TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TİP 2 DİABETES MELLİTUS GELİŞİMİNDE İNSÜLİN DIŞI HORMONLARIN OLASI ROLLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Özlem TURHAN İYİDİR

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Rıfat EMRAL

‘Bu tez, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü tarafından 2006-08-09-246 proje numarası ile desteklenmiştir.’

ANKARA
2008

ÖNSÖZ

İhtisas eğitimim süresince, eğitim hayatıma olan katkılarından dolayı başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Necati Örmeci olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalının tüm öğretim üyelerine, tez çalışmamın gerek oluşumu, gerekse sürecinde her türlü desteği veren, bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Rıfat Emral'a, tezimin gerçekleşmesinde yardımlarından dolayı Hemşire Nuran Okur'a ve Endokrinoloji Laboratuarı çalışanlarına, tez çalışmamın istatistiğini yapan Dr Beyza Doğanay'a, sevgili ağabeyim Dr Özgür Demir'e, çalışmayı finansal açıdan destekleyen Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi Müdürlüğüne ve her zaman yanımda olan aileme ve eşime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay **i**

Önsöz **ii**

İçindekiler **iii**

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini **iv**

Şekiller Dizini **v**

Tablolar Dizini **vi**

1. GİRİŞ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1 İnsülin Direnci 3
2.1.1. İnsülin Direncinin Tanımı ve Metabolik Sendrom 3
2.1.2. İnsülin Direncinin Patofizyolojisi 4
2.1.3. Büyüme Hormonu 6
2.1.4. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 11
2.1.5. Büyüme Hormonu- İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü aksı; Diabetes Mellitus ve Komplikasyonları ile İlişkisi 14
2.1.6. Glukagon 17
2.1.7. Karotis İntima Media Kalınlığı 18

3. GEREÇ VE YÖNTEM **20**

3.1 Olgular 20
3.2 Antropometrik Ölçümler 21
3.3 Biyokimyasal Ölçümler 21
3.4 Karotis İntima Media Kalınlığının Ölçümü 22
3.5 Retinopatinin Belirlenmesi 23
3.6 İstatistiksel Değerlendirme 23

4. BULGULAR **24**

5. TARTIŞMA **31**

6. SONUÇLAR **39**

ÖZET **40**

SUMMARY **42**

KAYNAKLAR **43**

EKLER **53**

Ek 1. Etik Kurul Onayı

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	Adrenokortikotrop hormon
ATP III	Adult Treatment Program III
BAG	Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
BH	Büyüme Hormonu
BHBP	Büyüme Hormonu Bağlayıcı Protein
CMIT	Karotis İntima Media Kalınlığı
CRP	C Reaktif Protein
DM	Diabetes Mellitus
EAA	Eğri Altında Kalan Alan
GLUT 4	Glukoz taşıyıcısı-4
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HOMA	Homeostasis Model Assesment
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IGFBP	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein
IGF-IR	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Reseptörü
IL	Interlökin
IR	İnsülin Reseptör Kompleksi
IRS	İnsülin Reseptör Substrat Ailesi
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
NCEP	National Cholesterol Education Program
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PI 3 Kinaz	Fosfotidilinozitol 3 kinaz
SYA	Serbest Yağ Asidi
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Büyüme Hormonu-IGF-1 aksının büyüme prosesindeki rolleri

Şekil 2.2 İnsülin ve IGF-1 Reseptörü

Şekil 2.3 Yaş aralıklarına göre ortalama serum IGF-1 konsantrasyonları

Şekil 4.1 İnsülin Benzeri Büyüme Büyüme Faktörü-1 Düzeyleri

Şekil 4.2 İnsülin için eğri altında kalan alan grafiği

Şekil 4.3 Glukagon için eğri altında kalan alan grafiği

Şekil 4.4 Büyüme Hormonu için eğri altında kalan alan grafiği

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1 ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Tablo 2.2 Büyüme Hormonu Salınımını Etkileyen Faktörler

Tablo 4.1 Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 4.2 Grupların lipid profili, CRP, Fibrinojen, Homosistein düzeyleri, Karotis İntima Media Kalınlığı ve HOMA-IR skorlarının karşılaştırılması

1. GİRİŞ

İnsülin direnci, insülinin başlıca etki ettiği iskelet kası ve yağ dokusunda glukoz alımının azalması, ayrıca hepatik glukoz yapımında artışla karakterize bir tablodur. Tip 2 Diabetes Mellitus patogenezinde de anahtar rol oynamaktadır (1). İnsülin direnci ayrıca hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve hiperlipidemi ile ilişkilidir (2). Prediyabetik bireylerin önemli bir bölümünde ilk gelişen patoloji insülin direncidir (3).

Fizyolojik koşullarda Büyüme Hormonu (BH) glukoz metabolizmasında insülin karşıtı olarak rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda BH infüzyonu ile hepatik ve periferal insülin duyarlılığında azalma görülmüştür (4). Artmış BH düzeyleri insülin direncine neden olmaktadır. Akromegalisi olan hastaların %25'inde diyabet gelişmektedir (5).

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1'in (IGF-1) beta hücrelerinin korunmasında önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Düşük IGF-1 seviyelerinin, kısa ve obez bireylerde, düşük doğum ağırlığı ve Tip 2 Diabetes Mellitus gelişimi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (6). İnsülin direnci olan Tip 2 Diyabetik bireylerde iskelet kasında IGF-1 direnci olduğu saptanmış, IGF-1'in endojen glukoz üretimini baskılaması yetersiz bulunmuştur (7). Kontrolsüz diyabette IGF-1 seviyelerinde azalma, BH seviyesinde artma mevcuttur ve bu tablo BH direncini yansıtmaktadır (5).

Glukagon, glukoz metabolizmasındaki en önemli karşıt düzenleyici hormondur. Yapılan çalışmalarda Tip 2 Diabetes Mellitus'lu hastalarda bazal glukagon seviyelerinin yüksek olduğu ve yemekten iki saat sonrasına kadar yüksek kaldığı ve yavaş olarak bazal seviyelerine döndüğü gösterilmiştir (8). Tip 2 Diabetes Mellitus'da açlık insülin seviyesinin düşük ve glukagon seviyesinin uygunsuz olarak yüksek olduğu bilinmektedir (9).

Bu çalışmadaki amacımız Tip 2 Diabetes Mellitus patogenezinde sadece insülinin etkilerindeki bozukluğun rol oynamadığı fikrinden yola çıkarak glukagon, büyüme hormonu ve IGF-1'in olası rollerini araştırmak, tip 2 diyabetin yalnız bir beta hücre disfonksiyonu değil fakat aynı zamanda endokrin pankreasın genel bir bozukluğunun sonucu olduğunu göstermek, BH ve glukagon salınımıyla ilişkili

saptanabilen patolojilerin diyabetin gelişiminde olası rolünü ortaya koymaktır. Ayrıca bu çalışmada preklinik diyabet safhasını oluşturan bozulmuş açlık glukozu ve glukoz tolerans bozukluğu durumlarında diabetes mellitusda saptanabilen mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişip gelişmediği, mikroinflamatuvar belirteçlerde bir farklılık ortaya çıkıp çıkmadığı araştırılmaya çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İnsülin Direnci

2.1.1. İnsülin Direncinin Tanımı ve Metabolik Sendrom

İnsülin direnci, dolaşımdaki normal insülin seviyelerine rağmen, hedef dokuların insüline yanıtının azaldığı durumdur. İnsülin hepatik glukoz yapımını azaltır, perifer dokulara özellikle iskelet kasına glukoz alımını arttırır, karaciğer ve yağ dokusunda lipid yapımını arttırır ve lipolizi ve serbest yağ asidi salınımını azaltır (10).

İnsülin direncinin glukoz intoleransı, Tip 2 Diyabetes Mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, ateroskleroz ve bir çok kanserle ilişkili olduğuna dair önemli epidemiyolojik kanıtlar vardır. Prospektif çalışmalarda, insülin direnci varlığında 10-20 yılda diyabet geliştiği ve insülin direncinin diyabet gelişiminde en önemli rolü oynadığı olduğu gösterilmiştir. Ancak aşikar diyabet gelişimi için insülin salınımında da bozukluk olması gerekli gibi görünmektedir; çünkü insülin direnci olan birçok kişinin aşikar diyabet geliştirmediği gözlemlenmiştir (11).

Metabolik Sendrom ilk defa 1988 yılında Reaven tarafından “insülin direnci sendromu”olarak tanımlanmıştır (11). Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Pogramı (National Cholesterol Education Program, NCEP) tarafından hazırlanan erişkinlerde yüksek kan kolesterolü tesbiti, değerlendirme ve tedavisi raporunda (ATP III) metabolik sendromun tanısı için tabloda belirtilen beş kriterden üçünün varlığı yeterlidir (Tablo 2.1) (12).

Tablo 2.1 ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (12)

Risk Faktörü	Tanım
Bel Çevresi	
Erkek	>102 cm
Kadın	>88 cm
Trigliserid	>150 mg/dl
HDL	
Erkek	< 40 mg/dl
Kadın	< 50 mg/dl
Kan Basıncı	≥ 130/85 mmHg
Açlık Kan Şekeri	110-125 mg/dl

2.1.2. İnsülin Direncinin Patofizyolojisi

İnsülin direncinin patofizyolojisinin anlaşılmasında daha çok hayvan modellerinde ve insanlarda öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği kullanılarak yapılan in vivo çalışmalardan yararlanılmıştır. İnsülin direnci gelişiminde, lipid ve glukoz metabolizmasında rol oynayan moleküler mekanizmalardaki patolojiler, insülin reseptörü ve sinyal iletim yolağındaki bozukluklar ve çeşitli hormonlar rol alırlar(10).

2.1.2.1 İnsülin Direnci ve Glukoz Metabolizması

İnsülinin primer hedefleri iskelet kası, kalp kası ve yağ dokusudur. İn vivo çalışmalarda iskelet kasının postprandiyal dönemde glukoz alımının %75'inden sorumlu olduğu gösterilmiştir, daha az glukoz yağ dokusunda metabolize olur. Glukoz hücre içine alındıktan sonra hekzokinaz enzimi ile fosforile olup glikojen sentezine yönlendirilir veya Adenozin Trifosfat oluşturmak için pirüvat kinaz tarafından yıkılır (13). Yapılan çalışmalarda hiperinsülinemik hiperglisemik durumda glukoz metabolizmasının ana yolağının kas glikojen sentezi olduğu gösterilmiş ve bu yolağın patolojisinin Tip 2 diyabetik bireylerde insülin direnci gelişiminde önemli rol

oynadığı gösterilmiştir (14). Glikojen depolayabilen bir diğer organ da karaciğerdir ve insülin direnci olan diyabetik bireylerde karaciğerin glikojen depolarında azalma gösterilmiştir (10).

2.1.2.2 İnsülin Direnci ve Lipid Metabolizması

Adipoz dokuda insülin direnci, insülinin lipolizi baskılamasının azalması ile karakterizedir. Bu da serbest yağ asitlerinin (SYA) dolaşımdaki düzeylerinin artması ile sonuçlanır. Myosit ve hepatositlerde lipid birikimi Tip 2 diyabetik bireylerde ve bu bireylerin diyabetik olmayan birinci derece akrabalarında, glukoz intoleransı olanlarda ve obezlerde insülin direnci ile ilişkilidir (15). Hepatik insülin direnci artmış trigliserid sentezi ve azalmış serbest yağ asidi oksidasyonuna neden olur (16).

2.1.2.3 İnsülin Direnci ve İnsülin Reseptörü, Sinyal İletim Yolakları

İnsülin reseptör kompleksi (IR), insülini bağlayan iki α subünitesi ve intrensek tirozin kinaz aktivitesine sahip iki β subünitesinden oluşur. İnsülin Reseptörü Tip 1 İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-1) reseptörü (IGF-1 IR) nün de içinde bulunduğu tirozin kinaz reseptör ailesinin üyesidir. İnsülin reseptörünün iki isoformu vardır ve farklı görevleri olduğu düşünülmektedir. Bunlardan Ex 11^{+} olarak da bilinen isoform B'nin Tip 2 diyabetik bireylerde, diyabetik bireylerin insülin direnci olan birinci derece akrabalarında ve obezlerde iskelet kasında artmış ekspresyonu gösterilmiştir (18).

İnsülin adipozitlere ve myozitlere glukoz transportunu, glukoz taşıyıcısı-4 (GLUT 4)'ün intraselüler havuzdan plazma membranına translokasyonunu arttırarak gerçekleştirir. GLUT4'ün intraselüler havuzdan membrana transportu kompleks bir olaydır ve insülin direnci olan bireylerde bozulmuş olma potansiyeli taşıyan bir çok adımdan oluşmaktadır. İnsülinin reseptörünün ekstraselüler α altünitesine bağlanması ile transmembran β altünitesinin tirozin rezidüleri otofosforile olur. Bu otofosforilasyon, intrensek tirozin kinaz aktivitesi ile sonuçlanır ve tirozinin insülin reseptör substrat ailesi (IRS) gibi proteinleri de içeren intraselüler substratları fosforile olur (3,10) IRS proteinleri, Fosfotidilinozitol-3 kinaz (PI 3 kinaz)'ı aktive

ederler ve GLUT 4'ün intraselüler translokasyonunda önemli rol oynarlar. Bu yolaktaki bozulmuş fosforilasyon morbid obez hastaların kas dokusunda ve tip 2 diyabetiklerde gösterilmiştir (19).

2.1.2.4 İnsülin Direncinin Hormonal Mediyatörleri

Hiperinsülinemi insülin direncinin klasik belirleyicisidir. Hiperinsülinemi insülin reseptörünün 'downregülasyonuna' neden olur ve sekonder insülin direnci gelişir.

Karşıt düzenleyici hormonlar (Kortizol, Epinefrin, Norepinefrin, Glukagon ve Büyüme Hormonu) hipoglisemi sonrasında insülinin etkilerini antagonize etmekte önemli rol oynarlar. Bu hormonların aktivasyonu ile glukoneogenez ve glikojenoliz ile glukoz salınımı artar ve glukozun hücreye gerialımı inhibe olur (20).

Sempatik sistem aktivasyonu, insülin duyarlılığını hemodinamik değişikliklerle ve direkt glukoz transportunu inhibe ederek azaltır. İnsülin direncinin sonucu olarak gelişen metabolik sendromda görülen artmış kalp hızı, artmış plazma norepinefrin düzeyleri de sempatik sistem aktivasyonunu desteklemektedir (21).

Ekzojen ve endojen hiperkortizolizm metabolik sendroma metabolik, klinik ve kardiyaovasküler riskler açısından benzerlik göstermektedir. Bu benzerlikten yola çıkarak yapılan çalışmalarda hipotalamus-pituiter-adrenal akstaki değişikliklerin insülin direnci ve abdominal obezite ile ilişkili olduğuna dair sonuçlar elde edilmiştir(22).

Büyüme Hormonu insülinin etkilerini insülin reseptörü ve IRS-1'in otofosforilasyonunu inhibe ederek antagonize eder.

2.1.3. Büyüme Hormonu

Büyüme Hormonu (BH) 191 aminoasit içeren tek zincirli polipeptid bir hormondur. Ön hipofizde somatotrop hücrelerde sentezlenir, depolanır ve bu hücrelerden salgılanır. Yarı ömrü 20-50 dakikadır, sağlıklı erişkinlerde 400 μg/24 saat sekrete edilirken, adölesanlarda bu düzey 700 μg/24 saat'dir. Dolaşımdaki Büyüme Hormonu molekülleri çeşitli heterojen formlar halindendiler; 22 ve 20

kilodalton monomerleri, asetile 22 kilodalton ve iki desamido BH molekülleri gibi. 22-kd BH peptid majör fizyolojik komponenttir ve büyüme aktivitesi ile ilişkilidir, 20-kd formun diyabetojenik etkiler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (23).

Büyüme hormonu sentez ve sekresyonu , Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon (GHRH), somatostatin, grelin, tiroid hormonları, glukokortikoid ve IGF-1'i içeren çeşitli hormonların kontrolü altındadır. Bu hormonlar nöral, metabolik ve hormonal faktörler tarafından sıkıca denetlenir (Tablo 2.2) (24).

Tablo 2.2 Büyüme Hormonu Salınımını Etkileyen Faktörler-Aron ve ark.(23)'dan alınmıştır.

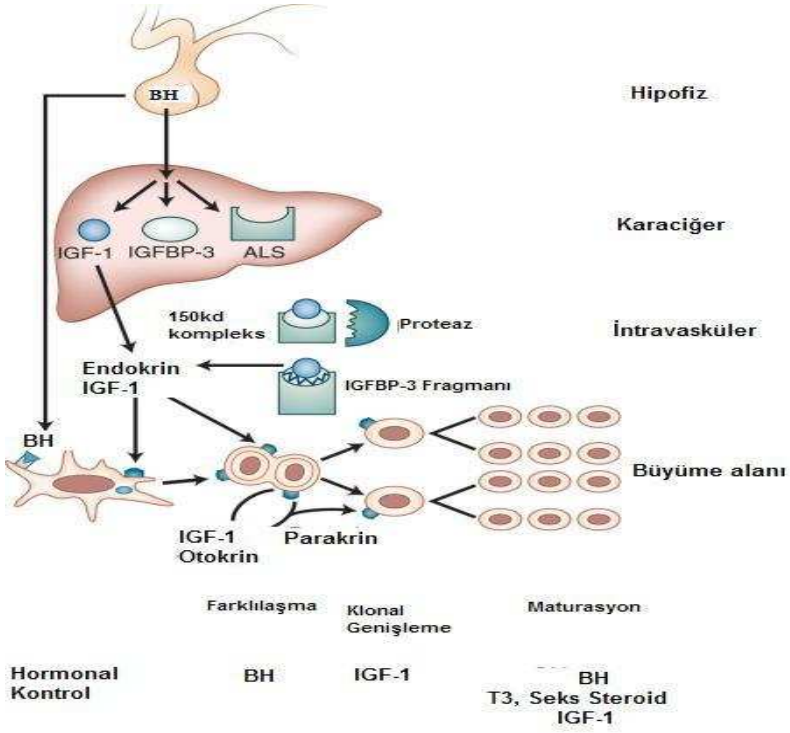
Arttıran	Azaltan
Fizyolojik • Uyku • Egzersiz • Stress • Postprandiyal Hiperaminoasidemi • Postprandiyal Hipoglisemi	• Postprandiyal Hiperglisemi • Artmış Serbest Yağ Asidi
Farmakolojik • Hipoglisemi (insülin) • Hormonlar (GHRH, ACTH, Vasopressin, Östrojen) • Nörotransmiterler (α adrenerjik agonist, β adrenerjik antagonist, serotonin prekürsorları, dopamin agonistleri, GABA agonistleri) • Potasyum infüzyonu • Pirojenler	• Hormonlar (Somatostatin, Büyüme Hormonu, Progesteron, Glukokortikoidler) • Nörotransmiterler (α adrenerjik antagonist, β adrenerjik agonist, Serotonin agonistleri, Dopamin antagonistleri)
Patolojik • Protein deplesyonu • Anoreksiya Nervoza • Kronik Böbrek Yetersizliği • Akromegali	• Obezite • Hipotiroidizm • Hipertiroidizm

Obezite bazal ve uyarılmış BH sekresyonunu azaltır, insülin tarafından indüklenen hipoglisemi BH sekresyonunu uyarır ve hiperglisemi BH sekresyonunu inhibe eder. Kronik hiperglisemi ise düşük BH düzeyi ile ilişkili değildir. Tam tersine kötü kontrollü diyabet bazal ve egzersiz ile uyarılmış BH seviyelerinde artış ile ilişkili görünmektedir (25).

İki adet yüksek ve düşük affiniteli Büyüme Hormonu Bağlayıcı Protein (BHBP) mevcuttur. Büyüme Hormonu Bağlayıcı Proteinlerin görevi pulsatil salınıma bağlı akut osilasyonları azaltmaktır. Hipopituiter ve akromegalik hastalarda BHBP düzeyi normaldir . Malnutrisyon, kronik karaciğer hastalığı, kısa boy, Laron tipi cücelikte olduğu gibi BH direnciyle ilişkili durumlarda bu proteinler azalmıştır (24).

Büyüme hormonu, reseptörüne bağlandıktan sonra sinyal yolakları aktive olur ve büyüme ve metabolizma ile ilişkili genlerde transkripsiyon veya regresyon tetiklenir. Büyüme hormonu reseptörü daha çok karaciğerde ve daha az olarak yağ ve kas dokusu gibi bazı periferal dokularda mevcuttur. Büyüme hormonu reseptörü, Prolaktin, İnterlökin (IL)-2 , IL-7 , eritropoetin, interferon ve kolonu stimule edici faktör reseptör ailesi ile homologtur (26).

Büyüme Hormonu, büyüme, gelişme ve metabolik fonksiyonlarla ilişkilidir (Şekil 2.1). Büyüme Hormonu IGF-1 salınımını uyarır ve IGF-1 Büyüme alanına etki eder, karaciğerde IGF bağlayıcı protein (IGFBP)-3 ve asit-labil subunitinin (ALS) yapımını düzenler böylece IGF-1; IGFBP-3 ve ALS ile birleşir ve son olarak BH lokal olarak IGF-1 yapımını arttırır (23).



Şekil 2.1 Büyüme Hormonu-IGF-1 aksının büyüme prosesindeki rolleri-Melmed ve ark. (24)'dan alınmıştır.

Büyüme Hormonu büyüme durduktan sonra da salgılanmaya devam eder, erişkin hayatta metabolik fonksiyonları önem kazanır. Büyüme Hormonu anaboliktir ve idrar azot retansiyonuna, plazma üre seviyelerinde azalmaya ve kas kitlesine artmaya neden olur. Genel olarak BH'nunun protein metabolizması üzerine etkileri IGF-1 tarafından gerçekleştirilir (27).

Büyüme Hormonu yağ mobilizasyonunu arttır, yağ depolanmasını azaltır, hormona duyarlı lipazı aktive ederek trigliseridin gliserol ve serbest yağ asidine hidrolizine neden olur. Sonuç olarak adipoz dokudan serbest yağ asidi salınımı ve kas dokusuna alımı artar (4) Serbest yağ asidi ve gliserol salınımı karaciğerin insülin yanıtını azaltır, insülin direncine neden olur. Serbest Yağ asitlerinin değişik dokulara dağılımı IR substratları gibi sinyal proteinlerinin serin fosforilasyonuna neden olur ve insülin tarafından uyarılmış tirozin fosforilasyonu bloke olur (28).

Büyüme hormonunun glukoz metabolizması üzerine etkileri şöyle sıralanabilir: iskelet kası ve yağ dokusuna glukoz alımının azalması, karaciğerde glukoz yapımının

glukoneogenez ve glikojenoliz indüklenerek arttırılması ve insülin salınımının arttırılması (29).

Endojen BH konsantrasyonu insülinin etkisini antagonize eder, glukoz alımından 3-5 saat sonra BH sekresyonu artar. Fizyolojik BH salınımının iskelet kasında glukoz alımının azalmasına, lipolizin uyarılmasına ve iskelet kasına lipid metabolitlerinin alınmasına neden olduğu gösterilmiştir (4).

Akromegali hastalarında insülin direnci ve hiperinsülinemi gelişir ve bu hastaların %25'i diyabetik olur. Cerrahi veya radyoterapi sonrası BH seviyesi normalize olduğunda bu bulgular düzelir. Büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda açlık glukozunda azalma, azalmış insülin sekresyonu ve hepatik glukoz salınımında azalma saptanmıştır, Erişkin BH eksikliğinde ise beklenenin aksine normo veya hiperglisemi ve artmış glukoz intolerans sıklığında artış saptanmıştır (30).

2.1.4. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

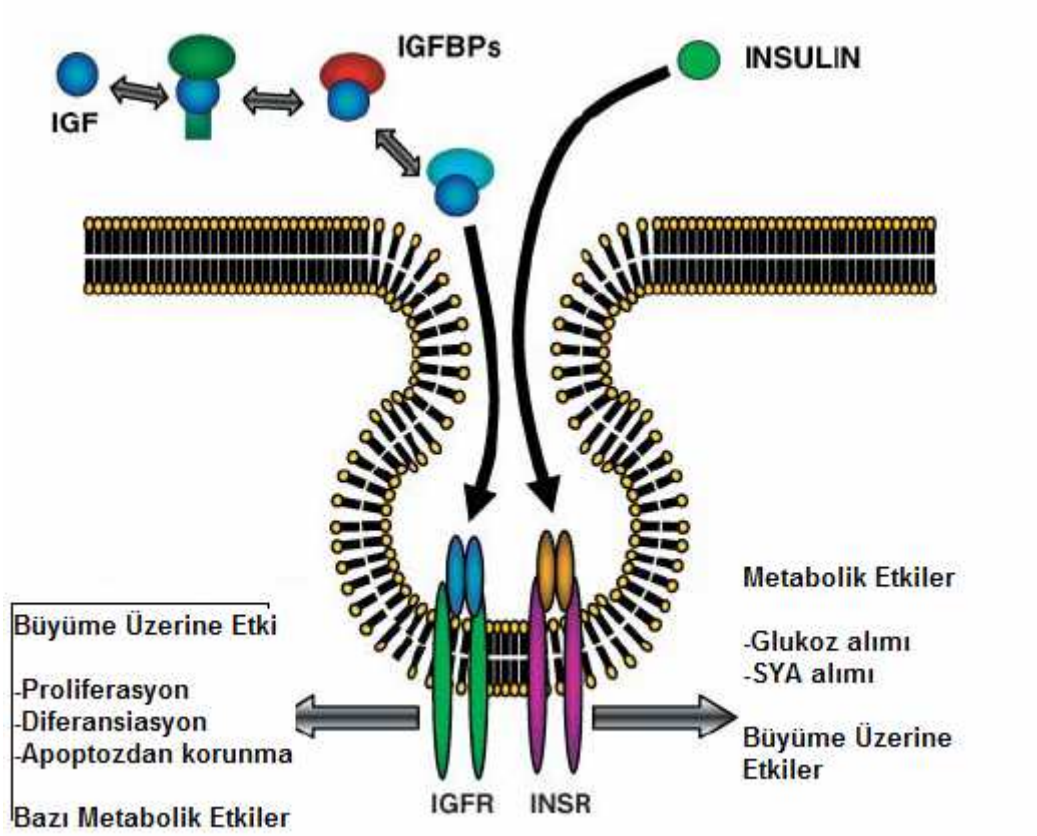
İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri (IGF) yapısal ve fonksiyonel olarak insüline benzeyen peptid hormonlar ailesine dahildirler. İnsülin benzeri glukoregülatuar etkileri mevcuttur ancak hipoglisemi ile dolaşımdaki düzeyleri değişmez. Bu sistem vücutta yaygın olarak bulunur ve fizyolojik ve patolojik (diyabet, kanser, beslenme bozuklukları vb.) birçok durumda rol oynar. Üç ligandı (insülin, IGF-1 ve IGF-2), üç reseptörü (insülin reseptörü, IGF-1 reseptörü ve mannoz-6-fosfat IGF-2 reseptörü) ve altı bağlayıcı proteini vardır. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 vücutta birçok dokuda eksprese edilir, 7600 kd ağırlığında 70 aminoasitli tek zincirli bir polipeptiddir (31).

Dolaşımdaki IGF-1'in çoğu karaciğer parankim hücrelerinden kaynaklanır, yağ dokusu gibi diğer dokular da katkıda bulunurlar. Hepatik IGF-1 sentezinin ana belirleyicileri BH, insülin ve beslenme durumudur. IGF-1 insülin ve BH salınımını negatif geribesleme mekanizması ile inhibe eder. Endokrin etkilerinin yanısıra lokal olarak dokularda sentez edilir ve parakrin ve otokrin etkileri mevcuttur (32).

Ekstrahepatik dokularda IGF-1 sentezi BH dışındaki bazı hormonlar tarafından da regüle edilir, örneğin Prostoglandin E2 ve Parathormonun osteoblastlarda IGF-1

ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Anjiotensin II kardiyovasküler sistemde IGF-1 yapımını lokal olarak arttırmaktadır (31).

İnsülin, IGF-1 ve IGF-2, spesifik olarak iki yüksek afiniteli, membran ilişkili reseptöre bağlanırlar. Bu reseptörler yüksek oranda benzeşirler. İnsülin kendi reseptörünü, IGFler ise IGF-1 reseptörünü aktive ederler (Şekil 2.2). İnsülin reseptörü veya IGF-1 reseptörünün aktivasyonu hücrede başlangıçta benzer olayları tetikler ancak insülinin daha çok metabolik etkilerinin, IGF-1'in daha çok büyüme ve farklılaşma üzerine etkisinin olması son yolaklarının farklı olması gerektiğini düşündürmektedir (33).

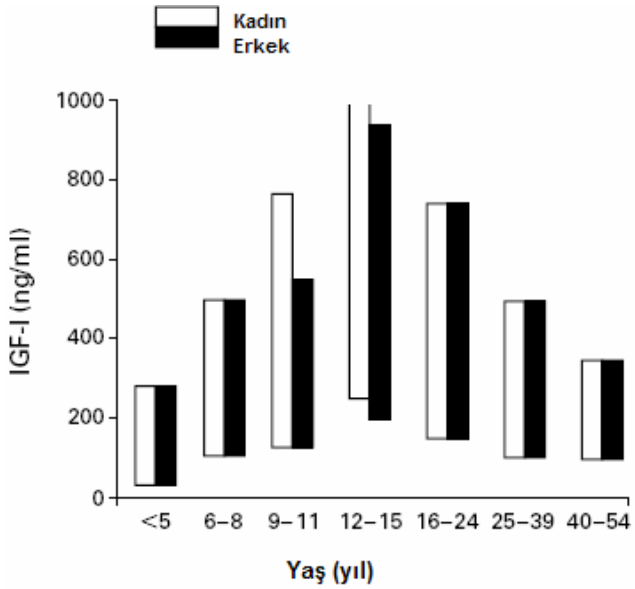


Şekil 2.2 İnsülin ve IGF-1 Reseptörü-Heald ve ark.(34)'ndan alınmıştır.

Dolaşımdaki IGF-1 yüksek oranda bağlayıcı proteinlere bağlanmıştır. Bu durum IGF-1'in biyoyararlılığını belirler ve biyolojik hareketlerini düzenler. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü dolaşımda İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-3 (IGFBP-3) ve asid labil subüniti (ALS) içeren bir komplekse bağlı olarak bulunur, bu yapı IGF-1'i proteazlardan korur ve yarı ömrünü uzatır. Normal şartlar altında %1'den azı dolaşımda serbest olarak bulunur. IGFBP-3 dolaşımda BH

değişikliklerine IGF-1 cevabının primer düzenleyicisi gibi görünürken, IGF-1'in insüline cevabının IGFBP-1 tarafından düzenlendiği düşünülmektedir. IGFBP-1 IGF-1 düzeyinin akut belirleyicisidir, dolaşımdaki miktarı hızla değişir, endotelden geçebilir ve IGF-1'in dokulara ulaşımını düzenler. Hepatik portal insülin IGFBP-1'in karaciğerden salınımını ve sentezini inhibe eder böylece serbest IGF-1 düzeyi artar. Düşük IGFBP-1 düzeyleri ile insülin direnci arasında ilişki vardır çünkü insülin direncinde karaciğerin insülin duyarlılığı azalmıştır (36).

IGF-1'in düzeyi doğumda düşüktür ve çocukluk ve puberte boyunca artar, üçüncü dekaddan sonra azalmaya başlar, bu değişiklikler BH sekresyonu ile paralel olur (Şekil 2.3). Büyüme hormonu eksikliğinde IGF-1 seviyeleri oldukça düşük, artmış BH sekresyonunda ise yüksektir (33).



Şekil 2.3 Yaş aralıklarına göre ortalama serum IGF-1 konsantrasyonları-Roith DL (33)'ndan alınmıştır.

2.1.5. Büyüme Hormonu- İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü aksı; Diabetes Mellitus ve Komplikasyonları ile İlişkisi

Anormal BH dinamiği ve glukoz intoleransı arasındaki ilişki 1930'lu yıllarda Houssay ve Biotti tarafından hipofizektomili diyabetik köpeklerin hiperglisemilerinin düzeldiğinin saptanması üzerine gösterilmiştir (35). Kontrolsüz diyabette genellikle IGF-1 düzeyinde azalma, IGFBP-1 düzeyinde artma ve bazen BH düzeyinde artma görülür bu da BH direncinin göstergesidir, IGF-1, negatif geribesleme ile BH düzeylerini azaltamamaktadır. Bunun sonucunda artmış BH düzeyleri insülin direncini kötüleştirmektedir. Bu hastalarda mikrovasküler komplikasyonlarda da artma gösterilmiştir (37).

Ciddi insülin eksikliği düşük IGF-1 seviyeleri ile birlikte gitmektedir. Özellikle Tip 1 Diyabetes Mellituslu hastalarda yapılan çalışmalarda yeni tanı alan prepubertal ve pubertal bireylerin IGF-1 seviyelerinde %75 azalma saptanmış ve insülin tedavisi ile IGF-1 düzeylerinin düzeldiği görülmüştür (38). Yapılan bir çalışmada Tip 1 diyabetik bireylere 7 gün rekombinan BH verilmesi ile IGF-1 düzeyleri normale dönmemiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir ki serum IGF-1 düzeylerinin belirleyicisi portal vendeki insülin seviyesidir, bu seviye ne kadar normalize edilirse IGF-1 seviyesi de o kadar yükselmektedir (39).

Tip 1 diyabetik bireylere rekombinan insan IGF-1 uygulaması sonucu insülin gereksinimlerinde azalma, gece BH salınımında azalma saptanmış, bu hastalarda hipoglisemi gözlenmemiştir. Bu hastalarda metabolik düzelmenin BH sekresyonundaki azalmaya bağlı olduğu düşünülmüştür (41).

IGF-1 gen delesyonu saptanan bir hastada serum IGF-1 konsantrasyonları düşük bulunmuş, bu hastaya verilen rekombinan BH ile büyüme uyarılamamış ancak rekombinan insan IGF-1 enjeksiyonu ile insülin duyarlılığında belirgin düzelme saptanmıştır, bu da normal veya yüksek IGF-1 konsantrasyonlarının insülinin etkisini optimize ettiği görüşünü desteklemektedir (40). Benzer olarak insülin reseptör mutasyonuna bağlı insülin direnci olan hastalarda da IGF-1 tedavisi ile HbA1c düzeyinde anlamlı düşme saptanmıştır. İnsülin fonksiyonunun yokluğunda IGF-1 insülin benzeri sinyalizasyonu sağlamakta ve glukoz metabolizmasında iyileşmeye neden olmaktadır (39).

Yapılan çalışmalarda Tip 2 Diyabet ve düşük doğum ağırlığı arasında ilişki gösterilmiştir, düşük doğum ağırlığı çocuklukta hızlı kilo alma, erişkinlikte obezite ve dolayısı ile artmış diyabet riski ile ilişkilidir (42,43). Bu epidemiyolojik ilişkiyi açıklamak için araştırılan konulardan biri de BH-IGF-1 aksıdır. IGF-1'in β hücrelerinin korunmasında rol oynadığı düşünülmektedir (44).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda IGF-1 polimorfizmi nedeniyle sekresyonun düşük olduğu bireylerin daha kısa boylu olduğu ve bu bireylerin 60 yaş üstünde Tip 2 diyabet geliştirme riskinin 2.2 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu bireylerin myokard infarktüsü geçirme riskleri de artmış bulunmuştur. Bu sonuçlar , bu bireylerde insülin duyarlılığında azalma olduğu hipotezini desteklemektedir (45).

Tip 2 diyabetik bireylerde IGF-1 düzeyleri metabolik kontrol ile ilişkilidir. İyi kontrollü diyabetiklerde IGF-1 düzeyleri normale yakındır. Ayrıca yaşlı bireylerde düşük IGF-1 düzeylerinin insüline bağlı glukoz alımının bozulmasına yol açtığı gösterilmiştir. Tip 2 diyabetik bireylerde IGF-1 düzeyinde yaşa bağlı azalma daha fazladır, fakat bunun mekanizması henüz bilinmemektedir. Tip 2 diyabet ve yaşlanma ile beta hücre fonksiyonunda ve dolayısıyla insülin düzeyinde azalma olmaktadır. İnsülinin serum IGFBP-1'i baskılaması azalır ve IGFBP-1 düzeyi artar. Bu da serbest IGF-1 düzeyinde azalmaya neden olur (46).

Fystyk ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada obez tip 2 diyabetik bireylerin serbest serum IGF-1 düzeylerinde obez olmayan diyabetiklerle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Diyabetik olmayan obez bireylerin serbest serum IGF-1 düzeyi zayıf kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. Bu grupta sekresyonu insülin tarafından regüle edilen IGFBP-1 düzeyi düşük bulunmuştur (47).

Sesti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yeni tanı almış tip 2 diyabetik bireyler ve bozulmuş glukoz toleransı olan bireyler kontrol grubu ile serum total IGF-1 düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Hem diyabetik hem de bozulmuş glukoz toleransı olan bireylerin serum total IGF-1 düzeylerini kontrollere göre anlamlı düşük bulunmuştur. Plazma IGF-1 düzeyleri insülin duyarlılığının bağımsız değişkeni olarak saptanmıştır, fakat total IGF-1 düzeylerinin ölçülmüş olması çalışmanın kısıtlılığı olarak ifade edilmiştir (48).

Büyüme Hormonu – İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü aksının diyabetin komplikasyonlarının gelişiminde de rol oynadığı düşünülmektedir.

Diyabetik proliferatif retinopati, retina yüzeyinde yeni ve aberrant damar oluşumu ile karakterizedir ve bu durumda BH, IGF-1 gibi büyüme faktörlerinin rolleri olabileceği düşünülmüştür. İlk defa 1953 yılında hipofizer yetmezlik gelişimi sonrası retinopatide gerileme bildirilmiştir (49). Diyabette BH-IGF-1 aksının değiştiği ve diyabetik retinopatisi olan bireylerin vitröz sıvılarında IGF-1'in arttığı gösterilmesine rağmen BH-IGF-1 aksı ile vasküler anomaliler arasında direkt ilişki olduğunu gösteren çok az çalışma vardır (50,51). İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 lokal olarak Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörünü (VEGF) arttımaktadır, ayrıca retinopati süresince gelişen hipoksi IGF-1 gen ekspresyonunu arttırmaktadır(52).

Diyabetik nefropatide aşikar proteinüri gelişiminden önce renal hiperfiltrasyon, hiperperfüzyon ve makromoleküllere kapiller geçirgenlikte artış olmaktadır. Mezengiyal matriksteki genişlemenin nefropatinin patolojik belirteci olduğu düşünülmektedir. Büyüme Hormonu, IGF ve IGFBP'ler, VEGF gibi büyüme faktörlerinin yapılan deneysel hayvan modellerinde erken renal değişiklikler ile hiperglisemi ile beraber rol oynadıkları gösterilmiştir (53). IGF-1'in podositlerde migrasyona, mesengial hücrelerin proliferasyonuna ve glomeruler filtrasyon hızında artışa neden olduğu bilinmektedir (54).

Diyabetik populasyonda diyabetik olmayanlara göre kardiyovasküler hastalık sıklığında artış ve bu hastalıkların prognozunda kötüleşme olduğu kanıtlanmış bir konudur(55) . İnsülin direncinin kendisi kardiyovasküler hastalık gelişimi ile direkt ilişkilidir. Sadece glisemik regülasyonunun kardiyovasküler riski tam olarak azalttığına dair kanıt azdır. Yapılan çalışmalarda IGF-1 ve bağlayıcı proteinler ile kardiyovasüler hastalık arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Özellikle IGF-1 ve IGFBP-1 düzeyinde azalma artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili bulunmuştur (56).

2.1.6. Glukagon

2.1.6.1 Glukagonun Yapısı ve Fizyolojik Etkileri

Glukagon pankreasta α hücrelerinden salgılanan 29 aminoasitlik peptid yapılı bir hormondur. İlk defa 1921 yılında Banting ve Best tarafından varlığından şüphelenilmiş, 1957 yılında ise tanımlanmıştır. Glukagon Proglukagonun parçalanması sonucu oluşur. Proglukagon geni 2. kromozomda bulunmaktadır. Glukagon insülinin fizyolojik antagonistidir ve bu iki hormonun etkileşimi sayesinde kan glukozu nispeten dar bir aralıkta tutulur. Glukoz, α hücre fonksiyonlarını düzenleyen en önemli fizyolojik regülatördür ve glukagon salınımını baskılar. Arginin glukagon salınımını uyaran bir aminoasittir. Esterleşmemiş yağ asidleri ve keton da glukagon salınımını baskılarlar. İnsülin endokrin etkiyle, somatostatin parakrin etkiyle glukagon salınımını inhibe eder. Glukagon stress ve egzersiz durumlarında ani cevabın ana düzenleyicisidir ve bu durumlarda katekolaminler tarafından saılnımı uyarılır. Glukagon reseptörü G proteini ilişkili bir reseptördür ve adenil siklazı aktive ederek hücre içinde cAMP yapımını arttırırlar, böylece hücre içinde birçok proteini fosforile eden protein kinaz aktive olur (57,58).

Glukagonun başlıca fizyolojik ve farmakolojik etkileri şunlardır (59);

- Düşük konsatrasyonlarda bile beta hücreleri üzerinde direkt etkiyle insülin salgılanmasını arttırır.
- Karaciğerde ve kalp hücresinde glikojenolizi uyarır. Glukoneogenezi uyarır. Böylece insülinin indüklediği hipoglisemiye cevap olarak kan glukozunu arttırır. Bu sırada glikojen yapımını inhibe eder.
- Karaciğer hücrelerinde lipolize neden olur ve keton cisimleri üretimine yol açar. En önemli ketojenik hormondur, fakat insülin glukagonun bu etkisini frenler.
- Pozitif inotrop ve pozitif kronotrop etkisi vardır.
- Glukagon yüksek dozlarda mide,barsak ve safra kanallarının tonus ve motilitesini inhibe eder, mide ve pankreasın dış salgısını azaltır.
- Diğer bazı endokrin bezleri etkileyerek onların hormon salgısını (adrenalin, noradrenalin, kalsitonin, BH gibi) arttırır.

2.1.6.2 Glukagon ve Diabetes Mellitus

Diyabetin insülinin mutlak veya rölatif eksikliği ve glukagonun rölatif fazlalığı ile giden bihormonal bir hastalık olduğuna inanılmaktadır. Glukagonun diyabetik insanlarda ve hayvanlarda hiperglisemik durumları başlatmada ve devam ettirmede rolü olduğuna dair kanıtlar vardır (60). İnsülin ve glukagon glukoz homeastazında iki anahtar düzenleyici hormondur. Düzeyleri beslenme durumu ile ilişkili olarak dar aralıkta düzenlenir. Glukagonun düzeyinin veya glukagonun insüline oranının diyabetik hastalarda arttığı bildirilmiştir. Kronik hiperglukagonemi tip 2 diyabette artmış hepatik glukoz çıkışı ve hiperglisemi ile ilişkilidir (61).

Plazma glukagon seviyeleri diyabetik ketoasidozda ve kötü kontrollü tip 1 diyabette oldukça yüksek bulunmuştur. Fakat tip 2 diyabetiklerde açlık glukagon seviyeleri diyabetik olmayanlara göre artmış bulunabilir veya benzerdir fakat açık olan şudur ki, bu hastalarda plazma glukagon seviyeleri hiperglisemi ve hiperinsülinemiye göre uygunsuz düzeydedir ve bu da karaciğerden artmış glukoz çıkışını açıklamaktadır (61,62). Tip 2 Diyabette rölatif insülin eksikliği ve rölatif glukagon fazlalığının açlık hiperglisemisine neden olduğuna dair kanıtlar vardır (62).

Tip 2 diyabette glukagonun postprandiyal hiperglisemiye katkısı gösterilmiştir. Diyabetik olmayan bireylerde glukagonun yükselmesinin postprandiyal glisemi üzerine etkisi yoktur çünkü insülinin hızlı yükselmesi glukagonun endojen glukoz yapımını arttırmasını baskılar. Diyabetik hastalarda yapılan çalışmada gösterilmiştir ki glukagonun glukoz üzerine etkisi insülin düzeylerine bağlıdır (63). Diyabetik hastalarda insülin kullanımı veya postprandiyal erken faz insülin salınımını arttıran ilaçlar ile glukagonun postprandiyal hiperglisemi etkisi engellenir (64).

2.1.7. Karotis İntima Media Kalınlığı

Makrovasküler aterosklerotik hastalık diyabetik populasyonda ana ölüm nedenlerinden biridir. Ateroskleroz asemptomatik dönemi oldukça uzun olan bir

hastalıktır. Bir çok hastada diyabet tanısı konulduğu anda ateroskleroz mevcuttur. İlk defa 1986 yılında tanımlandıktan sonra karotis intima media kalınlığı klinisyenler tarafından sistemik aterosklerozun belirlenmesi için kullanılmıştır. B mod ultrasonografi ile karotis intima media kalınlığının ölçümü yoluyla aterosklerozun kalifikasyonu ve kantifikasyonu yapılabilir ve yeni plak oluşumu saptanabilir (65).

Tip 2 Diyabet ve Bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda artmış karotis intima media kalınlığını göstermek için yapılmış çalışmaların metaanalizinde Tip 2 diyabetiklerin karotis intima media kalınlıklarının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu saptanmıştır, bozulmuş glukoz toleransı grubunda da benzer olarak kalınlık daha fazla bulunmuştur (66).

3. OLGULAR VE YÖNTEM

Çalışmaya 2007-2008 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi İç Hastalıkları Poliklinikleri ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve oral glukoz tolerans testi endikasyonu konulan 79 olgu ve kontrol grubuna 21 olgu alındı. Çalışma için Ankara Ünivesitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan Mart 2007 tarih ve 5878 sayılı izin alınmış (Ek 1) ve çalışma Helsinki Kriterlerine uygun olarak yürütülmüştür. Tüm hastalardan çalışma öncesi imzalanmış aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

3.1 Olgular

Çalışmaya 83'ü kadın 17'si erkek toplam 100 olgu dahil edildi. Çalışmaya dahil olma kriterleri;

1. Açlık Kan Şekeri 100-125 mg/dl olmak veya
2. Açlık Kan Şekeri < 100 mg/dl olup ailesinde diyabet öyküsü olmak veya metabolik sendrom için 2 veya daha fazla risk faktörü taşımak
3. 18-85 yaş arasında olmak
4. Çalışma öncesi olguların yazılı onam formu vermesi

Çalışmaya dahil olmama kriterleri;

1. Bilinen diyabeti olmak
2. Glukoz toleransını etkileyecek ilaç kullanmak (glukokortikoid vb.)
3. Kronik Karaciğer Hastalığı veya Kronik Böbrek Yetersizliği veya bilinen Büyüme Hormonu eksikliği veya Akromegalisi olmak

Olgular oral glukoz tolerans testi sonucuna ve Açlık Kan Şekeri düzeylerine göre hastalara dört gruba ayrılmıştır (67).

1. Açlık Kan Şekeri 100-125 mg/dl arasında olup oral glukoz tolerans testi 2. saat Kan Şekeri 140-199 mg/dl olan hastalar " Bozulmuş glukoz toleransı"
2. Açlık Kan Şekeri 100-125 mg/dl arasında olup oral glukoz tolerans testi 2. saat Kan Şekeri <140 mg/dl olan hastalar "Bozulmuş açlık glukozu"

3. Açlık Kan Şekeri 100-125 mg/dl arasında olup oral glukoz tolerans testi 2. saat Kan Şekeri ≥ 200 mg/dl olan hastalar " Tip 2 Diabetes Mellitus "
4. Açlık Kan Şekeri < 100 mg/dl olan ve oral glukoz tolerans testi 2. saat Kan Şekeri <140 mg/dl olan hastalar " normal kontroller"

Çalışmamızda tüm vakalarda oral glukoz tolerans testi sırasında 0, 60 ve 120. dakikalarda Büyüme Hormonu, Glukagon ve İnsülin düzeylerinin ve başlangıç İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 düzeyinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

3.2 Antropometrik Ölçümler

Tüm olguların boy, vücut ağırlığı, bel ve kalça ölçümleri yapıldı. Vücut ağırlığı giysilerle, aç karna ölçüldü. Boy ölçümleri çıplak ayakla, ayakta dik dururken ve derin inspirasyon sırasında yapıldı. Beden kitle indeksi vücut ağırlığının boyun metre cinsinden karesine oranlanması formülünden elde edildi (ağırlık / boy^2, kg / m^2). Bel çevresi, en alt kosta ile prosessus spina ilaca anterior superior arasındaki en küçük bel çevresi, göbek üzerinden yere paralel transfers mezru ile ölçülerek kaydedildi. Kalça çevresi ise arkada gluteus maksimus'un önde ise simfizis pubis'in üzerinden geçen en geniş çap olarak kabul edildi (68).

Olguların kan basınçları oturur poziyonda en az 5 dakika dinlenmiş olarak iki kez ölçüldü ve iki ölçümün ortalamaları alındı.

3.3 Biyokimyasal Ölçümler

Vakaların en az 8 saatlik en fazla 14 saatlik açlık sonrası sabah saat 08:30'da Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Dinamik Çalışma Ünitesinde 75 gr glukoz ile oral glukoz tolerans testi yapıldı (69). Olguların bir ön kol yüzey venine intravenöz kanül takıldı ve test sonuna kadar rahat bir sandalyede oturmaları sağlandı. Takılan iv kanül yoluyla hastalardan 0, 60 ve 120.dakikalarda kan glukoz ölçümü, insülin düzeyi ölçümü, glukagon, BH düzeylerinin ölçümü için ve sadece 0. dakikada IGF-1 ölçümü için kan alındı. Olguların kan glukoz düzeyleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuarında, insülin düzeyi ise Ankara

Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Laboratuarında insülin IRMA KIT'i (Immunotech, Prague, Czech Republic) kullanılarak ölçüldü. Diğer ölçümler için alınan kanlar test sonunda santrifüj edilmiş ve plazmalar -20^{o}C derecede analiz yapılana dek saklanmıştır.

Büyüme Hormonu ölçümü radioimmünoassay yöntemi ile IRMA GH (Immunotech, Marseille, France) kiti kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ng/mL cinsinden verildi. Yöntemin duyarlılığı 0,10 mIU/L, ölçüm içi ve ölçümler arası değişim katsayıları sırasıyla %1,5 ve %14 idi. Glukagon ölçümü radioimmünoassay yöntemi ile glukagon RIA kiti (LINCO Research, Missouri, USA) kullanılarak yapıldı, sonuçlar pg/ml cinsinden verildi. Yöntemin duyarlılığı 20 pg/ml, ölçüm içi ve ölçümler arası değişim katsayıları sırasıyla %6,8 ve %13,5 idi. Serum İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 ise IRMA IGF-1 kiti (Immunotech, Marseille, France) ile ölçüldü, sonuçlar ng/ml cinsinden verildi. Yöntemin duyarlılığı 2 ng/ml, ölçüm içi ve ölçümler arası değişim katsayıları sırasıyla %6,3 ve %6,8 idi.

Olguların glukoz ölçümleri Roche Modular cihazı ile glukoz hekzokinaz yöntemi ile ölçüldü. Total kolesterol düzeyi kolesterol oksidaz yöntemi ile, LDL kolesterol direkt yöntemle, HDL kolesterol direkt non immünolojik yöntemle, trigliserid ise triuder reaksiyonu ile Roche Modular otoanalizöründe spetrofotometrik olarak tayin edildi. C Reaktif protein ve mikroalbumin Dade Behring BN 11 cihazinda nefelometrik olarak ölçüldü. Fibrinojen Dade Behring BN 11 cihazında Clauss metoduyla koagülometrik olarak ölçüldü. Homosistein ise Thermo Finnigan cihazında high performance liquid kromatografi metoduyla ölçüldü. İnsülin diencini değerlendirmek için HOMA skoru (Homeostasis Model Assesment) kullanıldı ve Açlık Serum insülini (µu/ml) x Açlık plazma glukozu(mg/dl)/405 formülünden hesaplandı (70).

3.4 Karotis İntima Media Kalınlığının Ölçümü

Karotis Intima Media Kalınlığı ölçümü için bir endokrinoloji uzmanı tarafından 12 mHz'lik probe ile General Electric® Logic 400 marka doppler ultrasonografi cihazı kullanılarak ölçüm yapıldı. Her iki internal karotis arterden sistol sırasında karotis arterin boyundaki konumuna göre üst, orta ve alt kısmından

olmak üzere toplam üç ayrı noktadan karotis intima media kalınlık ölçümü yapıldı ve ortalamaları alındı.

3.5 Retinopatinin Belirlenmesi

Oral Glukoz Tolerans testi sonucunda diyabet veya bozulmuş glukoz toleransı veya bozulmuş açlık glukozu saptanan hastaların göz dibi değerlendirilmeleri Ankara Ünivesitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğinde oftalmometri kullanılarak yapıldı.

3.6 İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi için SPSS 11.5 programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Dağılımların normalliğine bakıldı. Normal dağılan verilerde gruplar arasındaki fark için ANOVA testi uygulandı, normal dağılmayan veriler için Kruskal Wallis testi kullanıldı. ANOVA ya da Kruskal Wallis testi sonucunda bulunan p değeri anlamlı bulunduğunda, farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak için çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. Kategorik veriler için Ki-Kare testi kullanıldı. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İnsülin, glukoz, glukagon ve büyüme hormonu düzeyleri için OGTT sırasında saptanan değerlere göre eğri altında kalan alan hesaplandı (71).

4. BULGULAR

Çalışmaya 2006-2008 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ve İç Hastalıkları Polikliniklerine başvuran toplam 100 olgu alındı. Olgular Oral Glukoz Tolerans testi sonucuna göre dört gruba ayrıldı. Bozulmuş glukoz toleransı grubunda 35 kişi, bozulmuş açlık glukozu grubunda 22 kişi, Diabetes Mellitus grubunda 22 kişi ve kontrol grubunda 21 kişi mevcuttu. Olguların 83'ü (%83) kadın ve 17'si (%17) erkekti. Cinsiyet dağılımlarına göre gruplar arasında farklılık saptanmadı. Bozulmuş glukoz toleransı grubunda ortalama yaş 51.3 ±6,9 , bozulmuş açlık glukozu grubunda ortalama yaş 53,9 ± 8,4 , Tip 2 Diyabet grubunda ortalama yaş 53,7 ± 7,2 ve kontrol grubunda ortalama yaş 48,8 ± 7,6 olarak bulundu. Bu açıdan gruplar benzerdi. Olguların %54'ünde eşlik eden hastalık mevcuttu. Bunlardan en sıklıkla eşlik eden hastalık hipertansiyondu (%29). Eşlik eden hastalık dağılımları 4 grupta benzerdi. Olguların ilaç kullanım sıklığı benzer bulundu. Hastaların 16'sının (%16) sigara öyküsü mevcuttu, sigara kullanan 16 hastanın ortalama sigara kullanım düzeyi 24,1±15,6 paket/yıldı. Olguların demografik özellikleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1 Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması.

	BGT (n=35)	BAG (n(n=22)	DM (n=22)	Kontrol (n=21)	p
Yaş (yıl)	51.3±6,9	53,9±8,4	53,7±7,2	48,8±7,6	AD
Kadın/ Erkek	30/5	19/3	16/6	18/3	AD
BKİ (kg/m^2)	30,1 (23,2-38,8)	31,2 (21,7-54,9)	30,2 (19,9-45,4)	30,7 (18,3-54,9)	AD
Bel Çevresi (cm)	101,6 ± 10,7	107,6 ± 16,6	102,5 ± 11,1	99,5 ± 15, 4	AD
Bel/Kalça oranı	0,88 ± 0,05	0,87 ± 0,06	0,89 ± 0,05	0,84 ± 0,12	AD
Sistolik KB (mmHg)	126,8 ± 15,1	132,7 ± 16,6	124,7 ± 14,9	123,5 ± 17,8	AD
Diastolik KB(mmHg)	85,1 ± 12,0	85,6 ± 12,3	78,1 ± 7,7	79,2 ± 11,9	$<0,05^{\propto}$

BGT:Bozulmuş glukoz Toleransı, BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu , DM: Tip 2 Diabetes Mellitus, Değerler Ortalama± Standart Sapma veya Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

KB:Kan Basıncı

AD: anlamlı değil

∝: DM grubu BGT ve BAG grubundan farklı

Çalışmaya alınan tüm olguların lipid profilleri değerlendirildi. Gruplar lipid profilleri açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasındaTotal kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve Trigliserid düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Tüm olguların Homosistein, Fibrinojen ve CRP düzeyleri, Karotis İntima Media kalınlıkları ölçüldü. Bu ölçümler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. HOMA-IR skorları hesaplandı. Kontrol grubunun HOMA-IR skoru diğer gruplardan anlamlı olarak düşük bulundu. Sonuçlar Tablo 4.2'de özetlenmiştir.

.

Tablo 4.2 Grupların lipid profili, CRP, Fibrinojen, Homosistein düzeyleri, Karotis İntima Media Kalınlığı ve HOMA-IR skorlarının karşılaştırılması

	BGT (n=35)	BAG (n=22)	DM (n=22)	Kontrol (n=21)	p
T. Kolesterol (mg/dl)	202,4 ± 33,0	211,7 ± 48,1	198,7 ± 42,2	193,3 ± 31,4	AD
LDL (mg/dl)	121,6 ± 24,9	128,6 ± 40,9	121,1 ± 32,5	116,2 ± 32,5	AD
HDL (mg/dl)	45,6 ± 9,8	50,3 ± 9,7	47,7 ± 9,8	50,9 ± 14,3	AD
Trigliserid (mg/dl)	179,9 ± 90,8	166,6 ± 74,7	148,7 ± 70,8	130,6 ± 66,4	AD
Homosistein (umol/L)	9,9 ± 2,7	9,9 ± 3,0	11,3 ± 3,3	10,4 ± 3,5	AD
Fibrinojen (g/L)	3,3 (2,0-5,5)	3,2 (2,5-4,4)	3,4 (1,8-5,0)	3,3 (2,9-5,0)	AD
CRP (mg/L)	3,5 (0,7-57,3)	3,3 (0,8-28,5)	2,3 (0,8-85)	2,2 (0,8-19,9)	AD
CMIT					
Sağ	0,741± 0,159	0,813 ±0,113	0,766 ±0,180	0,693 ±0,099	AD
Sol	0,726 ± 0,138	0,881 ±0,446	0,760 ±0,190	0,723 ± 0,100	AD
HOMA-IR	3,4 (0,8-10,2)	4,1(0,2-15,4)	3,6(1,2-17,6)	2,1(0,1-4,4)	<0,01$^{\propto}$

BGT:Bozulmuş glukoz Toleransı, BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu , DM: Tip 2 Diabetes Mellitus

Değerler Ortalama± Standart Sapma veya Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

NS: anlamlı değil CMIT: Karotis İntima Media Kalınlığı

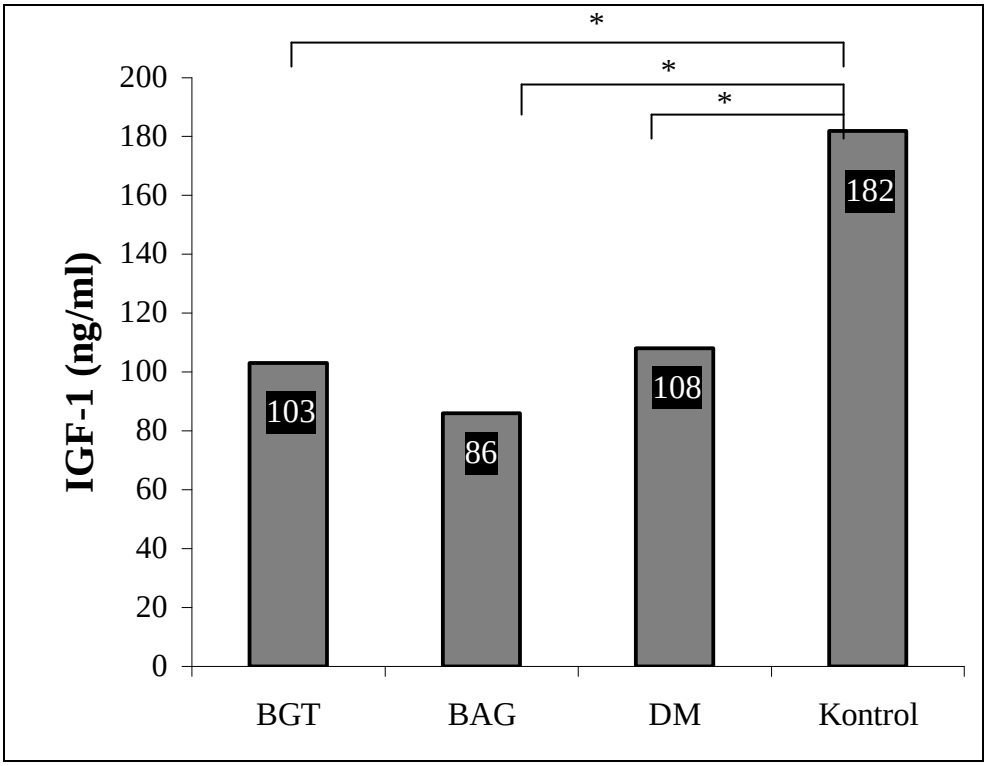
$^{\propto}$: Kontrol grubu diğer gruplardan farklı

Çalışmaya alınan tüm olguların 24 saatlik idrarlarında mikroalbumin düzeyleri ölçüldü, bozulmuş glukoz toleransı grubunda bir olguda, bozulmuş açlık glukozu grubunda iki olguda ve diyabet grubunda bir olguda mikroalbuminüri (mikroalbumin>30 mg/gün) saptandı.

Çalışmada OGTT sonucunda bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu ve diyabet teşhisi konulan hastaların gözdibi değerlendirildi. Bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet grubunda birer hastada nonproliferatif retinopati saptandı.

Çalışmada tüm olguların bazal IGF-1 düzeyleri ölçüldü. Bozulmuş glukoz toleransı grubunda IGF-1 düzeyi 103 ng/ml (48-520), bozulmuş açlık glukozu

grubunda IGF-1 düzeyi 86 ng/ml (59-213) ve diyabet grubunda IGF-1 düzeyleri 107 ng/ml (58-234) kontrol grubunda ise 182 ng/ml (65-434) olarak saptandı. Bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu ve diyabet grubunda IGF-1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$).

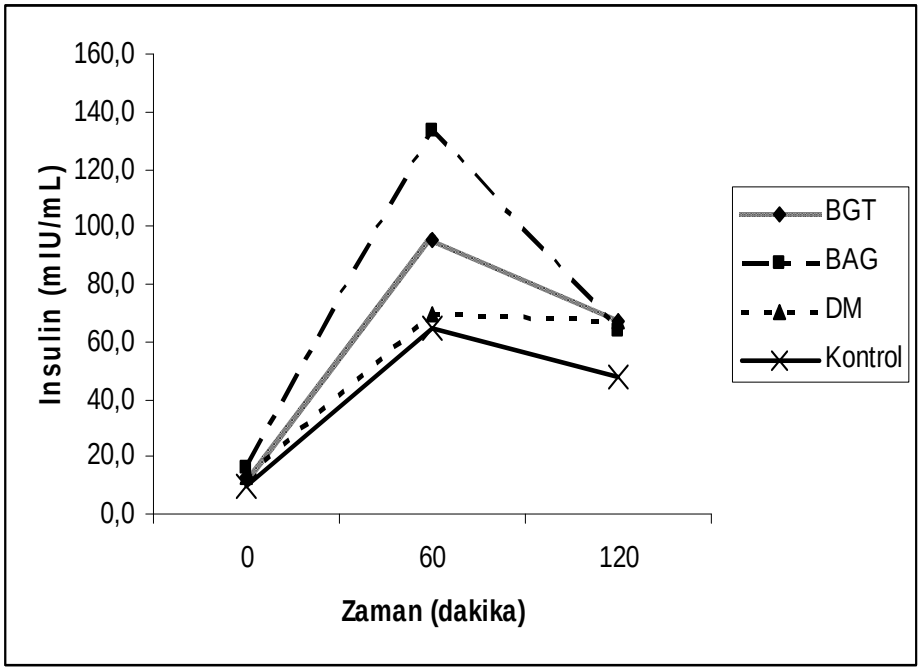


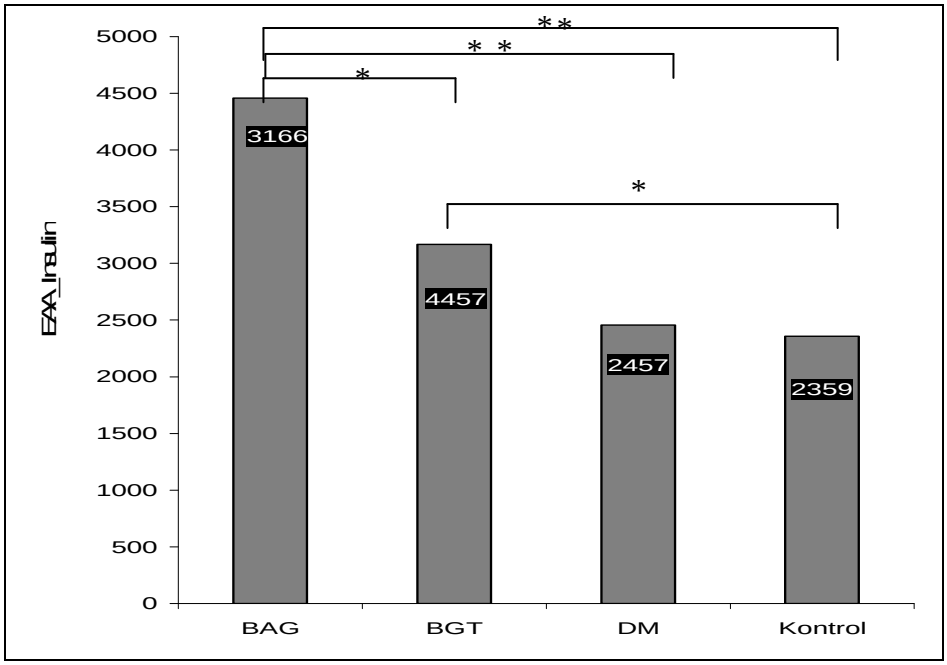
Şekil 4.1 İnsülin Benzeri Büyüme Büyüme Faktörü-1 Düzeyleri (∗p<0,05) (Ortanca)

Çalışmada tüm olguların oral glukoz tolerans testi sırasında 0,60 ve 120. dakikalarda glukoz, insülin , büyüme hormonu ve glukagon düzeylerine bakıldı ve dört parametre için eğri altında kalan alan hesaplandı.

Glukoz için eğri altında kalan alan hesaplandığında diyabet grubunda eğri altında kalan alanın diğer gruplardan anlamlı yüksek olduğu görüldü (p<0,01).

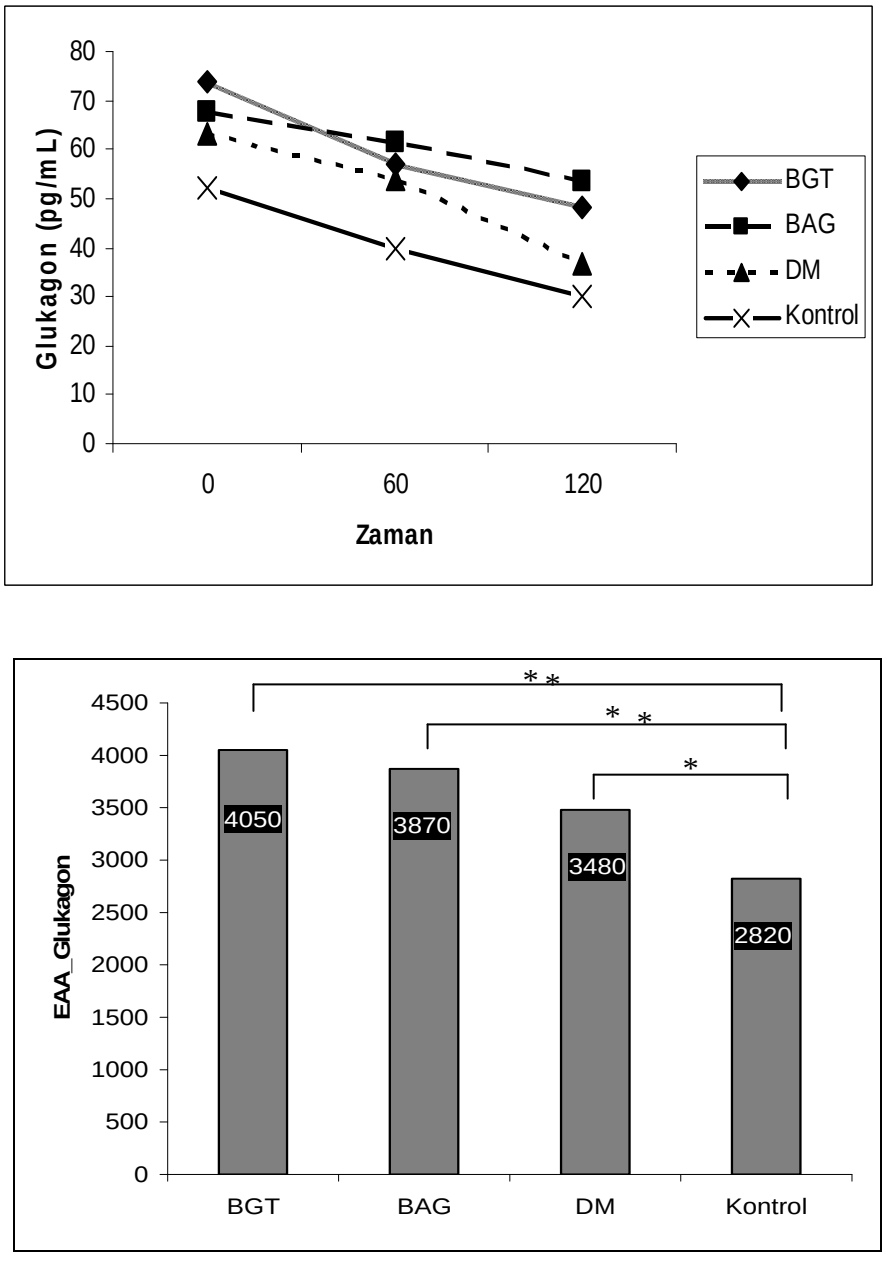
İnsülin için hesaplanan eğri altında kalan açısından gruplar karşılaştırıldığında bozulmuş açlık glukozu grubunda bu değerin diğer gruplardan anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$, $p<0,01$) . Bozulmuş glukoz toleransı grubunda da eğri altında kalan alan kontrol grubundan anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Diyabet grubu ile kontrol grubu arasında fark saptanmadı (Şekil 4.2).





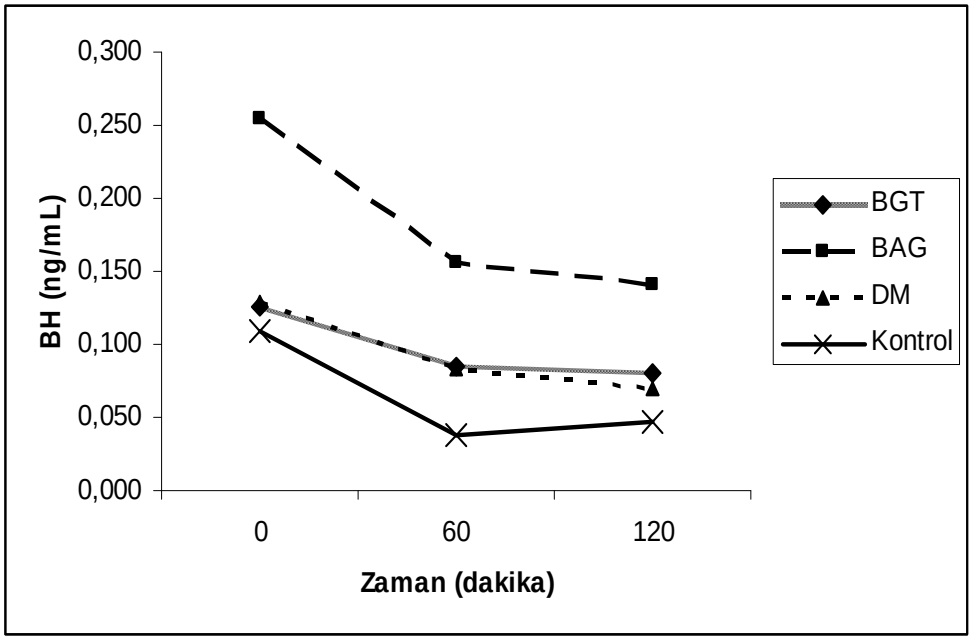
Şekil 4.2 İnsülin için eğri altında kalan alan grafiği (∗p<0,05, ∗∗p<0,01) (Ortanca)

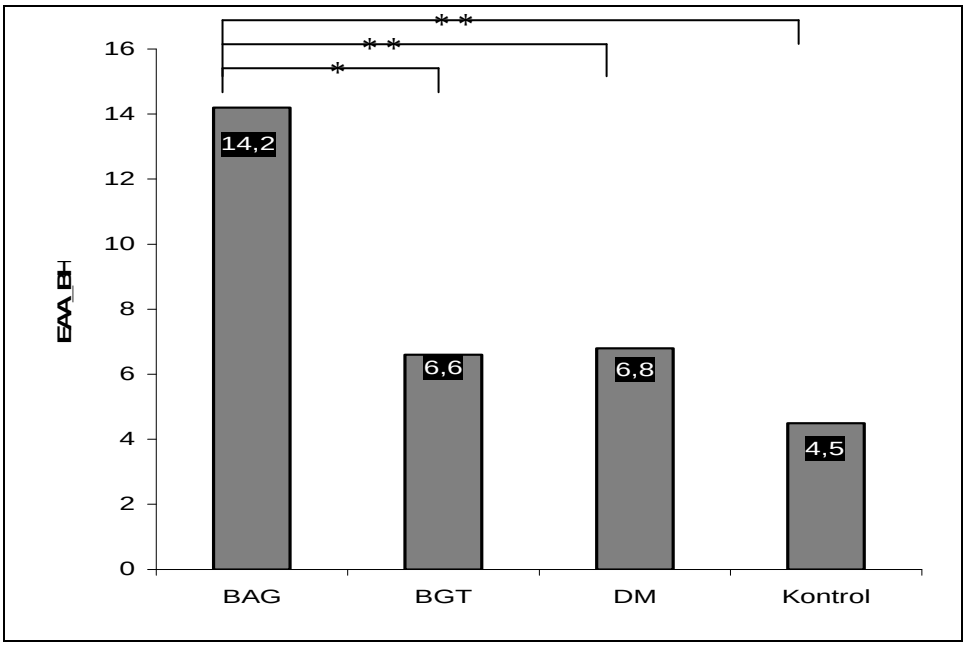
Glukagon için hesaplanan eğri altında kalan alan açısından gruplar karşılaştırıldığında bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu ve diyabet gruplarında bu değerin kontrol grubundan anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$, $p<0,01$). Bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu ve diyabet grupları arasında anlamlı fark saptanmadı (Şekil 4.3).



Şekil 4.3 Glukagon için eğri altında kalan alan grafiği (∗p<0,05 ∗∗p<0,01) (Ortanca)

Büyüme Hormonu için hesaplanan eğri altında kalan alan açısından gruplar karşılaştırıldığında bozulmuş açlık glukozu grubunda bu değer diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$, $p<0,01$). Kontrol grubu ile bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil 4.4).





Şekil 4.4 Büyüme Hormonu için eğri altında kalan alan grafiği (∗p<0,05 ∗∗p<0,01) (Ortanca)

5. TARTIŞMA

Tip 2 Diabetes Mellitus etyopatogenezinde insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu, dolayısıyla başlangıçta insülin salınım bozukluğu ve ileriki safhalarda insülin eksikliği ile karakterize, tüm dünyada obezite sıklığının da artışına paralel prevalansı hızla yükselen ve önemli bir halk sağlığı problemi haline gelen klinik bir antitedir. Tip 2 diyabet gelişiminde en önemli altta yatan nedenin insülin direnci olduğu bilinse de tüm insülin dirençli vakaların zaman içinde diyabet geliştirmediği ancak zeminde pankreas beta hücre rezerv bozukluğu olan bireylerde diyabete progresyon görüldüğü çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur (72). Bununla birlikte son yıllarda artan sıklıkla tip 2 diyabetin gelişiminde insülin kadar diğer hormonların da rol oynadığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (8,73).

Bu çalışmaların ortak sonucu, diyabetin sadece bir pankreas beta hücre disfonksiyonu nedeniyle ortaya çıkmayıp aynı zamanda endokrin pankreasın da genel bir disfonksiyonu olduğunu düşündürür mahiyettedir. Bunların başında tip 2 diyabetiklerde rölatif insülin eksikliğinin yanı sıra hiperglukagoneminin de diyabetik vakalarda hakim bir hormonal disfonksiyonun olduğunun gösterilmesi gelmektedir (74). Hiperglukagonemi çeşitli çalışmalarda hem tip 1 hem de tip 2 diyabetiklerde olaya eşlik eder ve hipergliseminin gelişmesi ve de ağırlaşmasında önemli rol oynar gibi görünmektedir. Nitekim diyabetik ketoasidoz akut diyabetik hiperglisemik acillerin gelişiminde vena portadaki insülin eksikliğinin yanı sıra olaya eşlik eden hiperglukagoneminin hepatik glukoneogenezi uyararak hipergliseminin ağırlaşmasına sebebiyet verdiği gösterilmiştir (75).

Öte yandan yine pek çok çalışmada diyabetik populasyonda büyüme hormonu-IGF-1 aksında diyabetik olmayan bireylere göre farklılıklar olduğunu gösterir çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalara göre diyabetiklerde büyüme hormonu düzeyleri genel olarak yüksek, BH'nun uyarımı ile üretimi artan IGF-1 düzeylerinin düşük olduğu bildirilmektedir. Paradoksal olarak BH eksikliği olan bireylerde de insülin direncinin geliştği ve bu şekilde diyabet gelişiminin kolaylaştığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (76). Ancak yine akromegali gibi hipersomatotropinemi ile giden hastalıklarda da diyabet sıklığının arttığı iyi bilinmektedir (5). Hem BH eksikliği

hem de BH fazlalığında diyabet sıklığının artışı çelişkili gibi görünmekle beraber bunu BH'nun etkilerine aracılık eden IGF-1 molekülünün farklı metabolik olaylarda farklı şekilde etki etmesine bağlamak olasıdır (77).

Bu bilgiler ışığında, bu çalışmada gerek tip 2 diyabetik bireylerde gerekse preklinik diyabet dönemi olarak betimlenebilen bozulmuş açlık glukozu veya glukoz tolerans bozukluğu olan bireylerde sağlıklı kontrollerle karşılaştırma yapmak suretiyle insülin, BH, IGF-1 ve glukagon düzeylerindeki farklılıklar araştırılmış ve insülin kadar ona karşıt hormonların da tip 2 diyabet gelişiminde rollerinin olup olmadığı ortaya konulmaya çalışılmıştır. Bu amaçla çalışmaya alınan tip 2 diyabetik bozulmuş açlık glukozu, glukoz tolerans bozukluğu olan ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturan tüm bireylere, yani çalışmaya dahil edilen dört ayrı gruptaki olgulara 75 gr glukozla OGTT yapılmış, testin 0, 60 ve 120. dakikalarında alınan kanlarda insülin, glukagon ve BH çalışılarak bu hormonlar için eğri kalan alanlar hesaplanmıştır. IGF-1 düzeyleri bazal olarak ölçülmüştür. Ayrıca tüm grupların demografik özelliklerinin benzer olmasına dikkat edilmiştir. Bu açıdan gruplardaki yaş, kadın erkek oranı, beden kitle indeksleri, bel çevresi ve bel kalça oranları benzerdir. Yine tüm gruplarda antilipidemik, antihipertansif kullanan hasta oranı benzerdir.

Grupların sistolik kan basınçları açısından anlamlı fark bulunmamış olmakla birlikte diyastolik kan basıncının diyabetik bireylerde bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olan bireylerden daha düşük olduğu tesbit edilmiştir. Bu sonuç ilk bakışta çelişkili gibi görünmekteyse de bunun nedeninin preklinik diyabetik bireylerde kronik hiperinsülinenimin sempatik aktivasyonun artışına neden olarak kan basıncında artış yapmasının bir sonucu olduğu söylenebilir (78). Her ne kadar insülin direkt damara zerk edildiğinde vasodilatatör etkiye sahipse de kronik hiperinsülinemide bu etkinin tam tersine döndüğü iyi bilinmektedir (79). Bu düşüncemizi, bu sonucu destekler nitelikte olarak diyabetik grupta OGTT sırasında elde edilen insülin düzeylerinin eğri altında kalan alan açısından preklinik diyabeti oluşturan diğer iki gruptan anlamlı olarak daha düşük olduğunu belirtmek gerekir.

Tip 2 diyabetin bir mikroinflamatuar hastalık olduğu ve endotel disfonksiyonuna yol açtığı iyi bilinmektedir (80). Yine tip 2 diyabetik populasyonda aterosklerotik proçeslerin diyabetik olmayanlara göre 2-4 kat arttığı bildirilmektedir (81). Bu açıdan çalışmamıza alınan tüm olgularda lipid analizi (Total kolesterol,

LDL kolesterol, HDL kolesterol, Trigliserid), homosistein, fibrinojen ve CRP düzeylerine bakılmış ve erken aterosklerozun göstergesi olarak kabul edilen karotis intima media kalınlığı ölçülmüştür. Beklentilerimizin aksine kontrol grubu ile ne tip 2 diyabetik bireylerde ne de preklinik diyabet gruplarında bahsi geçen tüm bu parametreler açısından anlamlı herhangi bir fark gösterilememiştir.

Diyabetik bireylerde ve insülin dirençli metabolik sendromu olan kişilerde dislipidemi olması beklenen bir durum iken bizim çalışmamızda sağlıklı kontrollere göre diğer gruplar arasında lipid değerlerinde anlamlı fark olmaması ilginçtir. Bununla beraber anlamlı fark gösterilmemiş olsa bile trigliserid düzeylerinin kontrol grubunda diğer gruplara göre ortalama değerlerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Her ne kadar gruplarda antilipidemik ilaç kullanma oranı benzer ise de insülin direnci ve buna bağlı glukoz metabolizma bozukluğu olan kişilerde antilipidemik kullanımının daha etkin ve daha dikkatli olarak yapılıyor olması elde edilen bu sonuçlarda rol oynamış olabilir.

Karotis intima media kalınlığı ölçümlerinin yine gruplar arasında fark göstermemiş olması çalışmamıza dahil edilen tip 2 diyabetik bireylerin yapılan OGTT sırasında saptanan yeni tanı almış diyabetik populasyondan oluştuğu düşünülürse çok şaşırtıcı bir sonuç olarak kabul edilmeyebilir. Diyabetin kronik komplikasyonları makro ve mikrovasküler komplikasyonlar olarak ayrılacak olursa tüm bu komplikasyonların diyabetin ortaya çıkışı ile hızlandığı zaten iyi bilinmektedir (82). Diyabetin kronik komplikasyonlarının diyabet yaşı ile paralellik gösterdiği yine iyi bilinmektedir. Her ne kadar diyabet ortaya çıkmadan diyabete bağlı komplikasyonların ortaya çıkabileceğini gösteren yayınlar varsa da bizim çalışmamızdaki diyabetik ve preklinik diyabetik bireylerde aterosklerotik proçesin hızlandığını söylemek zordur. Aynı şekilde endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz ile korelasyon gösterdikleri saptanmış olan homositein, fibrinojen ve CRP gibi belirteçlerin çalışmamızdaki gruplar arasında fark göstermemiş olması olgularımızdaki karotis intima media kalınlıkları arasında fark saptanmamış olmasını destekler niteliktedir.

Öte yandan mikrovasküler etkilenmeler açısından bakıldığında tip 2 diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı olan grupta birer vakada diyabetik retinopati tespit edilmiştir. Ayrıca mikroalbuminüri düzeyleri >30 mg/gün olan vaka sayısı bozulmuş

glukoz toleransı grubunda bir olguda, bozulmuş açlık glukozu grubunda iki olguda ve diyabet grubunda bir olguda saptandı. Dolayısıyla diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının daha diyabet ortaya çıkmadan da preklinik diyabet safhasında görülebileceği bu sonuçlar itibariyle söylenebilir.

Gruplar arasında insülin direnci göstergesi olarak kullandığımız HOMA-IR skorları açısından beklendiği gibi sağlıklı kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir. Gerek bozulmuş açlık glukozu gerek bozulmuş glukoz toleransı gerekse tip 2 diyabet tanısı alan bireylerde HOMA-IR skoru kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksektir. Diyabetik bireylerin oluşturduğu grupla preklinik diyabet olarak kabul edilen bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı arasında HOMA-IR skorları açısından anlamlı fark yoktur. Bu sonuçlara göre HOMA-IR skorunun diyabet gelişiminin bir göstergesi olabileceği iddia edilebilir. Daha önceki pek çok çalışma da bu tezi destekler niteliktedir (83,84).

Çalışmada yapılan OGTT sonucunda beklendiği gibi glukoz değerleri açısından eğri altında kalan alan tip 2 diyabet grubunda diğer tüm gruplardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yine bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu gruplarında glukoz açısından eğri altında kalan alan kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek iken bu iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. OGTT'nin 0, 60 ve 120. dakikalarında elde edilen insülin değerlerinden hesaplanan eğri altında kalan alan kontrol grubunda en düşük değer saptanmıştır. İnsülin açısından eğri altında kalan alanın bozulmuş açlık glukozu grubunda en yüksek olduğu gözlenmektedir. Bozulmuş açlık glukozu grubunda insülin için hesaplanan eğri altında kalan alan hem kontrol hem tip 2 diyabet hem de bozulmuş glukoz toleransı olan gruplardan anlamlı daha yüksektir. Bozulmuş glukoz toleransı olan grupta insülinin eğri altında kalan alanı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekse de diyabet grubu ile bu açıdan anlamlı fark yoktur. Yine diyabet grubu ile kontrol grubu arasında da insülinin eğri altında kalan alanı açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bu sonuçlar preklinik diyabet döneminde insülin direncini aşabilmek için pankreasın fazladan insülin salgılayarak öglisemik durumu sürdürmeye çalıştığının bir kanıtı olarak yorumlanabilir. Nitekim diyabetik bireylerde kontrol grubuna kıyasla daha yüksek insülin düzeyi tespit edilmişse de aradaki fark anlamlı olmayıp bu vakalarda zeminde insülin direnci de olduğu

düşünülürse diyabetik bireylerin rölatif bir hipoinsülinemi gösterdikleri söylenebilir. Dolayısıyla diyabet oluşmadan preklinik diyabet durumlarında hiperinsülinemi ile öglisemik durum sürdürülebilmektedir ve insülin düzeyleri düşmeye başladıkça öglisemik durumun sürdürülebilirliği zora girmektedir. Bu açıdan bakıldığında bozulmuş glukoz toleransı olan bireyler diabetes mellitusa daha meyilli gibi durmaktadırlar, zira bozulmuş glukoz toleransı olan bireylerde insülinin eğri altında kalan alanı diyabetik gruba göre anlamlı fark göstermemiştir ve bozulmuş açlık glukoz grubunda insülinin eğri altında kalan alanı bozulmuş glukoz toleransı olan gruba göre de anlamlı olarak daha yüksektir. Öyleyse tip 2 diyabete progresyonun insülin direnci, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet sırasını takip ettiği iddia edilebilir (85,86).

Glukagon açısından hesaplanan eğri altında kalan alan bizim çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunda hem preklinik diyabet gruplarından hem de tip 2 diyabet grubundan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Hiperglukagoneminin diyabetik bireylerde mutad saptanan bulgu olduğu bilinmektedir (61,62). Nitekim son yıllarda diyabet tedavisinde glukagonu antagonize eden ajanların geliştirilmesi söz konusu olmuştur. Tip 2 diyabetiklerde bazal glukagon sekresyonunun somatostatin ile inhibe edilmesi hepatik glukoz üretim hızında %50-60 düşüşe neden olduğu bildirilmiştir (87). Ayrıca glukagon benzeri peptid-1 ve benzer etkili inkretin hormonlar gerek beta hücre fonksiyonunu arttırarak gerekse glukagon sekresyonunu azaltarak glukoz homeastazının sağlanmasında yardımcı ajan olarak klinik kullanımdadır (88). Tip 2 diyabette insülin sekresyonundaki defekt glukagonun sekresyonunda uygunsuz artışla birlikte gitmekte ve bu sonuçta portal insülin glukagon molar oranında anlamlı değişime yol açarak karaciğer düzeyinde glukoz regülasyonun bozulmasına neden olmaktadır (89). Tip 2 diyabette saptanan glukoz konsantrasyonlarına göre insülin düzeyleri uygunsuz olarak düşükken plazma glukagon düzeyleri rölatif hiperinsülinemiye karşın uygunsuz olarak yüksektir (90). Bu durumdan sorumlu mekanizmanın kesin nedeni belli olmamakla birlikte pankreastaki parakrin disregülasyonun veya dolaşımdaki substratlar tarafından glukagonun sekresyonunun uyarılmasının bir neden olabileceği ileri sürülmektedir (91). Tip 2 diyabetik bireylerde pankreas beta hücre kitlesinde azalma yanında alfa hücre kitlesinde orantısız bir artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (92,93).

Tip 2 diyabette veya tip 2 diyabete gidişte beta hücre rezervi tükenirken glukagon salgılayan pankreas alfa hücreleri hiperplaziye uğruyor gibi görünmektedir. Bu durumun kompansatuar bir mekanizma mı yoksa diyabet gelişiminin doğal bir süreci mi olduğu açık değildir. Yine hiperglukagoneminin diyabet gelişiminden önce mi ortaya çıktığı yoksa diyabete sekonder mi oluştuğu sorusunun cevabı kesin olarak ortaya konulmamıştır, farklı çalışmalarda farklı yorumlar ifade edilmektedir (62,94). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ışığında hiperglukagoneminin yalnız diyabetik bireylerde değil aynı zamanda hem bozulmuş açlık glukoz hem de bozulmuş glukoz toleransı olan bireylerde ortaya çıktığı tespit edildiğinden uygunsuz glukagon sekresyonunun daha preklinik diyabet dönemde ortaya çıktığını söyleyebiliriz. Dolayısıyla preklinik diyabet döneminde de hiperglukagoneminin olduğunu ve diyabete gidişte etyolojik bir neden oluşturabileceğini söylemek yanlış olmaz. Belki de bu durum insülin direncine eşlik etmekte, preklinik dönemdeki hiperinsülinemi alfa hücrelerini uyarmakta, hiperglukagonemiye yol açmakta ve kronik alfa hücre uyarımı zaman içinde alfa hücre hiperplazisine neden olmaktadır (95). Diyabet oluştuğu safhada ortaya çıkan insülin eksikliğine rağmen daha önce gelişen alfa hücre hipeplazisi nedeniyle hiperglukagonemi devam etmekte ve insülin/glukagon molar oranında gözlenen azalma saptanmaktadır.

Preklinik diyabetik ve tip 2 diyabetik bireylerde BH-IGF-1 aksının değerlendirilmesi amacıyla yapılan analizlerde ilginç sonuçlara ulaşılmıştır. Genel olarak tip 2 diyabetiklerde BH seviyelerinin yüksek olduğu buna karşın IGF-1 düzeylerinin diyabetik olmayan bireylerden daha düşük olduğu bildirilmektedir (37,38,48). Ancak diyabetiklerde IGF-1 düzeyleri ile ilişkili bilgiler çelişkilidir (97). Bozulmuş glukoz toleransı ve diyabetik bireylerde IGF-1 ölçümünün yapıldığı çalışmalarda genellikle total IGF-1 düzeyleri ölçülmüştür fakat serbest IGF-1 düzeylerinin IGFBPlerle ters ilişkili olduğu bilinmektedir (96). Yapılan çalışmalarda IGFBP-1'in seviyesinin portal insülin ile sıkı ilişkili olduğu, insülin miktarında artışın IGFBP-1 sentezini baskıladığı ve düşük IGFBP-1 seviyelerinin glukoz toleransı ve diyabet ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (98,99). Bu bireylerde ölçülen düşük IGF-1 seviyelerinin nedeni insülin direnci nedeniyle karaciğerin insüline azalmış duyarlılığı olabilir (48).

Çalışma gruplarımızın BH için hesaplanan eğri altında kalan alanları karşılaştırıldığında bozulmuş açlık glukozu grubunun BH düzeylerinin diğer tüm gruplardan (kontrol grubu da dahil) anlamlı olarak yüksek olduğu tesbit edilmiştir. Gerek bozulmuş glukoz toleransı gerek diyabet grubunun ise kontrol grubundan bir farkı gösterilememiştir. Bu bulgular bozulmuş açlık glukozunda hipersomatotropineminin bir neden olabileceğini desteklemektedir. Nitekim diyabetiklerde dahi açlık hiperglisemilerinin nedenini BH aşırı salınımı oluşturmaktadır (100). Bu açıdan bozulmuş açlık glukozu olan bireylerin insülin direnci ve hiperinsülinemi kadar hipersomatotrapinemi ile de ilişkili bir tabloya sahip oldukları söylenebilir. BH periferdeki etkilerini genel olarak IGF-1 üzerinden göstermektedir. IGF-1 sentezinin %75'i BH uyarısı ile karaciğerde olmaktadır (31). IGF-1'in insülin benzeri etkileri olduğu ve insülin reseptörü ile etkileşerek glukoz homeostazında rol oynadığı bilinmektedir. Bu açıdan BH'nun artışı ve buna sekonder IGF-1'in uyarımı öglisemik durumun sürdürülmesi açısından bir avantaj sağlar gibi görünse de diyabetiklerde BH'nun IGF'yi uyarıcı etkisine bir direnç olduğu kanaati olduğu hakimdir. Bizim çalışmamızda IGF-1 düzeylerinin hem preklinik diyabetik gruplarda hem de diyabet grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuş olması bu hipotezi destekler niteliktedir. Her ne kadar BH düzeyleri bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek değilse de IGF-1 düzeylerinin her iki grupta kontrol grubuna göre düşük çıkıyor olması bu gruplarda BH'nuna direnç gelişimini destekler niteliktedir. BH'nuna direnç açısından en çarpıcı bulgu bozulmuş açlık glukozu olan grupta tespit edilmiştir. Bu grup diğer tüm gruplardan daha yüksek BH eğri altında kalan alanına sahipken ortalama IGF-1 düzeyleri açısından en düşük değere sahiptir. Belki de bozulmuş açlık glukozu diyabete gidişte BH hipersekresyonu açısından özgün bir alt grubu oluşturmakta ve bu alt grupta insülin direnci ve hiperinsülinemi kadar hipersomatotrapinemi de açlık hiperglisemisinin gelişiminde önemli bir neden oluşturmaktadır.

Sonuç olarak çalışmamızda insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu kadar endokrin pankreasta ve insüline karşıt işlev gören BH ve bununla uyarılan IGF-1 aksı açısından preklinik diyabet döneminde ve diyabet ortaya çıktıktan sonra hipergliseminin gelişim ve ağırlaşmasında rol oynayabilecek faktörlerin varlığı

araştırılmıştır. Bu açıdan bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, diyabet ve sağlıklı kontrol vakalarında OGTT sırasında elde edilen insülin, glukagon, BH için eğri altında kalan alanlar ve bazal IGF-1 düzeyleri ölçülmüştür. Ayrıca diyabetle sıkı ilişkili endotel disfonksiyonunu irdelemek açısından karotis intima media kalınlığı, mikroinflamasyon belirteçleri ile lipid düzeyleri karşılaştırılmıştır. Sonuçlar diyabetin mikrovasküler komlpikasyonlarının preklinik diyabet döneminde gelişiyor olduğunu ancak aterosklerotik proçes gelişminin zaman içinde ortaya çıktığını destekler niteliktedir. Yine insülin direnci ve bunun sonucunda gelişen hiperinsülineminin preklinik dönemde mutad bir bulgu olduğu, diyabetin insülin düzeylerinde düşüşe sekonder geliştiği, insülin düzeylerindeki preklinik ve klinik diyabet dönemlerindeki farklılığa karşın hiperglukagoneminin her üç dönemde de gözlendiği ve dolayısıyla diyabete progresyonun belki de önemli bir nedeni olduğu söylenebilir. Öte yandan hem preklinik diyabet hem de diyabetik dönemde IGF-1 düzeylerinin düşük saptanması bu vakalarda daha önce bildirilmiş olan BH'nuna dirençle uyum içinde olan bir sonuçtur. BH'nu düzeylerinin yalnız bozulmuş açlık glukozu grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuş olması, bu grubun diyabete gidiş açısından farklı özgün bir alt grubu oluşturabileceği ve bozulmuş açlık glukozu grubunda açlık hiperglisemisinin önemli bir nedeninin de BH hipersekresyonunun olduğunu düşündürtmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Diyastolik kan basıncı tip 2 diyabet grubunda diğer gruplara göre anlamlı düşük bulundu.

2. Lipid profili, CRP, fibrinojen, homosistein ve karotis intima media kalınlığı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

3. HOMA-IR skoru preklinik diyabet ve tip 2 diyabet gruplarında kontrol grubuna göre anlalı yüksek bulundu.

4. Preklinik diyabet ve tip 2 diyabet gruplarında mikroalbuminüri ve non proliferatif diyabetik retinopati saptandı.

5. İnsülin için eğri altında kalan alan preklinik diyabet gruplarında diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulundu, tip 2 diyabet grubu ile kontrol grubu arasında fark saptanmadı.

6. Glukagon için eğri altında kalan alan preklinik diyabet ve tip 2 diyabet gruplarında kontrol grubuna göre analmlı yüksek bulundu.

7. Serum IGF-1 düzeyleri preklinik diyabet ve tip 2 diyabet gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu.

8. BH için eğri altında kalan alan bozulmuş açlık glukozu grubunda diğer gruplardan anlamlı yüksek bulundu.

ÖZET

İyidir ÖT.,Tip 2 Diabetes Mellitus gelişiminde insülin dışı hormonların olası rollerinin araştırılması. Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Tezi, Ankara, 2008.

İnsülin direnci Tip 2 Diabetes Mellitus etyopatogenezinde anahtar rol oynamaktadır. İnsülin dışında Glukagon ve Büyüme Hormonunun da Tip 2 Diabetes Mellitus gelişiminde ve progresyonunda rol oynadığına dair kanıtlar vardır.

Bu çalışmadaki amacımız tip 2 diyabet gelişiminde glukagon, büyüme hormonu ve IGF-1'in olası rollerini araştırmak, tip 2 diyabetin yalnız bir beta hücre disfonksiyonu değil fakat aynı zamanda endokrin pankreasın genel bir bozukluğunun sonucu olduğunu göstermek, BH ve glukagon salınımıyla ilişkili saptanabilen patolojilerin diyabetin gelişiminde olası rolünü ortaya koymaktır.

Çalışmaya alınan 100 vakaya oral glukoz tolerans testi yapıldı ve 0, 60 ve 120. dakikalarda insülin, glukagon ve BH'nu bakılmış ve bazal IGF-1 ölçülmüştür. OGTT sonucuna göre bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu, diyabet ve kontrol grubu olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır.

HOMA skoru BGT grubunda 3,4 , BAG grubunda 4,1 , tip 2 DM grubunda 3,6 ve kontrol grubunda 2,1 olarak hesaplandı. BGT, BAG ve tip 2 DM grubunun HOMA skoru kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0,01$).

BGT grubunda IGF-1 düzeyi 103 ng/ml, BAG grubunda IGF-1 düzeyi 86 ng/ml ve diyabet grubunda IGF-1 düzeyleri 107 ng/ml kontrol grubunda ise 182 ng/ml olarak saptandı. Kontrol grubunun IGF-1 düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$).

İnsülin için hesaplanan eğri altında kalan alan açısından gruplar karşılaştırıldığında BAG grubunda bu değerin diğer gruplardan anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). BGT grubunda da eğri altında kalan alan kontrol grubundan anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Diyabet grubu ile kontrol grubu arasında fark saptanmadı.

Glukagon için hesaplanan eğri altında kalan alan açısından gruplar karşılaştırıldığında BGT, BAG ve diyabet gruplarında bu değerin kontrol grubundan anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). BGT, BAG ve diyabet grupları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Büyüme Hormonu için hesaplanan eğri altında kalan alan açısından gruplar karşılaştırıldığında BAG grubunda bu değer diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Kontrol grubu ile BGT ve diyabet grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuçlarımıza göre insülin direnci ve bunun sonucunda gelişen hiperinsülineminin preklinik dönemde mutad bir bulgu olduğu, diyabetin insülin düzeylerinde düşüşe sekonder geliştiği, insülin düzeylerindeki preklinik ve klinik diyabet dönemlerindeki farklılığa karşın hiperglukagoneminin her üç dönemde de gözlendiği ve dolayısıyla

diyabete progresyonun belki de önemli bir nedeni olduğu söylenebilir. Öte yandan hem preklinik diyabet hem de diyabetik dönemde IGF-1 düzeylerinin düşük saptanması bu vakalarda daha önce bildirilmiş olan BH'nuna dirençle uyum içinde olan bir sonuçtur. BH'nu düzeylerinin yalnız bozulmuş açlık glukozu grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuş olması, bu grubun diyabete gidiş açısından farklı özgün bir alt grubu oluşturabileceği ve bozulmuş açlık glukozu grubunda açlık hiperglisemisinin önemli bir nedeninin de BH hipersekresyonunun olduğunu düşündürtmektedir.

Anahtar Kelimeler: Büyüme Hormonu, Insülin Benzeri Büyüme Faktörü-1, Glukagon, Tip 2 Diabetes Mellitus, İnsülin Direnci

SUMMARY

İyidir ÖT., The evaluation of possible roles of hormones other than insulin in the development of Type 2 Diabetes Mellitus. Ankara University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2008.

Insulin resistance plays major role in etiopathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Increasing evidence suggests that glucagon and growth hormone (GH) may play role in development and progression of type 2 diabetes.

The aim of our study is to evaluate the possible roles of glucagon, growth hormone and IGF-1, to show that type 2 diabetes mellitus is not only a beta cell dysfunction but also develops as a result of failure of all endocrine pancreas and to identify what the roles of pathologic changes in growth hormone and glucagon secretion are in the development of diabetes.

An oral glucose tolerance test (OGTT) was performed for all adults conducted for this study. GH, Glucagon and insulin were measured at minutes of 0, 60, 120 and basal IGF-1 was measured also. Participants divided into four groups according to the result of OGTT. These groups were diabetes, impaired fasting glucose (IFG), impaired glucose tolerance (IGT) and control group.

Insulin resistance which was calculated as HOMA-IR score was significiantly higher compared to participants with normal glucose tolerance (NGT) those with abnormal glucose tolerance.

Plasma IGF-1 levels were significantly lower ($p<0,05$) in participants those with abnormal glucose toleranse compared to participants in control group.

Area under curve calculated for insulin was significantly higher in subjects with IFG ($p<0,05$). There was significant difference between subjects with IGT and NGT, there was no difference between diabetic subjects and NGT. Area under curve calculated for glucagon was significantly higher in participants with IGT, IFG and diabetes compared to participants with NGT ($p<0,05$). There was no difference between IGT, IFG and diabetic group. Area under curve calculated for GH was significantly higher in participants with IGT compared to participants with IFG, DM and NGT ($p<0,05$).

As a conclusion hyperinsulinemia is an absolute finding in subjects with prediabetes but diabetes develops as a consequence of decreased insulin secretion. In spite of the different levels of insulin in prediabetes and diabetes, hyperglucagonemia can be seen also in both diabetic and prediabetic subjects. Hyperglucagonemia may play an important role in progression to diabetes. Low plasma concentrations of IGF-1 in diabetic and prediabetic subjects may be a result of GH resistance as shown in previous studies. The significantly higher values of area under curve of GH in subjects with IFG may indicate that IFG can be an original subgroup and the hypersecretion of GH can be the cause of fasting hyperglycemia.

Key Words: Growth Hormone, Insulin like growth factor-1, Glucagon, Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin Resistance

KAYNAKLAR

1. Fujimoto WY. The importance of insulin resistance in the pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. The American Journal of Medicine. 2000;108:9-14
2. Bloomgarden TZ. Insulin resistance, Dyslipidemia, and Cardiovascular disease. Diabetes Care.2007;30(8):2164-70
3. Babu A, Fogelfeld L. Metabolic Syndrome and Prediabetes. Disease a Month. 2006;52 (2):55-144
4. Jorgensen JOL, Moller L, Krag M, Billestrup N, Christiansen JS. Effects of growth hormone on glucose and fat metabolism in human subjects. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2007; 36: 75-87
5. McCowen KC, Smith RJ. Insulin-like growth factors. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, eds. Joslin's Diabetes Mellitus, 2005:169-176
6. Byrne CD. Programming other hormones that affect insulin. British Medical Bulletin. 2001;60:153-171
7. Pratipanwar T, Pratipanwar W, Rosen C, Berria R, Bajaj M, Cusi K, Mandarino L, Kashyap S, Belfort R, DeFronzo RA. Effect of IGF-1 on FFA and glucose metabolism in control and type 2 diabetic subjects. American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism. 2002;282 (6):E1360-368
8. Spellman WC. Islet cell dysfunction in progression of diabetes mellitus. Journal of American Osteopathic Association. 2007;107 (5):S1-5
9. Meece J. Pancreatic islet dysfunction in type 2 diabetes: a rational target for incretin-based therapies. Current Medical Research and Opinion. 2007;23(4):933-44
10. Sesti G. Pathophysiology of Insulin resistance. Best Practise and Research Clinical Endocrinology and Metabolism. 2006; 20 (4):665-79
11. Hawkins M, Rossetti L. İnsulin Resistance and Its Role in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, eds. Joslin's Diabetes Mellitus, 2005:426-440
12. National Institutes of Health: Third Report of the on Detection,Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterolin Adults. Adult Treatment Panel III.

Executive Summary. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute, 2001-NIH publ. no. 01-3670

13. Zierath JR, Koistinen HA. Regulation of Glucose Transport in Human Skeletal Muscle. Annals of Medicine, 2002;34(6):410-8
14. Shulman GI, Rothman DL, Jue T, Stein P, DeFronzo RA, Shulman RG. Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by 13C nuclear magnetic resonance spectroscopy. The New England Journal of Medicine. 1990;322:223-228
15. Petersen KF, Shulman GI. Pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. American Journal of Cardiology. 2002;5:11G-18G
16. Iozzo P, Turpeinen AK, Takala T, Oikonen V, Bergman J, Grönroos T, Ferrannini E, Nuutila P, Knuuti J. Defective liver disposal of free fatty acids in patients with impaired glucose tolerance. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2004 ;89(7):3496-502
17. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue:an update,clinical endocrinology. Clinical Endocrinology. 2006;64(4):355-65
18. Sesti G, Federici M, Lauro D, Sbraccia P, Lauro R. Molecular mechanism of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: role of the insulin receptor variant forms. Diabetes Metab Res Rev. 2001 Sep-Oct;17(5):363-73
19. Musi N, Goodyear LJ. Insulin resistance and improvements in signal transduction. Endocrine. 2006;29(1):73-80
20. Brotman DJ, Girod JP.The metabolic syndrome: a tug-of-war with no winner. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2002;69(12):990-4
21. Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, Esler M, Grassi G, Julius S, Reid J, Van Zwieten PA. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. Journal of Hypertension. 2007;25(5):909-20
22. Pasquali R, Vicennati V, Cacciari M, Pagotto U. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in obesity and the metabolic syndrome.Annals of New York Academy of Sciences. 2006;1083:111-28

23. Aron DC, Findling JW, Tyrell JB. Hypothalamus and Pituitary In: Greenspan SF, Gardner DG eds Basic and Clinical Endocrinology, 2001:100-158
24. Melmed S, Kleinberg D. Physiology and Disorders of Pituitary Hormone Axes In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky SK, Larsen PR eds William's Textbook of Endocrinology, 2008:180-235
25. Vigneri R, Squatrito S, Pezzino V. Growth Hormone Levels in Diabetes. Correlation with the clinical control of the disease. Diabetes. 1976; 25:167-172
26. Bougnères P, Goffin V. The Growth Hormone Receptors in Growth. Endocrinology an Metabolism clinics of North America. 2007 ;36(1):1-16
27. Mauras N, O'Brien KO, Welch S, Rini A, Helgeson K, Vieira NE, Yergey AL. Insulin-like growth factor I and growth hormone (GH) treatment in GH-deficient humans: differential effects on protein, glucose, lipid, and calcium metabolism. The Journal of Clinical endocrinology and Metabolism. 2000; 85(4):1686-1694
28. Zick Y. Uncoupling insulin signalling by serine/threonine phosphorylation: a molecular basis for insulin resistance. Biochemical Society Tranactions.2004;32(5): 812-816
29. Guyton AC, Hall JE. The Pituitary Hormones and Their Control by the Hypothalamus In :Textbook of Medical Physiology.2001:846-856
30. Holt RIG, Simpson HL, Sönksen PH. The Role of growth hormone-insulin – like growth factor axis in glucose homeostasis. Diabetic Medicine. 2003;20:3-15
31. Roith DL. The Insulin-Like Growth Factor System. Experimental Diabetes Research. 2003;4:205-212
32. McCowen KC, Smith RJ. Insulin-Like Growth Factors In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, eds. Joslin's Diabetes Mellitus, 2005:169-176
33. Roith DL. Insulin Like Growth Factors. New England Journal of Medicine.1997;336(9):633-640
34. Heald A, Stephens R, Gibson JM. The insulin-like growth factor system and diabetes-an overview. Diabetic Medicine. 2006;23:1-27

35. Houssay BA. The hypophysis and metabolism. New England Journal of Medicine. 1936;214:961-985
36. Aktürk M, Altınova A, Törüner FB, Ayvaz G. Diabetes Mellitusda İGF sistemi. Endokrinolojide Diyalog. 2005; 2 (3):10-15
37. Ranke MB. Insulin-Like growth factor-1 treatment of growth disorders, diabetes mellitus and insulin resistance. TRENDS in Endocrinology and Metabolism. 2005;16(4):190-197
38. Bereket A, Lang CH, Wilson TA. Alterations in the Growth Hormone Insulin-Like growth factor axis in insulin dependent Diabetes Mellitus. Hormon Metabolism Research. 1999;31:172-181
39. Clemmons DR. Role of Insulin-Like growth factor-1 in maintaining normal glucose homeostasis. Hormone Research. 2004;62 (1):77-82
40. Woods KA, Camacho-Hubner C, Bergman RN, Barter D, Clark AJ, Savage MO. Effects of insulin-like growth factor-1 therapy on body composition and insulin resistance in IGF-1 gene deletion. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2000;85:1407-1411
41. Bondy CA, Underwood EL, Clemmons DR, Guler HP, Bach MA, Skarilus M. Clinical uses of Insulin-Like growth factor-1. Annals of Internal Medicine. 1994;120:593-601
42. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. Diabetologia.1992; 35:595–601
43. Pettitt DJ, Jovanovic L. Low birth weight as a risk factor for gestational diabetes, diabetes, and impaired glucose tolerance during pregnancy. Diabetes Care. 2007;30 Suppl 2:147-9
44. Dunger DB, Ong KKL, Sandhu MS. Serum Insulin-Like growth factor-1 levels and potential risk of Type 2 Diabetes. Hormone Research. 2003;60:131-135
45. Vaessen N, Heutink P, Janssen JA, Witteman JC, Testers L, Hofman A, Lamberts SW, Oostra BA, Pols HA, van Duijin CM. A polymorphism in the gene for IGF-1:functional properties and risk for type 2 diabetes and myocardial infarction. Diabetes.2001;50:637-642

46. Janssen JAM, Lamberts SWJ. The role of IGF-1 in the development of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus:is prevention possible? European Journal of Endocrinology.2002;146:467-477
47. Frystyk J, Skjaerbaek C, Vestbo E, Fisker S, Orskov H. Circulating levels of free Insulin-Like growth factors in obese subjects: the impact of Type 2 diabetes. Diabetes Metabolism Research and Reviews. 1999;15:314-322
48. Sesti G, Sciacqua A, Cardellini M, Marini MA, Maiao R, Vatrano M, Succura E, Lauro R, Federici M, Perticone F. Plasma concentrations of IGF-1 is independently associated with insulin sensitivity in subjects with different degrees of glucose tolerance. Diabetes Care. 2005;28:132-137
49. Poulsen JE. Recovery from retinopathy in a case of diabetes with Simmonds' disease. Diabetes. 1953;2(1):7-12
50. Gargiulo P, Giusti C, Pietrobono D, La Torre D, Diacono D, Tamburrano G. Diabetes mellitus and retinopathy.Digestive and liver disease. 2004;36 Suppl 1:101-5
51. Merimee TJ, Zapf J, Froesch ER: Insulin-like growth factors: studies in diabetics with and without retinopathy. New England Journal of Medicine. 1983; 309:527–530
52. Wilkinson-Berka JL, Wraight C, Werther G. The role of growth hormone, insulin-like growth factor and somatostatin in diabetic retinopathy. Current Medicinal Chemistry. 2006;13(27):3307-3317
53. Ziyadeh FN, Wolf G. Pathogenesis of the podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy.Current Diabetes Reviews. 2008 ;4(1):39-45
54. Vasylyeva TL, Ferry RJ Jr. Novel roles of the IGF-IGFBP axis in etiopathophysiology of diabetic nephropathy. Diabetes Research and Clinical Practice.2007;76 :177–186
55. Yki-Järvinen H. Management of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular risk: lessons from intervention trials.Drugs. 2000;60(5):975-83
56. Ezzat VA, Duncan ER, Wheatcroft SB, Kearney MT. The role of IGF-I and its binding proteins in the development of type 2 diabetes and cardiovascular disease. Diabetes Obesity and Metabolism.2008;10:198-211

57. Dunning BE, Foley JE, Ahrén B. Alpha cell function in health and disease: influence of glucagon-like peptide-1. Diabetologia. 2005;48:1700-1713
58. Habener JF, Timothy JK. Glucagon and Glucagon-like peptides.. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, eds. Joslin's Diabetes: 180-190
59. Kayaalp O. Glukagon, In: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd.Şti.2000;1290-1292
60. Cryer PE. Glucagon and hyperglycaemia in diabetes. Clinical Science .2008;114:589–590
61. Zhang BB, Jiang G. Glucagon and regulation of glucose metabolism. American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism. 2003;284:671-678
62. Dunning BE, EJ Gerich. The role of alpha cell dysregulation in fasting and postprandial hyperglycemia in Type 2 Diabetes and therapeutic implications. Endocrine Reviews. 2007;28:253-283
63. Shah P, Vella A, Basu A, Basu R, Schwenk WF, Rizza RA. Lack of suppression of glucagon contributes to postprandial hyperglycemia in subjects with type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:4053-9
64. Fanelli CG, Porcellati F, Rossetti P, Bolli GB. Glucagon: The effects of its excess and deficiency on insulin action. Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases. 2006;16:28-34
65. Feinstein SB. Diabetes Mellitus and Noninvasive Imaging of Atherosclerosis. American Journal of Cardiology. 2007;99:89-95
66. Brohall G, Odén A, Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review. Diabetic Medicine. 2006;23:609-616
67. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow –up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Clinical Diabetes. 2004; 22(2):71-79
68. Ergün A. Vücut Kompozisyonunun belirlenmesi In: Yavuzer S. Fizyoloji pratik klavuzu, Antıp AŞ Yayınları 1999 : 91-99

69. World Health Organisation. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. 1999: 48
70. Türkiye Endokinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu. İnsülin Direnci In: Metabolik Sendrom Kılavuzu 2007:8
71. Pruessner JC, Kirschbaum C, Meinlschmid G, Hellhammer DH. Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. Psychoneuroendocrinology. 2003;28: 916–931
72. Prato DS, Marchetti P. Beta-and Alpha-cell dysfunction in Type 2 Diabetes. Hormone Metabolism Research.2004;36:775-781
73. Orskov H. Somatostatin, Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor-1 and diabetes: Friends or foes? Metabolism. 1996; 45(8):91-95
74. Gromada J, Franklin I, Wollheim CB. Alpha-cells of the endocrine pancreas: 35 years of research but the enigma remains. Endocrine Reviews. 2007;28(1):84-116
75. Kitabchi AE, Nyenwe EA. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2006;35(4):725-51
76. Attallah H, Friedlander AL, Hoffman AR. Visceral obesity, impaired glucose tolerance, metabolic syndrome, and growth hormone therapy. Growth Hormone & IGF Research. 2006;16:62-67
77. Mauras N, Haymond MW. Are the metabolic effects of GH and IGF-1 separable? Growth Hormone & IGF Research. 2005;15:19-27
78. Egan BM. Insulin resistance and the sympathetic nervous system. Current Hypertension Reports. 2003;5(3):247-54
79. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and Associated Metabolic Abnormalities — The Role of Insulin Resistance and the Sympathoadrenal System. New England Journal of Medicine. 1996;334:374-381
80. Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. Endocrine Reviews. 2001;22(1):36-52
81. Del Pilar Solano M , Goldberg R. Management of Diabetic Dyslipidemia . Endocrinology & Metabolism Clinics of North America. 2005;34(1):1 – 25

82. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. Clinical Diabetes.2008; 26:77-82
83. Haffner SM, Kennedy E, Gonzalez C, Stern MP, Miettinen H: A prospective analysis of the HOMA model: the Mexico City Diabetes Study. Diabetes Care. 1996;19:1138–1141
84. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. American Journal of Physiology:Endocrinology and Metabolism. 2008;294: E15-E26
85. Rhee SY, Chon S, Oh S, Kim SW, Kim JW, Kim YS, Woo JT. Insulin secretion and insulin resistance in newly diagnosed, drug naive prediabetes and type 2 diabetes patients with/without metabolic syndrome. Diabetes Research and Clinical Practice. 2007;76(3):397-403
86. Pontiroli AE, Pizzocri P, Caumo A, Perseghin G, Luzi L. Evaluation of insulin release and insulin sensitivity through oral glucose tolerance test: differences between NGT, IFG, IGT, and type 2 diabetes mellitus. A cross-sectional and follow-up study. Acta Diabetologica. 2004;41(2):70-6
87. Baron AD, Schaeffer L, Shragg P, Kolterman OG. Role of hyperglucagonemia in maintenance of increased rates of hepatic glucose output in type II diabetics. Diabetes. 1987;36(3):274-83
88. Estall JL, Drucker DJ. Glucagon and Glucagon-Like Peptide receptors as drug targets. Current Pharmaceutical Design.2006;12:1731-1750
89. Göke B. Islet cell function: alpha and beta cells--partners towards normoglycaemia. International Journal of Clinical Practice. 2008;(159):2-7
90. Avogaro A, Crepaldi C, Miola M, Maran A, Pengo V, Tiengo A, Del Prato S. High blood ketone body concentration in type 2 non-insulin dependent diabetic patients. Journal of Endocrinologic Investigation. 1996;19(2):99-105
91. Maruyama H, Hisatomi A, Orci L, Grodsky GM, Unger RH. Insulin within islets is a physiologic glucagon release inhibitor. Journal of Endocrinologic Investigation. 1984 ;74(6):2296-9
92. Deng S, Vatamaniuk M, Huang X, Doliba N, Lian MM, Frank A, Velidedeoglu E, Desai NM, Koeberlein B, Wolf B, Barker CF, Naji A,

Matschinsky FM, Markmann JF. Structural and functional abnormalities in the islets isolated from type 2 diabetic subjects. Diabetes. 2004;53(3):624-32

93. Yoon KH, Ko SH, Cho JH, Lee JM, Ahn YB, Song KH, Yoo SJ, Kang MI, Cha BY, Lee KW, Son HY, Kang SK, Kim HS, Lee IK, Bonner-Weir S. Selective beta-cell loss and alpha-cell expansion in patients with type 2 diabetes mellitus in Korea. Journal Clinical Endocrinology and Metabolism. 2003;88(5):2300-8
94. Henkel E, Menschikowski M, Koehler C, Leonhardt W, Hanefeld M. Impact of glucagon response on postprandial hyperglycemia in men with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. Metabolism. 2005 ;54(9):1168-73
95. Rahier J, Goebbels RM, Henquin JC. Cellular composition of the human diabetic pancreas. Diabetologia. 1983;24(5):366-71
96. Juul A. Serum levels of insulin like growth factor I and its binding proteins in health and disease. Growth Hormone & IGF Research. 2003;13:113-170
97. Sandhu MS. Insulin-like growth factor-I and risk of type 2 diabetes and coronary heart disease: molecular epidemiology. Endocrine Development. 2005;9:44-54
98. Sandhu MS, Gibson JM, Heald AH, Dunger DB, Wareham NJ. Association between insulin-like growth factor-I: insulin-like growth factor-binding protein-1 ratio and metabolic and anthropometric factors in men and women. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2004;13(1):166-70
99. Kaushal K, Heald AH, Siddals KW, Sandhu MS, Dunger DB, Gibson JM, Wareham NJ. The impact of abnormalities in IGF and inflammatory systems on the metabolic syndrome. Diabetes Care. 2004;27(11):2682-8
100. Carroll MF, Schade DS. The dawn phenomenon revisited: implications for diabetes therapy. Endocrine Practise. 2005;11(1):55-64