

232

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TİP I VE TİP II DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA
SERUMDA FERRİTİN ve TRANSFERRİN İDRARDA
BETA 2 MİKROGLOBULİN DÜZEYLERİNİN
İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Emine EREN
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Engin GÖZÜKARA**

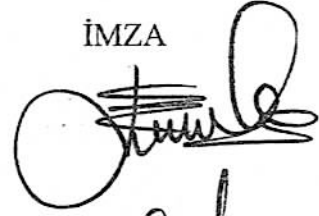
MALATYA – 2003

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne

İş bu çalışma, jürimiz tarafından Biyokimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan Prof.Dr.Engin .GÖZÜKARA

İMZA



Üye Doç.Dr.İsmail TEMEL



Üye Doç.Dr.Elif YEŞİLADA



Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

17.03.2003



Doç.Dr.Tayfun GÜLDÜR
Enstitü Müdürü

TEŐEKKÖRLER

Bu çalıőmamda çok bŸyŸk emeği geçen sevgili danışman hocam Biyokimya Anabilim Dalı Baőkanı Prof.Dr. Engin GÖZÜKARA'ya ve Biyokimya Ana Bilim Dalındaki diğer hocalarıma verdikleri bŸyŸk destek ve katkılarından dolayı teőekkŸrlerimi sunarım. Hasta gruplarının oluőturulmasında ve numunelerin toplanması esnasında gŸstermiő olduğu bŸyŸk yardımları için Genel Dahiliye Anabilim Dalı Őęretim GŸrevlisi Sayın Uzm.Dr. E. Hakan ALAN'a ve Biyokimya Anabilim Dalında Uzm. Biyolog Fahri TURAN'a yardımlarından dolayı teőekkŸr ederim.

Ayrıca tez yazımı esnasında yardımlarını esirgemeyen Doç.Dr. Fulya AKALAĞAOĞLU ve Őęr.GŸr. GŸlsŸn EKİCİŐĖLU'na, tez sŸrem boyunca bana destek olan Uzm. Biyolog AyőegŸl İFTLİKİ'ye, sevgili aileme ve biricik eőime teőekkŸrlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR.....	vi
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. DİYABETES MELLİTUS	4
2.2. DİYABETES MELLİTUSUN KLİNİK SINIFLANDIRILMASI	5
2.2.1. <i>Tip I Diyabetes Mellitus (İnsuline Bağımlı Diyabetes Mellitus= Insulin Dependent Diabetes Mellitus, IDDM)</i>	7
2.2.2. <i>Tip II Diyabetes Mellitus (İnsuline Bağımlı Olmayan Diyabetes Mellitus = Non İnsulin Dependent Diabetes Mellitus = NIDDM)</i>	14
2.2.2.1. Obez Tip II Diabetes Mellitus.....	18
2.2.2.2. Obez Olmayan Tip II Diabetes Mellitus	20
2.2.2.3. MODY (Mature Onset Diabetes of Young).....	20
2.2.3. <i>Malnütrisyon İle İlişkili Diyabetes Mellitus (MRDM)</i>	20
2.2.4. <i>Bazı Sendrom ve Durumlarla İlişkili Olabilen Diğer Diyabet Tipleri</i>	21
2.2.4.1. Pankreatik Hastalığa Bağlı Diyabet	21
2.2.4.2. Diğer Endokrin Hastalıklara Bağlı Diyabet	21
2.2.4.3. İlaç Ve Toksinlere Bağlı Diyabet.....	21
2.2.4.4. İnsülin Ve İnsülin Reseptör Anomalilerine Bağlı Diyabet.....	22
2.2.4.5. Diğer Genetik Sendromlarla İlişkili Olabilen Diyabet.....	22
2.2.4.6. Kromozomal Defektlere Bağlı Diyabet.....	22
2.2.5. <i>Bozulmuş Glikoz Toleransı (IGT)</i>	22
2.2.6. <i>Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)</i>	23
2.3. İSTATİKSEL RİSK GRUPLARI.....	23
2.3.1. <i>Daha Önce Glikoz Tolerans Bozukluğu Gösterenler</i>	23
2.3.2. <i>Glikoz Tolerans Bozukluğu Geliştirme Riskine Sahip Olanlar</i>	23
2.4. DİYABETES MELLİTUSUN ETYOLOJİSİ.....	25
2.4.1. <i>Tip I Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflandırılması</i>	25
2.4.2. <i>Tip II Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflandırılması</i>	28
2.5. DİYABETES MELLİTUSUN KLİNİK BULGULARI.....	31
2.5.1. <i>Tip I Diyabetes Mellitusun Klinik Bulguları</i>	31
2.5.2. <i>Tip II Diyabetes Mellitusun Klinik Bulguları</i>	34
2.6. DİYABETES MELLİTUSUN DÖNEMLERİ.....	34
2.7. DİYABETES MELLİTUSUN BİYOKİMYASAL YÖNÜ	35
2.8. İNSULİN.....	39

2.8.1.Pankreas.....	39
2.8.2. İnsülinin Yapısı ve Salgılanması.....	39
2.8.3.İnsulin Reseptörü.....	44
2.8.4.İnsulinin Etki Mekanizması.....	45
2.8.5.Tip I Diyabette İnsulin Salınımı Ve Seviyeleri.....	49
2.8.6. Tip II Diyabetiklerde Kanda İnsulin Seviyeleri.....	49
2.9.HEMOGLOBİN.....	49
2.9.1.Glikozillenmiş Hemoglobin	50
2.9.2.Demir Metabolizması	55
2.9.3.Demir Absorbsiyonu.....	57
2.9.4. Biyolojik İşlevi.....	58
2.9.5.Demir Homeostazı.....	59
2.9.6.Ferritin	61
2.9.7.Transferrin.....	63
2.9.8.Beta 2 Mikroglobulin.....	66
3.MATERYAL VE METOD.....	68
3.1.ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI.....	68
3.2. NUMUNE ALINMASI	69
3.3. ANALİZLERİN ÇALIŞMA PRENSİBİ.....	69
3.4. NORMAL DEĞERLER	70
3.5. KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....	70
4. BULGULAR.....	71
5. TARTIŞMA.....	83
6. ÖZET	89
7. SUMMARY	90
8. KAYNAKLAR	91
9. ÖZGEÇMİŞ.....	98

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Bazal Veya Absorbsiyon Sonrası Glikoz Metabolizması.....	48
Şekil 2. Beslenme Sonrası Glikoz Metabolizması.....	48
Şekil 3. Hemoglobin A _{1c} 'nin Oluşum Reaksiyonu (71).....	52
Şekil 4. Ortalama Piazma Glukozunun HbA ₁ ile Korrelasyonu (67).....	55
Şekil 5. Demir Metabolizması (70).....	59
Şekil 6. Demir Homeostazı (70).....	61
Şekil 7. Diyabet tiplerine göre parametrelerin ortalamaları.....	80
Şekil 8. Diyabet tiplerine göre Açlık Kan Şekeri ortalamaları.....	80
Şekil 9. Diyabet tiplerine göre HbA _{1c} ortalamaları.....	81
Şekil 10. Diyabet tiplerine göre Ferritin ortalamaları.....	81
Şekil 11. Diyabet tiplerine göre Transferrin ortalamaları.....	82
Şekil 12. Diyabet tiplerine göre B ₂ Mikroglobulin ortalamaları.....	82

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. WHO Kriterlerine Göre Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması	6
Tablo 2. Tip I Diyabetin Etyolojik Sınıflandırılması	25
Tablo 3. Tip II Diyabetin Etyolojik Sınıflandırılması	28
Tablo 4. İnsulinin Fizyolojik Aktiviteleri.....	47
Tablo 4: Kontrol Grubunu Oluşturan Kişilerin Yaşı, AKŞ, HbA _{1c} , Transferrin, Ferritin ve β ₂ MG Düzeyleri.....	72
Tablo 5: Klinik Sınıflandırmasına Göre Tip I DM Hastalık Grubunu Oluşturan Kişilerin Yaşı, Hastalık Süresi AKŞ, HbA _{1c} , Transferrin, Ferritin ve β ₂ MG Düzeyleri.....	73
Tablo 6: Klinik Sınıflandırmasına Göre Tip II DM Hastalık Grubunu Oluşturan Kişilerin Yaşı, Hastalık Süresi AKŞ, HbA _{1c} , Transferrin, Ferritin ve β ₂ MG Düzeyleri.....	74
Tablo 7: DM Tanısı Alan Toplam Hasta ve Tip I, Tip II DM Grupları İle Kontrol Grubununun AKŞ, HbA _{1c} , Transferrin, Ferritin ve β ₂ MG Düzeylerine Ait İstatiksel Bulgular.	75
Tablo 8: Tip I DM'lu Hastalara Ait Bulgularla Kontrol Grubu AKŞ, HbA _{1c} , Transferrin, Ferritin ve β ₂ MG Değerlerinin Karşılaştırılması.	76
Tablo 9: Tip II DM'lu Hastalara Ait Bulgularla Kontrol Grubu AKŞ, HbA _{1c} , Transferrin, Ferritin ve β ₂ MG Değerlerinin Karşılaştırılması.....	76
Tablo 10: Çalışma Gruplarımızdaki Hastaların Tamamına Ait Bulgularla Kontrol Grubu AKŞ, HbA _{1c} , Transferrin, Ferritin ve β ₂ MG Değerlerinin Karşılaştırılması.....	77
Tablo 11: Tip I DM'lu Hastalara Ait Bulgularla Tip II DM Hasta Grubuna Ait AKŞ, HbA _{1c} , Transferrin, Ferritin ve β ₂ MG Değerlerinin Karşılaştırılması.	77
Tablo 12: Klinik Sınıflandırmasına Göre Tip I ve Tip II Diyabetik Hasta Grupları ile Kontrol Grupları Arası İstatiksel Bulguların Sonuçları	78
Tablo 13: Tüm Gruplara Ait AKŞ, HbA _{1c} , Transferrin, Ferritin ve β ₂ MG Parametrelerinin Korrelasyonu.	79

KISALTMALAR

DM: Diyabetes mellitus

IDDM: İnsuline bağımlı diyabetes mellitus

NIDDM: İnsuline bağımlı olmayan diyabetes mellitus

HbA_{1c}: Hemoglobin A_{1c}

TRF: Transferrin

FR: Ferritin

β₂MG: Beta 2 mikroglobulin

HS: Hastalık süresi

E: Erkek

K: Kadın

n: Grubu oluşturan vaka sayısı

AO: Aritmetik ortalama

SD: Standart sapma

SE: Standart hata

NS: Non significant (Anlamlı fark yok)

p: Significant (Anlamlı fark var)

dL: Desilitre

mL: Mililitre

μl: Mikrolitre

ICA : Adacık hücre antikorları (İslet cell cytoplasmic antibodies)

GAD: Glutamik asit dekarboksilaz otoantikörleri

IAA: İnsulinle ilişkili otoantikörler

1.GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM), insülin sekresyonundaki ve/veya insülin aktivitesindeki tam yada nisbi bozukluktan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize, akut metabolik komplikasyonlarının yanısıra, uzun dönemde vasküler, renal, retinal ya da nöropatik bozukluklara yol açan, morbidite ve erken mortalite riski yüksek, toplumda yaygın bir hastalıktır. DM ta kan glukozunun yüksek konsantrasyonu ve diğer biyokimyasal anomaliler, glukoz, yağ ve aminoasit metabolizmasını kontrol eden bir hormon olan insülin aktivitesinin yada üretiminin eksikliğinden kaynaklanır. İnsülin bağımlı ya da bağımsız olmasına göre DM alt gruplara ayrılır (1).

Tip I DM; toplumdaki diyabet vakalarının %10'unu oluşturan, bu tip; genellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür. Pankreasta bulunan ve insülin üreten beta hücrelerinin otoimmün bir süreç sonunda zedelenmesi ile meydana gelir. Mutlak veya nisbi bir insülin yetersizliği olduğundan hastalar ömür boyu insülin hormonunu enjeksiyon yoluyla almak zorundadırlar. Bu nedenle Tip I DM İnsüline Bağımlı Diyabet (Insulin Dependent Diabetes Mellitus=IDDM) olarak da isimlendirilmektedir. Hastalık belirtileri klinik olarak ortaya çıkmadan önce, çeşitli pankreas antijenlerine karşı antikolar tesbit edilebilmektedir. Tip I diyabetiklerde beta hücrelerinin yıkımından üç mekanizma sorumludur; genetik eğilim, otoimmünite ve çevresel etki (2).

Tip II DM ; insülinin periferik etkisinde ve insülinin pankreasın beta hücrelerinden salgılanmasında bozukluklarla seyreden ve erişkin nüfusta %4-8 oranında rastlanan endokrin bir hastalıktır. Hastalığın önceleri tek gen anomalisine bağlı olduğu düşünülmüş, ancak bozukluğun birden fazla gene bağlı olarak ortaya çıktığı kanısına varılmıştır. Sıklıkla erişkinlerde ve şişman (obez) kişilerde görülmektedir. Tip II diyabetli hastalarda insülin salgılanmasındaki yetersizlikten çok, dokulardaki insülin reseptörlerindeki direnç sonucunda glikoz metabolizması bozulmaktadır. Tip II diyabetliler hastalıklarının başlangıcında ve sıklıkla çok uzun bir süre insülin ihtiyacı olmaksızın yaşamlarını sürdürebilmektedirler. Bu nedenle Tip II DM; İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabet (Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus = NIDDM) olarak da isimlendirilmektedir (3).

Diyabet prevalansı ve insidansı toplumlarda her geçen gün artmaktadır. Dünyada 140 milyonun üzerinde diyabetik olduğu ve 2025 yılında bu rakamın 300 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir. Yapılan bir araştırmaya göre, 1997 de diyabetiklerin %63'ünün gelişmekte olan ülkelerde olduğu, 2025 de ise bu rakamın %76'ya çıkacağı tahmin edilmektedir.

Gelişmiş ülkelerde diyabetlilerin çoğu 65 yaş üzerindeyken, gelişmekte olan ülkelerde 45-64 yaş arasındadır. Salman ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptıkları bir çalışmada; Türkiye'de yetişkin diyabeti sıklığı % 6, bozulmuş glikoz toleransı da %7 olarak bulunmuştur (4).

Orta Avrupa toplumunun yaklaşık % 0.3'ünün Tip I DM hastalığını taşıdıkları tahmin edilmektedir. Bu hastalığı yaklaşık olarak iki cinsiyet de eşit oranda taşımaktadır. Buna karşın tüm Avrupa toplumunun %2-6'sının Tip II diyabet hastası olduğu saptanmıştır. Tip II diyabet hastalığına yaş ilerledikçe yakalanma sıklığı artmaktadır. Bununla birlikte bu diyabet hastalığına bayanlar erkeklere karşın daha sık yakalanmaktadır. Tüm diyabet vakalarının %80'ini oluşturan Tip II diyabetin toplumumuzdaki sıklığının %2-5 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Özellikle yaşam tarzı büyük ölçüde değişikliğe uğramış ülkemiz gibi endüstrileşmekte ve gelişmekte olan ülkelerde Tip II diyabetin insidans ve prevalansı artmaktadır. Bu nedenle, tüm dünyadaki Tip II diyabetli vaka sayısının 2010 yılında kadar 200 milyona ulaşması kaçınılmaz gibi görünmektedir (5).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO), 1985 yılında tespit ettiği diyabete ilişkin tanı kriterlerine göre; açlık kan şekerinin (AKŞ - Fasting Blood Glucose) bir yada daha fazla kez yapılan ölçümde 120 mg/dl (6.7 mmol/L) olması halinde ve tokluk kan şekerinin (TKŞ - Postprandial Blood Glucose) 4 dakika içinde oral olarak 75 gram karbonhidrat veriliminden 2 saat sonra alınan venöz kanda glikoz seviyesi 180 mg/dl (10 mmol/L) ise belirgin diyabetes mellitus tanısı konulur (6).

Glikozillenmiş proteinlerin ölçülmesi, DMlu bireylerde uzun dönem glikoz kontrolünün izlenmesi açısından faydalıdır. DMun belirli bir zaman dilimi içindeki takibi için son yıllarda günlük çalışmalar arasına giren glikoz ile birleşmiş hemoglobün düzeylerinin belirlenmesi, bu hastalığın teşhisi, tedavisi ve

izlenmesi konusunda da yararlanılabileceği şeklindeki görüş ve çalışmalar gitgide aktüel konu haline gelmektedir. HbA_{1c} değeri, glikoz ile bağlantılı kırmızı kan maddesi hemoglobinin yüzdelik oranını verir. Bu oran normalde % 4-6 olur ve doğrudan kan şekereye bağımlıdır (7).

Organizmada demir; hemoglobin sentezinde, hücre sel solunum için elektron transportunda, DNA sentezinde ve diğer canlı enzimatik reaksiyonlarda önemli rol oynar. Demir eksikliğinin erken tespiti ve tedavisi morbiditeyi önemli ölçüde azaltır. Ferritin ve transferrin, erken demir eksikliğini tespit etmek için oldukça duyarlı indikatörlerdir. Ayrıca pankreasta aşırı demir birikimi, diyabetin sekonder formasyonuna sebep olur ve demirin yüksek konsantrasyonlarda bulunması diyabetin gelişme riskini arttırır. Serum ferritin ve transferrin konsantrasyonu, yeni teşhis edilen diyabetli hastalarla yakından ilişkilidir. Ferritin/transferrin oranı ile diyabet insidansı arasında güçlü bir ilişki vardır ve demir diyabet için bir risk faktörüdür (8).

Diyabetik hastalarda; hem renal tübüllerde hem de glomerüllerde hastalık gelişir. Böbrekteki bu anomaliler gelecekte kliniksel nefropatiye sebep olabilir. Kliniksel nefropatinin gelişimi ve beta 2 mikroglobulin değerindeki anomaliler arasındaki ilişki uzun dönemli bulgular ile açıklığa kavuşmaktadır. Beta 2 mikroglobulin seviyesindeki artışlar diyabetik nefropatinin orta ve son safhasında bulunmuştur ve ayrıca beta 2 mikroglobulin seviyesinin ölçülmesi renal transplant durumlarını incelemek için de faydalı olmaktadır (9).

Bu çalışmada; sağlıklı kontrol grubu ile tip I ve tip II DM lu hasta grupları arasında serumda transferrin, ferritin ve HbA_{1c} ve idrarda beta 2 mikroglobulin düzeylerinin biyokimyasal açıdan farklılık gösterip göstermediğinin incelenmesi, eğer farklılık varsa bunun diyabet etyopatogenezi ve/veya progresyonu açısından öneminin ortaya konması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

DM, pankreasın beta hücrelerinden insülin üretiminin tam yada kısmi olarak yetersiz kalması sonucu ortaya çıkan ve protein, yağ, karbonhidrat metabolizmasında bozukluklara neden olan kronik bir hiperglisemi durumudur. Başlıca erken semptomlar ve işaretler genellikle metabolik defektler ile ilişkilidir; hastalıkta ki geç bulgular vasküler defektlerden kaynaklanan komplikasyonlar ile bağlantılıdır. Bozuk karbonhidrat kullanımına yol açan defektif yada yetersiz insülin sekretuar cevabı, hiperglisemi gibi DM'un karakteristik bir özelliğidir. Ancak hastalığın belirgin olmadığı dönemde, açık hiperglisemi gelişmeden önce genellikle glikoz intoleransı bulunur. Diyabet, aşırı susama (polidipsi), idrarda artış (poliüri), idrarda şekerin varlığı (glikozüri), hızlı kilo kaybı, piüritis, bazen de koma ile kendini gösterir (3,6,10).

Hiperglisemi, kan glikoz seviyesinin yükselmesidir ve ciddi susuzluk, poliüri, glikozüri ile birlikte dir. Enerji için kan glikozu kullanılmadığından dolayı, organizma açlık durumlarında olduğu gibi mevcut yağları parçalayarak buna reaksiyon verir ve bu da vücut dokularının hızla kaybedilmesine ve keton cisimciklerinin üretimine neden olur. Komayı izleyen 24 saat içinde ketoasidoz tedavi edilmezse ölüm gelişir (11).

Uzun süren DM körlük, serebral inme, miyokard infarktüsü, periferel vasküler hastalık, renal yetmezlik, periferel ve otonom nöropati ve empotansı içeren mikrovasküler komplikasyonlara neden olabilir. Bu komplikasyonların insidans ve prevalansının kötü glisemik kontrollü kişilerde daha fazla olduğu bilinmektedir (12,13).

DM'lu bireylerin, akut komplikasyonlarını önlemek, kronik komplikasyonlarını geciktirmek amacıyla; kan glikoz düzeyini istenen seviyeye getirmek ve sürdürmek için, günlük yaşam aktiviteleri ile ilişkili olan medikal uygulamalar (insülin, oral antidiyabetik=OAD), diyet ve egzersizi içeren tedavi programına uyum göstermeleri gerekmektedir (14).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO), 1985 yılında yeniden gözden geçirdiği, diyabete ilişkin tanı kriterleri birçok otorite ve ülke tarafından kabul gören ve

referans alınan kriterlerdir. Bu kriterler; Açlık Kan Şekeri (AKŞ--Fasting Blood Glucose): Bir yada daha fazla kez yapılan ölçümde 120 mg/dl (6.7 mmol/L), Tokluk Kan Şekeri (TKŞ-Postprandial Blood Glucose): 4 dakika içinde oral olarak 75 gram karbonhidrat veriliminden 2 saat sonra alınan venöz kanda glikoz seviyesi 180 mg/dl (10 mmol / L) ise belirgin DM tanısı konulur (15,16).

Pankreasın yıkımına yol açan hastalıklarda (pankreasın ameliyatla çıkarılması, hemokromatoz, kronik pankreas iltihabı) insülin üretimi durur. Cushing sendromunda kortizol, feokromositomda (böbreküstü bezi tümörü) katekolaminler, akromegalide (aşırı büyüme hastalığı) büyüme hormonu gibi insülinin tersine çalışan, yani kan şekerini yükselten bazı hormonların aşırı salgılanması da diyabete yol açar. Bir başka grubu ise bazı ilaçların alımına bağlı gelişen diyabet oluşturur. Örneğin; doğum kontrol hapları, kortikosteroidler, bazı idrar söktürücü ilaçlar ve bazı projesteron tedavilerin diyabete neden olabilir. Bunlar diyabete aday kişide hastalığın ortaya çıkmasını tetikleyen etkenlerdir. Çok daha ender olarak bazı genetik anormallikler (Turner ve Klinefelter sendromları) bazı dokulardaki (karaciğer, yağ ve kas hücreleri) insülin alıcılarının anormalliği ve insülin bizzat kendi kalitesindeki bozuklukta (insülinopati) diyabet gelişebilir (6).

Diyabete yol açan nedenler çok çeşitli olmasına karşın, tip I ve tip II gibi daha yaygın bulunan diyabet tiplerinin etyolojisi ve patogenezi mekanizmaları net olarak anlaşılmış değildir, bu iki tip arasındaki yaygın heterojenitenin nedeni belirsizdir. Bu belirsizlikler nedeniyle, diyabetin primer klinik özelliklerine göre tanımlanması ve sınıflandırılması yaygın kabul görmektedir. Ancak özel etyolojik sınıflama yapılması da mümkün görünmektedir (6).

2.2. Diyabetes Mellitusun Klinik Sınıflandırılması

Bugüne kadar diyabet; başlama yaşı, semptomları, beta hücre hasarının derecesi ve obez olup olmama gibi birçok faktör göz önüne alınarak çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır. Günümüzde ABD Ulusal Diyabet Veri Grubu tarafından 1979 yılında yapılan ve daha sonra WHO'nün 1980 yılındaki sınıflamasına temel oluşturan ve 1985 yılında WHO tarafında modifiye edilen sınıflama uluslararası düzeyde kabul görmektedir (6).

A. KLİNİK SINIFLANDIRMA

Diabetes Mellitus (DM)

- İnsüline Bağımlı DM (Insulin Dependent DM-İDDM-Tip I DM)
- İnsüline Bağımlı Olmayan DM (Non Insulin Dependent DM-NİDDM-Tip II DM)
 - Obez NİDDM
 - Obez olmayan NİDDM
- Malnütrisyonla İlişkili DM (Malnutrition Related DM – MRDM)
- Bazı sedrom ve durumlarla ilişkili olabilen diğer diyabet tipleri
 - Pankreatik hastalıklar
 - Hormonal nedenler
 - İlaç veya kimyasal ajanlar
 - İnsülin yada insülin reseptör anomalileri
 - Bazı genetik sendromlar
 - Kombine faktörler
- Bozulmuş glikoz toleransı (Impaired Glucose Tolerance – IGT)
 - Obez olan IGT
 - Obez olmayan IGT
 - Bazı durum ve sendromlarla ilişkili olabilen IGT
- Gestasyonel DM (GDM)

B. İSTATİSTİKSEL RİSK GRUPLARI

(normal glikoz toleransına sahip, ancak diyabet gelişimi için yüksek risk taşıyanlar)

- Daha önceden glikoz tolerans bozukluğu deneyimleyenler
 - Glikoz tolerans bozukluğu geliştirme riskine sahip olanlar (potansiyel glikoz tolerans bozukluğuna sahip olanlar)

Tablo 1. WHO Kriterlerine Göre Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması (6)

Tip I ve tip II diyabet tipi farklı patogenetik mekanizmalara ve metabolik özelliklere sahip olmalarına rağmen kan damarları, böbrekler, gözler ve sinirlerde ki uzun dönemli komplikasyonlar her ikisinde de bulunmakta ve diyabet morbiditesinin ve ölümünün en önemli nedenini oluşturmaktadır (3).

Tip II diyabet sıklıkla asemptomatiktir ve çoğunlukla tanı rutin bir kan ve idrar testi sırasında tesadüfen konulur. Bazı durumlarda diyabet gebelikteki glikoz intoleransında olduğu gibi, geçici olabilir ve etken olan faktör ortadan kalktıktan sonra normale döner. Yine bazı olgularda diyabetin gelişmesine yatkınlık, glikoz intoleransı ortaya çıkmadan önce saptanabilir. Örneğin; tipti diyabette hastalığın ortaya çıkmasından aylar yada yıllar önce pankreasta ICA (Islet Cell Antibody) antikoru ve immunolojik bozuklukların bulunduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir. Bazı ailelerde insülin reseptör anomalileri ve glukokinaz gen mutasyonlarının bulunması MODY (Mature Onset Diabetes of Young) gibi spesifik diyabet tipleri ile ilişkili olabilir ve bu bozukluklar diyabet ortaya çıkmadan önce saptanabilir (6).

DM yılda yaklaşık 35 000 olan ölüm hızıyla ABD'ndeki yedinci ölüm nedenidir. Yetişkin populasyonunun %1-2'sinde DM olduğu saptanmıştır. Tip I diyabet prevalansı dünyada oldukça farklılıklar gösterir ve bu muhtemelen hastalığın patogenezinde rol oynayan ve gerekli olan bazı çevresel faktörlerin bir göstergesidir (3).

2.2.1. Tip I Diyabetes Mellitus (Insuline Bağımlı Diyabetes Mellitus= Insulin Dependent Diabetes Mellitus, IDDM)

Daha önceki yıllarda juvenil diyabet, ketoasidoza yatkın diyabet olarak tanımlanan tip I diyabet, günümüzde tip I DM olarak da adlandırılmaktadır. Tip I DM genetik bir zeminde immunolojik kökenli ve uzun bir asemptomatik dönemi (prediyabet) takiben ortaya çıkan manifest insulopeni ile karakterize bir hastalıktır (17).

Son yıllarda DMun tek bir faktörün rol oynadığı bir hastalık olmadığı, klinik ve genetik açıdan heterojen olan bir dizi hastalığı biraraya getirdiği görüşü giderek kabul görmektedir. Genetik hastalıkların heterojen grubunda olduğu iyi bir şekilde gösterilmektedir. Heterojen terimi tip I ve tip II diyabetin prevalans ve

insidansında coğrafik ve etnik farklılıklar bulunduğunu vurgulayan bir terimdir. (18). Bazı ülkelerde tip I DM un en düşük ve en yüksek insidansı arasında %35'e varabilen bir farkın olması hastalığın doğal hikayesinin yanında, diyabetin her iki tipinde de çevresel ve genetik faktörlerin etkisinin yeniden düşünülmesi gereğini ortaya koymaktadır (6).

Tip I DM'ta insuline bağımlı DM çabuk gelişir görüşü yerine, son zamanlarda tip I diyabetin adacık beta hücrelerinin kronik progressif oto-immun destrüksiyonu neticesinde meydana geldiğini gösteren belirtiler çoğalmaktadır (18).

Otoimmün bozukluk sonucunda ortaya çıktığı kabul edilen tip I diyabet 6 safhada değerlendirilmektedir (18).

- Safha 1: Genetik yatkınlık devresi
- Safha 2: Tetik faktörlerinin belirmesi devresi
- Safha 3: Aktif immünite devresi
- Safha 4: Glikozla stimüle insülin sekresyonunda progressif azalma
- Safha 5: Açık diyabet safhası
- Safha 6: Tüm beta hücrelerinin destrüksiyonu safhası

Genetik yatkınlık safhasında, HLAD bölgesi genlerinde sorun düşünülmelidir. Çevresel hadiselerin önemli olduğu safhada da virus enfeksiyonlarını düşünmek gerekmektedir. İnsulitis devresinde aktif T-lenfositlerin infiltrasyonu söz konusudur. Daha sonra adacık hücre antikorları ile beraber beta hücrelerinde immün atak görülür. Son safhada alfa hücrelerine bir şey olmadan beta hücrelerinin %90'ından fazlası tahrip olarak açık DM ortaya çıkmaktadır (18).

Aile çalışmalarında; tip I ve tip II'de güçlü genetik komponentlerin varlığı gösterilmiştir. Tek yumurta ikizleri arasındaki konkordans hızı ortalama %50'dir. Tip I diyabetlilerle birinci dereceden akraba olan kişilerin çocuklarının %5 ile %10'unda hastalık gelişir. Tip I diyabette genetik lokus 6. kromozomda major histokompabilite kompleksinin sınıf II (MHC-class II) antijenlerini kodlayan HLA-

D bölgesinde bulunur. HLA-D bölgesi DP, DQ ve DR olmak üzere 3 alt bölge içerir. Tip I DM'lu beyazların yaklaşık %95'inde HLA-DR3 yada HLA-DR4 allelleri yada her ikisi bulunur; fakat genel populasyonda bu antijenlerin prevalansı sadece %40'dır. Diyabet gelişme riski HLA-DR3 yada DR4 negatif olan kişilere göre, HLA-DR pozitif olanlarda beş kat ve HLA-DR4 pozitif olanlarda 7 kat daha fazladır. DR $\frac{3}{4}$ heterozigotları ortalama 14,3 kat fazla riske sahiptirler. Tip I diyabete eğilimde HLA'ya bağlı genlere ek olarak HLA'ya bağımlı olmayan bazı genlerinde bu hastalığın patogenezinde bir rol alması kuvvetle muhtemeldir (3,15).

Tip I diyabetin ortaya çıkması açısından çevresel faktörler çok önemli rol oynarlar. Belli viral enfeksiyonlar ve muhtemel kimyasal ajanlar gibi çevresel faktörler ve daha önceden bahsedilen genetik faktörlerle birlikte adacık hücreleri yıkılır yada beta hücreleri otoimmün destrüksiyona uğrarlar. Çeşitli çalışmalarda yeni vakaların teşhisinde mevsimsel değişikliklerin etkisi vurgulanmaktadır. Tip I diyabetin insidansı, sonbahar ve kış aylarında yılın diğer zamanlarından daha yüksek olabilmektedir. Bu mevsimsel eğilim sıklıkla toplumdaki viral enfeksiyonların prevalansı ile ilgilidir. Viruslar beta hücrelerinin tahribine neden olarak antijenik karakter kazanmalarına neden olur. Bu yüzden de tip I diyabette otoimmün yolla diyabet gelişmiş olur (19).

DM için mümkün olan çevresel faktörler;

Viruslar: Viruslar hafif beta hücresi hasarına sebep olur ve HLA'ya yatkınlığı olan kişilerde beta hücrelerine karşı bir otoimmün reaksiyon oluşturulur. Tip I diyabetin bir sebebi olarak viral enfeksiyonlar gösterilebilir. Deneysel hayvan çalışmalarında kullanılan Coxsackie B4 ve B5, Encefalomyokardit virusu (EMC2), Mumpe virusu, Rubella virusu, Cytomegalovirus, Tip C partikülleri ile Retroviruslar, Reoviruslar, Venezuelan encephalitis virus hiperglisemi meydana getirebilir. İnsanda epidemiyolojik bakış açısından kanıtlar çok güçlü değildir. Çocuklarda ve gençlerde diyabetin insidansının, Mumpe virus enfeksiyonundan sonraki 4 yıl içinde arttığı görülür. Coxsackie B4 antikollarının kontrollerden daha yüksek sıklığı, 10 yaş grubundaki çocuklarda ve diyabet başlangıcı olgularında da bulunmuştur. İster

viral ister bakteriyal enfeksiyonlar olsun, hem tip I hem de tip II diyabet spesifik olmayan mekanizmalar aracılığıyla kliniksel olarak hastalığa katılırlar.

Beta toksinler: Alloxan gibi toksik maddeler direkt olarak beta hücrelerine zarar verebilirler. Bir rodentisit olan pyrinuronun verilmesinden sonra diyabetik ketoasidoz meydana gelir. Deneysel olarak, streptozotocin ise, çok sayıdaki hayvan türlerinde diyabet oluşturur. Ayrıca farklı populasyonlarda diyabetojenik etkileri olan ve pankreatik beta hücrelerinin gelişiminde ve farklılaşmasında nitrozaminlerin zararlı etkileri bilinmektedir. Nitroso bileşikler, Vacor vb. beta toksinlerine örnek olarak verilebilir (3,15,19).

Finlandiya'da yapılan prospektif bir çalışmada genellikle yaşamlarının ilk 2 yılında inek sütü ile beslenen çocuklarda, inek sütü proteinine karşı antikor geliştiği ve bu çocuklarda diyabet insidansının inek sütü ile beslenmeyenlere göre daha fazla olduğu ortaya konmuş, korunmada anne sütü ile beslenmenin önemine dikkat çekilmiştir. Nadir olmakla birlikte bazı tip 1 diyabetiklerde besinlerdeki gliadine karşı antikor geliştiği gösterilmiştir (6).

100 000 kişilik bir populasyonda 14.8'lik insidansa sahip tip I diyabetin meydana gelişinde rol alan üçüncü safha "aktif immunité" safhasıdır.

İmmünolojik faktörlerde tip I diyabetin gelişiminde rol oynayabilir. Bunlar;

1. Hastalığın başlamasından kısa bir süre sonra tip I diyabetlilerin adacıklarında insulitis (Langerhans adacıklarının mononükleer hücre infiltrasyonu) gözlenir. CD4+ ve CD8+T hücrelerinin her ikisinde infiltratlarda bulunur.
2. Tip I diyabette insülin antikorlarının varlığı insülin tedavisine başlamadan önceki devrede görülmektedir. Tip I diyabetlilerin %90 kadarında teşhisin ilk yılında adacık hücre antikorları bulunur. Bu antikorların beta hücre hasarında ki rolleri yada T hücre hasarı sonucu oluşan antijenlere karşı mı oluştukları tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bunun yanısıra, beta hücreleri ve adacık hücre yüzeyi antikorlarının spesifik olmadığı devrede sitoplazmik adacık hücre antikorları non-diyabetiklerin büyük bir kısmında görülmektedir. Bu antikorların varlığı immünolojik bir anormalliğin varlığını ifade eder (3,18,19).

1989 yılında yayınlanmış olan bir çalışmada tip I diyabette adacık hücre dokusu oto antikorları şu şekilde sıralanmaktadır: (20)

- Adacık dokusu yüzey antikorları (İCSA)
- Adacık dokusu sitoplazma antikorları
- Kompleman aracılığı ile etki eden sitotoksik otoantikorlar (c-AMC)
- Antikora bağımlı sitotoksik antikorlar (ADCC)
- İmmün presipitan adacık hücre antikorları (İPA)
- Antitubulin, antiaktin otoantikorları
- Antinükleer (DNA ve RNA) antikorlar
- Soğukta reaksiyon veren lenfositotoksik antikorlar (LCA)

Tip I diyabet, insülin salgılayan beta hücrelerinin selektif immün orjinli destrüksiyonu ile meydana gelmektedir. Tip I diyabetin ortaya çıkışı adacık dışı hücre komponentleri gibi adacık hücrelerine karşı birçok antikorun gelişimini kapsayan immunolojik abnormalitelerle ilgilidir (21).

Klinik olarak; tip I diyabet ortaya çıktıktan sonra serumda birkaç yıl bulunabilecek sirkülasyon yapan otoantikorların tespiti, tip I diyabetin kronik bir otoimmün hastalık olduğu sonucunu kuvvetlendirmektedir. Bu antikorlar, tip I diyabetin doğal hikayesi ile ilgili önemli bilgi ve hastalığın başlangıcını önceden tahmin etme yeteneği sağlar. Yeni tanı alan tip I diyabetli hastalar ve birinci dereceden akrabalarında çalışılan bu antikorlar, beta hücre fonksiyonu için humoral markerlar olarak değerlendirilmektedir. Hastalık teşhis edildikten sonra ise yavaş bir tarzda gözden kaybolurlar. Tip I diyabetin gelişiminde haberci olan önemli 3 tip antikor bulunmaktadır (22).

- Adacık hücre antikorları (İslet cell cytoplasmic antibodies = ICA)
- Glutamik asit dekarboksilaz otoantikorları (GAD)
- İnsülinle ilişkili otoantikorlar (IAA)

1974'ün sonlarına doğru Middlesex ve Edinburgh grupları tarafından adacık hücre sitoplazması (ICA cyto) ile reaksiyona giren antikolar tanımlanmıştır. Tip I diyabetin teşhisinde ICA mevcuttur. ICA organ spesifik antikoru sıklıkla tip 1 diyabet ile ilişkilidir ve normal popülasyonda %0,9 ile %1.7 oranlarında saptanan ICA pozitifliği, tip 1 diyabetiklerde %20-30 kadardır. Tip 1 diyabette diyabet tanısı konulmadan önceki birkaç yılda ve tanı sırasında birçok bireyde ICA pozitifliğinin %70 oranında olduğu ve tanı konulduktan sonraki dönemde giderek azalarak %5'lere kadar indiği bildirilmektedir. Hastaların çoğunda daha sonraki birkaç yıl içinde görülmezler. Bu antikolar, hastalığın sebebinden daha çok otoimmün cevabın sonucu olabilirler. Çeşitli otoimmün hastalıklarda ICA pozitifliği %6 kadardır. IgG sınıfı ICA antikoları bütün adacık hücrelerinde görülen gangliosid kompleksine karşıdır. ICA sık olarak insan pankreasında normal dondurulmuş doku kesitlerinde indirekt immunfloresanla takip edilmektedir. Tipik olarak ICA yeni teşhis edilmiş tip I diyabetli hastaların %50-80'ninde ve tip I diyabetli hastaların diyabetik olmayan akrabalarının %3-4'ünde bulunur, yani akrabalar ile ICA görülmesi arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Tip I diyabet çıkmadan risk faktörü olarak çok önce kanda ICA görülebilmektedir. İntravenöz glikoz tolerans sapması ile ICA'nın görülmesi arasındaki ilişki bazı kişilerde tip I diyabet gelişimi bakımından risk teşkil etmektedir. İmmunosupressif tedavide ICA takibi ile immunosupressif tedavi takip edilebildiği gibi, immun gelişmelerde ICA önemli bir tip I diyabet markerıdır (6,19,21,22).

Anti glutamik asid dekarboksilaz (GAD) otoantikoları, tip I diyabetli hastaların birinciden akrabalarında, prediyabetiklerin %80'ninde ve yeni teşhis edilmiş tip I diyabetli hastaların çoğunda tespit edilmiştir. Moleküler kütlesine göre sınıflandırılan GAD'ın 2 formu, GAD65 ve GAD67'dir. GAD 65, nörotransmitter gamaaminobütirik asidin inhibisyonunun oluşmasında sorumlu olan bir enzim olarak işlev gören santral sinir sisteminde ve pankreatik adacıklarda bulunmuştur. GAD 67 ise daha çok periferel sinirlerde bulunur. Tip I diyabetli hastalarda RIA ile GAD 65'in izoformu olan 64 kd'luk otoantikolar tespit edilmiştir. 64 kDAb, açık diyabet ortaya çıkmadan 8 yıl evvel saptanmıştır ve beta hücre destrüksiyonu için önceden bakılabilecek bir marker olabileceği fikri öne sürülmüştür (22).

Yeni saptanmış tip I diyabet vakalarında insülin aktivitesini bağlayan antikolar saptanmıştır. Bu insülin otoantikoları (IAA), yeni tespit edilmiş tip I diyabet vakalarının yaklaşık %20-40'ında görülür ve teşhisten itibaren 7 yıla kadar serumda bulunabilir. IAA genellikle ICA ile birlikte bulunur. ICA ve IAA beraberce tip I diyabetin gelişme riskini artırır (21,22).

Bunlara ek olarak tip I diyabetli hastalar, anti-TPO, anti-paryetal hücre ve anti-adrenokortikal otoantikoları sahiptirler, bu yüzden tip I diyabetli hastaların bu otoantikolarını taramak gerekmektedir (22)

Maclaren ve arkadaşları; canlı insan insulinooma hücre kültürü kullanarak, diyabet yaşı farklı tip I diyabetiklerin %22'sinde bu tip antikor göstermişlerdir ve adacık yüzey antikorlarının tip I diyabette spesifik otoimmünitenin işareti olduklarını ispat etmişlerdir (20).

Tip I diyabette saptanan otoantikolar IgG ve IgM karakterindedir. Bu antikorların çoğu IgG sınıfında olup çoğu kompleman fiksasyonu göstermektedir. Adacık dokusu beta hücrelerine spesifik olan bu antikorların, adacığın beta hücreleri ile reaksiyona girdiği iddia edilmektedir. Pankreas parankiminin akut ve kronik hastalıklarında, adacık antikorlarının devamlı olarak bulunması olayın endokrin pankreasa özgü otoimmün bir agresyon olduğuna işaret etmektedir. Monoklonal antikor elde edilmesi tekniğinin gelişmesi ile güvenilir ve spesifik antikor tayinleri söz konusu olduğu üzerinde durulmaktadır (20).

Tip I diyabetin 3 alt grubu vardır: Bunlardan biri Ia, diğeri Ib ve bir diğeri de Ic'dir.

DM Tip Ia- Hastaların %80'ini teşkil eder. Bunlarda adacık antikorları geçicidir. Sadece hastalığın başlangıç döneminde görülür. HLA antijenleri B15 ve DR4'tür. Bu hastalığın nedeni viral enfeksiyon olarak görülür.

DM Tip Ib- Hastaların %20'sinde görülür. Adacık antikorları ötekinin tersine hem yüksek miktarlarda, hem de devamlı olarak bulunur. Pernisiyöz anemi ve Addison gibi otoimmün hastalıklarla çok defa birlikte bulunur. HLA antijenleri B8 ve DR3'tür. Hastalık kızlarda erkek çocuklardan fazla görülür.

DM Tip Ic- Oto-immun bir hastalık değildir. Adacık hücrelerine karşı antikor bunlarda bulunmaz. Pankreaslarında fibrosis saptanır (23).

2.2.2. Tip II Diyabetes Mellitus (İnsuline Bağımlı Olmayan Diyabetes Mellitus = Non İnsulin Dependent Diabetes Mellitus = NIDDM)

Toplam diyabetlilerin %90'ını oluşturan tip II DM, bir başka ifade ile insuline bağımlı olmayan DM geçmiş yıllarda erişkin tip yada ketoasidoza dirençli tip olarak bilinmekte idi. Günümüz toplumlarında tip II diyabetli olguların en az yarısının tanımlanmamış durumda olduğu düşünülmektedir. Sıklıkla erişkin yaşta ortaya çıkar ve insidans ve prevalansında yaşla artış olmasına rağmen her yaşta görülebilir; özellikle dominant geçişin rol oynadığı MODY formu genellikle 25 yaş altında çıkar (6).

Tip II diyabeti tanımlayan iki metabolik defektten birisi, glikoz yüküne göre gecikmiş yada yetersiz şeklindeki bozuk bir insulün sekresyonu (beta hücre defekti) veya düşük akut insulün salınımlı form olarak değerlendirilebilir. Kan glikoz konsantrasyonuna bağlı olarak total insulün sekresyon azlığı söz konusudur. Diğerisi ise, periferik dokularda insuline cevap yetersizliği dir. İnsulün reseptör-postreseptör defekt ve aktivite azalmasına bağlı olarak insuline cevaplılık ve insulün duyarlılığında azalma söz konusudur. Önceliğin sekretuar defekte mi, yoksa insulün direncinde mi olduğu halen devam eden bir tartışma konusudur. Fareler üzerinde yapılan araştırmalarda diyabetik gen bulunduğu görüşü de günden güne kuvvetlenmektedir (3,24).

Tip II diyabetin önemli bir özelliği de, beta hücrelerinin ileri derecede korunmasıdır. Bazı araştırmaların sonuçlarına göre insulün salgısının birinci fazında tembellik vardır. Kana salınan insulün miktarı normal hatta obez diyabetiklerde normalden fazladır. Bu insulünün yapısında ve biyolojik aktivitesinde bozukluk yoktur. Bilinen bir bozukluk dokuların insulün etkisine az duyarlı olmasıdır. Bu durum obez diyabetiklerde daha belirgindir. Direncin insulün reseptörlerinin azlığına veya reseptör sonrası bozukluğa bağlı olduğu ileri sürülmektedir (23).

Hastalık genelde yıllarca aseptomatik olarak kalır ve tanı sıklıkla yapılan bir kan veya idrar testi ile tesadüfen konur. Tanı konulduğunda çoğu olguda

diyabet ya da diyabet ile ilgili olabilen çoğu komplikasyonlar bulunur. Tip II diyabette ketoasidoz nadirdir ve ketoasidoz ağır enfeksiyonlar, mezenterik arter trombozu gibi ciddi klinik durumlarda ortaya çıkar. Diyet, egzersiz gibi yaşam tarzında yapılan modifikasyonlar yada oral antidiyabetik ajanlar ile kontrol altına alınabilir. Ancak komplikasyonlu durumlarda olduğu gibi bazı tip II diyabetli olgularda insülin tedavisine ihtiyaç duyulur (6).

Perfüze fare pankreasında insülin salgılanmasının iki safhasının bulunduğu saptanmıştır. Birinci safhada; salgılayabileceği insülinin büyük bir kısmını salgılamaktadır. İkinci safhada ise; daha büyük bir plato oluşturmaktadır. Normal değere yavaş yavaş düşmektedir. İntravenöz glikoza birinci safha insülin cevabı bozulmuştur (25)

İnsülin salınımının birinci fazı labil ve çabuk boşalan fazdır. İkinci faz ise daha büyük bir depodur. Bu havuz daha yavaş boşalır. Bu iki fazın iki ayrı havuz mu, yoksa her iki fazın ayrı glikoz duyar sistemlerinin varlığı mı tartışma konusudur. I. fazın glukoreseptörler ile kontrol edildiğini, ikinci fazın metabolitlerle boşaldığını ileri sürenler vardır (26).

Bir görüşde; inisiyal fazın internal bir baskılama mekanizması yolu ile, ikinci fazdaki insülin salınımının aşırı oluşunu önlemesidir. Protein sentezi inhibitörleri erken fazı ortadan kaldırmakta ikinci fazı ise silikleştirmekte ve ortadan kaldırmaktadır. Birinci fazda depolanmış insülin salındığı, ikinci fazda ise yeni sentez edilen insülinin ortama verildiği düşünülmektedir. İnsülin salgılanmasında ki ikinci fazın, iki ayrı insülin havuzunu temsil ettiği Grodsky tarafından ileri sürülmektedir. Birinci faz glikoz uyarısından sonra başlayıp 5-7 dakika sürmektedir. Bunu izleyen faz ani yükselmez, dereceli yükselir. İnsülin salınımının ikinci fazı ise 1-1.5 saatlik bir periyodu kapsamaktadır (26,27).

İnsüline bağımlı olmayan tip II diyabetliler glikoz stimülasyonuna hiç cevap vermezler veya yetersiz beta hücresi cevabı gösterirler (23,25).

Teorik olarak tip II diyabet insülinin beta hücresinden salgılanmasından, hücre içi etki göstermesine kadarki zincirde oluşan herhangi bir değişiklik sonucu oluşabilir (23).

Tip II diyabet mekanizması 3 gruba ayrılabilir:

- İnsulin sekresyonu yetersizdir.
- İnsulin inaktiftir veya hedef organa bağlanmadan önce inaktive edilmiştir.
- İnsulinin hedef organdaki etkisi değişmiştir.

İnsulin sekresyon yetersizliği: Tip II diyabet beta hücrelerinde sayıca azalma sonucu gelişebilir. Fakat bu azalma tip I diyabette ki kadar önemli değildir. Kronik pankreatit ve hemokromatoz esnasında gelişen diyabet, kısmi hücre tahribatı ile açıklanır. Hücre sayısında ki azalmanın idiyopatik tip II diyabetten sorumlu olduğu ise kesinleşmiştir. Tip II diyabette sekresyon yetersizliği, beta hücresinin insulin salgılatıcı uyarıları tanıyamaması veya geç ve yanlış yanıt vermesi gibi fonksiyonel bozukluklar sonucu oluşabilir.

İnaktif veya inaktive edilmiş insulin: Salgılanan insulin anormal olabilir. Ya beta hücresinde proinsulin-insulin dönüşümündeki bir bozukluk sonucu inaktif proinsulin salgılanması artmıştır, ya da molekülün kendisinde amino asitlerin değişmesi sonucu gelişen yapısal anomali söz konusudur. Bu oluşum çok ender olarak görülür. İnsulin sekresyonu, kan şekerini yükseltici hormonların yüksek düzeyleri ve antagonist maddeler tarafından inhibe edilebilir. Bu inhibisyon akromegali ve sürrenal hiperkortisizm gibi endokrin kökenli tip II diyabette görülebilir. Anti-insulin antikoru kandaki insulini bağlayıp etkisiz hale getirebilirse de bu olaya pratikte pek rastlanmaz.

İnsulinin hedef organlar üzerindeki etkisinin değişmesi: İnsulinin hedef organlara etkisi, önce hormonun spesifik reseptörüne bağlanması, daha sonrada postreseptör etki ile hücre içi reaksiyonları başlatması ile gerçekleşir. İmmün sistem bozukluğu olan bazı hastalarda, insulin reseptörüne karşı antikora rastlanmış, bu antikorun spontan olarak oluştuğu ve insulin bağlanmasını engellediği görülmüştür. Böyle bir anomaliye tip II diyabette rastlanmamıştır. Tip II diyabette, insulinin reseptörüne bağlanmasında bir anomali veya postreseptör etkisinde bir bozukluk olabilmektedir (23).

İnsulin sekresyonunun azalması ve hormona karşı periferik rezistans; tip II diyabette, karbonhidrat metabolizması bozukluğuna neden olan iki ana defektir (28).

Hastalığın hikayesinde bu iki defektten hangisinin daha önce görüldüğü açıkça ortaya konamamıştır. Tip II diyabette, erken fazdaki (bozulmuş glikoz toleransı) beta hücresi fonksiyonu, dolaşan kandaki glikoz seviyesine göre ayarlanmaktadır. Hiperglisemide, glikoza karşı adacık duyarlılığı artmaktadır. Bu durum, beta hücrenin duyarlılığının glikoz orijinli stimuluslara karşı artırması ve kronik bir durum alması durumunda yorulması demektir. Hipergliseminin devamlı artması ve bu durumun devamlı hale gelmesi, ilk önce beta hücre fonksiyonunda azalmaya sonra da beta hücre fonksiyonunda yıkıma yol açar (28).

Erişkin tipi diyabette genetik olarak geçen ve çok defa orta yaşlarda, seyrek olarak gençlerde uzun süre ve sinsi bir şekilde diyabetin ortaya çıkmasına neden olan faktörün ne olduğu bilinmemektedir. Bilinen noktalar bu tip diyabette şişmanlık, gebelik, ağır stresler, kortizol, büyüme ve tiroid hormonlarının hastalığın ortaya çıkmasını kolaylaştırdığıdır (27).

Tip II diyabette beta hücre kitlesi bozulmamıştır. Alfa hücre popülasyonu artmıştır ve buna bağlı olarak insülinle ilişkili glukagonun fazla arttığı bildirilmektedir. Alfa hücre popülasyonu/beta hücre popülasyonu oranı artmıştır. Bu durumun hiperglisemik safha için önemli olduğu üzerinde durulmaktadır. Tip II diyabetin seyrek formu abnormal insülin prodüksiyonu vasıtası ile insülin reseptörüne iyi bağlanamayan abnormal insülin kaynaklanmaktadır (29).

Bazı tip II diyabetik vakalar insüline bağımlı DM ve ketoasidoza yatkın DM özelliği gösterebilirler. Bu vakalar HLA antijeni ile insüline bağımlı DMa uygun obez olmayan vakalardır. Bu vakalarda kanda adacık hücre antikorları ortaya çıkabilmektedir. Yani tip II diyabet vakaları arasında HLA antijeni ile tip II diyabete yatkınlık gösteren adacık hücre antikorlarının pozitif olabileceği bir grup vardır. Bunlara göre; primer diyabetin üç önemli formu tanımlanabilmektedir (29)

- Tip I insüline bağımlı DM
- Tip I insüline bağımlı olmayan DM
- Tip II insüline bağımlı olmayan DM

2.2.2.1.Obez Tip II Diabetes Mellitus

Obezler diyabetogenik özellik gösteren ve diyabetogenik özellik göstermeyen obezler tarzında ayrılmaktadır. Normoglisemik obez hastalarda periferde insülin rezistans artışı ve pankreatik insülin hipersekresyonu saptanmıştır. Obezlerde periferdeki insülin aktivitesinin azaldığı ve pankreas sekresyon aktivitesinin arttığı ortaya konmuştur (23) .

Erişkin tipi diyabette ve obezitede insülin sekresyonunun birinci, süratli fazı yetersizdir. Bu sebeple glisemi yükselir ve yükselen glisemi beta hücrelerini daha fazla uyararak insülin salınımının ikinci fazında daha fazla insülin salgılanması sonucunu doğurur (23).

Obezlerde yalnız adrenerjik hiperaktivite fazlalığının değil, ilave olarak başka kontrensuler hiperaktivitelerinde tip II diyabetin etyopatogenezinde rolü olabileceği düşünülmektedir. Obezlerde tip II diyabet yönünden diğer faktörlerle beraber diyabetogenik alt yapı oluşturması muhtemel kontrensuler hiperaktiviteler şunlardır; Adrenalin, Noradrenalin, Glukokortikoidler, Glukagon, Parathormon, Triiyodotironin, Somatostatin, Östron, Östradiol, Androjenler (23).

Bilindiği gibi obezlerde ve tip II DM'ta "hepatik glikoz overprodüksiyonu ve hepatik glikoz output artışı" bulunmaktadır. Bu durum diyabetik obezlerde hem portal dolaşımda hemde periferik dolaşımda glikoz konsantrasyon artışına neden olmaktadır. Kalıcı hiperglisemi, diyabetik obezlerin hem portal bölgesinde hem de periferik yağ ve adale dokusunda ki insülin reseptörlerini ozmotik basınç üzerinden etkileyip insülin rezistansına yol açabileceği gibi endokrin pankreastaki glukoreseptörleri etkileyerek insülin salınım bozukluğu da yapabilmektedir (30,31).

Obezlerde genetik beta hücre defekti olmadan laktik asidozlu metabolik asidoz, periferik doku hipoksisi ve kuvvetli kontrensuler hiperaktivite, diğer nedenlerle insülin rezistansı ve insülin salınım bozukluğuna bağlı endokrin pankreas dışı diyabete benzer bir tablo meydana gelebilmektedir (23).

Obezlerde beta hücre yorgunluğu yaparak tip II diyabete sebebiyet verebilmesi muhtemel faktörler: (31,32,33,34)

1. Şişmalıkta konjenital ve sonradan karaciğerde ve periferik yağ, adale dokusundaki reseptör-postreseptör basamakta reseptör kinaz aktivitesindeki bozulma ile insülinle stimüle glikoz uptake ve utilizasyonundaki azalmadan kaynaklanan ekstra insülin salınımı,
2. Obezlerde karaciğerde glikoz overprdüksiyonunun oluşturduğu “hepatik glikoz çıkış artışının” beta hücrelerine getirdiği devamlı insülin sekresyon yükü yanında, zamanla glukoreseptör duyarlılık azlığı ve sonuçta insülin salınım bozukluğu.
3. Şişmanlarda portal bölgedeki trigliserid-FFA artışının glikoz utilizasyon azlığı yaparaktan beta hücrelerine ek yük yaratması olasılığı,
4. Obezlerde endokrin pankreaslarındaki beta hücresi muhtemel oksijen açlığının beta hücresi içi ve beta hücresi dışı enerji dengesini bozması,
5. Obez vakaların büyük bir çoğunluğunda bozulmuş hepatik insülin eksresyonunun hiperinsülinemi yapabileceğine inanılmaktadır. Bunun da beta hücresi perfonmansı açısından mahsurlu olabileceği üzerinde durulmaktadır.
6. Obezlerde açlık FFA yüksekliği nedeni ile artmış ketogenez turnoverını bloke edebilmek için beta hücresinin insülin salınım yolunda göstereceği ek muhtemel gayret,
7. Artmış olan periferik yağ dokusundaki vaskülerizasyon azlığına bağlı dolaşım yetersizliği nedeni ile kanda insülin yüksek olsa bile yağ dokusunun her tarafında belirmesi muhtemel insülin açlığı periferik yağ dokusunda glikoz alınımı ve utilizasyon (insülin direncine ilave olarak) noksanlığı yaratarak endokrin pankreasa insülin salınım yolunda ek bir yük oluşturabilmektedir.
8. Tip II DM’ta amilin isimli amiloid maddenin adacıklarda kronik bir tarzda bulunması insülin rezistansına ve sonuçta insülin üretimi yetersizliğine yol açabileceği belirtilmektedir.

2.2.2.2.Obez Olmayan Tip II Diabetes Mellitus

Obez olmayan tip II diyabetlilerde kan insülin düzeyi, obez diyabetlilerden olduğundan daha düşüktür. Hiperinsulinizme seyrek rastlanır. Beta hücrelerinin insülin salgılama kapasitesi tip I diyabette olduğundan daha yüksek olmakla beraber oldukça azalmıştır. İnsülin reseptör sayısı ya normal yada azalmıştır. Fonksiyon affiniteleri normal olarak değerlendirilen insülin reseptörlerinin postreseptör işlevinin azalma gösterebileceği üzerinde durulmaktadır. Obez olmayan diyabetiklerin (tip II diyabetiklerin) insülin reseptörlerinin post-reseptör fonksiyon bozukluğu göstermeleri yanında postreseptör fonksiyon normalliği içerisinde bulunabilecekleri üzerinde durulmaktadır (15,23).

2.2.2.3. MODY (Mature Onset Diabetes of Young)

MODY (gençlerde görülen yetişkin tipi diyabet) tüm tip II diyabetli olguların %5 kadarını oluşturur. Genelde genç yaşlarda ortaya çıkar, 25 yaşın altındaki kişilerde görülür ve asido-ketoza eğilimli olmayan tip II diyabet olarak tanımlanmıştır. Tip II diyabetin bir alt grubu olarak kabul edilir. Ailevi geçiş söz konusudur; MODY'li bazı hastaların ailelerinde kromozom q bozukluklarının, bazı hastalarda ise glukokinaz gen mutasyonunun olduğu saptanmıştır. Tanı kriterleri tip II diyabet ile aynıdır, bu hastalar ketoasidoza yatkın değildirler. Hastalık diyet veya sülfonilüre grubu OAD'ler ile kontrol edilebilir (6,35).

2.2.3.Malnütrisyon İle İlişkili Diyabetes Mellitus (MRDM)

Tropikal diyabet veya pankreatik diyabet olarak ta bilinmektedir. Gelişmekte olan ve tropikal ülkelerde daha fazla olmakla birlikte genelde nadirdir. Patogenezi kesin bilinmemesine karşın, MRDM fibrocalculous pankreatik diyabet, pankreatik calculilerin varlığı, tekrarlayan abdominal ağrılar ve pankreasın ekzokrin disfonksiyonu ile karakterizedir. Bu grup hastalar belirgin hiperglisemiye rağmen ketoasidoza yatkın değildirler, ancak hiperglisemiyi kontrol altına almak amacıyla hastaların yaklaşık %80'inde insülin kullanılır. Protein yetmezliğine bağlı tipte, temel sorun periferik insülin direncidir ve bu hastaların tamamı insülin gerektirir. Protein-enerji malnütrisyon ilişkileri ve bunların patogenezi henüz açıklık kazanamamıştır (6,36).

2.2.4. Bazı Sendrom ve Durumlarla İlişkili Olabilen Diğer Diyabet Tipleri

WHO ve ABD Ulusal Diyabet Veri Grubu tarafından yapılan klinik sınıflama, bazı durumlara sekonder olarak gelişebilen diyabet tiplerini, ve spesifik hastalık ve ajanlarla ilişkili olarak ortaya çıkabilen durumları içermektedir. Ayrıca tablo 1'de verilen tüm bu diyabet tipleri, insüline bağımlı ve insüline bağımlı olmayan diyabet şeklinde kendi içinde sınıflandırılır. diyabet ve IGT sıklıkla bazı ilaçların kullanımları ile ilişkili olabilir, ancak çoğu vakada ilaçlar zaten varolan IGT'ını hızlandırabilir (6,36).

2.2.4.1. Pankreatik Hastalığa Bağlı Diyabet

- Kronik veya tekrarlayan pankreatit
- Hemakromatozis

2.2.4.2. Diğer Endokrin Hastalıklara Bağlı Diyabet

- Cushing sendromu
- Akromegali
- Tirotoksikozis
- Glukogonoma
- Poliglandular otoimmün sendromlar; örneğin Schmidt sendromu

2.2.4.3. İlaç Ve Toksinlere Bağlı Diyabet

- Glukokortikoidler ve adrenokortikotropik hormon
- Diazoxide
- Phenytoin
- Pentamidine
- Pyriminil (Vacor; rodenticide)

2.2.4.4.İnsülin Ve İnsülin Reseptör Anomalilerine Bağlı Diyabet

- İnsulinopaty
- Reseptör defektleri
- Dolaşımdaki insülin reseptör antikorları
- Lipoatrofi, Lipodistrofi (Robson-Mechendhall sendromu)

2.2.4.5.Diğer Genetik Sendromlarla İlişkili Olabilen Diyabet

- DIDMOAD sendromu
- Myotonik distrofi ve diğer kas hastalıkları
- Tip I glikojen depo hastalığı
- Kistik fibrozis
- Werner sendromu
- Prader-Willi sendromu
- Alström sendromu

2.2.4.6.Kromozomal Defektlere Bağlı Diyabet

- Dawn sendromu
- Klinefelter sendromu
- Turner sendromu

2.2.5.Bozulmuş Glikoz Toleransı (IGT)

Bozulmuş glikoz toleransında OGTT ile saptanan kan glikoz değerleri normale göre yüksek,ancak diyabetik değerlere göre düşüktür. IGT'da hepatik insülin direnci artmış ve kaslara glikoz alımı bozulmuştur. Obezlerde daha yaygındır. Herhangi bir nedenle gelişebilen IGT yıllarca sürebilir, normale dönebilir yada diyabete ilerleyebilir. IGT'li olguların diyabet ile birlikte

ateroskleroz geliştirme riskleride normal populusyona göre daha fazladır. IGT yukarıdaki tabloda görülen birçok ilaç ve diyabete neden olabilen durumlarla ilişkili olabilir (37).

2.2.6.Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)

Gebelik sırasında saptanan glikoz intoleransıdır, hem fetüs hem de anne sağlığını tehdit eder. Doğumdan sonra normale dönebilir, devam edebilir yada tip I diyabete veya tip II diyabete ilerleyebilir. Tanılama genelde gebeliğin 26-28. haftalarında OGTT ile yapılır (15,38).

2.3.İstatiksel Risk Grupları

Bu grupta önceden IGT'si olanlar, ya da IGT gelişme riskini taşıyanlar yer alır. Önceden diyabet yada IGT tanı kriterlerine uyan, ancak mevcut durumda diyabetli yada IGT'li olmayan bireyler önceden IGT'li bireyler olarak risk grubunda yer alır. Örneğin gebelik sırasında GDM ya da IGT'li olupta doğum sonrası kan glikoz değerleri normale dönen bireyler. Potansiyel IGT'na sahip olanlar ise, henüz diyabet yada IGT geliştirmemiş, ancak geliştirme riski olan gruplardır. Örneğin; ICA pozitif olanlar, HLA-tek yumurta ikizleri tip I diyabetli olanlar, tek yumurta ikizleri tip II diyabet'li olanlar (6,15).

2.3.1.Daha Önce Glikoz Tolerans Bozukluğu Gösterenler

Bu grupta yer alan bireyler normal glikoz toleransına sahiptirler. Ancak daha önceden spontan olarak tanımlanmış ya da tanımlanabilir bir uyarın (Örn; OGTT) ile hiperglisemi göstermişlerdir. Gebelik sırasında tanımlanan, ancak doğumdan sonra normale dönen GDM olguları bu gruba girerler. Yine bu grupta daha önceden tip II diyabet tanısı konupta diet ile glikoz toleransları normale dönen olgularda yer alır. Yapılan çalışmalar ile daha önceden glikoz tolerans bozukluğu olanların %30-35'inde 5-10 yıl içinde diyabet geliştiği gösterilmiştir (6,37).

2.3.2.Glikoz Tolerans Bozukluğu Geliştirme Riskine Sahip Olanlar

✓ Tip I Diyabet Gelişimi İçin Risk Altında Olanlar

- ICA pozitif olanlar

- Tip I diyabet'li bireylerin tek yumurta ikizi olanlar
- ✓ **Tip II Diyabet Gelişimi İçin Risk Altında Olanlar**
 - Tip II diyabetli bir bireyin tek yumurta ikizi olanlar
 - Tip II diyabetli bir bireyin birinci derece akrabası olanlar
 - Tip II diyabet görülme sıklığı fazla olan etnik bir gruba mensup olanlar
 - 4 kg'dan fazla doğum ağırlıklı bebeği olanlar
 - Daha önceki gebeliklerinde polihidroamnios, ölü doğum vb. hikayesi olanlar
 - Beden kitle indeksi (BKI) ≥ 27 olanlar
 - Kırsal alandan kente göç etmiş, sedanter yaşam tarzına sahip olanlar (6,39)

2.4.Diyabetes Mellitusun Etyolojisi

2.4.1.Tip I Diyabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflandırılması

A. İdiopatik otoimmün pankreatik beta hücre haraplanması
B. Poliglandular otoimmün sendrom tip 2 (Schmidt sendromu)
C. Beta hücre haraplanmasına neden olan viral enfeksiyonlar, kızamıkçık, coxsachie B, cytomegalovirus
D. Akut pankreatit, pankreas kanseri, konjenital pankreas hipoplazisi ve pankreatektomiye bağlı olabilen pankreas kitlesinin kaybı
E. Beta hücre haraplanmasına neden olan kimyasal ajanlar; N-3 pyridylmethyl-N-P-nitrophenylurea
F. Genetik sendromlar, DIDMOAD sendromu (diyabetes insipidus, DM, optik atrofi ve sağırılık) Friedreich's ataksi
G. Bilinmeyen faktörler; insülin sekresyon anomalisinin herhangi bir nedene bağlanamadığı durumlar (6)

Tablo 2. Tip I Diyabetin Etyolojik Sınıflandırılması

İnsidans

Yaş ve İnsidans İlişkisi : Tip I diyabet yaşamın ilk 6 ayında nadiren görülür. İnsidans 9. aydan itibaren artmaya başlar ve bu artış 12-14 yaşına kadar devam eder, daha sonra düşmeye başlar. 9 ay-14 yaş arasındaki bu artış, hemen hemen tüm ülkelerde gözlenmesine rağmen, tip I diyabetin total insidansı ülkeden ülkeye farklılık gösterir. Hastalığın 30 yaş üzerinde başlaması nadirdir (6,40).

İnsidanstaki Geçici Yükselmeler : Kuşaklar arasındaki farklılıkların minimum olması ve insidanda zaman içinde değişimlerin meydana gelmesi IDMM'ta genetik faktörlerin yanısıra çevre koşullarının da önemli olduğunu ortaya koymaktadır. ABD'de 1900-1976 yılları arasında 15 yaş altındaki

çocuklarda IDMM insidansı incelenmiş, insidansın daha önceki yıllarda istikrar gösterirken, son 20 yıl da tırmandığı gözlenmiştir. Norveç Oslo'da yapılan bir başka çalışmada, 15 yaş altındaki çocuklarda insidansın 1925-1954 yılları arasında 6,2/100.000 iken, 1956-1965 yılları arasında 10,5/100.000 olduğu, 1973-1982 yılları arasında ise 20,5/100.000'e yükseldiği görülmüş; ABD, Finlandiya, İskoçya, İsveç ve İngiltere'de yapılan diğer çalışmalarda benzer sonuçlar alınmıştır. Tip I diyabet insidansındaki bu artışın nedeni birçok toplum için açıklanamamıştır. Ancak birkaç olası görüşten biri, insidanstaki aşırı artışların polimiyelit epidemilerinden sonraki dönemlere rastladığı şeklindedir; bu da otoimmünite, virüslerin başlatıcı ya da presipite edici rolünü akla getirmektedir. Özellikle 1970'li yıllarda tip I diyabet insidansının sonbahar ve kış aylarında arttığına dikkat çekilmiş ve özellikle okulların başladığı sonbahar aylarındaki insidans artışı, öğrenciler arasındaki yaygın enfeksiyon hastalıkları ile ilişkilendirilmiş, yatkın kişilerde enfeksiyonların tip I diyabeti presipite ettiği vurgulanmıştır. Toplumda bir enfeksiyondan sonra görülme oranının %10 olduğu bildirilmektedir. 1982-1994 yılları arasında Polonya'da görülen tip I diyabet epidemisi, yine aynı ülkede 1970-1981 yılları arasında, 18 yaş altındaki çocuklarda tip I diyabet insidansının ikiye katlanması, benzer epideminin 1984 yılında ABD'de görülmesi, kesin açıklanamamakla birlikte, enfeksiyon hastalıklarının rolünü öne çıkarmıştır (6,41,42).

İrksal ve Ülkesel Farklılıklar : Tip I diyabetin 0-4 yaş arasındaki insidansı Japonlarda en düşük iken, İskandinav ülkelerinde en yüksektir. Total tip I diyabet insidansı, İsveç ve Finlandiya'da en yüksek olmak üzere, Kuzey Avrupa ülkelerinde daha fazladır. Tip I diyabet siyah ırkta beyaz ırka göre daha az, ABD'de yaşayan Hispanik çocuklarda daha yüksek iken, Kübalı çocuklarda ise en düşüktür. Genel olarak beyaz ırkta tip I diyabet insidansının, diğer tüm ırklara kıyasla daha yüksek olması genetiğin rolünü akla getirmektedir. Finlandiya da 100 000 kişide 28.6 oranında, Japonya'da 100 000 kişide 0.8 oranında tip I diyabet insidansı olduğu bildirilmektedir (43,44).

Ailevi Geçiş : Diyabetli ailelerin çocuklarında tip I diyabet gelişme riski normal popülasyona göre daha fazladır. Ancak tip I diyabetli olguların %90'ında pozitif aile hikayesi bulunmamaktadır. Tip I diyabet gelişimi için kümülatif riskin 20 yaşına kadar %10,5, 50 yaşına kadar ise %10 olduğu bildirilmektedir. Bu

oranlar normal popülasyondaki riske göre 10 kat daha fazladır. Tek yumurta ikizleri ile yapılan prospektif çalışmalarda, ikizlerden birinin tip I diyabet geliştirirken, diğerinin geliştirmedeği gözlenmiş, bu sonuçlar tip I diyabet gelişiminde, genetik faktörlerden çok çevresel faktörlerin daha önemli olduğunu ortaya koymuş; Japon tek yumurta ikizlerinde tip I diyabet insidansının Amerikan tek yumurta ikizlerindeki benzer olması, buna karşın total tip I diyabet insidansının Japonya'da daha düşük olması, tip I diyabette genetik faktörlerin daha önemli olabileceği sonucunu doğurmuştur. Yine HLA-DR3 ve DR4 sistemlerine sahip biri tip I diyabet geliştiren ikizlerden, diğerinin tip I diyabet geliştirme riskinin %70 kadar olması da genetiğin rolünü desteklemektedir (6,45,46).

Tip I diyabetin ailevi geçişinde ebeveynin cinsiyeti önemli rol oynamaktadır. Tip I diyabetli bir babanın çocuğunda 20 yaşına kadar, diyabet gelişimi için kümülatif risk %6 iken, tip I diyabetli annenin çocuğunda bu risk %2 kadardır. İntrauterin yaşamın koruyucu bir faktör olduğu düşünülmektedir (46).

Tip I diyabet gelişiminde annenin doğum yaşında önem taşır. Eğer tip I diyabetli anne, çocuğunu 25 yaşından sonra doğurmuş ise bu risk azalmakta (kümülatif risk %1 kadardır), 25 yaşından önce doğurmuş ise artmaktadır. Anne yaşının 25'in altında olduğu doğumlarda, 20 yaşına kadar çocukta tip I diyabet gelişme riski %3,6 kadardır. Bu sonuçlar tip I diyabetli annelerin çocuklarında ailevi geçişin daha az önemli olduğunu göstermektedir (47).

Aile bireylerindeki tip I diyabetin başlama yaşı ile çocuklarda tip I diyabet gelişmesi arasında ilişki vardır. 10 yaş altında hastalık geliştiren anne/babanın çocuklarının tip I diyabet geliştirme riskinin %18,3 iken, 10-14 yaşları arasında %10,1, 15-29 yaşları arasında ise %9,1 olduğu bildirilmektedir (47).

2.4.2. Tip II Diyabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflandırılması

A. İnsülinin fonksiyonunu/etkisini bozabilen durumlar:

- 1) Glikoz kullanımında bozulmaya yol açabilen intrasellüler anomali
- 2) İnsülin reseptör fonksiyonunda ki bozukluklar; insülin reseptör antikorları, insülin reseptör (kromozom 19p) mutasyonlarına bağlı olabilir
- 3) İnsülin yapı anomalileri; insülin geninde ki (kromozom 11p) mutasyona bağlı olabilir, bu da proinsülinin insüline dönüşümünü engelleyebilir
- 4) İatrojenik nedenler; glukokortikoidler, büyüme hormonu, nikotik asit, diğer ilaçlar
- 5) Diğer nedenler; nadir olabilen spesifik genetik hastalıklar

B. İnsülin sekresyonunu bozabilen durumlar

- 1) Uyarı defektleri

Glukokinaz (hexokinase IV) mutasyonu (kromozom 7p)

- 2) Pankreas beta hücre kitlesinin parsiyel hasarı; otoimmün beta hücre haraplanması, pankreatit (fibrocalculous pankreatik diyabetide içerir), pankreatektomi (tip I diyabete ilerleyebilir) gibi diğer spesifik nedenlere bağlı olabilir

C. Patogenezin bilinmediği durumlar

Malnütriyon ile ilişkili diyabet, kistik fibrozis, talasemi ve hemakramotozisi içerir

D. Sınıflanamayan durumlar

Hem insülin sekresyonunda hem de fonksiyonun da bozulmanın olduğu, ancak herhangi bir etyolojik faktör ile ilişkinin kurulamadığı durumlar.

Tablo 3. Tip II Diyabetin Etyolojik Sınıflandırılması (6)

Prevelans

Diyabetin prevalansı %1 olarak saptandığı takdirde hastaların yaklaşık ¼'ü insüline bağımlı DM, ¾'ü insüline bağımlı olmayan DM tarzında bir dağılım söz konusudur. Tip II diyabet, genellikle orta yaşlarda, genellikle 40 yaş üstünde görülür ve Asyalılarda, Avrupalılardan daha erken bir yaşta belirir. MODY gibi özel durumlar dışında tip II diyabetin 30 yaşından önce görülmesi çok nadirdir. Kadınlarda erkeklere göre biraz daha fazla olan tip II diyabet yaş ile artış gösterir, siyah ırkta her yaş ve cinste beyazlara göre daha fazladır. 55-65 yaşları arasında 100 kişide 7-8 kişinin açık diyabet olduğu tahmin edilmektedir. Bir kısım diyabetlide tip I diyabetin aksine kanda ve pankreasta önemli miktarda insülin bulunmaktadır (15,41).

Etnik ve Coğrafi Farklılıklar

Tip II diyabet bazı etnik gruplarda, beyaz ırka göre daha fazla olup, prevalans ABD Arizona eyaletinde yaşayan Pima Indian'larda %55-60, Meksika Amerikalılarında %14, Kübalılarda %12,5, siyah ırkta %11,1 ve beyaz ırkta %7,7'dir. Avrupa ve Asya ülkelerindeki prevalansın, Amerika'dan daha düşük, Suudi Arabistan'ın ise Amerika'daki siyah ırka daha yakın olduğu görülmektedir. Ülkemiz nüfusunun 65 milyon ve tip II diyabetli olguların 1.500.000 kadar olduğu düşünülürse diyabet prevalansının %4,6 olduğu kabul edilebilir. Ülkemizde yapılan çeşitli araştırmalarda tip II diyabet prevalansının %2 ile %6,9 arasında değiştiği ve prevalans açısından bölgesel farklılıkların bulunduğu gösterilmiştir. Tip II diyabet prevalansında çevresel faktörlerin önemi vardır. Ülkeleri dışında yaşayan Asya'lılarda diyabet prevalansının daha fazla olduğu saptanmıştır. Örneğin; Hindistan'daki Mauritius adasında yaşayan Çinlilerde tip II diyabet prevalansı %20,8 olup, Çin'de yaşayanlara göre fazladır. Yine Amerika'ya göç eden Japonlarda, tip II diyabet prevalansında önemli artış kaydedilmiştir (6,48,49,50).

Ailevi Geçiş

Tip II diyabette ailevi geçiş, tip I diyabete göre çok daha belirgindir ve bu olguların ortalama %40'ında pozitif aile hikayesi bulunur. Fransa'da yapılan bir

çalışmada, tip II diyabet tanısı 10-14 yaşları arasında konanlar ile 45-59 yaşları arasında konanlar karşılaştırılmış ve ilk grup hastaların %66'sında, ikinci grubun ise %36'sında pozitif aile hikayesi saptanmıştır. Birçok çalışmada MODY'ta ailevi geçiş ortaya konmuştur (6). Tip II diyabette genetik faktörler, tip I diyabetten çok daha önemlidir, idantik ikizlerde konkordans oranı %90'dan fazladır. Yani diyabetik olanın sağlam görülen kardeşinde de daha sonraki yıllarda diyabet görülebilir. ABD'de hem tek yumurta hem de çift yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalarda, iki grupta da 52-65 yaşlarında tip II diyabet prevalansının %13 olduğu bulunmuştur. Biri tip II diyabet geliştiren tek yumurta ikizlerinin diğerinde hastalık gelişme riski %41, çift yumurta ikizlerinde ise %10 olarak belirtilmiştir. Danimarka'da yapılan bir başka çalışmada bu oranlar sırasıyla %47 ve %15 olarak bulunmuştur. Tip I diyabetten farklı olarak, hastalık herhangi bir HLA geni ile bağlantılı değildir ve otoimmün mekanizmalarında rol oynadığına dair bir bulgu yoktur (3,6,51,52).

Obezite

Özellikle orta yaş grubundaki obez kişilerde, tip II diyabet gelişme riskinin fazla olduğu birçok çalışma ile ortaya konmuştur. Obezite ile diyabet gelişimi arasındaki ilişki kadınlarda erkeklere göre daha güçlüdür ve obezitenin derecesi ile tip II diyabet gelişimi arasında ilişki bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada 20 yaştan sonra ideal kilolarının %10-20 ve daha fazlası kadar kilo kazananlarda tip II diyabet gelişme riskinin nonobezlere göre 4 kat fazla olduğu, kilo kazanma ideal kilonun %40'ının aştığında ise bu riskin dramatik şekilde arttığı gösterilmiştir.

40-70 yaşları arasındaki 2000 İsrailli üzerinde yapılan prospektif bir çalışma ile, ABD'de yapılan diğer bir çalışmada, bireylerin izlenmeye başladığı dönemdeki obeziteden daha çok, geçmiş yıllarda sahip oldukları obezitenin diyabet gelişimi için daha fazla risk oluşturduğu ortaya konmuştur.

Son yıllarda santral obezitenin diyabete yol açtığına ilişkin çalışmalar giderek yoğunluk kazanmıştır. Genel olarak obezlerde postreseptör seviyesindeki defekt geliştiği, yine insülin reseptör sayısı ve özellikle yağ dokusu membranında bulunan GLUT 4 transportöründe azalma olduğu bilinmektedir. Diğer bir görüş, santral obeziteli olgularda, omentum yağ dokusu tarafından portal dolaşıma

verilen serbest yağ asitlerinin glikoneogenezisi artırdığı ve insülinin karaciğerdeki etkisini bozduğu şeklindedir. Santral obeziteli olgularda; glikoz intoleransının geliştiği, hipertansiyon, hiperlipidemi ve makrovasküler hastalıklara yatkınlığın olduğu ve tüm bu klinik tabloların birarada bulunduğu sendrom X'in yaygın olduğu bilinmektedir.

Özetle tip II diyabet gelişiminde hem genetik hem de çevresel faktörlerin rol oynadığı kabul edilmektedir. Tek yumurta ikizlerinde ayrı çevrelerde yaşasalar bile, tip II diyabet gelişme riskinin yüksek olması genetiğinin; endüstrileşmiş batı toplumlarında özellikle obezitenin artmasına paralel olarak tip II diyabet insidans ve prevalanslarında artışlar olması ise çevrenin önemini yansıtmaktadır. Yine genetik yatkınlığı olanlarda, obezitenin önlenmesi ile tip II diyabet gelişiminin önlendiğini gösteren çalışmalar çevresel faktörlerin önemini ortaya koymaktadır (6,35,52,53).

2.5.Diyabetes Mellitusun Klinik Bulguları

2.5.1.Tip I Diyabetes Mellitusun Klinik Bulguları

Tip I diyabette insulin bulunmadığından glisemi ve yağ asitleri artar ve keton cisimleri kanda ve idrarda görülmeye başlar. Hastalığın azlığına paralel olarak katabolizmada hızlı bir artma görülür. Glikoz fazlalığı ozmotik diürez yaparak poliüriyi meydana getirir. İdrarla birlikte su ve elektrolit kaybı artar. Bu yüzden ozmolarite fazlalaşır, lens ve retinayı etkileyerek hastanın bulanık görmesine sebep olur. Hasta zayıflar ve enuresis nocturna görülmeye başlar. Elektrolit su kaybı ve zayıflama, çocuklarda kuvvetsizlik ve halsizlik meydana getirir. Bazılarında da bilhassa his sinirlerinde parastezilere rastlanır. Hastalık ağırlaştığı takdirde ketoasidoz polifajiyi etkiler ve tersine anoreksi ve kusmaların meydana gelmesine neden olur. Bu dönemde solunum güçlüğü (Kussmaul solunumu) ve koma meydana gelir. Plazma ozmolaritesi (Normal: 285-295 mOsm/L) artar ve kan pH'sı 7.35'in altına iner. Bu yüzden kardiyovasküler sistemde çalışamaz, kollaps, şok ve nihayet ölümün görülmeye neden olur (54).

Tip I diyabet agresif ve instabl devamlı hipoglisemik reaksiyon gösteren bir diyabettir. Yemek öğünlerindeki aksama veya fazla kaçırma genellikle kan şekerinin anormal oynamalarına neden olur. Bunun için labil diyabet gibi isimler

verilmiştir. Devamlı kan şekeri yükselmesinin iki sebebi vardır: Bir yandan karaciğerde glikoz üretimi ve kana verilme fonksiyonu artarken diğer yandan periferik dokularda glikoz kullanımı azalmaktadır. Hiperglisemi oluşturan ilk olaya hepatik glikoz output artışı, ikincisine azalmış glikoz utilizasyonu denir. Şekerli diyabette sindirim kanalından emilen glikozun hepatositler tarafından tutulmadığı böylece karaciğeri transit geçerek patolojik postprandiyal glisemi yükselmelerine neden olduğu bilinir. Kan glikozunun periferik dokular (kas ve yağ dokusu) tarafından utilize edilmediği bir gerçektir. Bu olayların en önemli nedeni insülin azlığı ve kontrregülatör hormonların fazlalığıdır (23,55).

Emilim sonrası dönemde ve açlık hallerinde karaciğerin glikoz üretimi artmıştır. Diyabetik organizmada açlık hali hepatik glikoz üretimini çok daha fazla artırır. Bu artış bir yandan glikojenoliz, diğer yanda glikoneogenez ile karşılanır. Açlığın devamı halinde yotal vücut karbonhidratları ile birlikte ancak 13 saat süre ile kan şekerinin karşılanabildiği hesaplanmıştır. Bu sebeple asıl kaynak hepatik glikoneogenezdir. Diyabetik bir hastada poliüri, polidipsi ve polifaji devamlı hipergliseminin sebep olduğu glikozüri ve bunun yarattığı ozmotik diürezdir (23,55).

Tip I diyabetiklerin otopsi materyali diferansiyel boyama yöntemleri ile incelendiğinde kaybolmuş bulunan beta hücrelerinin yerlerini A ve D hücrelerinin aldığı görülür. Adacıkların %75'inin A, %25'inin D hücrelerinden oluştuğu saptanır. Glukagon gelişigüzel salgılanmakta, hipersomatostatinemi söz konusu olmakta ve glikoz hipoinsülinemi nedeni ile supresse olmamaktadır (56).

İnsülin yetersizliğinde (glukagon fazlalığı ile birlikte) malonyl CoA sentezi azalmaktadır. Malonyl CoA, normalde karaciğer carnitine sentezini ve carnitine acyl transferase aktivitesini bloke etmektedir. Bu yağ asidi acetyl CoA bileşiğinin mitokondri içerisine girişini önlemektedir. Carnitine yağ asidi oksidasyonunda ve keton cisimlerinin üretiminde temel maddedir. Ketoasidozda yükselir. İnsülin tedavisi ile birlikte beta hidroksi bütirik asid düzeyi, plazma ve idrar carnitine miktarı hızla normale iner. Ketogenezin temelinde insülin yetersizliği vardır. Glukagon artışının katkısı ikinci derecededir. Glukagon ne kadar artarsa artsın,

insülin katkısı birinci derecededir; yani glukagon insülin karşısında etkili olmamaktadır (35,56).

İnsülin yetersizliği bir yandan glikoz kullanımını azaltarak, diğer yandan glukoneogenez yolu ile hiperglisemiye sebep olur. Glukoneogenez için ön madde yağ ve kas dokusundan azalarak halsiz ve güçsüz kalır.

Keton üretimi üç yoldan klinik tabloyu ağırlaştırmaktadır:

-Gastrointestinal traktusu etkileyerek, iştahsızlık, bulantı ve kusmaya yol açar.

-Asidoza sebep olur.

-Sabit bazların elektrolit kaybını hızlandırır.

Hiperglisemi, glikozürinin neden olduğu ozmotik diürez ile su kaybına yol açar. Asidozun eklenmesi ile elektrolit kaybı daha çok artmaktadır. Su ve elektrolit kaybı, dehidratasyon, hipovolemi, şok tablosunun gelişmesi ile sonuçlanır. Bir yandan da protein yıkımının artışı, diğer yandan hipovolemi ve şok prerenal azotemiyi tehlikeli düzeylere çıkarır (23,35,55,56).

Diyabetle ilgili bir yayında çocuk diyabeti genellikle dört safhalı bir gelişim göstermektedir :

1) Akut başlangıç: Birden kan şekeri yükselmesi ve bazen ketoasidozla ortaya çıkar. Post-prandiyal çok yüksek olan kan şekeri geceleri normal değere iner.

2) Remisyon: Bazen kısa (1-2 ay) bazen de 1-2 senelik bir dönemden sonra hastalığın geri dönüş yaptığı, insülin ihtiyacının kalmadığı hatta çok hafif diete rağmen kan şekerinin normal değerlere yakın olduğu görülür. Balayı denemeye devreye aldanıp diyet ve tedbirleri bırakan aile ve hastalarda bu devre kısa sürer ve tekrar yüksek kan şekeri ve belirtiler ortaya çıkar.

3) Remisyon devrinden sonra, diyabet daha şiddetli ortaya çıkar, aile ve çocuk hayak kırıklığına kapılır.

4) Dördüncü devre: Total diyabet tablosu yerleşir ve pankreasta hiç insülin yoktur. Yüksek doz insülin ihtiyacı başlar. Bu devrede büyüme hormonunun rolünün önemli olduğu belirtilmektedir (57).

2.5.2. Tip II Diyabetes Mellitusun Klinik Bulguları

Tip II diyabette poliüri, polidipsi ve polifaji açlık hiperglisemisine eşlik edebilir, fakat ketoasidoz nadirdir. Yetişkinlerde, özellikle yaşlı diyabetiklerde nonketotik hiperosmolar koma gelişebilir; hastaların yetersiz su alımı ile birlikte devamlı hiperglisemik diürez sonucu gelişen ağır dehidratasyonla karakterize bir sendromdur. Ketoasidoz ve semptomlarının yokluğu bu hastaların ağır dehidratasyon ve koma gelişene kadar tıbbi yardım arayışlarını geciktirebilir (3).

2.6. Diyabetes Mellitusun Dönemleri

Tip II diyabette hastalığın klinik olarak belirgin hale gelmesinden önce geçen sessiz ve uzun bir dönem vardır. DMun otozomal ressesif geçişli bir hastalık tablosu olduğu varsayılan yıllarda prediyabet (diyabet öncesi durum) gibi kavramlar ile düşünülmüştür (26,27).

1960-1970 yılları arasında DM;

a- Prediyabet

b- Subklinik diyabet (latent DM, potansiyel DM, kimyasal DM)

c- Manifest DM (overt DM, açık DM)

olmak üzere üç devreye ayrılmaktaydı.

Prediyabet devresi diyabet genini taşıdığı varsayılan kişilerde, henüz hiçbir test ile glikoz tolerans bozukluğu veya insulin salgılama yetersizliği gösterilemeyen devre için kullanılmaktaydı. Prediyabet döneminde diyabet tanısı için kullanılan bütün testler normaldir. Prediyabetiklerin kas kapillerlerinde bazal membran kalınlaşması bulunduğu, glikoz ile uyarılmadan sonra insulin salgılanmasının geciktiği ile sürülmüş fakat iyi bir şekilde kanıtlanamamıştır. Genellikle prediyabetiklerin kalıtım hikayesi önemlidir, genetik yükünlük vardır. Ana, babası diyabetik olanlar, tek yumurta ikizlerinden diyabetik olanın kardeşi prediyabetiktir. Daha az kesin olmakla beraber 4.5 kilodan iri çocuk doğuran kadınlar, perinatal çocuk ölümü hikayesi bulunanlar bu gruba sokulabilir (26,27).

Subklinik diyabet, glikoz tolerans testinde patolojik cevap alınan fakat henüz açlık kan şekeri normal olan kişilerin durumunu belirtmek için kullanılmaktadır. Bu dönemde diyabetin klinik belirtileri yoktur. Glikoz ve test yemeği sonrası glisemi normal kabul edilen sınırların üstüne çıkar ve normal sınırlara dönmesi gecikir (26,27).

Manifest diyabet ise açlık kan şekerinin yükseldiği (hiperglisemi) ve idrarda şeker çıkması (glikozüri) ile tanınan açık, belirgin DM devresini karşılayan deyimdir (26,27).

Bir hastada bir dönemden ne kadar zaman sonra diğer dönemin geleceğini önceden söylemek olanaksızdır. Bu dönemlerin arasını uzatmak veya dönemi geriye götürmek mümkündür. Örneğin zayıflama, kolaylaştırıcı faktörlerden kaçınma veya bu faktörleri ortadan kaldırmak, karbonhidratların özellikle çabuk emilenlerinin alınımını kısıtlamak ile klinik diyabetin ortaya çıkması geciktirilebilir. Oral antidiyabetikler klinik diyabeti bir süre içinde olsa, karbonhidrata entolerans dönemini geriletebilir (23)

2.7.Diyabetes Mellitusun Biyokimyasal Yönü

Diyabete bağlı olarak gelişen temel metabolik değişiklikler; tip I diyabette olduğu gibi insülinin yetersiz üretimine/yokluğuna yada tip II diyabette olduğu gibi periferik insülin direncine bağlıdır. Her iki durumda da insülin etkin fonksiyon gösteremez; glikoz enerji için kullanılmak üzere hücre içine giremez ve kandaki konsantrasyonu artar ve hiperglisemi gelişir. Ayrıca karaciğerde insülin etkiside yok yada yetersiz olduğundan glikogenezis yoluyla glikojen depoları glikoza yıkılır ve hepatik venlere fazla glikoz verilir. (aşırı üretim, overprodüksiyon) Bu da hiperglisemi ve glikozüriye sebep olur. Ayrıca hiperglisemi diyabetiklerde görülen ozmotik diürezinde sebebidir. Glikojen depoları azaldığında trigliserid ve aminoasid gibi karbonhidrat olmayan maddeler ya direkt olarak enerji için kullanılmak üzere yada glikoneogenezis yoluyla enerji sağlamak üzere glikoza yıkılır. Yağ depolarınının yıkılması kan lipid konsantrasyonunu artırarak hiperlipidemiye neden olur (6).

DMun biyokimyasında diğer bir önemli konu da ketojenez ve ketoasidoz konusudur. Ketojenez yalnız patolojik durumlarda ortaya çıkan ve yağların eksik

yanmasına bağlı patolojik bir durum değildir. Normal organizmada da karaciğerde keton cisimleri sentezi yapılır. diyabetik ketoasidoz diyabete özel patolojik bir durum olarak ortaya çıkmış değildir. Sadece bu fizyolojik ketoenez olayının amplitüdü artmıştır. diyabetteki insulin yokluğu veya etkisizliği ayrıca kontrensuler sisteminde aktif rolü ile birleşerek lipoliz olayının artmasına yol açar. Artan lipoliz çevresel kanda esterleşmemiş serbest yağ asidleri (FFA) fazlalaşması demektir. Karaciğerden FFA geğişi artarsa yağ asidleri utilizasyonu ile ortaya çıkan asetil ve bunun aktiflenmiş şekli olan asetil koenzim A artar. Böylece aseto-asetik asid, betahidroksi-bütirik asid ve aseto asetik asitten oluşan aseton sentezi artar. Bunların aseton dışındaki diğer ikiside asittir. Organizmada asidlerin artması hidrojen iyonunun artması demektir. Asetonun kendisi asid değil ketondur. Aseto-asetik asid ve beta oksid bütirik asid asiddir. Kanda keton cisimlerinin artmasına hiperketonemi, idrar da artmasınada ketonüri adı verilir. Alkali yedeği azalarak asidoz tablosu belirirse keto-asidozdan bahsedilir (35).

Diyabetin klinik ve laboratuvar biręok semptomunu belirleyen dokular yağ dokusu, kas dokusu ve karaciğer dokusu olmak üzere 3 dokudur. Insulin yokluğu bir yandan glikozun yağ hücrelerine girmesinde azalma şeklinde kendini gösterirken diğer yandan lipoliz fenomeni üzerinde insulinin inhibisyon etkisinin kalkması ve yağ asidlerinin çevresel kana verilmesinin artması şeklinde ortaya çıkar (35).

Yağ asidlerinin kanda artması bir tür insulin direnci doğurur. (Randle hipotezi) Insulinin tam yokluğu veya kısmi yokluğu yağ metabolizması bozukluğu şeklinde de kendini gösterir. Diyabetiklerde genellikle hiperlipidemi görölr (58).

Diyabetiklerde görölen hiperlipidemini iki sebebe bağlı olduğu düşünölmektedir:

- a) Trigliseridlerce zengin lipoproteinlerin kandan tasfiyesi azalmış veya yavaşlamıştır.
- b) Trigliseridlerin endojen sentezi artmıştır.

Birinci mekanizmayı inceleme yolu heparin enjeksiyonundan sonra plazma lipoprotein-lipaz aktivitesi ölçülmesidir ve diyabette lipoprotein lipaz aktivitesinin azaldığı tespit edilmiştir. İkinci mekanizma deney hayvanlarında radyoaktif işaretli gliserol verilerek incelenmiştir (35).

İnsulin karansı kas dokusunda negatif protein dengesine ve kasda protein sentezinin azalmasına yol açar. Yağ dokusunda olduğu gibi kas dokusun da da insulin eksikliği, glikozun hücre içerisine girmesini güçleştirir. İntrasellüler glikozun azlığı ile beraber dolaşan kanda yağ asidlerinin artması, kas hücresinin enerji kaynağının glikozdan çok yağ asidleri yönüne kaymasına yol açar. Lipid metabolizmasının birçok ara ürünü hücre içerisinde birikerek kas hücresi içerisine glikozun girmesini, fosforilasyonunu ve oksidasyonunu engeller (58).

Diyabetik durumda hipergliseminin etkisi ile nonenzimatik glikolizasyon şiddetlenir. Glikozun polipeptid zincirinde bulunan N-terminalindeki yada lysin yan zincirinde ki serbest amino grubuna bağlanması ile gelişen amadori reaksiyonu ile oluşan ketol grubu moleküler oksijene bir elektron vererek süperoksid radikalinin oluşmasına neden olur. Süperoksid radikalide tip II diyabette değişik mekanizmalar ile lipid peroksidasyonunu artırmaktadır. Hiperglisemi ile eritrositte artan glikolize hemoglobinin eritrosit içi SOD aktivitesinde (superoksid dismutaz enzimi) azalmaya yol açtığı, böylece eritrositi oksidatif strese açık hale getirerek hidroperoksit yapımını arttırdığı ifade edildi. Serbest radikaller negatif yüklü elektron sayısının nukleusda ki pozitif yüklü proton sayısı ile eşit olmadığı moleküllerdir. Serbest radikaller vücutta önemli moleküllere ve hücrelerde proteinlere, genetik materyale zarar verirler. Ayrıca hücre membranında harabiyete, membranlarda katılaşma ve geçirgenlikte artışa neden olarak sonuçta hücre ölümüne yol açarlar. Isı, enflamasyon, ağır egzersiz, radyasyon, hava kirliliği, sigara, çeşitli kanserojenler gibi bir çok faktörler radikal oluşumunu ve hasarı başlatabilir. Bu çok toksik maddelere karşı organizmada onları devamlı olarak zararsız hale getirmeye çalışan çeşitli enzimler mevcuttur. İlk adımda süperoksit dismutaz enzimi süperoksid radikali ile reaksiyona girerek hidrojen peroksit ve moleküler oksijenin oluşumunu sağlar. Hidrojen peroksit organizma için potansiyel tehlike oluşturur. Çünkü yeniden süperoksid radikali ile reaksiyona girerse ya da çok değerlikli ağır

metallerin varlığında (Fe gibi) daha toksik olan hidroksi radikale dönüşür. Hidroksi radikali de lipid peroksidasyonuna neden olur. Bu nedenle hidroksi radikali, katalaz enzimi ve / ya da glutatyon peroksidaz aracılığıyla suya dönüştürülebilir. Süperoksid radikali normalde mitokondriyal solunum esnasında oluşmaktadır. Mitokondrielerde kullanılan oksijenin %2'si süperoksid haline gelir. Oksijen mitokondride redükte olduğunda primer ürün sudur. Sudan oksijen üretiminde sitokrom oksidaz enziminin rolü üzerinde durulmaktadır. Sonuç olarak diyabetik durumda oluşması muhtemel glikozile proteinlerin serbest radikal kaynağı oluşturdukları bu nedenle oksidatif stresin diyabet komplikasyonlarını oluşturmada rol oynayabileceği üzerinde durulmaktadır (59).

Yapılmış olan bir araştırmaya göre, kan şekeri ortalaması (açlıkta) 150mg altında olan bir diyabetik grupta açlık laktik asid düzeyi, non diyabetik kontrol grubuna göre yüksek çıkmıştır. Açlık kan şekeri ortalaması daha yüksek olan gruplarda açlık laktat düzeyi kan şekeri seviyeleri yükseldiğinde artış göstermiştir. Yani açlık kan şekeri düzeyleri yükseldikçe açlık laktat seviyeleride yükselmektedir. Başka bir araştırma da da diyabet ayar bozukluğu ile laktik asid yüksekliği arasında pozitif ilişki saptanmıştır (60).

Non diyabetik obezler üzerinde yapılmış olan araştırmalar obezlerde hepatik glikoz overprodüksiyonu ve hepatik glikoz out put artışını ortaya koymaktadır.

Gerek non diyabetik obezlerde gerekse tip II diyabetde ki laktat yüksekliği diyabetlinin biyokimyasında önemli bir yer işgal etmekte ve bu arada erken metabolik düzensizliklere zemin hazırlayabilmektedir (33,61).

Karaciğerde kan şekeri regülasyonunda çok önemli rol oynar. Bu sebeple insulinin eksikliği karaciğerde de kendini gösterir. Glikojenolizis ve glikoneogenez artar. Dolaşan kanda yağ asitleri arttığından karaciğerde yağ asitleri metabolizmasının artmasına bağlı olarak ketojenez artar. Yağ asitleri metabolizmasının artışı fazla asetil koenzim A'nın aseto-asetil koenzim A şeklinde kondansasyonu ile asetoasetik asid ve beta hidroksi bütirik asid oluşur. İnsulin eksikliğinin organizmada diğer biyokimyasal sonuçları da vardır. Sorbitol birikmesi diyabet komplikasyonları yerleşmesinde önemli olduğunda burada sayılabilir. Bazı dokulara insulin etkisi olmadan da glikoz serbestçe

girebilir. Buna bağlı olarak intrasellüler glikoz ekstrasellüler glikoz ile doğru orantılıdır. İntrasellüler glikoz artışı nedeni ile diyabetik hayvanında ve insanda bu dokuların hücrelerinde sorbitol ve fruktoz birikir. Sorbitol birikmesi ozmotik basıncın artmasına ve dolayısı ile lens dokusunda katarakta, sinir dokusu söz konusu ise nöropatiye ve sinir ileti yavaşlamasına sebep olur (58).

2.8.İnsülin

2.8.1.Pankreas

Pankreas aynı yapı içinde bulunan birbirinden çok farklı 2 bölümden meydana gelir. Pankreasın asiner bölümü ekzokrin bir işleve sahiptir, duodenal lümenine sindirim olayları için gerekli enzim ve iyonları salgılar. Hormon yapan ve salan ekzokrin bölüm ise langerhans adacıklarından oluşur. İnsan pankreasında mevcut olan 1-2 milyon adacık, pankreas ağırlığının %1-2'sini oluşturur. Langerhans adacıklarında 3 tip hücre bulunur. Alfa hücreleri; alfa 1 ve alfa 2 hücreleri olmak üzere 2 alt gruba ayrılırlar. Alfa 1 hücreleri gastrin, alfa 2 hücreleri ise glukagon salgırlar ve adacığın çevresinde dizilmişlerdir. Beta hücreleri, insülin salgılayan hücreler olup, adacığın merkezi kısmında daha fazla bulunurlar. D veya delta hücreleri, merkezde yerleşen beta hücreleri ile çevredeki alfa hücreleri arasında bir sıra oluştururlar ve somatostatin salgırlar. Somatostatin, insülin ve glukagon salgılanmasını inhibe eden bir hormondur. Normal insan adacıklarında tüm hücrelerin yaklaşık %70'ini beta hücreleri, %20-25'ini alfa hücreleri ve %5-10'unuda delta hücreleri oluşturur. Bunlar haricinde işlevi kesin olarak bilinmeyen ve %1-2 oranında bulunan diğer bir hücre tipi de pankreatik polipeptid hücreleridir (35,62,63).

2.8.2. İnsülinin Yapısı ve Salgılanması

İnsülin ilk olarak hormonal etkiye sahip olduğu kanıtlanmış, ilk kristallendirilmiş (Abel,1926), ilk olarak dizesi belirlenmiş (Sanger ve ark. 1955), kimyasal teknikler ile ilk sentez edilmiş (Du et al; Zahn; Katsoyanis; 1964), daha büyük prekürsör bir molekül olarak sentez edildiği ilk olarak gösterilmiş (Steiner et al, 1967) ve rekombinant DNA teknolojisinin uygulanması ile ticari kullanım için ilk hazırlanmış olan protein yapısında bir hormondur (63).

İnsulin molekül ağırlığı 6000 olan 51 aminoasid ve, A ve B zincirleri ile bunları birleştiren C-peptid bölümünden oluşmuş bir polipeptid hormondur. A zinciri 21, B zinciri 30 aminoasid içerir. İki zincir disülfür köprüleri ile birbirlerine bağlanmışlardır. A zincirinin 6. ve 11. aminoasidleri arasında fazladan bir disülfür köprüsü bulunmaktadır. İnsulin Langerhans adacıklarının beta hücrelerinden sentez edilip son şeklini almadan önce uzun tek zincirli bir polipeptid olan preproinsulin şeklinde salgılanır. Preproinsulin moleküler ağırlığı 11500 dalton olan ve daha büyük prekürsör moleküllerinden elde edilen peptidlerin prototipidir. Bu peptidin aminoterminalinde 25 aminoasidlik bir fazla zincir vardır. Bu zincir molekülün endoplazmik retikulumdan çıkışını kolaylaştırır. Endoplazmik retikulumdan çıkan molekül hemen hidrolize uğrayarak, preproinsulin 86 aminoasidli bir polipeptid olan proinsuline ve daha sonra sekresyon granüllerindeki proinsulinin tamamı insuline değişir. A ve B zincirleri B hücresinde bağlayıcı bir peptid olan C-peptidi ile birbirine bağlanarak proinsulin adını alırlar. C peptidi insülin molekülünün A zincirine ait aminoasid N terminalini, B zincirinin C terminaline bağlar. Türden türe C peptidin yapısı değişir. İnsanda C peptidi 31 aminoasid ihtiva eder. C peptidde aromatik aminoasidler bulunmaz. Proinsulin B hücrelerinin endoplazmik keselerinde depo edilir. Daha sonra golgi cisminde bulunan enzimler C peptidini A ve B zincirlerinden ayırırlar ve insulin açığa çıkar. Proinsulin sentezi için gerekli genin insanda 11. Kromozom üzerinde olduğu gösterilmiştir. Proinsulinin çözünürlük ve izoelektrik noktası insulinin aynı olup, insulin gibi çinko kristalleri ile hegzamerler oluşturur ve insulin antiserumu ile kuvvetli reaksiyon verir. Proinsulin, normal koşullarda insulin ile birlikte ve çok az miktarda pankreastan dolaşıma verilir. Total insulin immünoreaktivitesinin %10 ile 30 kadarı proinsulindir ve proinsulinin insulin etkinliği hemen hemen hiç yoktur. Ağır stresler ve diyabet gibi durumlarda artmış proinsulin seviyesi yıkımın ya da kandan temizlenmesinin azalması şeklinde yorumlanabilir. Proinsulinin plazma yarı ömrü insulinden belirgin olarak uzun olduğundan ve proinsulin, insulin antiserumu ile kuvvetli çapraz reaksiyon verdiği için, radyoimmün bir insulin tayini ile plazmadaki insulin biyoaktivitesi bazen olduğundan fazla değerlendirilmektedir. C peptid proinsulinin insulin dönüşümü sırasında oluşan ve hemen hemen insuline eşit miktarda üretilen bağlayıcı bir proteindir. Aynı miktardaki C peptid insuline paralel olarak dolaşıma salınır, ancak insulinden

farklı olarak karaciğer tarafından işlenmez. İki hormon arasında ki diğer bir farkta, insulinin yarılanma ömrü 4-6 dk. iken, C peptidin yarılanma ömrünün 10-15 dk. olmasıdır. Hedef hücrelerde, reseptöre bağlanmış bölümü hariç, geri kalan insulinin tamamı insulinaz enzimi ile temel olarak karaciğerde, daha az oranda ise böbreklerde, kasta ve en az oranda diğer dokuların çoğunda yıkıma uğratılır. İnsulinin 10-15 dk. içinde plazmadan uzaklaştırılması önemlidir. Çünkü insulinin kontrol işlevinin hızla sona erdirilmesi, bu işlevlerin başlatılması kadar önem taşır. Büyük oranda böbrekte yıkılan C peptidin klinik uygulamalarda ölçümü, insulin sekresyon hız ve sentezinin değerlendirilmesinde yararlıdır. Dolaşımda ki C peptid seviyesi ölçülerek hipogliseminin ayırıcı tanısına gidilebilir ve beta hücrelerinin fonksiyonel yeteneği değerlendirilebilir (6,10,19,35,63,64).

Molekülün spesifik reseptöre bağlanmış parçalarından herhangi bir aminoasidin çıkarılması veya değiştirilmesi tüm biyolojik aktiviteyi değiştirmektedir. Buna karşın reseptörle etkileşim bölgesi dışındaki aminoasitlerin değiştirilmesi hormonun etkisini değiştirmemektedir. Sığır ve domuz insulininin insanda mükemmel bir etki göstermesi işte bu özellik ile açıklanabilmektedir. İnsulin, üç eksen boyunca dizilmiş bir çinko molekülüne bağlanmış üç dimerden oluşur ve heksamer şeklinde salgılanır (65).

İnsulin beta hücrelerinde salgılanmakta olup salgı granüllerinde depo edilir. İnsanda salgı granülleri küresel şekildedir. diyabetiklerde granülasyon azalır veya yok olur. (degranülasyon) Fonksiyonel durum ile salgı granüllerinin çok yakın ilişkileri vardır (23).

İnsulinin sentezinden sonra çevreye insulin verilmesi beta granüllerinin ekzositoz olayı ile gerçekleştirilir. Bu olay beta granüllerinin hücre zarına doğru ilerlemesi, hücre zarı ile kenetlenmesi ve kapsamını zarın öte tarafına boşaltması demektir. Siklik nükleotidler (c-AMP, c-GMP) glikoz varlığında insulin salgılanmasını uyarırlar. Potasyum yüksek konsantrasyonda olduğu zaman ortamda glikoz bulunmadanda insulin salınımını uyarır. Potasyumun çevre de artmasının doğurduğu depolarizasyonun beta hücresine kalsiyum geçmesini arttırdığı kabul edilmektedir. Kalsiyumun ekstrasellüler ortamda bulunması glikoz uyarısına karşı insulin cevabı için gereklidir. Glukagon

enjeksiyonunun plazma insülin düzeyini yükselttiği Samols ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. İnsülin sekresyonu hormonal ve metabolik faktörlere bağımlıdır. Hormonal faktörler daha çok metabolik uyarılara verilen insülin yanıtını düzenine sokarlar. Katekolaminler beta hücresinin membranında bulunan adrenerjik reseptörlere etki ederek, glikoz ve aminoasitler tarafından uyarılmış insülin sekresyonunu inhibe ederler. Sindirim sırasında salgılanan enteroglukagon, sekretin, kolesistokinin, pankreozimin ve gastric inhibitör polipeptid (GIP) gibi sindirim sistemi hormonları, glikoz ve aminoasitlerin insülin sekresyonunun uyarıcı etkilerini artırırlar (35,65).

İnsülin besin-enerji homeostazını düzenleyen anabolik bir hormondur. Besin-enerji homeostazının korunması ve sürdürülmesinde yalnızca insülinin uygun sentezlenmesi ve salgılanması yeterli değildir. Aynı zamanda normal enerji dengesinin korunmasında hedef hücrelerinde uygun yanıtı gereklidir. Normal kişilerde plazma glikoz konsantrasyonu 60-150 mg/dl sınırlarında tutulur. Aktivite ve gıdaların alımı ile geçici aşırı değişiklikler meydana gelmesine rağmen kan glikozunun bu sınırları korunur. Özellikle enerji metabolizmasının %80-85'ini oluşturan karbonhidrat metabolizma dengesinin sürdürülmesinde insülin ve insüline karşıt işlevi olan hormonlar (glukagon, epinefrin, büyüme hormonu, tiroid hormonu ve kortizol) ile bunlara hedef dokuların yanıtı arasındaki dengenin iyi ayarlanması gerekmektedir (6).

Sağlıklı bireylerde sağlıklı koşullarda pankreas beta hücrelerinden insülin salgılanmasını uyaran en önemli faktör plazma glikoz konsantrasyonunda ki değişikliklerdir. İnsülin sekresyonunun artması için plazma glikozundaki 10 mg/dl'lik bir artış yeterlidir. Glikoz yalnız depo edilen insülinin çevreye verilmesini uyarmakla kalmayıp, insülin biyosentezinde uyarır. Proinsülin sentezinde kan glikoz konsantrasyonuna bağımlıdır. Glikozun insülin sekresyonundaki düzenleyici rolünü açıklayan 2 farklı mekanizma önerilmiştir. Birinci sav, glikozun muhtemelen B hücre membranında yer alan, salınım mekanizmasını aktifleyen bir reseptör ile birleşmesini öne sürmektir. İkinci sav, intrasellüler metabolitlerin veya pentoz fosfat yolu, sitrat döngüsü yada glikoz olaylarındaki metabolik akış hızının etkili olduğunu belirtmektedir. Plazma glikozu dışında keton cisimleri, aminoasitler, serbest yağ asitleri (Free fatty Acids-FFA) direkt olarak insülin salınımı üzerine uyarıcı etki yaparlar.

Parasempatik sinirler (uyarıcı), beta adrenarjik sempatik sinirler (uyarıcı), alfa adrenerjik sempatik sinirler (inhibe edici), bazı gastrointestinal hormonlar (uyarıcı) ve somatostatin (inhibe edici) etkileriyle insulin sekresyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynarlar (6,63).

Açlık kan glikozu normal sınırlarında olduğu dönemdeki bazal insulin sekresyonu 25 ng/dk/kg düzeyindedir. Kan glikoz konsantrasyonunun artmasına paralel olarak plazma insulin konsantrasyonu iki aşamada belirgin olarak artar:

Erken faz: Birinci faz, erken fazdır. Plazma insulin konsantrasyonu, kan glikozunun akut yükselmesini izleyen 3-5 dk. içinde yaklaşık 10 kat artar. Bunun nedeni; beta hücrelerinde önceden üretilmiş halde, veziküller içinde tutulan insülinin akut olarak kana boşaltılmasıdır. Ancak ilk fazdaki bu yüksek konsantrasyon sürekli değildir ve 5-10 dk içinde insulin konsantrasyonu, normal düzeyin yarısına kadar gerileme gösterir.

Geç faz: Erken fazdan sonra gelen ikinci faz gecikmiş salınımı içerir. İkinci fazda yaklaşık 15 dk içinde insulin sekresyonu ikinci kez artma gösterir ve 2-3 saat içinde yeni bir düzeye ulaşılır. Bu kez genel olarak sekresyon hızı başlangıç fazından daha da büyüktür. Bu sekresyonun nedeni, hem daha önceden üretilmiş bulunan insülinin varlığı ve hem de hücrelerde yeni insulin sentezleyen ve serbestlenen enzim sisteminin aktive edilmesidir (6,35).

Glikozun insulin salgılanmasını uyarıcı etkisi iki ayrı teori ile açıklanmaktadır:

- **Metabolik teori:** Glikoz önce metabolize olur. Glikozun metabolize edilmesiyle ortaya çıkan metabolitler, insulin salgılanmasını uyandır.
- **Reseptör teorisi:** Bu hipoteze göre glikoz, beta hücrelerindeki reseptör veya reseptörlerle birleşir. Oluşan bu kompleks, doğrudan doğruya insulin salınımını uyatabildiği gibi, hücre içi haberci oluşmasını kolaylaştırarakta salınımı başlatabilir (35).

Salgılanan insulin portal sistem yolu ile karaciğere gelir. %50-70'i hepatositlerce tutulur, geri kalanı periferde etki gösterir. C-peptid karaciğerde tutulmaz. İnsülinin etkisi, hormon hedef hücre yüzeyindeki spesifik bir

glikoprotein reseptöre bağlanınca başlar. Yağ hücresi, kas hücresi ve hepatosit gibi hedef hücrelerin membranında bulunan reseptörler immunglobulinlere benzeyen glikoprotein yapısındadır. Hormon ile ilgili muhtelif etkiler saniyeler veya dakikalar içerisinde (transport, protein fosforilasyonu, enzim aktivasyonu ve inhibisyonu, RNA sentezi) veya birkaç saat sonra (protein veya DNA sentezi ve hücre büyümesi) meydana gelebilir. Reseptörle birleşme, fizyolojik ve fizyolojik olmayan koşullarda değişebilen affinite ile gerçekleşir. Genelde tüm reseptörler insulince doymazlar. Metabolik etkinin en fazla olması için yaklaşık %10 oranında bir saturasyon yeterlidir. Saturasyonun rastgele olduğu yani tüm reseptörlerin insuline olan affinitelerinin eşdeğerde olduğu kabul edilmiştir (19,63,65).

2.8.3.İnsulin Reseptörü

İnsulin reseptörü devamlı olarak sentez edilmekte ve yıkılmaktadır. Yarı ömrü 7-12 saat arasındadır. Reseptör granüler endoplazmik retikulumda tek zincir peptidi olarak sentez edilmekte ve golgide süratle bir glikolizasyona uğramaktadır.İnsan insulin reseptörünün prekürsörü 1382 aminoaside sahiptir; moleküler ağırlığı 190000'dir ve olgun alfa ve beta subünitelerini oluşturmak üzere parçalanmaya uğramaktadır. İnsulin reseptörü 2α ve 2β zincirinden yapılmıştır; her iki alt ünite de glikoproteindir. Reseptörde insulin bağlayıcı yer alfa alt ünitesindedir. Tirozin kinaz aktivitesi beta zincirlerindedir (62,63).

Reseptör sayısı azaldığında maksimal metabolik etkiyi elde etmek için daha fazla insuline gerek duyulur. Bu durumda insuline rölatif direnç vardır. Eğer reseptör sayısı normal sayının %10'undan azsa maksimal etkiye hiçbir zaman ulaşılmaz; gerçek insulin direnci söz konusudur. İnsuline direnç reseptör affinitesinde azalmayla da gelişebilir (19,23).

Daha sonra insulinin reseptörü ile bağlanması sonucu oluşan kompleks hücre içerisine girer. (İnternalizasyon) Bunun sonucunda hücre membranının glikoza geçirgenliği artar. Fakat insuline duyarlılık dokudan dokuya değişir. Kaslara, yağ dokusuna ve karaciğere çok etkili olduğu halde, beyin, böbrek ve barsak dokularına duyarlı değildir (19,23,62).

Membranın iç yüzünde bulunan ikinci bir haberci aracılığıyla her değişik hücre tipine özgü enzimatik reaksiyonlar başlar. Bu ikinci basamakta gelişen postreseptör anomaliler insülin etkinliğini azaltarak insülin direncine neden olurlar. Postreseptör anomali varlığında insülin miktarı ve doymuş reseptör değerleri ne olursa olsun insülin maksimum etkisini göstermez (19,23).

Böylelikle insüline direnç oluşturan üç olay; reseptör sayısının azalması, insüline affinitenin azalması ve postreseptör bozukluk olarak sıralanabilir.

Kan glikoz konsantrasyonu 100 mg/dl'nin üzerine çıktığında insülin sekresyon hızı, glikoz konsantrasyonunun artmasına paralel olarak artar ve glikoz konsantrasyonu 400-600 mg/dl olduğunda sekresyon bazal düzeyin 10-25 katına ulaşır. Yani, glikoz uyarısı altında insülin sekresyonunda ki artış hem hızı hem de düzeyi yönünden oldukça dramatiktir. İnsülin sekresyonunun sona ermesi aynı derecede hızlıdır ve kan glikoz konsantrasyonunun açlık düzeyine inişini izleyen 3-5 dk. içinde gerçekleşir. Sekrete edilen insülinin glikoz konsantrasyonuna verdiği bu yanıt kan glikoz konsantrasyonunun düzenlenmesinde çok önemli bir geri bildirim mekanizmasıdır. Yani kan glikozundaki artış insülin sekresyonunu artırır, artmış insülin sekresyonu glikozun karaciğer, kas, yağ ve diğer hücreler içine taşınmasını ve depolanmasını hızlandırır ve böylece kan glikoz konsantrasyonu yeniden normale, normale dönen glikoz konsantrasyonu ile de insülin sekresyonu bazal seviyeye döner (6).

2.8.4.İnsülinin Etki Mekanizması

İnsülinin yağ, kas ve karaciğer olmak üzere üç hedef hücresi vardır:

İnsülinin yağ dokusunda lipolizi önler ve enerji fazlasının trigliserid olarak depolanmasını sağlar. İnsülin yağ asidi sentezi için gerekli asetil-CoA ve NADPH sağlayarak, asetil CoA'nın malonil CoA'ya dönüşümünü katalize eden asetil CoA karboksilazın normal düzeyini sürdürerek, triaçilgliserol sentezine katılan gliserolü temin ederek adipoz dokuda lipogenezi uyarır. İnsülin yetmezliğinde bunların tümü azalır, böylece lipogenezde azalır. İnsülin yetmezliğinde belirlenen azalmış lipogenezin diğer bir nedeni, insülin tarafından karşı çıkılmadığında muhtelif hormonlar tarafından büyük miktarlarda açığa

çıkarılan yağ asidlerinin asetil CoA karboksilazı kısıtlayarak, kendi sentezlerini feedback yoldan kısıtlamalarıdır. Bundan dolayı insulinin yağ üzerindeki net etkisi anaboliktir. İnsulin karaciğer ve adipoz dokuda lipolizin güçlü bir kısıtlayıcısıdır. Bu kısmen insulinin doku cAMP düzeylerini azaltabilmesine bağlı olduğu gibi (bu düzeyler bu dokularda lipolitik hormonlar olan glukagon ve epinefrin tarafından arttırılırlar) aynı zamanda insulinin hormona duyarlı lipaz aktivitesini kısıtlaması ile de ilgilidir. Bu kısıtlama muhtemelen cAMP'ye bağımlı protein kinaz veya lipazı defosforile ederek böylece inaktive eden bir fosfatazın aktivasyonunun sonucudur. Bundan dolayı, insulin serbest yağ asidlerini azaltır. Yağ asidleri çeşitli basamaklarda glikolizi kısıtlayıp, glukoneogenezi uyardıklarından bu durum insulin karbonhidrat metabolizması üzerinde etkilere katkıda bulunur. İnsulin yetmezliği olan hastalarda artmış lipaz aktivitesi, lipolizin hızlanmasına, plazma ile karaciğerde serbest yağ asidi konsantrasyonlarının artmasına neden olur. Yağ dokusunda yağ asidlerinin serbest hale geçişi cAMP tarafından arttırıldığı için, insulin cAMP miktarını azaltmak suretiyle yağ asidi açığa çıkışını azaltabilir. Serbest yağ asidlerinin bir kısmı asetil CoA'ya ve sonra sitrik asid siklusu üzerinden CO₂ ve H₂O'ya metabolize olurlar. İnsulin yetmezliği olan hastalarda süratle asetil CoA, asetoasetilCoA'ya, sonra asetik aside ve β-hidroksi bütirik aside dönüştürülür (63).

Kontrolsüz diyabetiklerde VLDL ve LDL partiküllerinin düzeyleri ve sonuç olarak kolesterol düzeyi yükseldiğinden, insulinin VLDL ve LDL'nin oluşumunu ve klirensini etkilediği bir gerçektir. diyabetiklerin çoğunda, ciddi bir sorun olan ateroskleroz olayının hızlanması, bu metabolik kusurdan dolayıdır (48).

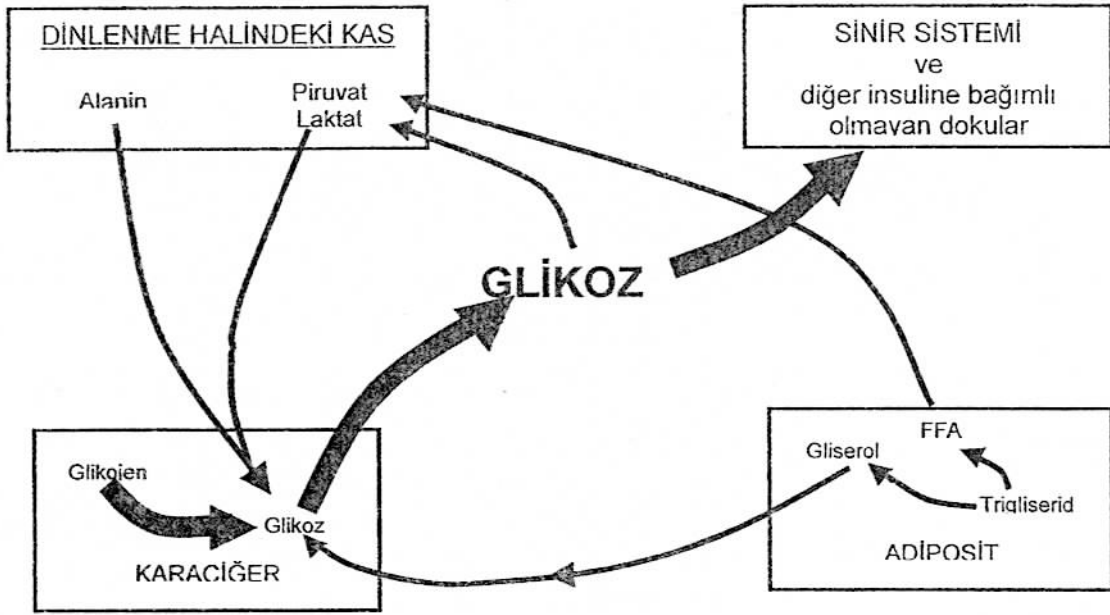
İnsulinin kas dokusuna başlıca etkisi, çeşitli maddelerin ve özellikle glikozun hücre içine girişini kolaylaştırmaktır. İnsulin bu dokularda kendine özgü reseptörlere bağlanır. Glikozun hücre içine girişine veya insulinin bu etkisine paralel olarak, hücre içinde glikojen birikmesi, heksoz monofosfat yolunun hızlanması ve buna bağlı olarak NADPH üretiminin artmasına sebep olur. İnsulin aminoasitlerin kas hücrelerine girişini arttırır, ribozomal protein sentezini uyarır, glikojen sentezini uyarır, glikojen fosforilazın aktivitesini inhibe eder ve K, Ca, nükleozitler ve inorganik fosforunda hareketini hızlandırır (63,66).

İnsulinin karaciğer hücresindeki etkileri; glikozun karaciğer hücresine girmesini kolaylaştırır (insulin yokluğunda da bir miktar glikoz karaciğer hücresine girebilir), glikozun glikojen olarak depolanmasını sağlar, açlık durumunda glikoneozisi artırır, glikoneozis enzimlerinin aktivitelerini azaltır (6,35,66).

Substrat	Uyaranlar	İnhibe edenler
Karbonhidratlar	↑Glikojen sentezi (Karaciğer ve kas) ↑Yağ asiti sentezi (Karaciğer ve adiposit)	↓Glikogenolizis (Karaciğer) ↓Glikoneozis (Karaciğer)
Yağlar	↑Yağ asiti sentezi (Adiposit) ↑Gliserol sentezi (Adiposit)	↓Lipolizis (Adipoz doku) ↓Ketoneozis (Karaciğer)
Proteinler	↑Amino asit alınımı (Kas) ↑Protein sentezi (Kas)	↓Protein katabolizması (Kas) ↓Amino asit çıkışı (Kas) ↓Amino asit oksidasyonu (Kas)

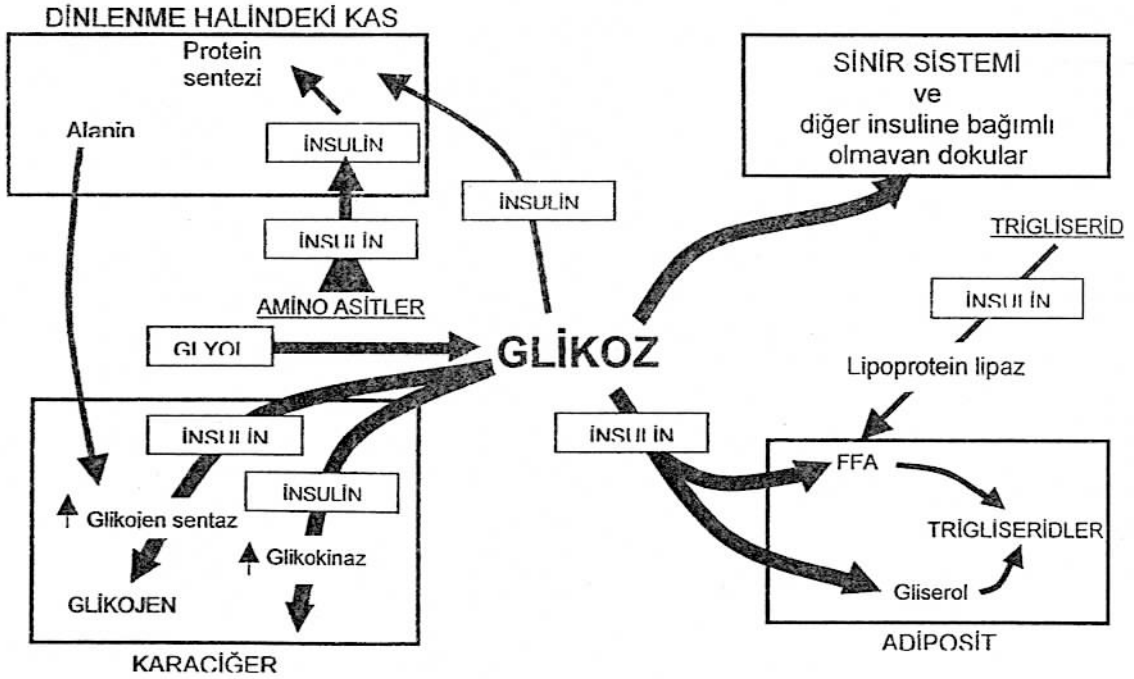
Tablo 4. İnsulinin Fizyolojik Aktiviteleri

Şekil 1. Bazal Veya Absorbsiyon Sonrası Glikoz Metabolizması.



Bazal veya absorpsiyon sonrası durumda vücut genellikle dengededir. İnsuline bağımlı olmayan dokuların kullanabilmesi için glikoneogenezis ve glikogenolizisten sağlanan glukozu ihtiyaç vardır. Plazma glukoz düzeyi uzun bir periyot süresince oldukça stabil kalır.

Şekil 2. Beslenme Sonrası Glikoz Metabolizması.



Yiyeceklerin sindiriminden sonra, glukozun plazma seviyesi artar ve insulin, glukozun insuline duyarlı dokular tarafından metabolik olarak faydalanmasını kolaylaştırır. Tekrardan, kan glukoz değeri normale yakın olarak korunur.

2.8.5. Tip I Diyabette İnsulin Salınımı Ve Seviyeleri

Beta hücrelerinin sayısının azalması yanında ileri derecede insulin yetersizliği söz konusudur. Tip I diyabet, immunoloji kökenli ve uzun bir asemptomatik dönemi takiben ortaya çıkan manifest insulinoopeni ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Tip I diyabette de genetik yatkınlık devresi, çevresel faktörlerinde etkilemesi ile beraber insulitis devresi, beta hücrelerinde immun atak devresini takiben beta hücrelerinin %90'dan fazlası harap olmuştur. Tip I diyabetiklerde oral antidiyabetikler kullanılmaz. Tip I diyabette kan şekeri ayarı insulitle olmaktadır (23).

2.8.6. Tip II Diyabetiklerde Kanda İnsulin Seviyeleri

Non-obez tip II diyabetiklerde kan insulin düzeyi, obez diyabetlilerde olduğundan daha düşüktür. Hiperinsulinizme çok seyrek rastlanır. Beta hücresinin insulin salgılama kapasitesi, tip II diyabette olduğundan daha yüksek olmakla beraber oldukça azalmıştır. Tüm bu sonuçlar insulin sekresyonu hakkında bilgi veren C-peptidinin idrarla atılan miktarına bakılarak doğrulanır. Sağlıklı kişilerde 24 saatte idrara çıkan C-peptit miktarı 35 gm., Tip I diyabette 0 ve tip II diyabette ortalama 25 gm.dir.

Kan insulin düzeyi sağlıklı kişilerde olduğundan daha yüksek bulunabilir. Tip II obez hastalar açlık kan şekerinin 2 gm./L'nin altında olduğu hafif tip II diyabetli ve aynı değer 2.50 gm./L'nin üzerinde olduğu ağır tip II diyabetliler olarak iki grupta değerlendirilmektedir. Hafif diyabette mutlak hiper insulinizim, ağır diyabette ise hipo insulinizim vardır. Hafif diyabette insulin/glikoz oranının genellikle sağlıklı insanınkinden daha küçük olması relatif bir insulin eksikliği olduğunu gösterir (19,23).

2.9. Hemoglobin

Hemoglobin 4 zincirli basit bir protein olan globin ve onun prostetik grubu olan demir porfirinin (hem) birleşmesinden meydana gelir. Demir porfirin klorofil molekülüne benzer, yalnız ortada Mg yerine, Fe atomu vardır. Fe atomuna 4 pirol halkası bağlanır. Globin 4 polipeptid zincirinden (2 α ve 2 β) yapılmış basit

bir proteindir. Her zincire bir hem bağlanmıştır. Bir hemoglobin molekülü 1 molekül globin ve 4 molekül demir porfirinden yapıldığına göre her hemoglobin molekülünde 4 atom demir vardır. Bütün hemoglobinlerin hem kısmı birbirinin aynı, fakat protein yapıda olan globin kısmı ise yalnız çeşitli türler arasında değil, aynı türün fertleri arasında bile farklıdır. Normal halde erişkin bir insanın 100 cm³ kanında ortalama 12-18 g. hemoglobin bulunur (68).

Erişkinde normalde üç tip hemoglobin bulunur. Bu hemoglobinlerde hem aynı olup farklılık globin yapısındadır. Bir HbF, 2 α ve 2 γ zincirinden oluşmuştur. Erken intrauterin hayatta, doğuma kadar en fazla bulunan bir hemoglobindir. Yeni doğan çocuklarda hemoglobinin %70 ile %90'ını oluşturur. Doğumdan sonra hızla azalarak 6. ayda %5'e düşer. Normal erişkinde %2'nin altındadır (69).

Hemoglobin A₂, erişkinde bulunan minor bir hemoglobindir. 2 α ve 2 δ zincirinden oluşmuştur. Hemoglobin A₂ başlıca beta-thalasemia minorda yükselir. Demir yetmezliği anemisinde ve sideroblastik anemilerde azalır. Normal erişkinde genel olarak %3'ün altındadır.

Hemoglobin A erişkinde bulunan başlıca proteindir. (%97 oranında) 2 α ve 2 β zincirinden oluşmuştur. Alfa zincirleri 141 ve beta zincirleri 146 aminoasitten oluşmuştur.

Normal erişkinlerde başlıca 4 çeşit globin polipeptid zinciri bulunur. ($\alpha, \beta, \gamma, \delta$) Bu zincirlerden herhangi birisinin yapısal bozukluğu neticesinde hemoglobinopatiler gelişir (69).

Demirin yaklaşık 2.5 gramı hemoglobin içerisindedir, hemoglobin ağırlık ile %0.34 demir içeren bir demir proteindir. Normalde tüm hemoglobin demiri kemik iliğindeki öncüler yada eritrositler içinde bulunur (70).

2.9.1. Glikozillenmiş Hemoglobin

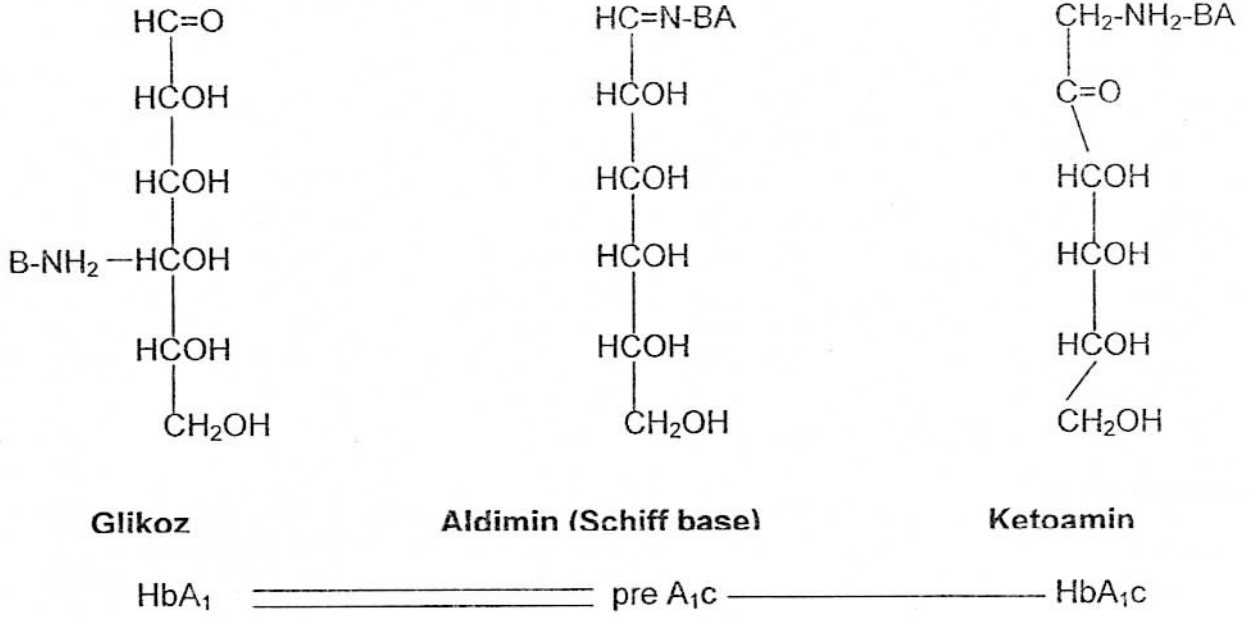
DMun belirli bir zaman dilimi içindeki takibi için son yıllarda günlük çalışmalar arasına giren glikoz ile birleşmiş hemoglobin düzeylerinin belirlenmesi, bu hastalığın teşhisi, tedavisi ve izlenmesi konusunda da

yararlanılabileceği şeklindeki görüş ve çalışmalar gitgide aktüel konu haline gelmektedir (71).

Diyabetin uzun süreli takibinde giderek daha yaygın olarak kullanılan glikozile hemoglobine ilk yaklaşım 1958 yılında Schroder ve arkadaşlarının hemoglobin elektroforezinde minor fast hemoglobinleri bulması ile olmuştur. Minor fast hemoglobinlerin, hemoglobin beta zincirine heksoz yapısında maddelerin bağlanması sonucu oluştuğu ancak 1968 yılında anlaşıldı ve Rahbar ve arkadaşları bu hemoglobinlerin diyabetik şahıslarda arttığını tesbit ettiler (72).

Glikozile hemoglobinler hemoglobin molekülünün alfa ve beta zincirlerindeki terminal aminoasitlerin NH_2 grubuna heksoz ve triozların bağlanması sonucu oluşur. HbA_{1c} eritrositlerdeki hemoglobinin minor komponentinin en büyük bölümünü oluşturmaktadır. HbA 'nın B zincirine glikozun bağlanması ile HbA_{1c} oluşur. Glikoz B zincirindeki aminoasidin (valin) N terminaline bir ketoamin bağ ile bağlanır. Hemoglobin yalnız glikoz ile değil, glucose-6-phosphate, fructose-6-phosphate, fructose 1,6 diphosphate vb. heksoz ve triozlarda bağlanarak fast hemoglobinlerin alt grupları olan HbA_{1a1} , HbA_{1a2} , HbA_{1b} 'yi oluşturur. Bu komplementlerin glisemi düzeyleri ile ilgileri ve dolayısıyla araştırmada önemleri yoktur. Ayrıca glikoz hemoglobinin beta zincirinin N terminalinden başka alfa zincirine ve leusin aminoasitlerinede bağlanabilmektedir, fakat bu glikozile hemoglobinler, hemoglobin elektroforezinde tefrik edilememektedir (71,72).

Glikozillenmiş proteinlerin ölçülmesi, DMlu bireylerde uzun dönem glikoz kontrolünün izlenmesi açısından faydalıdır. Glikozlanmış protein seviyeleri, glisemik kontrolün değerlendirilmesinde kan glikoz tanımlamalarına yakın bir değerdir. Glikozilasyon, proteinlerin amino gruplarına şeker rezidüsünün nonenzimatik eklenmesidir. Glikozillenen proteinler arasında şunları sayabiliriz; eritrosit membran proteinleri, hemoglobin, albumin, LDL, HDL, Lens proteinleri, glomerüler bazal membran proteinleri, aorta proteinleri, koroner arter proteimleri, femoral sinir proteimleridirler (73).



Şekil 3. Hemogloblin A_{1c}'nin Oluşum Reaksiyonu (71)

PreA_{1c} (Aldimine-Schiff bazı) dissosiyablıdır. Bu reaksiyon reverzibidir. Eritrositler en uzun ömürlü ve glikozillenme sonucu en fazla zarar gören plazma proteindir. Hemogloblin birkez glikozillendikten sonra eritrositlerin yaşamı boyunca stabil kalır. Örneğin; hastaların kan glikozları yüksek olduğunda glikozillenme artacaktır, kan glikozu normale dönse bile meydana gelen glikozillenme eritrositlerin ömrü süresince stabil kalacaktır. Diğer bir deyişle; HbA_{1c} eritrositlerin yaşamı süresince kalan irreversibl bir bileşiktir. HbA_{1c} düzeyleri kan glikoz konsantrasyonu ve eritrositlerin yaşam süreleri ile sıkı sıkıya bağlantılıdır. Eritrositler parçalanmadıkça ortamdan uzaklaştırılmadıkları için bu geç kaybolmaları ve ani kan şekeri değişmelerinden etkilenmemeleri nedeniyle diyabetin uzun süreli takibinde başarıyla kullanılmaktadır. Normal kişilerde preHbA_{1c} %0.4, HbA_{1c} %4 oranında saptanır (74).

Glikozilasyon yavaş bir reaksiyondur. Glikoz ile hemogloblinin terminal aminoasidleri arasındaki enzimatik olmayan reaksiyon başlangıcı hızlı reversibldir HbA_{1c} unstable Schiff bazını, yani labil aldimin veya adıyla preHbA₁ oluşturmak için HbA₂ nin her bir beta zincirinin N-terminal valin ile glikozun kondansasyonu ile oluşturulur. İkinci basamakta daha yavaş bir gelişme ile

nonenzimatik bir reaksiyonla (omadori reaksiyonu) bir ketoamin yapısının oluşumu ile kendini gösteren HbA_{1c} teşekkül eder. Teşekkül eden HbA₁ eritrositlerin ömrü olan 120 gün kadar yani 3 ay civarında sabit kalır (71).

Elektroforetik çalışmalar total hemoglobinin %90-95'ini HbA, bunun %5-10'unu HbF ve HbA₁ 'in meydana getirdiğini göstermiştir. HbA₁ 'in %4 ile %6'sını HbA_{1c}, %1.2'sinide HbA_{1a}, HbA_{1b} ve muhtemel küçük komponentler teşkil eder. Şu halde HbA₁'in en büyük komponenti HbA_{1c}'dir. Klinikte HbA_{1c} veya sadece HbA₁ tayinleriyle çalışmak aynı anlamı taşır (71).

HbA₁ oluşuktan sonra ani glisemi değişikliklerinden etkilenmektedir. Nitekim ani glisemi yükselmeleri HbA₁ seviyesini yükseltmekte fakat sürekli hipoglisemiler ile HbA₁ seviyesini etkilememektedir. Şöyle ki ani yükselmeler HbA₁ seviyesini yükseltmekte fakat sürekli hipoglisemiler bile teşekkül eden HbA₁ seviyesini değiştirmemektedir. Genç eritrositlerin daha kolay, yaşlı eritrositlerin daha güç glikolize olduğu ifade edilmektedir. Glikozillenmiş hemoglobin miktarı eritrosit miktarı ile ilişkilidir; hemolitik anemi, hemoglobinopatiler ve hemakromatozis gibi eritrosit yıkımının arttığı durumlarda glikozillenmiş hemoglobin total miktarı düşük çıkabilir. Yine demir eksikliği anemisi olan hastalarda glikozillenmiş hemoglobin miktarının düşük olduğu bildirilmektedir. Eritrositlerin yaşam sürelerinin kısalması ile hemolitik hastalarda HbA_{1c} önemli bir azalma gösterir. Glikozlanmış hemoglobin seviyeleri bu hastaları izlemek için kullanılabilir, fakat değerler aynı hastadan alınan daha önceki değerlerle karşılaştırılmalıdır (70).

HbA₁'in yükselmesine sebep olan bazı faktörler; HbF, HbC gibi negatif yüklü hemoglobinler, Üremi, alkolizm, yüksek doz aspirin, kurşun entoksikasyonu, hemolizatin fazla bekletilmesi gibi.

HbA₁ değerlerini düşüren sebepler; HbS, HbC, HbE gibi pozitif yüklü hemoglobinler'dir (71).

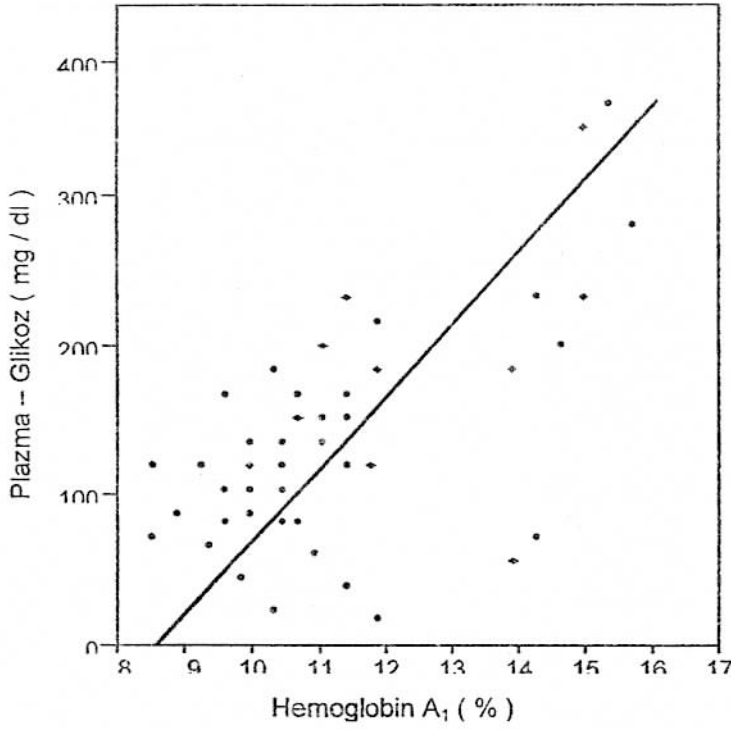
Glikozillenmiş hemoglobinin ölçülmesi için kullanılan birçok metot HbA_{1c}'den ziyade total HbA₁ için değerler verir. PreA_{1c} labil fraksiyonu, kan glikoz konsantrasyonundaki akut değişiklikler ile hızlı bir şekilde değişir; bu sebepten HbA₁ yada HbA_{1c} için değerler değişiklik gösterirler, daha uzun

ortalama glikoz konsantrasyonunu yansıtmazlar. Normal bireylerde total HbA_{1c}'nin %5 yada %8'inin labil fraksiyon miktarı, kan glikoz düzeylerinin kontrolünün derecesine bağlı olan diyabetli hastalarda %8'den %30'a değişir. Aşırı glikoz yokluğunda, preA_{1c} glikoza ve HbA'ya dönüşür (70).

İdrar ve kan testleri kısa süreli gliseminin göstergeleri iken, glikozillenmiş hemoglobin uzun süreli metabolik kontrolün göstergesidir. Glikozillenmiş hemoglobin test tarihinden önceki 8-12 haftalık süredeki kan glikozunun ağırlıklı ortalamasını verir. Kanda hem yaşlı hem de genç eritrositler bulunmaktadır ve glikozillenmiş hemoglobin daha çok son 1-2 haftanın kan glikozundan daha fazla etkilenmektedir. Bir başka ifade ile; 3-4 ay önceki kan glikoz değerleri glikozillenmiş hemoglobin değerinin %10 kadarını etkilerken, son 1 ayda ki kan glikoz değerleri en az %50'sini etkiler. Bu nedenle sonuçların doğru yorumlanmasında glikozillenmiş hemoglobinin düzenli aralarla ölçülmesi çok önemlidir. Glikozillenmiş hemoglobinin diyabetin tanı ve tedavi başlangıcında, takiben tip II diyabetiklerde yılda 1 kez, tip I diyabetiklerde ve metabolik kontrolü iyi olmayanlarda ise yılda 4 kez ölçülmesi önerilmektedir (6).

Diyabetiklerde glikozillenmiş hemoglobin oranı nondiyabetiklere göre 2-4 kat daha fazladır. Nondiyabetiklerde total hemoglobinin %5'i glikozillenmiş olarak bulunur. Buna karşın tip I diyabetlilerde hemoglobinin %95'i, tip II diyabetiklerde ise %80'i glikozillenmiş haldedir (6).

Klinik olarak kabul edilen HbA_{1c} düzeyi normal üst sınırın <%1.5 olmalıdır. HbA_{1c}'nin nondiyabetiklerdeki normal oranı %4.0-6.2, kabul edilebilir oranı ise $\leq \%6.2 + \%1.5 = \%7.7$ olmalıdır. Tedavi programına uyum gösteren ve uygun tedavi uygulanan hastalarda beklenen HbA_{1c} düzeyi %7'nin altında olmalıdır (6).



Birkaç ay boyunca test edilen glikoz ve hemoglobin A_{1c} seviyelerinden elde edilen değerler. (Gonen ve ark.: Haemoglobin A_{1c}: An indicator of the metabolic control of diabetic patients. Lancet 2:734-736, 1977) İlerleyen kan şekeri kontrolü ile HbA_{1c}'nin azaldığı, birçok çalışmada dökümanite edilmiştir ve HbA_{1c} seviyeleri, hızlı kan şekeri, üriner şekeri ve diyabetik kontrolün derecesi ile ilişkili olarak diğer farklı numerik değerlerle pozitif ilişkilidir.

Şekil 4. Ortalama Plazma Glukozunun HbA_{1c} ile Korrelasyonu (67)

Glikozillenmenin derecesi glikozillenmeye maruz kalan proteinlerdeki glikoz konsantrasyonuna ve maruz kalma süresinin uzunluğuna göre değişir. diyabetlilerde glikozillenmiş hemoglobin oranının yüksekliği kan glikoz değerinin yüksekliği ile orantılıdır (72).

Glikozlanmış hemoglobinlerin elektrik yüklerine dayalı ayırımlarını tanımlamak için kullanılan metotlar; ion-exchange kromatografisi, high-performance liquid chromatography (HPLC), elektroforez ve isoelectric focusing, kimyasal analizleri için; kolorimetri ve spektrofotometri, yapısal farklılıkları için; affinite kromatografisi ve immunoassay'dir (70).

2.9.2. Demir Metabolizması

Demir biyokimyasal proseslerin gerçekleştirilmesinde ve organizmanın yaşamını sürdürebilmesinde rol oynayan temel bir elementtir. Demirin vücutta hem bol olarak bulunması hem de önemli bir metal olması, oksijen transportunda, hücre solunumunda ve hücre proliferasyonunda rol oynamasından dolayıdır. Eritrositlerde ve birçok yapıda demir bol olarak bulunmasına rağmen, vücudun çoğu hücresinde, plazmada yada diğer ekstrasellüler sıvılarda çok küçük miktarlarda bulunur, bu yüzden demir

metabolizması iz elementlerin metabolizmasına benzer. Vücuttaki toplam demir içeriği yaklaşık olarak 4 g.'dir (75).

Vücutta bulunan demir dağılımına bakacak olursak; insan vücudunda erkeklerde 50 mg/kg, kadınlarda ise 35 mg/kg miktarında toplam demir bulunur. Demir organizmada başlıca iki kompartmanda bulunur:

a) Esansiyel veya fonksiyonel kompartman : Hemoglobin, myoglobin, demir içeren eden enzimler ve transferrine bağlı demir bu kompartmanı teşkil ederler. Hemoglobinde bulunan demir, total demirin 2/3'ünü veya %60 ile %70'ini meydana getirir.

Eritrositlerin yıkımı sonucu ortaya çıkan demir tekrar kullanılır. Organizma bu yönden son derece tutumludur. Myoglobinde ise takriben 140 mg kadar demir bulunduğu halde, plazmada transferrine bağlı demirin miktarı sadece 3 ile 4 mg kadardır.

Az miktarda demir bazı enzimlerin yapısında bulunur. Bu enzimler arasında sitokrom a, b, c, c1, a3, sitokrom c oksidaz, katalaz, peroksidaz, triptofan pirolaz, lipooksidaz, hemojentesik oksidaz, sitokrom c redüktaz, NADH dehidrogenaz, ksantin oksidaz, süksinat dehidrogenaz, asetil CoA dehidrogenaz sayılabilir. Bu enzimlerin birçoğu reversibl elektron alıcı ve vericisi olarak hücre metabolizmasında çok önemli rol oynarlar.

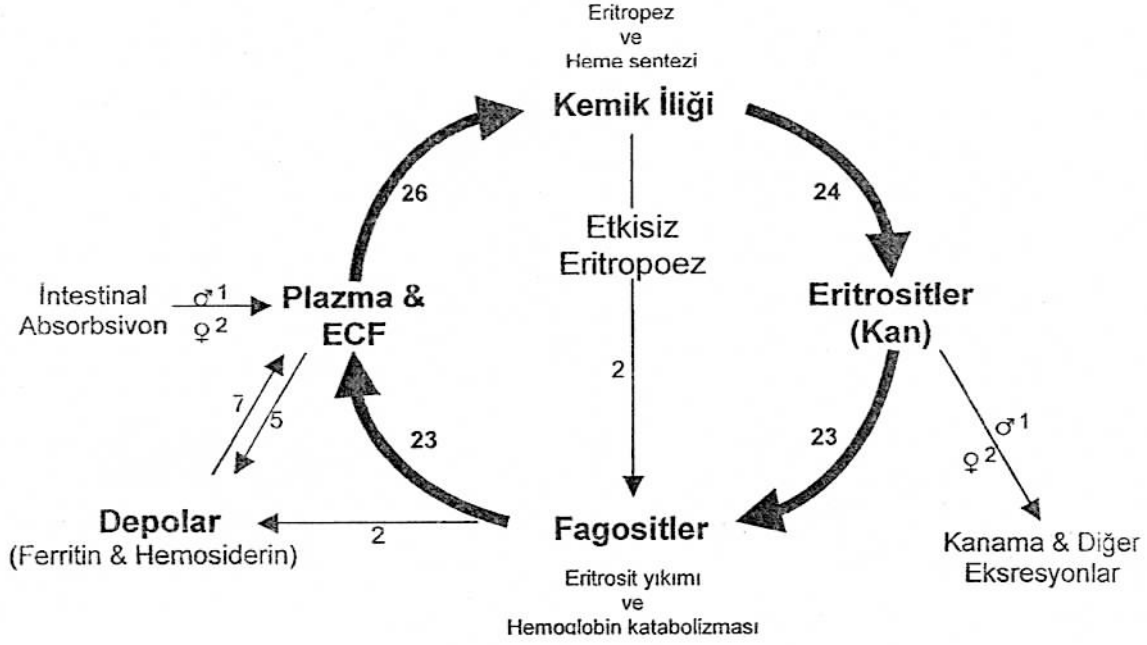
b) Depo demiri : Ferritin ve hemosiderin şeklinde bulunur. Ferritin, apoferritin ve demirin birleşmesi ile meydana gelir. Apoferritinin molekül ağırlığı takriben 460000 olup, herbirisi 18500 mol ağırlığındaki subünitelerin birleşmesi ile meydana gelmiştir. Her bir ferritin molekülü yaklaşık olarak 5000 atom demir bağlar ve mol ağırlığı 900000'e yakındır. Hemosiderin ise depo demirinin ensolubl şeklini teşkil eder. Daha çok demir ihtiva eder, potasyum ferrosiyamid ile boyandığında mavi renkte görülür. Depo demirinin miktarı oldukça değişik olup, total demirin %30'unu meydana getirir (69).

2.9.3.Demir Absorbsiyonu

Diğer eser elementlerin aksine, demir homeostazı eşsiz bir şekilde düzenlenir, çünkü, demir eksresyon ile değil, primer olarak absorpsiyon ile düzenlenir. Çünkü ekstrete demirin vücuttaki kapasitesi sınırlıdır, intestinden absorpsiyonu kontrollü olur, bu yüzden dokudaki birikimleri toksik seviyelere ulaşmaz (75).

Normal diyetle 10 ile 20 mg arasında demir vardır. Ancak diyetle alınan demirin yaklaşık %5-20'si absorbe edilir. Böylece günlük demir absorpsiyonu 1-2 mg civarındadır. Diyet demiri, heme demiri ve nonheme demiri olmak üzere iki formda olur ve herbiri farklı mekanizmalarla absorbe edilir. Heme bileşikleri intestinden yüksek bir etkinlikler absorbe edilir. Absorbe edildiği zaman heme oksijenaz ile mukozal hücreler içindeki heme'den demir salınır. Heme demirinin aksine, nonheme demirinin biyoyararlılığı daha azdır (76).

Demir ince barsağın bütün bölümlerinden, özellikle büyük bir kısmı duodenum ve jejunumdan aktif absorpsiyonla emilir. Aldığımız besinlerin içindeki demirin çoğu ette hemoglobin ve myoglobin şeklinde bulunur. Bu bileşiklerin önemli bir bölümü intestinal kanalın mukoza hücreleri içine direkt olarak pinositoz ile absorbe edilebilir. Bu hücrelerdeki büyük moleküller lizozomlar tarafından sindirildikten sonra demir serbestlenir ve transferrine bağlanır. Demir iyon şeklinde ve hemen hemen tamamı iki değerlikli olarak absorbe edilir. Duodenumda ki asit ortam iki değerlikli demirin üç değerlikli demire oksidasyonuna engel olmaktadır. Barsak lümeninde serbest olarak bulunan demir, aktif metabolik bir prosesle hücre içine girer. Hücreye giren demirin bir kısmı hızlı bir şekilde plazmaya geçer ve transferrin denilen demir taşıyıcı proteine bağlanır. Geriye kalan önemli bir kısmı ise hücrede bulunan apoferritin ile birleşir ve kemik iliğinin retikülin endotelial hücrelerinde ve hepatik parenkimal hücrelerde, karaciğerde ve dalakta ferritin oluşur. Eğer apoferritin miktarı geriye kalan demiri bağlamak için yetersizse hemosiderin olarak bilinen küçük demir oksid granülleri olarak dokuda biriktirilir. Vücuttaki demirin yaklaşık %25'i ferritin ve hemosiderin formlarında depolanır. Bu depo formu, homeostatik ihtiyaçlarda karşılaşılan hareketlerde kullanılabilecek hazır demir rezervleridir (69,77).



Şekil 5. Demir Metabolizması (70)

2.9.5. Demir Homeostazi

Vücuttan her gün kaybedilen 1 yada 2 mg Fe'i kompanse etmek için demir yukarıdaki şemada gösterilen sıklusa girer. Demir küçük miktarlarda, epitelyal hücrelerin deskuamasyonu, tükürük, idrar ve safra ile vücuttan kaybedilir, fakat bu kayıplar diyetle kolayca telafi edilir. Yetişkin erkeklerde demir kaybı, gastrointestinal sistem yoluyla 0.6 mg, skuamöz hücrelerin ter ve deskuamasyonu yoluyla 0.2 mg ve üriner sistem yoluyla 0.1 mg olmak üzere günlük toplam demir kaybı 0.9 mg'dır. Kadınlarda her menstrual siklus ile 40 veya 80 ml kan kaybedilir ki bu yaklaşık 20veya 40 mg demir kaybına karşılık gelir. Bu kayıp intestinal mukozadan demirin absorpsiyonunu artırır. Benzer şekilde 600 veya 900 mg demir hamilelikte kaybedilir. Hamilelikte ve menstruasyonda kaybedilen demiri telafi etmek zordur, çünkü çoğu kadın demirden fakir diyetler tüketirler. Bu yüzden demir eksikliği kadınlarda ortak bir sorundur, hatta yeterli diyet alan kadınlarda bile vardır (70,75).

Patolojik durumlarda serum demirinin artması; 1)eritrosit yıkımının artması durumunda (hemolitik anemi), 2)azalan kan formasyonu (zehirlenme yada pyridoxine eksikliği), 3) vücut depolarından demirin salınımının artması (akut hepatik hücre nekrozunda ferritin salınması), 4)defektif demir deposu (pernisiyöz anemi), 5)absorbsiyon oranının artması (hemakromatozis ve transfüzyon siderosis)

Serum demirinin azalması; 1)demir eksikliğinin oluşması (diyetle yeterli demir alınmaması), yetersiz absorbsiyon yada kronik kayıplar, 2) retiküloendotelyal sistemden demirin bozulmuş olan salınımı (enfeksiyon) bağlıdır (75).

Aşırı demir yüklenmesi tip II diyabetin önemli ve reversibl bir sebebi olabilir. DM hem primer (idyopatik) hem de sekonder hemakromatoziste aşırı demir yüklenmesinin ortak bir sonucudur. diyabet, hemakromatozisli hastaların %60'ından fazlasında mevcuttur. Vücudun glukoregülatör mekanizmaları, özellikle aşırı miktarlarda biriken demire karşı hassas olabilir. Hemakromatozis ile birlikte diyabetes melitusun patogenezi, tip II diyabetin patogenezinine benzer. Hiperinsülinemi ile birlikte insülin rezistansı, bozulmuş insülin sekresyonu ile izlenen hemakromatoziste çok erkenden anormal olarak tespit edilir, çünkü demir seçici olarak pankreatik hücrelerin beta hücrelerinde birikir. Tip II diyabet, insülin salınımını bozan hem insülin rezistansına hemde beta hücre disfonksiyonuna katılır. Vücut demir depoları ileriki yaşlarda artar ve tip II diyabet orta yaşlı ve daha yaşlı kişilerin bir hastalığıdır. Sonuçta, idyopatik hemakromatozis genetik bir hastalıktır ve tip II diyabet güçlü genetik bir komponente sahiptir. Popülasyonun %8 veya %10'undan fazlası hemakromatozis geni için heterozigot olabilir ve heterozigotluk aşırı demir yüklenmesinin biyokimyasal bir kanıtıdır. Sık sık kan transfüzyonları yada demirin enjeksiyonu demir birikimine sebep olabilir. Aşırı demir yüklenmesi tip II diyabetli bir çok hastada diyabete katkıda bulunabilir; yani vücut demir depolarının artması ve tip II diyabet riskinin artması arasında pozitif bir ilişki vardır.

Transferrin, ferritin gibi demir bağlayan proteinler, insan ferrokinetiklerinde merkezi bir role sahiptirler. Bu demir bağlayan proteinler, mikroorganizmalar için mevcut azalan demir prosesine de katılırlar (70,79,80).

depo demiri denir. Ferritin, apoferritin iskeleti ve interior ferric oxyhydroxide (FeOOH)_x kristal korunu içeren sferiksel bir moleküldür. Apoferritin iskeleti 24 subünite yada monomerden oluşur. Yaklaşık 13 nm. çapındadır ve interior kavitesinin çapıda yaklaşık 7 nm.'dir. 0.7-10 nm. çapındaki 6 por içeriye doğru Fe(II), askorbik asid ve flavinmononükleotid gibi moleküllerin çıkışına izin verir. Porların kenarları demirin enzimatik bağlanma bölgesidir. İki Fe(II) iyonu pordan içeri girerken FeOOH'e okside olur ve kor kristalinin yüzeyine eklenmek için serbestlenir. FeOOH kor kristali, 4000 demir atomu içerebilir, fakat genellikle 2000 yada daha azdır. Ferritinden demirin salınması, muhtemelen nonenzimatik olabilir ve redüklenmiş flavin mononükleotid yada diğer redüklenmiş maddeler ile redüksiyona katılabilirler. Sonuç olarak Fe(II) kristalden ayrılır ve ferritin iskeletinin poru aracılığıyla diffüze olur. Demirin oksidasyonu ve redüksiyonu hızlı bir şekilde olur. Böylece ferritin hem çok etkili bir demir alıcısı hem de metabolik gereksinimler için mevcut bir demir kaynağıdır (70,75).

Ferritin hemen hemen vücudun tüm hücrelerinde bulunur. Özellikle karaciğerin hepatositlerinde ve kemik iliğinin ve diğer organların makrofaj sisteminde bulunur. Ferritin hemoglobin ve diğer heme proteinlerinin oluşumu için mevcut Fe kaynağı sağlar. Erkeklerde, ferritin yaklaşık olarak 800 mg Fe deposu içerir, sağlıklı kadında bu oran 0 ve 200 mg arasında değişir. Bazal şartlar altında, demir depoları ferritin sentezi ile regüle edilir. İnflamasyon süresince, ferritin sentezi IL-1 ve TNF'nin etkisi altında artar. Sitokinler, hepatositler ile alınan demirin artması ile indirekt olarak ferritin sentezini indüklerler. Genişleyen intrasellüler demir havuzu ferritin sentezi ile stimüle edilir. İnflamasyon ile artan ferritin sentezi serum demirinde azalma meydana getirir. Ferritin küçük miktarlarda, total vücut depolanmış demirine orantılı konsantrasyonlarda serumda mevcuttur. Plazma içerisine demirin nispeten büyük miktarlarda salınımı sonucunda karaciğer hasarlanmaları olur (70,75).

Klinik Önemi

Ferritin çok düşük konsantrasyonlarda kanda mevcuttur. Plazma demirinin %1'i ferritinde bulunur. Plazma ferritin, vücut depoları ile eşittir ve depo kompartmanlarındaki demirin miktarındaki farklılıklar plazma ferritin konsantrasyonunu yansıtır. Plazma ferritin konsantrasyonu, demir eksikliğinin

gelişiminde azalır, değişiklikler önceden kan hemoglobin konsantrasyonunda gözlemlenir; eritrosit büyüklüğü ve serum demir konsantrasyonu. Böylece, serum ferritin konsantrasyonunun ölçülmesi, demir eksikliğinin çok hassas bir indikatörü olabilir. Diğer yandan kronik hastalıkların birçoğu artan serum ferritin konsantrasyonu ile sonuçlanır. Kronik infeksiyonlar, romatoid artritler yada renal hastalılar gibi kronik inflamatuvar hastalıklar ve birçok malignensiler, özellikle lenfomalar, lösemiler, göğüs kanseri ve nöroblastoma. Demir eksikliği ile birlikte bu kronik hastalıkların herhangi birinde serum ferritin konsantrasyonu normaldir. Plasma ferritin konsantrasyonundaki artış, hasarlı karaciğer hücrelerinden ferritin salınması ile sonuçlanan, toksik karaciğer hasarından sonra yada viral hepatitlerde meydana gelir. Plasma ferritin konsantrasyonu, hemosiderosisli yada hemokromatosisli hastalarda artar. Bununla birlikte, aşırı yüklenen demirin tespiti için bir tarama testi olarak serum ferritin konsantrasyonunun ölçülmesinin serum demir konsantrasyonu, TIBC ve transferrin doygunluk yüzdesinin ölçülmesinden daha az hassas olduğu görülür.

Serum ferritin düzeyleri ile değerlendirilen vücut demir depolarındaki artış, tip II diyabetli hastalarda diyabetik duruma katkı sağlayabilir. diyabetli hastalarda serum ferritin seviyeleri artar. (300'den 800 ug/L)

Serum ferritin RIA, enzim immunoassay, immunoradyometrik assay, kemilüminisens immunoassay, enzyme-linked immunoabsorbent assay (ELISA) ile tespit edilebilir (70,75).

2.9.7. Transferrin

Transferrin primer olarak karaciğer tarafından sentez edilen bir glikoproteindir.

Demirin bir organdan diğerine transportu, apotransferrin adı verilen plazma demir transport proteini ile olur. Her bir molekülü 2 demir bağlama bölgesine sahiptir. Bu bölgelerden her biri, bir HCO₃⁻ iyonu ile birlikte bir Fe(III) iyonunu bağlayabilir. Apotransferrin-Fe(III) kompleksine transferrin adı verilir. Transferrin çoğu hücrenin sitosolü içerisinde bulunur ve intrasellüler demir transport proteini olarak bilinir. Serum demiri, ekstrasellüler sıvı pH'ında

presipite olan insolubl formda ve toksik olduğundan dolayı, transferrin demir transportunda önemli rol oynamaktadır.

Önemli bir β -globin olan transferrin (siderophilin), kemik iliğine intrasellüler yada mukozal ferritinin demir depolarından gelen ferrik iyonlarını taşır. Eritrosit öncülleri ve lenfositlerin yüzey reseptörlerinde transferrin bulunur. Transferrinin molekül ağırlığı 77000 daltondur, agaroz elektroforezi ve sellüloz asetatta beta bölgesine göç eden bir glikoproteindir; yaklaşık olarak %6 karbonhidrat ile tek polipeptid zincirine sahiptir, pI'sı 5.5 ve 5.9 arasında değişir. Transferrin 687 aminoasitten oluşur. Aminoasid sırasının analizinde, transferrinin atasal transferrin geninin duplikasyonu ile artan iki homolog domaine sahiptir. Her bir domain demir için çok yüksek affinite ile bağlanma bölgesine sahiptir. Karaciğerde transferrin sentezi için mRNA'nın transkripsiyonu, hepatositler çevresinde ki ve sirkülasyonda ki demirin konsantrasyonu ile regüle edilir. Poliakrilamid jel elektroforezi ile gösterilen transferrinin en az 19 genetik tipi tarif edilmiş olmakla beraber bu tiplerin demir bağlama özelliğinde büyük bir farklılık yoktur. Her ne kadar yalnızca Fe bağlamada fizyolojikselsel bir öneme sahip olduğu görülse de, Cu, Zn, Co ve Ca gibi çok sayıda polikatyonu reversibl olarak bağlar (70,76).

Transferrin, karaciğerde ve retikuloendotelyal sistemde ve testis ve ovaryumlar gibi endokrin bezlerinde sentez edilir. Yarılanma ömrü yaklaşık 7 gündür. Plazma düzeyleri demir mevcudiyetinde regüle edilir, demir eksikliğinde plazmada artar, başarılı demir tedavisiyle de normal seviyelerine döner. Transferrin eksfoliatif intestinal mukozal hücreler ve diğer hücrelerde vücuttan kaybolmasına rağmen katabolizma bölgesi bilinmemektedir. Ekstrasellüler transferrinin yaklaşık olarak yarısı, lenf ve CSF gibi vücut sıvılarındaki vasküler kompartmanların dışında bulunur. Özellikle intestinal mukozal hücrelerde intrasellüler demir metabolizmasında transferrin görülebilir (70,81).

Apoprotein intestinden absorbe edilen yada hemoglobin katabolizmasından salınan demiri bağlar. Plazmada ki transferrin-Fe(III) kompleksi daha sonra demir depo bölgelerine (karaciğer ve RES) taşınır, ferritin ve hemosiderine katılır ve hemoglobin, myoglobin ve sitokromlar gibi demir içeren bileşikler sentez edilir. Eritroid kemik iliği yada plasentanın hücreleri gibi

hızlı proliferen olan hücreler, transferrin-Fe kompleksi için yüzey reseptörlerine sahiptirler ve reseptör bağlanması demirin hücrenel alınımında önemli bir basamak olabilir. Demirin kompleksten nasıl salındığı bilinmemektedir; bununla birlikte kompleks, demirin hücrenel alınımı ile dağılır ve apoprotein daha çok demir bağlamak için serbest kalır (82).

Plazma transferrin seviyelerinin değerlendirilmesi, tedavinin izlenmesi ve aneminin farklı teşhisleri açısından faydalıdır. Normal serumda transferrin konsantrasyonu 200 veya 400 mg/dl arasında değişir. Demir eksikliği ve hipokromik anemi gibi çoğu hastalıkta, transferrin düzeyi belirgin bir şekilde normal seviyenin 2 katı yada daha fazlası oranında artar. (Çünkü transferrin, sıkı elektroforetik harekete sahip tek moleküler türdür ve artan seviye ciddi demir eksikliği olduğu zaman paraprotein (pseudoparaproteinemia) görünüşündedir) Fakat plazma demir seviyesi düşük olduğu için protein demir ile daha az doymuştur. Demirin eritrosite katılmasındaki bir bozukluk sonucu anemi gelişirse, transferrin seviyesi normal yada düşük olur, fakat protein demirle oldukça doymuştur. Aşırı demir yüklenmesinde transferrin konsantrasyonu normaldir, fakat doygunluk (normalde %30-38) %55'e kadar artabilir ve en fazla %90 olabilir (70,75).

Transferrinin kronik saturasyonu, idyopatik hemokromatoziste ve transfusional hemosideroziste olur. Çünkü bu sendromlarda doymamış IBC hemen hemen yoktur, transferrinin konjenital eksikliğinde oluşan birikim rahatsızlıkları sonucunda demir eksresyon için hareketli olmayabilir. Hemokromatoziste serum demiri ve serum transferrini genellikle nefelometrik immunoassay ile ölçülür. Hemokromatozis, fazla demir birikiminin toksik etkileri nedeniyle cirrhosis, diyabet, kardiyomiyopati, artrit v diğer endokrin hastalıklar ile sonuçlanan genetik bir hastalıktır ve plazma transferrin düzeyi düşüktür (70,75).

İnflamasyon ve malignenside, albumin, prealbumin ve beta lipoprotein düşük seviyeleri ile beraber transferrininde düşük seviyelerde olduğu görülür, fakat bu azalmanın nedeni hala anlaşılamamıştır. Transferrinin azalan sentezinin ve plazmadaki düşük seviyelerinin nedeni kronik karaciğer hastalığı ve malnütrisyonudur. Nefrotik sendrom ve protein kaybı olan enteropatilerde ki

protein kayıpları, transferrinin düşük seviyelerde olmasına sebep olur. Transferrinin yüksek seviyeleri de, östrojen alınımı süresince ve hamilelikte olur.

Transferrin bazı antibiyotik ve fungusitlere karşı duyarlıdır. Aminoglikazid, tetrasiklin ve bazı cefalosporinin yüksek dozlarını alan hastalarda transferrin düzeyleri değişebilir.

Demir bağlama kapasitesinin rezervi olan transferrinin demir bağlama bölgesinin yaklaşık 1/3'ü Fe(III) ile doludur. Buna unsaturated iron binding capacity (UIBC) denir. TIBC ise transferrine bağlanabilen demirin maksimum konsantrasyonunun ölçülmesidir. Serum TIBC, demir metabolizması bozukluklarında farklılık gösterir. TIBC, demir eksikliğinde artar, kronik inflamatuvar hastalıklar ve malignansilerde ve hemakromatoziste ise azalır. TIBC şu şekilde hesaplanır: $UIBC = \text{Eklene Fe} - \text{Artan Fe}$, $TIBC = UIBC + \text{toplam Fe içeriği}$

Transferrin, immunokimyasal metodlar, nefelometri ve RID analiz metodlarıyla analiz edilir (71,75).

2.9.8. Beta 2 Mikroglobulin

Beta 2 mikroglobulin, tüm nukleusu bulunan hücrelerin yüzeylerinde bulunan bir polipeptiddir. Özellikle beyaz kan hücreleri, lenfositler ve tümör hücrelerinin yüzeylerinde bulunur. İnsan β_2MG 'i Berggrad Bearn tarafından 1964 yılında izole edildi. 100 aminoasitten oluşan β_2MG 'nin mol ağırlığı 11800 olup, idrarda itrah olmaktadır. β_2MG birçok nukleuslu hücrenin yüzeylerinde bulunan human lökosit antijen (HLA-sınıf I) molekülünün hafif veya beta zincirinin sabit kısmını oluşturur ve tek polipeptid zinciri ile zincir içerisindeki disülfid köprüsünü içerir. β_2MG nonglikolize bir peptiddir, yani karbonhidrat içermez. β_2MG 'nin küçük endojen bir peptid olması glomerüler membrandan geçişini kolaylaştırır, normalde eksrete edilen idrarda %1'den daha az β_2MG filtre edilir, yaklaşık olarak %99.9'u ise böbreğin proksimal tübüllerinden pinositoz ile reabsorbe ve katabolize edilir. (İdrarla itrahındaki değişiklikler böbrek bozukluklarının bir göstergesi olabilir) Normal hastalarda β_2MG düzeyi stabildir. Serumda ki artan seviyeleri, artmış hücresel turnoverın bir göstergesidir. Bu artış, kazanılmış immun eksiklik sendromu ve multipl myeloma

gibi myelo ve lympho-proliferatif hastalıklarda görülür. Son yıllarda multipl myelomalı hastaların yaşam sürelerini saptamada β_2 MG bir test olarak kullanılmaktadır (70,81).

Proksimal tübüllerin reabsorbsiyon yeteneğinin bozulması neticesinde β_2 MG düzeyi artar. Böylece, bu peptid glomerüler hastalıklar ve özellikle tübüler proteinüri için bir marker olarak GFR'nı izlemek için kullanılabilir. Artışlar diyabetik nefropatinin orta ve son safhasında bulunmuştur ve böylece ölçümler renal transplant durumlarını incelemek için faydalıdır. Bazı çalışmalarda β_2 MG'nin böbrek transplant reddi için kullanılan serum kreatinin değerinden daha etkili bir marker olabileceği önerilmektedir. Ayrıca B hücre tümörlerini izlemek için bir tümör markerı olarak kullanılır. Viral enfeksiyonlar (HIV-I), inflamatuvar durumlar, renal hastalık ve B lenfositler ile birlikte olan neoplazmlarda plazmada yüksek seviyelerde bulunur. β_2 MG'nin kliniksel önemi, renal tübüler fonksiyonun test edilmesinin sağlanmasıdır.

Santral sinir sistemi ile akut lösemi ve lenfomada, CSF de β_2 MG seviyesi artar, tükürük bezlerinin lenfoid infiltrasyonu ile Sjögren sendromunda tükürükte β_2 MG seviyesi artar.

Ayrıca kadmium intoksikasyonunda idrarla itrahi artar. Bu nedenle Cd'la temas eden işçilerde β_2 MG'nin idrarda itrahi artmaktadır. Serumdaki β_2 MG ile AIDS arasında da bir ilişki saptanmıştır. Bu nedenle AIDS tanısında da serumdaki β_2 MG'nin miktarının tayini yardımcı olmaktadır.

Diyabetik olgularda erken nefropatinin saptanmasında da kullanılmaktadır.

RIA ve nefelometrik testler ile analiz edilebilir (70,78,81,83).

3.MATERYAL VE METOD

3.1.Çalışma Grubunun Oluşturulması

Çalışmamız, Eylül 2002 ve Aralık 2002 arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Endokronoloji polikliniğine başvuran daha önce DM tanısı almış 40 hasta üzerinde yapıldı. Ayrıca; kontrol grubu olarak 20 kişi seçildi. Hasta ve kontrol gruplarında kadın/erkek sayıları eşit olarak alındı. Hastalar çalışmaya alınmadan önce doktor tarafından sözel olarak bilgilendirildi ve gönüllü olanlar çalışmaya alındı.

DM tanısı konan hastalar klinik sınıflandırılmasına göre: İnsüline bağımlı DM (Tip I DM) ve insüline bağımlı olmayan DM (Tip II DM) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Klinik sınıflandırmada; hastalığın başlangıcı 30 yaş altında olan ve insülin kesildiğinde diabetik ketoasidoza giren, insüline bağımlı hastalar, Tip I ve başlangıcı 30 yaş üzerinde ortaya çıkan, başlangıçta insüline çoğu zaman gerek duymayan, insülin kesilince kolay kolay diabetik ketoasidoza girmeyen hastalar Tip II olarak kabul edildi.

Araştırma kapsamına alınan toplam diyabetik hastaların ortalama diyabet süreleri 8.62 ± 0.77 (2-20) yıldır.

Kontrol grubu sağlıklı kişilerden seçildi. Biyokimya rutin analiz laboratuvarına gönderilen kan ve idrar numunelerinin incelenmesi sonucu, herhangi bir metabolik hastalık olmadığı belirlenen kişilerle irtibat kuruldu ve çalışma hakkında bilgilendirilerek çalışmamıza katılmaları istendi. Kontrol grubumuzun hastane personeli olmamasına, ailesinde ve kendisinde diyabet riski bulunmamasına dikkat edildi.

Yaş ortalaması çalışma grubunda, Tip I DM'lular için 24.55, Tip II DM'lular için 53.80'dir. Kontrol grubunu oluşturan kişilerin yaşları hasta grubuna yakın olanlar içinden seçildi, ve bu grubun da yaş ortalaması 37.25 dir.

3.2. Numune Alınması

Transferrin ve ferritin analizleri için; hasta ve kontrol gruplarından, 12 saatlik açlıkları sonrasında, sabah saat 8.00-10.00 arası, antikoagülansız düz cam tüpe 3ml venöz kan alındı. Kan örnekleri yarım saat kadar oda sıcaklığında pıhtılaşması için bekletildi. Daha sonra 3000 devirde 10 dakika satrifüje edildi ve serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar kapaklı tüplere konarak derin dondurucuda (-20°C'de) analiz yapılacağı güne kadar saklandı. En geç 15 gün içinde çalışıldı.

Beta 2 mikroglobulin analizi için ise; hasta ve kontrol gruplarının sabahki ilk idrarından (spot idrar) 2 ml kapaklı tüplere alındı. Derin dondurucuda (-20°C'de) analiz yapılacağı güne kadar saklandı. En geç 15 gün içinde çalışıldı.

HbA_{1c} analizi için çalışmaya alınan gruplardan 12 saatlik açlık sonrası sabah saatlerinde 2 ml kan, EDTA'lı CBC tüpe alındı. +4°C'de buzdolabında saklanan kanlar 5 gün içinde çalışıldı.

3.3. Analizlerin Çalışma Prensipleri

Transferrin, ferritin ve beta 2 mikroglobulin analizleri, serum ve idrarda, nefelometrik kantitatif analiz yöntemi ile çalışıldı. Analizler; Behring Nephelometer 100 Analyzer cihazında yapıldı. Cihazın ait olduğu firmanın sistemine özel ferritin, transferrin ve beta 2 mikroglobulin ticari kitleri kullanıldı. Nefelometri, daha çok serum proteinlerinin, antijen-antikor reaksiyonu sonucu oluşturduğu kompleksin miktar tayin metotudur. Bu metotla, numuneye gönderilen ışığın partiküller tarafından değişik açılarla yayılan kısmı ölçülmektedir. Transferrin, ferritin ve beta 2 mikroglobulin gibi 40 nm'den daha küçük boyutlu moleküller, ışığı Rayleigh tipi dağılıma uğratırlar.

Çalışılacak olan numuneler bir önceki gün -20°C dan buzdolabına alınıp, +4- 8°C'de yavaşça çözünmesi sağlandı, homojenizasyon vorteksle sağlandı. Numuneler kapalı tüplerden çalışma tüplerine aktarıldı ve Nephelometer 100 cihazına yüklendikten sonra sonuçlar otomatik olarak ölçüldü.

HbA_{1c} analizleri; Sebia Hydrasys Elektroforez 15 cihazında elektroforez yöntemi ile çalışıldı. Kit olarak da yine aynı cihaz için hazırlanmış Sebia Hydrasys Elektroforez kiti kullanılmıştır.

+4°C'de buzdolabından alınan kan numunelerinden 40µl alınıp 160µl hemolysing solüsyonu ile hemoliz edildi. Hemoliz edilmiş kanın konsantrasyonunun 3gr/100 ml civarında olmasına dikkat edildi. Turbid (bulanıklık) ve trigliseridi yüksek örnekler için hemoliz işleminde plazması çıkarılmış kandan 20 µl alınıp 180 µl hemolysing solüsyonu ile karıştırıldı. Homojenizasyonu sağlamak için hazırlanan numune vorteksledi. 37°C'de 15 dakika inkübe edildi. Numuneler aplikatörlere uygulandı. Otomatik olarak cihazda bantlar gözlemlendi.

3.4. Normal Değerler

Transferrin	2.30 – 4.30 g/L
Ferritin	20 – 300 µg/L
β ₂ mikroglobulin	1 – 3 mg/L
HbA _{1c}	< %5 (iyi kontrollü) ≤ %5 – 7 (sınırdaki) > %7 (kötü kontrollü)
Açlık Kan Şekeri (AKŞ)	< 80 – 110 mg/dL (iyi kontrollü) ≤ 110 – 140 mg/dL (sınırdaki) > 140 mg/dL (kötü kontrollü)

3.5. Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

Bu çalışmada ki tüm istatistikler SPSS istatistiksel programında yapılmış olup, çalışmamızda birbirinden bağımsız gruplar ölçülebilir değişkenlerle karşılaştırıldığından ve sonuçlarımız normal dağılım gösterdiğinden parametrik testlerden tek yönlü varyans analizi (One-Way Anova) ve parametreler arasındaki korelasyonu incelemek içinde Pearson'un Korelasyon analiz yöntemlerini kullandık.

4. BULGULAR

Çalışmamızdaki hasta grubu 40 kişiden oluşmaktadır. Hastalara ait bulgular, 20 kişiden oluşan kontrol grubu bulgularıyla karşılaştırılmıştır. Tip I DMlu 20 hasta ve tip II DMlu 20 hasta tespit edilmiştir.

Hasta ve kontrollerde açlık kan şekeri, HbA_{1c}, transferrin ve ferritin serum değerlerini ve β_2 mikroglobulinin idrar değerlerini ölçmek için çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Bunlar arasında ion-exchange kromatografisi, high-performance liquid chromatography (HPLC), elektroforez ve isoelectric focusing, enzim immünoassay, radyoimmünoassay, floresan polarizasyon immünoassay, kemiluminisans, elektroluminisans, enzyme-linked immunoabsorbent assay (ELISA) yöntemleri ve nefelometri sayılabilir. Güvenilirlik açısından doğruluğu oldukça yüksek olan bir yöntem olduğundan biz ferritin, transferrin ve β_2 mikroglobulin değerlerini ölçmek için nefelometri yöntemini, HbA_{1c} değerini ölçmek için de elektroforez yöntemini tercih ettik.

Çalıştığımız parametrelerin kontrol ve hastalardaki düzeyleri tablo 4, tablo 5 ve tablo 6'da görülmektedir. Çalışma gruplarımızı oluşturan vakaların cinsiyeti, yaşı ve bulgularının dağılımı detaylı olarak gösterilmiştir. Ayrıca, tablo 5'de DMun klinik sınıflandırmasına göre tip I diyabetik hastaların hastalık süreleri ve tablo 6'da tip II diyabetik hastaların hastalık süreleri de belirtilmiştir.

Hasta grubu AKŞ, HbA_{1c}, Ferritin, Transferrin serum değerlerini ve Beta 2 Mikroglobulin idrar değerlerini verdiğimiz tablolarda vaka sayısı (n), AO, SD ve SE değerleri gösterilmiştir. DMun klinik sınıflandırmasına göre tip I ve tip II diyabetik hasta grupları, tip I ve tip II grubunu içeren toplam hasta grubu, kontrol grubu ve toplam değerler tablo 7'de, tip I diyabetik grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması tablo 8'de, tip II diyabetik grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması tablo 9'da, toplam hasta grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması tablo 10'da, tip I diyabetik grubu ile tip II diyabetik grubunun karşılaştırılması tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 4: Kontrol Grubunu Oluşturan Kişilerin Yaşı, AKŞ, HbA_{1c}, Transferrin, Ferritin ve β₂MG Düzeyleri.

NO	İSİM	E/K*	YAŞ	AKŞ mg/dl	HbA _{1c} %	TRF* g/l	FR* µg/l	β ₂ MG* mg/l
1	H.K.	E	41	75	3,8	2,325	187	1,1
2	E.U.	E	57	82	4,8	3,436	169	1,4
3	E.S.	E	65	101	5,6	2,928	221	1,8
4	F.T.	E	34	78	3,4	3,526	179	2,1
5	G.E.	E	49	96	4,4	4,002	202	1,2
6	S.C.	E	32	65	5,1	4,21	47	1,5
7	T.Y.	E	28	105	3,7	3,312	192	1,9
8	C.T.	E	31	92	4,3	2,714	55	1,7
9	Y.S.	E	29	83	4,2	3,115	102	1,1
10	E.Y.	E	37	110	3,1	4,13	278	1,1
11	E.D.	K	42	70	5,2	3,101	117	1,3
12	A.P.	K	26	87	3,9	2,815	52	1,1
13	S.A.	K	28	99	4,9	2,765	43	1,6
14	İ.A.	K	40	76	3,4	3,942	38	1,2
15	P.D.	K	35	81	4,6	2,567	74	1,5
16	F.G.	K	33	89	4,1	2,648	28	1,4
17	D.G.	K	38	79	3,3	3,349	34	1,1
18	N.Y.	K	29	73	3,6	3,597	61	2,4
19	N.Ç.	K	30	68	4,2	4,119	48	2,1
20	A.K.	K	41	95	4,8	3,237	53	1,1

*E: erkek, K: kadın, *TRF : Transferrin, *FR : Ferritin, *β₂MG : Beta 2 Mikroglobulin

Tablo 5: Klinik Sınıflandırmasına Göre Tip I DM Hastalık Grubunu Oluşturan Kişilerin Yaşı, Hastalık Süresi AKŞ, HbA_{1c}, Transferrin, Ferritin ve β_2 MG Düzeyleri.

NO	İSİM	E/K	YAŞ	H.S.* Yıl	AKŞ mg/dl	HbA _{1c} %	TRF g/l	FR μ g/l	β_2 MG mg/l
1	İ.A.	E	27	3	145	18	2,317	79	0,7
2	O.G.	E	28	8	148	13,1	2,036	334	10,3
3	B.K.	E	27	20	156	13	1,932	236	10,5
4	O.S.	E	26	8	130	9,5	2,95	256	8,3
5	Y.İ.	E	35	16	162	7,5	3,832	225	6,7
6	H.T.	E	16	8	115	8,6	3,534	142	4,5
7	E.A.	E	22	6	128	8,4	2,205	136	5,3
8	O.A.	E	23	5	151	7,9	1,632	85	4,1
9	M.S.	E	34	12	148	10,5	3,372	295	11,3
10	V.İ.	E	18	4	136	9,2	3,155	338	10,7
11	N.Ö.	K	30	15	155	12,2	1,209	85	20,8
12	T.C.	K	21	17	140	21,3	1,699	138	1,7
13	Z.A.	K	20	4	144	11,9	1,374	303	0,7
14	H.K.	K	32	12	127	9,8	2,554	167	5,2
15	D.Ö.	K	19	5	119	7,2	2,23	68	0,7
16	E.T.	K	21	3	131	7	2,151	194	1,1
17	Y.Y.	K	12	3	153	6,7	1,932	62	0,7
18	Ş.G.	K	33	17	126	8,8	2,554	302	11,6
19	S.K.	K	19	7	118	8,5	3,852	243	8,1
20	Z.D.	K	28	9	133	9,6	3,521	167	8,7

*H.S. : Hastalık Süresi

Tablo 6: Klinik Sınıflandırmasına Göre Tip II DM Hastalık Grubunu Oluşturan Kişilerin Yaşı, Hastalık Süresi AKŞ, HbA_{1c}, Transferrin, Ferritin ve β_2 MG Düzeyleri.

NO	İSİM	E/K	YAŞ	H.S.* Yıl	AKŞ mg/dl	HbA _{1c} %	TRF* g/l	FR* μ g/l	β_2 MG mg/l
1	A.Ö.	E	46	2	179	6,9	1,411	697	0,7
2	E.B.	E	44	5	230	14,5	0,334	548	1,1
3	H.B.	E	77	10	201	7,4	0,724	697	0,7
4	K.G.	E	63	13	143	5,4	3,543	19	1,6
5	K.S.	E	56	4	155	11,7	1,861	60	1,8
6	M.Ç.	E	50	3	199	12,8	2,401	327	0,7
7	M.G.	E	46	8	182	17,6	2,628	45	0,7
8	M.T.	E	58	7	262	6,7	1,79	147	1,4
9	Ü.K.	E	57	9	310	13,1	2,205	11	0,7
10	E.E.	E	48	8	140	8,4	2,302	74	0,7
11	E.I.	K	55	7	176	7	3,304	51	1,5
12	H.G.	K	52	10	187	14,2	1,933	305	1,8
13	H.V.	K	61	15	300	16,3	1,297	832	0,7
14	K.G.	K	60	4	118	15,3	1,102	65	0,7
15	N.E.	K	54	15	236	18,7	2,456	51	0,7
16	N.S.	K	52	5	204	4,6	3,127	124	1,4
17	S.A.	K	42	6	222	7,2	2,339	150	0,7
18	Y.K.	K	47	11	384	15,2	2,958	11	0,7
19	Z.A.	K	59	17	273	10,5	1,374	303	0,7
20	Z.D.	K	49	4	247	9,3	2,151	194	1,1

Tablo 7: DM Tanısı Alan Toplam Hasta ve Tip I, Tip II DM Grupları İle Kontrol Grubununun AKŞ, HbA_{1c}, Transferrin, Ferritin ve β₂MG Düzeylerine Ait İstatiksel Bulgular.

PARAMETRELER	GRUPLAR	n	AO*	SD*	SE*
AKŞ mg/dl	Tip I	20	138,25	13,89	3,11
	Tip II	20	217,40	65,33	14,61
	Toplam Hasta Grubu	40	177,825	61,47832	9,720576
	Kontrol	20	85,20	12,81	2,87
	Toplam	60	146,95	67,01	8,65
HbA _{1c} %	Tip I	20	10,435	3,720	0,832
	Tip II	20	11,140	4,342	0,971
	Toplam Hasta Grubu	40	10,7875	4,006737	0,633521
	Kontrol	20	4,220	0,702	0,157
	Toplam	60	8,598	4,530	0,585
TRF g/l	Tip I	20	2,50205	0,81489	0,18221
	Tip II	20	2,06200	0,85031	0,19013
	Toplam Hasta Grubu	40	2,282025	0,851704	0,134666
	Kontrol	20	3,29190	0,57335	0,12820
	Toplam	60	2,61865	0,90324	0,11661
FR µg/l	Tip I	20	192,75	92,90	20,77
	Tip II	20	235,55	257,98	57,69
	Toplam Hasta Grubu	40	214,15	192,6052	30,45356
	Kontrol	20	109,00	77,23	17,27
	Toplam	60	179,10	170,12	21,96
β ₂ MG mg/l	Tip I	20	6,585	5,190	1,161
	Tip II	20	1,004	0,418	0,09342
	Toplam Hasta Grubu	40	3,794625	4,60371	0,727911
	Kontrol	20	1,485	0,399	0,08923
	Toplam	60	3,025	3,907	0,504

n: Grubu oluşturan vaka sayısı, AO: aritmetik ortalama, SD: standart sapma, SE: standart hata.

Tablo 8: Tip I DM'lu Hastalara Ait Bulgularla Kontrol Grubu AKŞ, HbA_{1c}, Transferrin, Ferritin ve β₂MG Değerlerinin Karşılaştırılması.

PARAMETRELER	HASTA GRUBU (TİP I DM) AO±SE n=20	KONTROL GRUBU AO±SE n=20	p
AKŞ	138,25 ± 3,11	85,20 ± 2,87	0,000
HbA _{1c}	10,44 ± 0,83	4,22 ± 0,16	0,000
TRANSFERRİN	2,50 ± 0,18	3,29 ± 0,13	0,005
FERRİTİN	192,75 ± 20,77	109 ± 17,27	NS
β ₂ MG	6,59 ± 1,16	1,49 ± 0,09	0,000

İstatistiksel bulguları p>0.05 olanlar NS (Non significant) olarak gösterildi.

Tablo 9: Tip II DM'lu Hastalara Ait Bulgularla Kontrol Grubu AKŞ, HbA_{1c}, Transferrin, Ferritin ve β₂MG Değerlerinin Karşılaştırılması.

PARAMETRELER	HASTA GRUBU (TİP II DM) AO±SE n=20	KONTROL GRUBU AO±SE n=20	p
AKŞ	217,40 ± 14,61	85,20 ± 2,87	0,000
HbA _{1c}	11,14 ± 0,97	4,22 ± 0,16	0,000
TRANSFERRİN	2,06 ± 0,19	3,29 ± 0,13	0,000
FERRİTİN	235,55 ± 57,69	109 ± 17,27	0,047
β ₂ MG	1,00 ± 0,09	1,49 ± 0,09	NS

Tablo 10: Çalışma Gruplarımızdaki Hastaların Tamamına Ait Bulgularla Kontrol Grubu AKŞ, HbA_{1c}, Transferrin, Ferritin ve β₂MG Değerlerinin Karşılaştırılması

PARAMETRELER	HASTA GRUBU (TİP I ve TİP II) AO±SE n=40	KONTROL GRUBU AO±SE n=20	p
AKŞ	177,83 ± 9,72	85,20 ± 2,87	0,000
HbA _{1c}	10,79 ± 0,63	4,22 ± 0,16	0,000
TRANSFERRİN	2,28 ± 0,14	3,29 ± 0,13	0,000
FERRİTİN	214,15 ± 30,45	109 ± 17,27	0,023
β ₂ MG	3,80 ± 0,73	1,49 ± 0,09	0,030

Tablo 11: Tip I DM'lu Hastalara Ait Bulgularla Tip II DM Hasta Grubuna Ait AKŞ, HbA_{1c}, Transferrin, Ferritin ve β₂MG Değerlerinin Karşılaştırılması.

PARAMETRELER	HASTA GRUBU (TİP I DM) AO±SE n=20	HASTA GRUBU (TİP II DM) AO±SE n=20	p
AKŞ	138,25 ± 3,11	217,40 ± 14,61	0,000
HbA _{1c}	10,44 ± 0,83	11,14 ± 0,97	NS
TRANSFERRİN	2,50 ± 0,18	2,06 ± 0,19	NS
FERRİTİN	192,75 ± 20,77	235,55 ± 57,69	NS
β ₂ MG	6,59 ± 1,16	1,00 ± 0,09	0,000

Tablo 12'de görüldüğü gibi, tip I ve tip II diyabetik hastaların AKŞ, β₂MG değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde, bu 2 grup arasında anlamlı farklılığın olduğu görülmektedir (0,01<p<0,05). Bu hasta gruplarında HbA_{1c}, Transferrin ve Ferritin değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde ise bu 2 grup arasında ki farklılıklar anlamlı olarak bulunmamıştır (p>0,05). Tip I diyabetik hasta grubu ile kontrol grubunun AKŞ, HbA_{1c}, Transferrin, β₂MG değerleri arasında ki ilişkilerin istatistiksel açıdan çok ileri derecede anlamlı olduğu görülmektedir (p<0,001), fakat Ferritin değeri açısından ise anlamlı ilişkinin olmadığı (p>0,05)

bugulanmıştır. Tip II diyabetik hasta grubu ile kontrol grubu arasında ki ilişkileri incelediğimizde, AKŞ, HbA_{1c}, Transferrin ve Ferritin değerleri istatistiksel olarak anlamlı iken, β₂MG değeri açısından 2 grup arasında anlamlılık yoktur (p>0,05).

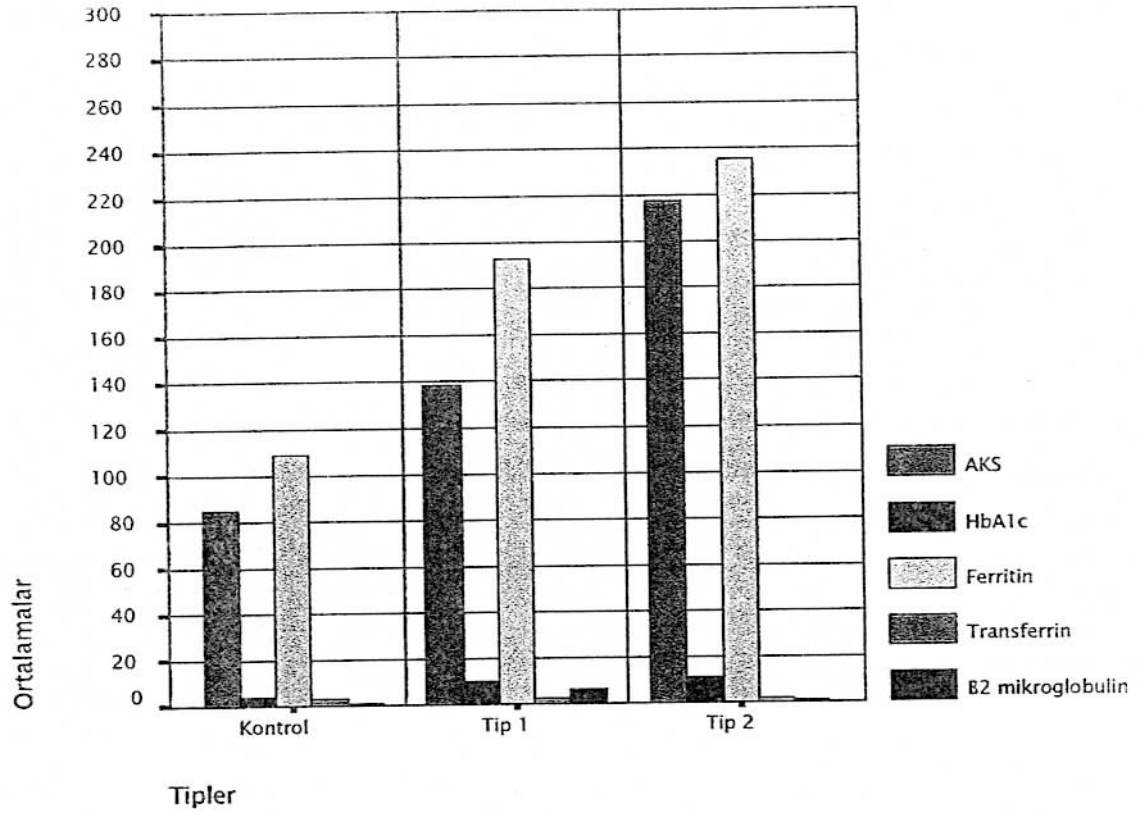
Tablo 12: Klinik Sınıflandırmasına Göre Tip I ve Tip II Diyabetik Hasta Grupları ile Kontrol Grupları Arası İstatistiksel Bulguların Sonuçları

PARAMETRELER	GRUPLAR	Tip I DM	Tip II DM	KONTROL
AKŞ mg/dl	Tip I	-	p<0,0001	P<0,0001
	Tip II	p<0,0001	-	0,000
	Kontrol	p<0,0001	p<0,0001	-
HbA _{1c} %	Tip I	-	NS	P<0,0001
	Tip II	NS	-	P<0,0001
	Kontrol	p<0,0001	p<0,0001	-
TRF g/l	Tip I	-	NS	P<0,005
	Tip II	NS	-	P<0,0001
	Kontrol	p<0,005	p<0,0001	-
FR μg/l	Tip I	-	NS	NS
	Tip II	NS	-	p<0,05
	Kontrol	NS	p<0,05	-
β ₂ MG mg/l	Tip I	-	p<0,0001	P<0,0001
	Tip II	p<0,0001	-	NS
	Kontrol	p<0,0001	NS	-

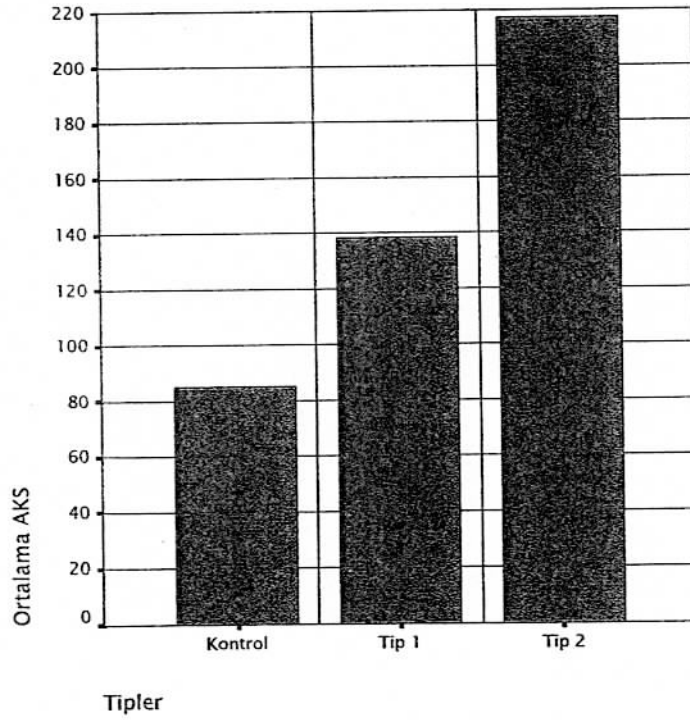
Tablo 13: Tüm Gruplara Ait AKŞ, HbA_{1c}, Transferrin, Ferritin ve β₂MG Parametrelerinin Korrelasyonu.

PARAMETRELER		AKŞ	HbA _{1c}	TRANSFERRİN	FERRİTİN	β ₂ MG
AKŞ	r	1	0,581**	-0,481**	0,306*	-0,094
	p	-	0,000	0,000	0,017	NS
	n	60	60	60	60	60
HbA _{1c}	r	0,581**	1	-0,537**	0,203	0,138
	p	0,000	-	0,000	NS	NS
	n	60	60	60	60	60
TRANSFERRİN	r	-0,481**	-0,537**	1	-0,429**	0,022
	p	0,000	0,000	-	0,001	NS
	n	60	60	60	60	60
FERRİTİN	r	0,306*	0,203	-0,429**	1	0,090
	p	0,017	NS	0,001	-	NS
	n	60	60	60	60	60
β ₂ MG	r	-0,094	0,138	0,022	0,090	1
	p	NS	NS	NS	NS	-
	n	60	60	60	60	60

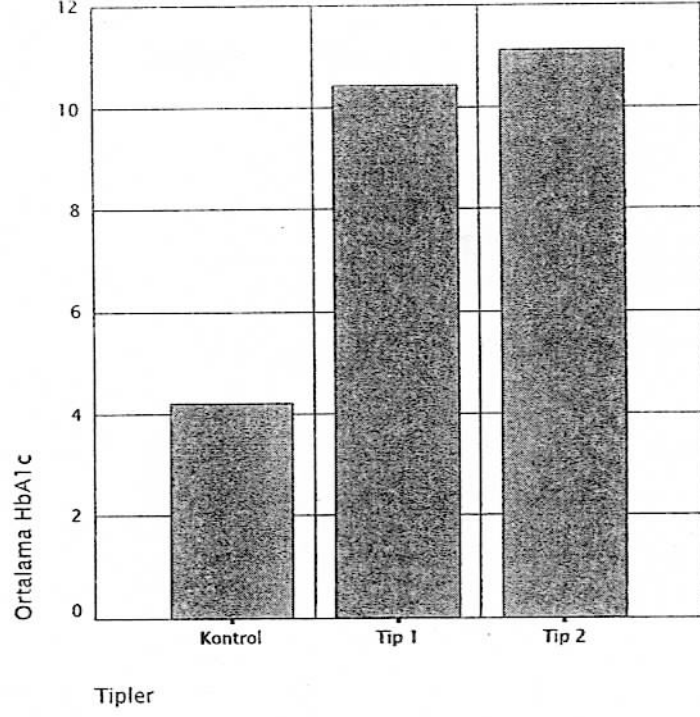
** Daha kuvvetli bir ilişki vardır, * Kuvvetli bir ilişki vardır.



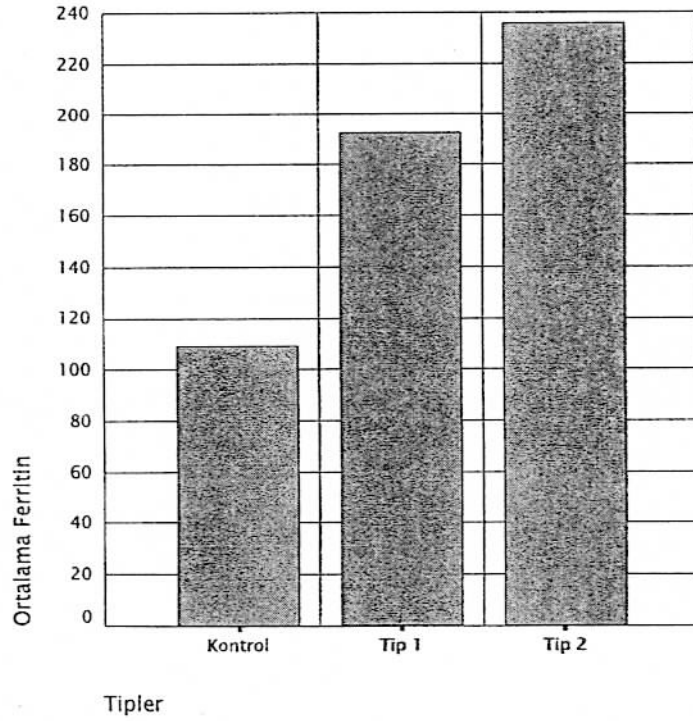
Şkil 7.Diyabet tiplerine göre parametrelerin ortalamaları



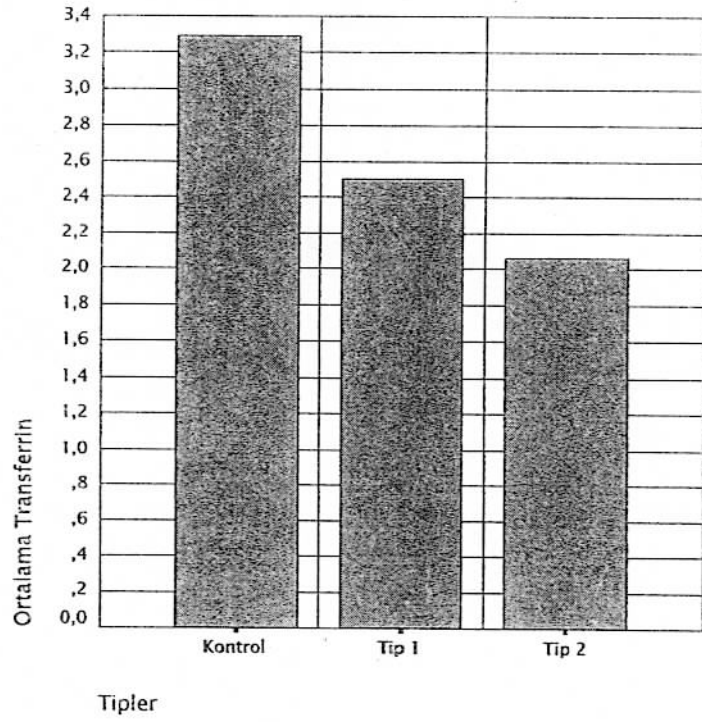
Şkil 8.Diyabet tiplerine göre Açlık Kan Şkeri ortalamaları



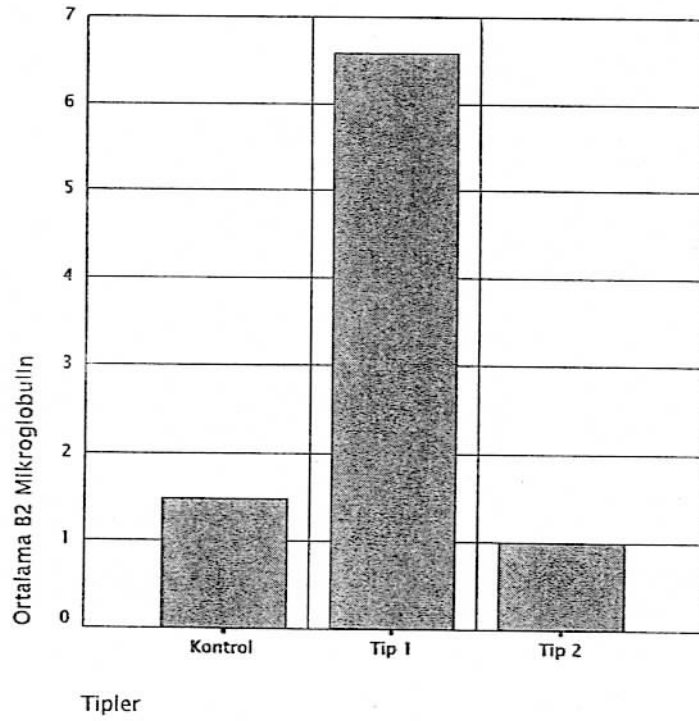
Şekil 9. Diyabet tiplerine göre HbA_{1c} ortalamaları



Şekil 10. Diyabet tiplerine göre Ferritin ortalamaları



Şekil 11.Diyabet tiplerine göre Transferrin ortalamaları



Şekil 12.Diyabet tiplerine göre B₂ Mikroglobulin ortalamaları

5. TARTIŞMA

Araştırmamızda 40 olgunun %33.3'ünün (n=20) tip I diyabetes mellitus, %33.3'ünün de (n=20) tip II diyabetes mellitus hasta grubundan olduğu bulgulanmıştır. (Tablo 5 ve tablo 6)

Ülkemizde diyabetin insidansı kesin olarak bilinmemekle beraber, yapılan araştırmalar sonucunda bu oranın %1-2 olduğu ve tüm diyabetikler içinde tip I diyabetiklerin oranının %20 olduğu bildirilmektedir. Pınar ve İpbüker'in yaptığı bir çalışmada olguların %15'inin tip I diyabetikli, %85'inin tip II diyabetikli olduğu saptanmıştır. Tip I diyabetiklerin insidansının, tip II diyabetiklerin insidansına göre daha düşük olduğu birçok literatürde belirtilmekte ve batı ülkelerinde tip I diyabetiklerin insidansının %2-4 arasında olduğu bildirilmektedir (84).

Çalışmamızda AKŞ, HbA_{1c}, Transferrin, Ferritin ve β_2 MG parametreleri, tip I diyabetes mellituslu hastalarda, tip II diyabetes mellituslu hastalarda, toplam hasta grubunda, kontrol grubunda ve tüm gruplar arasında incelenerek bu değişkenlere ilişkin elde edilen bulgular tablo 7'de gösterilmiştir. Tabloyu incelediğimizde, AKŞ ve HbA_{1c} parametreleri açısından kötü kontrollü olanların en fazla olduğu (AKŞ açısından sadece tip I'lerin değeri sınırdan çıkmıştır) ve yine bu parametreler açısından tip I ve tip II diyabetik hastalarımızın iyi kontrollü olmadıkları saptanmıştır.

Hatemi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, AKŞ ve HbA_{1c}'nin diyabetik hastalarda kontrollere göre daha yüksek olduğunu, HbA_{1c}'nin kan glukoz düzeylerine bağlı olarak yükseldiğini ve bu nedenle diyabet tedavisinde ve özellikle diyabetin uzun süreli takibinde bir izleme yöntemi olabileceği öne sürülmüştür. Çalışma bulgularımız literatür bulgularıyla uyum içindedir (74).

Araştırma kapsamına alınan tip I diyabetes mellituslu hastalar ile kontrol grubu AKŞ, HbA_{1c}, transferrin, ferritin serum düzeyleri ve β_2 MG'nin idrar düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında, (Tablo 8) ferritin dışındaki tüm parametrelerin oldukça anlamlı olduğu görülmektedir.

Serum ferritin konsantrasyonunun vücut demir depoları ile ilişkili olduğu ve demirin diyabet için bir risk faktörü olup, aşırı miktarlarda birikiminin diyabetin önemli ve reversibl bir sebebi olduğu vurgulanmaktadır (85). Carenini ve

arkadaşları yaptıkları bir çalışmada tip I diyabetik hastalar ve kontrol grubunun serum ferritin değeri açısından önemli derecede farklı olmadığını ($p>0,05$) göstermişlerdir (86). Bizim çalışmamızda bu bulgular ile uyumludur. Hatemi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tip I diyabetiklerde HbA_{1c} düzeyinin kontrollere göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu ($p<0,001$) bildirilmektedir (74). HbA_{1c} düzeyini anlamlı farklılıklar elde edilecek derecede etkileyen iki faktörden birisi diyabet tipi, diğeri ise kan glukoz düzeyidir. Tip I diyabette ve açlık kan şekeri değeri sınırdan veya kötü kontrollü olan diyabetiklerde HbA_{1c} anlamlı derecede yüksektir. Yapılan başka bir çalışmada ise, tip I diyabetiklerde ferritin değerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ($p<0,01$) bildirilmektedir. Fakat 2 ay sonra diyabetiklerde serum ferritin değerinin azaldığını ve ferritin konsantrasyonunun diyabetiklerde ve kontrol grubunda uzun bir süre önemli derecede farklı olmadığını vurgulamışlardır (87). Serum demir, ferritin ve transferrin değerleri demir eksikliğini tespit etmek için yaygın şekilde kullanılan parametrelerdir. Transferrin konsantrasyonu, tip I diyabetli hastalarda demir durumunun belirlenmesi için kullanılan hassas bir markerdir. Tip I diyabetik hastalarda, transferrin seviyesi kontrolden daha düşüktür ve hasta ile kontrollerin farkı istatistiksel yönden anlamlıdır ($p<0,001$) (87,88,89). Bizim çalışmamızda, bu bulgular ile paralellik göstermektedir ve çalışmamızın literatürle uyumlu olduğu görülmektedir. Son yıllarda diyabetik nefropatiyi erken tanımda kullanılan çok önemli bir laboratuvar bulgusu olan β_2 MG gündemdedir. İdrar β_2 MG'yi tübüler fonksiyon bozukluğunun bir markeridir ve geri dönüşümü olmayan böbrek hasarı oluşmadan önce böbrekteki değişiklikleri önceden tanımlamak için kliniksel bir öneme sahiptir (90,91). Ching Ye Hong ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, tip I diyabetik hastalarla kontrolleri karşılaştırmışlar ve sonuçta β_2 MG seviyesinin tip I diyabetiklerde kontrollere göre daha fazla arttığını ve sonuçların istatistiksel yönden çok anlamlı olduğunu tespit etmişlerdir (91,92,93,94). Bizim çalışmamızda bu bulgular ile uyumludur.

Çalışmamızda, tip II DM'lu hastalar ile kontrol grubu arasında AKŞ, HbA_{1c}, transferrin, ferritin ve β_2 MG değerlerinin karşılaştırılması tablo 9'da verilmiştir. Tablo incelendiğinde, β_2 MG dışındaki tüm parametrelerin tip II DM'lu hastalarda kontrollere göre daha yüksek olduğu ve Tip II DM'lu hastalarda AKŞ, HbA_{1c} ve transferrinin kontrollere göre istatistiksel olarak çok ileri derecede

anlamlı ($p<0,001$) olduğu ve ferritinin de ($p<0,05$) istatistiksel açıdan anlamlı olduğu fakat β_2 MG'nin ($p>0,05$) istatistiksel anlamlılık göstermediği bulgulanmıştır.

Literatürde, tip II DM'lu hastalarda HbA_{1c} değerinin kontrollere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (85,95). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, insuline direnç sendromunun birkaç metabolik komponenti ile ilişkili olan serum ferritin konsantrasyonunun tip II diyabetiklerde oldukça yüksek olduğu ve artan serum ferritin konsantrasyonunun diyabetin gelişme riskini arttırdığı bulunmuştur (85). Ayrıca, tip II diyabetli hastalarda artan serum ferritin seviyesinin yüksek insidansı Redmon ve çalışma arkadaşları tarafından onaylanmıştır. Cutler'a göre ise, artmış serum ferritin konsantrasyonlarının diyabete sebep olmasından ziyade, muhtemelen diyabette serum ferritin konsantrasyonu artmaktadır (80,96). Bununla birlikte, diyabetli hastalarda artan serum ferritin düzeyinin sebebi ve kliniksel önemi konularında açıklanamayan yönler kalmıştır. Howard ve arkadaşları tip II diyabetik hastaların serumlarında ve idrarlarında demir ve transferrin seviyelerini tespit etmek için yaptıkları bir çalışmada, hastaların serumunda demir ve transferrin seviyesinin azaldığını, idrarlarında ise demir ve transferrin seviyelerinin arttığını göstermişlerdir. Bunun sonucunda tübüler fonksiyon bozulmasının transferrinin renal kayıplarında kısmi rol oynayabileceği ve transferrinin glomerular bozukluklar için bir marker olabileceği sonucuna varılmıştır (92,97,98). Uusitupa ve arkadaşları, β_2 MG değerleri açısından tip II diyabetikler ile kontrolleri karşılaştırdıklarında diyabetik hasta grubunda β_2 MG seviyesinde beklenen artışın olmadığını ve iki grup arasındaki ilişkininde istatistiksel olarak anlamlılık göstermediğini saptamışlardır ($p>0,05$) (92,100). Çalışma bulgularımız literatür bilgileriyle uyum içindedir.

Araştırma kapsamına aldığımız tüm diyabetik gruplar ile kontrol grubunu AKŞ ($p<0,001$), HbA_{1c} ($p<0,001$), transferrin ($p<0,001$), ferritin ($p<0,05$) ve β_2 MG ($p<0,05$) parametreleri açısından incelediğimizde, karşılaştırılan bu iki grubun tüm parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlılık gösterdiği tablo 10'da görülmektedir.

Hatemi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kontrollerde $5,65 \pm 2,90$ olan HbA_{1c}'nin diyabetiklerde $8,64 \pm 4,12$ olduğu gözlemlenmiştir. AKŞ

düzeyleri 140 mg/dl'nin üzerinde olan tüm diyabetiklerin, hem kontroller hemde AKŞ düzeyleri 140 mg/dl'nin altında olan diyabetiklerden anlamlı derecede yüksek HbA_{1c} düzeyine sahip oldukları saptanmıştır. Bu bulgular, diyabetik hastanın kontrolünde HbA_{1c}'nin önemli bir marker olduğunu göstermektedir (72,74). Woo ve arkadaşlarına göre, diyabetli hastalarda serum ferritin değeri diyabetik olmayan hastalara göre daha yüksektir ve yüksek serum ferritin konsantrasyonu diyabete sebep olabilir (96). Diyabetik hastalarda artan serum ferritin konsantrasyonu üç şekilde açıklanabilir. Birincisi, artan serum ferritin konsantrasyonları, vücut demir depolarında ki artışı yansıtabilir. İkincisi, ferritin aynı zamanda akut-faz reaktanttır ve artan ferritin konsantrasyonları inflamasyonu yansıtabilir. Üçüncüsü, diyabetiklerde glikozillenmiş ferritinin geciken klirensi (clearance) ferritin konsantrasyonunun artmasına neden olur (85). Bir çalışmada diyabetiklerde serum transferrin düzeyinin arttığı bildirilmiştir. Yine bu çalışmada demir okside eden ve demir bağlayan proteinlerin artan konsantrasyonlarının diyabetik serumunda bulunabileceği ve artan serum antioksidant aktivitesinin de oksidatif strese cevap olabileceği sonucuna varılmıştır (100). Diyabetes mellitusun renal lezyonları hem glomerülde hemde proksimal ve distal tübüllerde olur. Diyabetiklerde β_2 MG'nin tespiti, renal lezyonların derecesi ve bölgenin erken tespiti açısından faydalıdır ve diyabetik nefropatinin teşhisinde kullanılan hassas bir metoddur (101,102). β_2 MG seviyesinin idrarda ki miktarının diyabetiklerde kontrollere göre anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu görülmektedir (99,103,104). Bizim çalışmamızda bu bulgular ile paralellik göstermektedir ve çalışmamızın literatürle uyumlu olduğu görülmektedir.

Araştırmamızda tip I DM'lu hastalara ait bulgularla tip II DM hasta grubuna ait AKŞ, HbA_{1c}, transferrin, ferritin ve β_2 MG değerlerinin karşılaştırılması tablo 11'de verilmiştir. Tablo incelendiğinde AKŞ ve β_2 MG dışındaki tüm parametrelerin tip I ve tip II diyabetik hastaları arasındaki ilişkilerinin istatistiksel anlamlılık göstermediği bulgulanmıştır (p>0,05).

Tip I ve tip II diyabetik hastalarda yapılan bir çalışmada HbA_{1c} seviyesi açısından bu iki grup arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı vurgulanmıştır (105). Bu çalışma bizim çalışma sonuçlarımızla paralellik göstermektedir. Mincu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da tip I diyabetik hastalarda transferrin

değerinin tip II diyabetiklere göre daha yüksek olduğu fakat sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulgulanmıştır (106). Literatürde tip I ve tip II diyabetiklerin ferritin ve β_2 MG parametreleri açısından karşılaştırılması bulunamamış ise de, bizim çalışmamızda serum ferritin seviyesinin tip II diyabetiklerde, idrar β_2 MG seviyesinin de tip I diyabetiklerde daha yüksek olduğu ve β_2 MG açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu düşünülmektedir.

Pearson's Momentler Çarpımı Korelasyon Tekniği ile değerlendirilen serum ve idrar parametrelerimiz arasındaki ilişkiler tablo 13'te bulgularıyla tartışılmıştır. HbA_{1c} ve AKŞ arasındaki ilişki incelendiğinde, bu iki parametre arasında kuvvetli bir ilişki olup, AKŞ değeri 140 mg/dl'nin üzerinde olan diyabetiklerde HbA_{1c} düzeyinde anlamlı derecede bir artış saptanmıştır. Bu bulgulara dayanılarak HbA_{1c}'nin kan glukoz düzeylerine bağlı olarak yükseldiğini ve bu nedenle de diyabet ayarında özellikle uzun sürede etkin bir izleme yöntemi olabileceğini öne sürebiliriz. Hatemi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, HbA_{1c} düzeyleri ile AKŞ değerleri izlendiğinde bunlar arasında sıkı bir korelasyonun olduğu saptanmıştır. Bu nedenle de ortalama glukoz konsantrasyonunun hemoglobin ve diğer proteinlerin glikozilasyonundaki en önemli etken olduğu savunulmaktadır. Glikohemoglobin oluşumu eritrosit yaşamı süresince devam etmekte, irreversibl olmakta, bu nedenle insanda 6-10 haftalık bir süre içindeki kan glukoz ortalamasına sıkı sıkıya bağımlı olmaktadır. Ani glukoz yükselişleri HbA_{1c} düzeylerini yükseltmekte, kısa süreli düşüşleri ise etkin olmamaktadır (74). HbA_{1c}'nin düşük düzeylerde olması AKŞ'nin optimal düzeylerde olduğunu düşündürmektedir. AKŞ ile transferrin arasındaki ilişki incelendiğinde; aralarında kuvvetli bir korrelasyon olduğu görülmektedir. Yapılan bir çalışmada da bu iki parametre arasında iyi bir korrelasyonun olduğu vurgulanmaktadır (107). AKŞ ile ferritin arasında da anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Literatürde bu iki parametre arasında pozitif bir ilişkinin olduğu belirtilmektedir (86,95,96,108). Bizim yaptığımız çalışma ve literatürde diyabetik hastalarda AKŞ ve β_2 MG seviyesi arasında bir ilişki bulunamamıştır (91,99). Bu bulgular bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir.

Glikozillenmiş hemoglobin ölçümleri (HbA_{1c}), metabolik kontrolün değerlendirilmesinde en geçerli ve güvenilir yöntemdir. HbA_{1c} ve transferrin

arasındaki ilişkiler incelendiğinde; bizim çalışmamızda bunlar arasında kuvvetli bir korelasyonun olduğu gösterilmektedir. Yapılan bir çalışmada bu iki parametre arasında iyi bir ilişkinin olduğu vurgulanırken (107), diğer birkaç çalışmada ise bunlar arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmadığı ve HbA_{1c}'nin transferrin konsantrasyonunu etkilemeyeceği belirtilmektedir (88,109). (Glikozillenmiş TRF kısa dönem glisemik kontrolün güvenilir bir markeri olabilmektedir. Glikozillenmiş TRF'de ki azalma, kan glukoz kontrolündeki ilerleme ile belirtilse de, TRF konsantrasyonları ve HbA_{1c} değişiklikleri arasında bir korelasyon yoktur) Çalışmamızda HbA_{1c} ve ferritin arasında anlamlı bir korelasyon vardır. Yapılan çalışmalarda da serum ferritin konsantrasyonu ve glukoz homeostazının markerları arasında pozitif bir ilişkinin olduğu saptanmıştır. Demir artışı, en az 2 farklı yolda glukoz homeostazının bozulması ile ilişkilidir. İlk olarak, pankreasta ki demir birikimi insulin sentezi ve sekresyonunda defektlere yol açabilir. İkinci olarak, demir birikimi hiperinsulinemi ile sonuçlanan karaciğerin insulin ekstrakte olan kapasitesi ile karışabilir. Karaciğerde demir birikimi hepatik glukoz üretimini baskılamak için insulin yeteneğinin bozulması ile insulin rezistansına sebep olabilir (86,87,95,96,108). Hem kan glukozu hemde serum insulin konsantrasyonları, yüksek serum ferritin konsantrasyonunda artar. Serum ferritin hem glukoz homeostazı hemde diyabetik hastalarda insulin direnç sendromunun bazı komponentlerinin bir markeri olabilir. Tabloda görüldüğü gibi, HbA_{1c} ve β_2 MG seviyesi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Literatürde de, diyabetik hastalarda bu iki parametre arasında bir ilişkinin olmadığı vurgulanmaktadır (91,92,93,103,110). Çalışma sonuçlarımız literatür bilgisine uyum göstermektedir. Çalışmamızda transferrin ve ferritin arasında kuvvetli bir korelasyonun olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda da diyabetik hastalarda bu parametreler arasında güçlü bir ilişkinin olduğu saptanmıştır (87,88,98).Bizim yaptığımız çalışma ile literatürde transferrin ve β_2 MG arasında bir ilişki bulunamamıştır. (110) Çalışma bulgularımız literatür bilgileriyle uyum içindedir.

Diyabetik hastaların idrarlarında çalışılan β_2 MG ile serumlarında çalışılan parametreler arasında bir korelasyon olmadığı bulgulanmıştır. Çalışma sonuçlarımız literatür bilgisine uyum göstermektedir.

6. ÖZET

Bu çalışmada İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Endokrin ve Genel Dahiliye poliklinik ve servislerinde tanısı konulmuş 20 tipl ve 20 tipli Diabetes Mellitus hastasında ve sağlıklı 20 kişiden oluşan kontrol grubunda AKŞ, HbA_{1c}, transferrin, ferritin ve β_2 MG düzeylerini ölçerek bu parametreler ile diabet tipleri arasındaki korelasyonu inceledik.

Çalışmamızda tip I diyabetes mellituslu hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, AKŞ, HbA_{1c}, transferrinin serum düzeylerinin ve β_2 MG'nin idrar düzeylerinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu fakat ferritin düzeyinin anlamlı olmadığı görülmüştür.

Tip II DM'lu hastalar ile kontrol grubu arasında AKŞ, HbA_{1c}, transferrin, ferritin ve β_2 MG değerlerini karşılaştırdığımızda, β_2 MG dışındaki tüm parametrelerin tip II DM'lu hastalarda kontrollere göre daha yüksek olduğu ve tip II DM'lu hastalarda AKŞ, HbA_{1c} ve transferrinin kontrollere göre istatistiksel olarak çok ileri derecede anlamlı ($p < 0,001$) olduğu ve ferritin de ($p < 0,05$) istatistiksel açıdan anlamlı olduğu fakat β_2 MG'nin ($p > 0,05$) istatistiksel anlamlılık göstermediği bulgulanmıştır.

Araştırma kapsamına aldığımız tüm diyabetik gruplar ile kontrol grubunu AKŞ, HbA_{1c}, transferrin, ferritin ve β_2 MG parametreleri açısından incelediğimizde, karşılaştırılan bu iki grubun tüm parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlılık gösterdiği bulunmuştur.

Araştırmamızda tip I DM'lu hastalara ait bulgularla tip II DM hasta grubuna ait parametreler incelendiğinde, AKŞ ve β_2 MG dışındaki tüm parametrelerin istatistiksel açıdan anlamlılık göstermediği bulgulanmıştır.

Sonuç olarak tipl ve tipli diyabetik hastalarda bu parametrelerde ki anlamlı artışın diyabetin klinik seyrini incelemeye ve diyabetin kontrolünde yararlı olabileceği kanaatine varılmıştır.

7. SUMMARY

We studied the interrelationship effect of fasting blood glucose (FBG), HbA_{1c}, transferrin, ferritin and β_2 MG levels in 20 type I diabetes mellitus (IDDM), 20 type II diabetes mellitus (NIDDM) and 20 healthy control at the department of internal medicine, in Turgut Ozal Medical Center in Inonu University, Malatya Turkey.

If we compare the data of IDDM and control groups, there is a statistically significant differences in between serum FBG, HbA_{1c}, transferrin and urine β_2 MG but no differences for ferritin.

We found that there is a significant differences in the values of FBG, HbA_{1c}, transferrin, ferritin in between NIDDM and control group but no difference in β_2 MG. The FBG, HbA_{1c} and transferrin levels were very high in compare with control group and NIDDM ($p < 0,001$) but ferritin level not as high ($p < 0,05$) as previous parametes. We also found that there was no statistical differences for β_2 MG levels in NIDDM and control.

When all parameters such as FBG, HbA_{1c}, transferrin, ferritin and β_2 MG compared in IDDM and NIDDM there was no statistical differences.

In conclusion if we follow the these parameters in IDDM and NIDDM patients, we believe that it should be very useful for follow the clinical progress and the control of diabetes in two diabetic patient groups.

8. KAYNAKLAR

1. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu İstanbul, 29-34, 18-19 Aralık 1997
2. Cenani A.: Şekerli Diabetin Genetiği, Diabetes mellitus tanı ve klinik tedavi, Ed: Prof.Dr. Hüsrev Hatemi, 1988
3. Kumar V., Cotran R., Robbins S.L.: Basic Pathology, 5th ed. Philadelphia: WB. Saunders, 569-587, 1992
4. Braunwald E., Fauci A.S., Kasper D.L. et al.: Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th ed, 2109-2113, 2001
5. Andreoli T.E., Carpenter C.C.J. et al.. Cecil Essentials of Medicine, 5th ed., W.B. Saunders Company, 583-598, 2001
6. Pınar R.: Diyabet ve Yönetimi, Marmara Üniv., 1. baskı, 18-53, 1999
7. Travis L.B., Brouhard B.H.: Diabetes Mellitus In Children And Adolescents, 4th ed. Philadelphia: WB. Saunders, 1-17, 1987
8. Haydarpaşa Numune Hastanesi Tıp Dergisi, Ocak – Haziran 1997
9. www.tip2000.com çevrimiçi.
10. Waife S.O.: Diabetes Mellitus, 8th ed. Eli Lilly and Company, 1-9, 1980
11. Marble A., Krall L.P. et al: Joslin's Diabetes Mellitus, 13ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1985
12. Dahl J.K.: Near normoglycemia and late diabetic complications, The Oslo Study, *Acta Endocrinol*, 284, 7-38, 1987
13. Hanssen K.F., Bangstad H.J. et al: Blood glucose control and diabetic microvascular complications: Long term effects on near normoglycaemia, *Diabetic Med.*, 9, 697-705, 1992
14. Becker M.H., Maiman L.A.: Strategies for enhancing patient compliance, *J. Common Health*, 6, 113-135, 1980
15. World Health Organization, "Diabetes mellitus", Report of a WHO Study Group, *Technical Report Series*, Geneva, 727, 1987
16. King H.: Diabetes and The World Health Organization, Progress towards prevention and control, *Diabetes Care*, 16, 387-390, 1993
17. Muir A., Schatz D.A., Maclaren N.K.: İnsuline bağımlı diabetes mellitusun patogenezi, klinik öncesi tanısı ve önlenmesi, Diabetes Mellitus. Çeviri

Editörü: M. Temel Yılmaz, Çevirenler: Dr. Gökhan Kotiloğlu, Dr. Seyfettin Ilgan, 1-28, 1995

18. Roberto C.A.: Immune intervention in insulin dependent diabetes mellitus: Risks and potential benefits, *Medicographia*, 10,(4), 40-44, 1988
19. Bernard N.B., Sheldan J.B.: Diabetes Mellitus and Obesity, Williams & Wilkins, 387-398, 1982
20. Büyükdevrim S.: Şekerli diabetin klinik ve laboratuvar bulgularının patogenezi, Diabetes Mellitus I. Editör: Prof.Dr. Sevim Büyükdevrim, İstanbul, 3, 1989
21. Nerup J.: Humoral markers in insulin dependent diabetes mellitus, *Medicographia*, 12, (2), 14-17, 1990
22. Henry J.B.: Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, 19th ed, W.B. Saunders Company, 1045-1046, 1999
23. Kalkan G.: Diabetes Mellitus, Cerrahpaşa Tıp Fak., pp: 19-23, 68-76, 1997
24. Chiasson J.L.: Insulin secretion and non-insulin dependent diabetes mellitus, *Medicographia*, 10, (4), 13-15, 1988
25. Pfeiffer E.F., Dolderer M.: Ethiopathogenesis of type II diabetes, *Medicographia*, 9, (1), 1987
26. Hatemi H.: Diabetes Mellitus, Tanı ve Klinik Tedavi, 87, 1988
27. Alp H., Molvalılar S.: Şekerli diabet, Endokrin Hastalıkları, İstanbul, 207-296, 1987
28. Santoro D., Natali A., Ferranini E.: Adverse effects of hyperglycemia on carbohydrate metabolism, *Medicographia*, 12, (2), 10-13, 1990
29. Foster D.W.: Diabetes Mellitus, Principles of Internal Medicine, 12nd ed. 1739-1759, 1991
30. Kalkan G.: Non-diabetik ve diabetik obezlerde bazı önemli hormon, metabolizma ve biyokimya davranışları ile ilgili görüşler, 1994
31. Kalkan G.: Non-diabetik obezlerde hepatik glukoz overprodüksiyonu ve hepatik glukoz output artışı yapması muhtemel sebepler, *İstanbul Dokuzuncu Noteri*, 39203, 16 Kasım 1993
32. Kalkan G.: Beta hücresi yorgunluğu yaparak NIDDM'ye sebebiyet verebilmesi muhtemel faktörler. Editör: Halis Şeker, *İstanbul Dokuzuncu Noteri*, 20786, 22 Mayıs 1992

33. Proietto J., et al: Pathophysiology and genetics of type II diabetes, *Medicographia*, 9, (1), 18-20, 1987
34. Pederson O.: Diabetogenic subsets of human obesity, *Medicographia*, 12, (2), 21, 1990
35. Hatemi H., Biyal F., Korugan Ü.: Diabetes Mellitus, Diabetes Mellitusun Kliniği, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak., 43-62, 1983
36. Bennet P.H.: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance, Joslin's Diabetes Mellitus. Ed.: CR Kahn, GC Weir, 13ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 67-69, 193-200, 1994
37. National Diabetes Data Group, Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose tolerance, *Diabetes*, 28, 1039, 1979
38. Metzger B.L.: Summary and recommendations of the third international workshop conference on gestational diabetes mellitus, *Diabetes*, 40, (Suppl 2), 197, 1991
39. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus, Second Report, WHO *Technical Report Series*, 646, 1, 1980
40. Hatemi H., Biyal F., Yılmaz T., et al.: Çocuklu yaşı diabetes mellitus, *Diabet Yıllığı*, 47-58, 1983
41. Ann M.: Diabetes mellitus in 2002, *Nutrition Today*, 37, (4), 163-166, 2002
42. Andersson D.K.G., Svardsudd K., Tibblin G.: Prevalance and incidence diabetes in a Swedish community 1982-1987, *Diabetic Medicine*, 8, 428, 1991
43. Drash A.L.: Diabetes mellitus in the child and adolescent, Diabetes Mellitus, Edited by: Galloway J.A., Potvin J.A., Schuman C.R., 9th ed, Eli Lilly Company, 200-201, 1988
44. Flegal K.M., et al: Prevalence of diabetes in Mexican Americans, Cubans and Puerto Ricans from the Hispanic health and nutrition examination servey 1982-1984, *Diabetes Care*, 14, (Suppl 3), 628, 1991
45. Barnet A.H., Eff C., Leslie R.D.G.: Diabetes in identical twins, A study in 200 pairs, *Diabetologia*, 20, 87, 1981
46. Incidence rates for type I diabetes and insulin treated diabetes in age groups over 30 years, *Diabetologia*, 26, 160, 1982
47. Colditz G.A., Willett W.C., et al: Weight as a risk factor for clinical diabetes in woman, *Am J Epidemiol*, 132, 501, 1990

48. Mann J.I.: Diet and risk of coronary heart disease and type II diabetes, *The Lancet*, 360, (7), 783-789, 2002
49. Stern M.P.: Identification of persons at high risk for type II diabetes mellitus, *Annals of Internal Medicine*, 136, (16), 575-581, 2002
50. Knowler W.C., Pettitt D.J., et al: Diabetes mellitus in Pima Indians: Incidence, risks factors and pathogenesis, *Diabetes Metab Rev.*, 6, 1, 1990
51. Newman B., Selby J.V., King M.C.: Concordance for type II diabetes mellitus in male twins, *Diabetologia*, 30, 763, 1987
52. İlginç G., Ünal S., ve ark.: Temel İç hastalıkları, 705, 1996
53. Stern M.P., Gastill S.P., et al: Does obesity explain excess prevalence of diabetes among Mexican Americans? Results of the san Antonia Heart Study, *Diabetologia*, 14, 272, 1987
54. Görpe A., Görpe U.: Diabetes Mellitus, *Pratik Endokrinoloji*, İstanbul, 197-225, 1987
55. Kabalak T., Yılmaz C., Tüzün M.: Endokrinoloji El Kitabı, Ege Üniv., 419-471, 1995
56. Gerich J.E.: Insulin dependent diabetes mellitus, *Pathophysiology, Mayo Clinic Proceeding*, 61, 787-789, 1986
57. Bağrıaçık N.: Gençlerde ve çocuklarda diabet, *Diabet ve Tedavisi*. Editör: Prof.Dr. Nazif Bağrıaçık, İstanbul, 105-120, 1988
58. Hatemi H.: Diabetes mellitus ve endokrin pankreas hastalıkları, İç Hastalıkları. Editör: Prof.Dr. Aydoğan Öbek, 4. baskı, 46-111, 1990
59. Hatemi H., Taşan E.: Serbest radikaller ve diabet, *Endokrinolojiye Yönelişler*, 2, (2), 33-35, 1993
60. Konukoğlu D., Hatemi H., ve ark.: Diabetiklerde laktik asit düzeylerinin kontrol ve tedavi durumu ilişkileri, *Endokrinolojiye Yönelişler*, 2, (3), 15, 1993
61. Karamonos B.: Obesity and diabetes, *Medicographia*, 2, (Suppl 1), 24, 1989
62. Guyton A.C.: *Textbook of Medical Physiology*, 8th ed, 360-362, 855-867, 1991
63. Murray R.K., Mayes P.A., et al: *Harper'ın Biyokimyası*. Çeviri: Prof.Dr. Gülriz Menteş, Prof.Dr. Biltan Ersöz, İstanbul, Barış Kitabevi, 667-680, 769-770, 853-856, 1993
64. Kimball S.R.: Regulation of protein synthesis by insulin, *Annual Review of Physiology*, 56, 321-348, 1994

65. Lubetzki J., Mosse A., Nekum H.D.: İnsuline bağımlı olmayan diabette 86 soru cevap, Roche, 4, 1986
66. Ünver B.: Streptozotosin ile deneysel diabet oluşturan hayvanlarda bazı kan parametrelerinin incelenmesi, yüksek lisans tezi, M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya, 1986
67. Bennet P.H.
68. Başaran A.: Tıbbi Biyoloji, 87, 230, 1999
69. Müftüoğlu E.: Klinik Hemotoloji ve İmmunoloji, 33-36, 135, 1987
70. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 2nd ed. Edited by: Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood, W.B. Saunders Company, 980-982, 2059-2067, 1994
71. Alkış A., Tölgem O., Salman C.: HbA_{1c} ve O.G.T.T. ilişkisi, *Türk Diabet Yıllığı*, 73-80, 1988-1989
72. Sipahioğlu H., Özesmi Ç., Kandemir B.: Hemoglobin A_{1c}'nin klinik izlenmesi, İnsan ve hayvanda oluşumun deneysel olarak incelenmesi, *Türk Diabet Yıllığı*, 83-93, 1991-1992
73. Özyazar M., Yaylalı B., Alasya H.: Diabetik olgularda diabetik retinopati ile serum lipoproteinleri Apo-A₁, Apo-B ve HbA_{1c}, fruktozamin düzeyleri arasındaki ilişkiler, *Türk Diabet Yıllığı*, 166-169, 1991-1992
74. Korugan Ü., Güner G., Hatemi H.: Normal ve diabetiklerde HbA_{1c} değerleri, *Türk Diabet Yıllığı*, 73-80, 1991-1992
75. Henry J.B.: Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, 19th ed, W.B. Saunders Company, 188-191, 1999
76. Harvey J., Owero M.K.: The Principles and Practice of Medicine, 21th ed, 477-482, 1984
77. Guyton A.C.: Tıbbi Fizyoloji, 7th ed, 66-68, 1986
78. Bishop M.L., Duben J.L.: *Clinical Chemistry – Principles, Procedures, Correlations*, 4th ed, Lippincott, Williams & Wilkins, 322-326, 1966
79. Jurado RL.: Iron, infections and anemia of inflammation, *Clinical Infectious Disease*, 25, (4), 888-895, 1997
80. Redmon J.B.: Iron and diabetes: an attractive hypothesis, but, Mayo Clinic Proceedings 69, (1), 90-92, 1994
81. Lehmann C.A.: Saunders Manual of Clinical Laboratory Science, 1998
82. Calbreath D.F.: Clinical Chemistry Fundamental Textbook, , W.B. Saunders Company, 395-398, 1992

83. İpbüker A., Alasya H., Özyazar M.: Diabetik nefropatinin erken tanısında mikroalbuminuri ve beta 2 mikroglobulinlerin değerlendirilmesi, *Türk Diabet Yıllığı*, 272-283, 1991-1992
84. Pınar R., İpbüker A.: 80 diabetes mellituslu olguda angiopatik komplikasyonların incelenmesi, *Türk Diabet Yıllığı*, 9, 291-303, 1990-1991
85. Ford E.S., Cogswell M.E.: Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. adults, *Diabetes Care*, 22, (12), 1978-1983, 1999
86. Carenini A., Ronchi D.: Serum ferritin in type I diabetes, *Clinica Chimica Acta*, 152, (1-2), 165-170, 1985
87. Gallou G., Guilhem I., et al.: Increased serum ferritin in insulin-dependent diabetes mellitus: relation to glycemic control, *Clinical Chemistry*, 40, (6), 947-948, 1994
88. Martin M., Gaal V.I.E., et al.: Soluble transferrin receptor level, *Diabetes Care*, 23, (9), 1384-1388, 2000
89. Asayama K., Uchida N., Nakane T.: Antioxidants in the serum of children with insulin dependen diabetes mellitus, *Free Radic Biol Med*, 15, (6), 597-602, 1993
90. Feldt-Rasmussen B., Dckert M.: Beta 2 microglobulin in urine and serum determined by a micro-ELISA-technique, *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 46, (8), 791-793, 1986
91. Watanabe Y., Nuno K.: Contribution of glycemic control to the levels of urinary NAG, total protein, beta 2 microglobulin, *Clinical Nephrology*, 28, (5), 227-231, 1987
92. Hong C.Y., Chia K.S.: Markers of diabetic nephropathy, *J Diabetes and Its Complications*, 12, (1), 43-60, 1998
93. Watts G.F., Powell M.: Low molecular weight proteinuria in insulin dependet diabetes mellitus, *Diabetes Research* 12, (1), 31-36, 1989
94. Hosoi H., Asakura Y., et al.: The 24 h-urinary excretions of albumin, beta 2-microglobulin and N-acetyl- beta-D-glucosaminidase activity in children with IDDM, *Nippon Ika Daigaku Zasshi*, 56, (3), 241-244, 1989
95. Kim N.H., Oh J.H., et al.: Serum ferritin in healthy subjects and type 2 diabetic patients, *Yonsei Medical Journal*, 41, (3), 387-392, 2000
96. Kaye T.B.: Increased serum ferritin levels in patients with diabetes mellitus, *Mayo Clin Proc*, 69, (5), 498-499, 1994

97. Cheung C.K.: Urinary excretion of transferrin by non-insulin dependent diabetics: a marker for early complications?, *Clinical Chemistry*, 35, (8), 1672-1674, 1989
98. Howard R.I.: Urinary albumin, transferrin and iron excretion in diabetic patients, *Kidney International*, 40, (5), 923-926, 1991
99. Uusitupa M., Siitonen O.: Proteinuria in newly diagnosed type II diabetes patients, *Diabetes Care* 10, (2), 191-194, 1987
100. Jones A.F., Winkles J.W., et al.: Serum antioxidant activity in diabetes mellitus, *Diabetes Research*, 7, (2), 89-92, 1988
101. Yu M., Zhu Y.Q.: Clinical significance of determination of urinary albumin, beta 2 microglobulin and Tamm-Horsfall protein in diabetics, *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 30, (6), 354356, 1991
102. Toth L., Szenasi P., Varsanyi N.M.: Clinical significance of beta-2 microglobulin in diabetes mellitus, *Orv Hetil*, 29, 130, (5), 223-225, 1989
103. İpbüker A., Alasya H., Bater H. ve ark.: Diabetik nefropatinin erken tanısında mikroalbuminuri ve beta 2 mikroglobulinlerin değerlendirilmesi, *Türk Diabet Yıllığı*, 272-282, 1991-1992
104. Hosoi H., Asakura y., et al.: The 24 h urinary excretions of albumin, beta 2 microglobulin and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in children with IDDM, 56, (3), 241-244, 1989
105. Jerums G., Cooper M.E.: Spectrum of proteinuria in type I and II diabetes, *Diabetes Care*, 10, (4), 419-427, 1987
106. Cheta D., Mihacale N.: Study of serum protein fractions in various clinical forms of diabetes mellitus, *Med Interne*, 19, (1), 55-61, 1981
107. Kemp S.F., Creech R.H.: Glycolysated albumin and transferrin: short-term markers of blood glucose control, *J Pediatr*, 105, (3), 394-398, 1984
108. Eshed I., Elis A., Lishner M.: Plasma ferritin and type 2 diabetes mellitus: a critical review, *Endocrine Research*, 27, (1-2), 91-97, 2001
109. Kemp S.F., Frindik J.P.: Effect of metabolic control on serum protein concentrations in diabetes, *Acta Paediatr Scand*, 80, (10), 938-943, 1991
110. Hiratsuka N., Shiba K.: Analysis of urinary albumin, transferrin, N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and beta 2 microglobulin, *J Clin Lab Anal*, 12, (6), 351-355, 1998

9. ÖZGEÇMİŞ

27.01.1976 Malatya doğumluyum. İlk, orta ve lise tahsilimi Malatya'da tamamladım. 1992 yılında Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji bölümünü kazandım. 4 senelik eğitimim sonrasında Orta Doğu Teknik Üniversitesinde yüksek lisans yapmaya hak kazandım ve bir senelik İngilizce lisan eğitimi aldım. 1999 yılında ise İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya anabilim dalında yüksek lisans kazandım ve halen Biyokimya anabilim dalında master yapmaya devam ediyorum.