypotheses* 1999; 52:465-7.
- 129)** Muller G, Ertlj M, Preibisch G. 1997 Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. *J Biol Chem* 272: 10585-93.
- 130)** Fried SK, Bunkin DA, and Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 847-50,
- 131)** Orban Z, Remaley AT, Sampson M, Trajanoski Z, Chrousos GP. 1999 The differential effect of food intake and adrenergic stimulation on adipose derived hormones and cytokines in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 84:2126-33.
- 132)** Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, and Coppel SW. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- $\alpha$ , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4196-200,
- 133)** Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, Vidal H, and Hainque B. Elevated levels of interleukin-6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3338-42,
- 134)** Kern PA, Subramanian R, Chunling LI, Linda W, and Gouri R. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280: 745-51.
- 135)** Cristhion MB, Nichols JE, Zhao Y, Bulun SE, and Simpson ER. Expression of transcripts of interleukin-6 and related cytokines by human breast tumor, breast cancer cells, and adipose stromal cells. *Mol Cell Endocrinol* 1996; 118: 215-20,
- 136)** Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? *Circulation* 2003; 108: 1546-51.
- 137)** Prasad A, Quyyumi AA. Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome. *Circulation* 2004; 110: 1507-12.
- 138)** Deedwania PC. Metabolic syndrome and vascular disease. Is nature or nurture leading the new epidemic of cardiovascular disease? *Circulation* 2004; 109: 2-4.
- 139)** Sobel BE, Schneider DJ. Platelet function, coagulopathy and impaired fibrinolysis in diabetes. *Cardiol Clin* 2004; 22: 511-26.

- 140)** Glaser R, Wieggers SE. Kardiyak ve periferik vasküler hastalık değerlendirmesi. Tip 2 Diyabet kitabında. Akman AC (çeviri editörü). Birinci baskı AND Yayıncılık İstanbul 2004; 375-87.
- 141)** Erel O. Automated measurement of serum ferroxidase activity. Clin Chem 1998; 44(11):2313–9.
- 142)** Boucher J., Masri B., Daviaud D., Gesta S., Guigné C., Mazzucotelli A., et al., Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity, Endocrinology, 2005, 146, 1764-71.
- 143)** Ashley EA, Powers J, Chen M, Kundu R, Finsterbach T, Caffarelli A, et al. The endogenous peptide apelin potently improves cardiac contractility and reduces cardiac loading in vivo. Cardiovasc Res 2005;65: 73-82.
- 144)** Chong KS, Gardner RS, Morton JJ, et al. Plasma concentrations of the novel peptide apelin are decreased in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2006; 8:355–60.
- 145)** Ellinor PT, Low AF, Macrae CA. Reduced apelin levels in lone atrial fibrillation. Eur Heart J. 2006, 27:222–6.
- 146)** Simpkin JC, Yellon DM, Davidson SM, et al. Apelin-13 and apelin-36 exhibit direct cardioprotective activity against ischemia-reperfusion injury. Basic Res Cardiol 2007, 102: 518-28.
- 147)** Tasci I, Erdem G, Ozgur G, et al. LDL-cholesterol lowering increases plasma apelin in isolated hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2009; 204(1): 222-8.