

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BOZULMUŞ AÇLIK KAN ŞEKERİ VE İNSÜLİN DİRENCİ OLAN
HASTALARDA ÇİNKO VE BAKIR METABOLİZMASININ ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Alime SARIKAYA

Biyoteknoloji Anabilim Dalı

Biyoteknoloji Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Şahbettin SELEK

OCAK 2020

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BOZULMUŞ AÇLIK KAN ŞEKERİ VE İNSÜLİN DİRENCİ OLAN
HASTALARDA ÇİNKO VE BAKIR METABOLİZMASININ ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Alime SARIKAYA
(175309005)**

Biyoteknoloji Anabilim Dalı

Biyoteknoloji Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Şahbettin SELEK

OCAK 2020

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün 175309005 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi Alime SARIKAYA, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “BOZULMUŞ AÇLIK KAN ŞEKERİ VE İNSÜLİN DİRENCİ OLAN HASTALARDA ÇİNKO VE BAKIR METABOLİZMASININ ARAŞTIRILMASI” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Şahbettin SELEK**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Mehmet ALTUN**
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Doç. Dr. Binnur TEMEL
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Teslim Tarihi : 14 Şubat 2020
Savunma Tarihi : 14 Ocak 2020



Aileme,

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması ilmin, akli ve kalbi muhakeme, gözlem ve araştırmaya dayalı bir zeminle ve dahi fen ile mümkün olduğu inancı üzerine tamamlanmıştır.

Akademik hayata yönelmemde teşfik ve tavsiye edici olan, öncelikli olarak şahsiyeti, hoşgörü ve anlayışı, engin bilgi birikimi ve tecrübesi, bilime bakış açısı ve aktarışı, öğrenmeye yol gösterici ve öğretici üslubuyla, kendisiyle çalışmaktan onur duyduğum, madden ve manen desteklerini ömrüm boyunca minnetle anacağım değerli danışmanım örnek insan Sayın Prof. Dr. Şahbettin SELEK'e,

Değerli bilgi ve tecrübelerini heyecan ve istekle aktaran, desteklerini ve fikirlerini esirgemeyen Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Abdürrahim KOÇYİĞİT'e ve bölüm hocaları Dr. Öğr. Üyesi Ömer Faruk ÖZER ve Dr. Öğr. Üyesi Hifa Gülru ÇAĞLAR ile yüksek lisans eğitimim boyunca akademik deneyimlerini ve her ihtiyaç hissettiğimde çözüm odaklı yardımlarını esirgemeyen Biyoteknoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Binnur TEMEL ve tüm bölüm hocalarına, deneylerim sürecinde yardımlarını esirgemeyen kıymetli ekip arkadaşlarım Arş. Gör. Dr. Fatmanur KÖKTAŞOĞLU'na, Arş. Gör. Metin DEMİREL'e, Dr. Ayşe Zehra Gül'e ve İdari Uzm. Ufuk SARIKAYA'ya ve destek olan tüm arkadaşlarım ile Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Direktörlüğü'ne ve çok değerli rutin biyokimya çalışanları Tağı POLAT, Sevgi KIRMIZI, Muammer DARÇIN, Ayşe KARADAĞ ve tüm ekibe,

Karşılığı olmayan fedakarlık ve sonsuz bir sabırla bugünlere gelmeme vesile olan, her karar ve düşüncemde en büyük desteği maddi/manevi sağlayan, yanımda olmadıkları zaman dilimlerinde dahi en yakınımda hissettiğim, nasihatleriyle ömrümü aydınlatan değerli annem Saim ALTUNBAŞAK ve babam Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ALTUNBAŞAK'a, çok kıymetli kardeşlerime, SARIKAYA, ÜZÜM ve TATAR ailelerine, her an yanımda olan, varlığıyla en büyük huzur vesilem, tez çalışma sürecim boyunca destek ve fikirlerini esirgemeyen, akademik hayatta da aynı yöne baktığım, kıymetli eşim Ufuk SARIKAYA'ya, en güzel duygularımın ab-ı hayatı ve kalbimin en değerli parçaları evlatlarım Akif Burak ve Asım SARIKAYA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu yüksek lisans tez çalışması, Bezmialem Vakıf Üniversitesi 4.2019/14 sayılı BAP projesi ile tamamlanmıştır. Bezmialem Vakıf Üniversitesi'ne destekleri için teşekkür ederim.

Ocak 2020

Alime SARIKAYA

(Biyolog)

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Alime SARIKAYA
İmza

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	iv
BEYAN	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLO LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xii
SUMMARY	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Prediyabet ve Bozulmuş Açlık Glikozu	3
2.1.1 BAG ve BGT tanı kriterleri	4
2.1.2 BAG prevalansı	6
2.1.3 Prediyabeti etkileyen risk faktörleri	7
2.1.4 Prediyabet ve klinik önemi.....	8
2.2 Hemogloblin A1c	9
2.3 İnsülin.....	11
2.3.1 İnsülinin moleküler yapısı ve işlevi	11
2.3.2 İnsülin üretimi	14
2.3.3 İnsülin salınımındaki bozukluklar	17
2.4 İnsülin direnci.....	18
2.4.1 İnsülin direnci tanı belirleme	21
2.4.2 İnsülin direnci sınıflandırması.....	22
2.4.3 İnsülin direncine etki eden faktörler	24
2.4.4 İnsülin direnci, lipid metabolizması ve obezite ilişkisi.....	26
2.5 Diyabetes Mellitus	27
2.5.1 DM tanımı	27
2.5.2 DM tarihçesi.....	28
2.5.3 DM prevalansı.....	30
2.5.4 DM sınıflandırılması ve patogenezi	31
2.5.5 Tip1 DM.....	33
2.5.6 Tip2 DM.....	34
2.5.6.1 Tip2 DM tanı kriterleri.....	35
2.5.6.2 Tip 2 DM patogenezi	36
2.5.6.3 Gestasyonel diyabetes mellitus	38
2.6 Diyabetes Mellitus ve Eser Element İlişkisi	39

2.6.1 Çinko	40
2.6.1.1 Çinko homeostazisi	42
2.6.1.2 Çinko eksikliği ve klinik önemi	43
2.6.1.3 Çinko ve prediyabet-diyabet ilişkisi	43
2.6.2 Bakır	45
2.6.2.1 Bakır homeostazisi	46
2.6.2.2 Bakır ve prediyabet-diyabet ilişkisi	48
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	50
3.1 Araştırma Yeri ve Zamanı.....	50
3.2 Araştırmanın Evreni ve Örneklem Kriterleri	50
3.3 Araştırmaya Kabul Edilmeme Kriterleri	51
3.4 Örneklerin Toplanması	51
3.5 Araştırmada Kullanılan Araç ve Gereçler.....	53
3.5.1 Cihazlar ve sarf malzemeler.....	53
3.5.2 Kitler ve çalışma prensibi.....	53
3.6 Araştırmanın İstatistiksel Analizi.....	54
4. BULGULAR ve TARTIŞMA.....	55
5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	67
KAYNAKLAR	69
EKLER.....	88
ÖZGEÇMİŞ.....	93

KISALTMALAR

3,5-DiBr-PAESA	: 4-(3,5-Dibromo-2-piridilazo)-N-etil-N-(3-sulfoprofil)anilin
5 BrPAPs	: 2-(5-bromo-2-piridilazo)-5-(N-nprofil-N-3 sulfoprofilamino)fenol
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
ADP	: Adenozin difosfat
AKŞ	: Açlık plazma glikozu
ATP	: Adenozin trifosfat
ATP7A	: Adenozin trifosfat 7A proteini
ATP7B	: Adenozin trifosfat 7B proteini
BAG	: Bozulmuş açlık glikozu
BGT	: Bozulmuş glikoz toleransı
BKİ	: Beden kitle indeksi
CIGMA	: Model Değerlendirmeli Sürekli Glikoz İnfüzyonu
CRP	: C reaktif protein
Ctrl	: Bakır taşıyıcı 1
Cu/Zn SOD	: Bakır çinko süperoksit dismutaz
DAG	: Diacilgliserol
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EASD	: Avrupa Diyabet Çalışma Birliği
EDTA	: Etilendiamin tetra asetik asit
FIGO	: Uluslararası kadın hastalıkları ve doğum federasyonu
GDM	: Gestasyonel diyabetes mellitus
GLUT-2	: Glikoz taşıyıcı protein-2
GLUT-4	: Glikoz taşıyıcı protein-4
HbA1c	: Glikozile hemoglobin
hCTR1	: Yüksek afiniteli bakır taşıyıcısı 1
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
HECT	: Hiperinsülinemik – Öglisemik klemp testi
HOMA	: Homeostatik model değerlendirmesi

Homa-IR	: Homeostaz modeli insülin direnci değerlendirmesi
IDDM	: İnsülin bağımlı diyabetes mellitus
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IFG	: Bozulmuş açlık glikozu
IR	: İnsülin direnci
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KATP	: ATP duyarlı potasyum kanalı
KO	: Nakavt fare
LADA	: Yetişkinlerde gizli otoimmün diyabet
LDL	: Düşük yoğunluklu protein
MAPK	: Mitojen aktive edici protein kinaz
MÖ	: Milattan önce
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
MS	: Milattan sonra
MT1	: Metalotiyonin1
MT2	: Metalotiyonin2
NDDG	: Ulusal Diyabet Veri Grubu
NIDDM	: İnsülin bağımlı olmayan diyabetes mellitus
OGTT	: Oral glikoz tolerans testi
RIA	: Radio immün assay
RNA	: Ribonükleik asit
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SOD	: Süperoksit dismutaz
TCA	: Trikarboksilik asit
Tip2 DM	: Tip2 diyabetes mellitus
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör-alfa
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi
UKPDS	: İngiltere prospektif diyabet çalışması
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
WHO	: Dünya sağlık örgütü
ZIP	: Çinko taşıyıcı ligandlar
ZnT	: Çinko taşıyıcı protein
ZnT8	: Çinko taşıyıcı protein 8

SEMBOLLER

%	: Yüzde
µg	: Mikro gram
µM	: Mikromolar
aa	: Aminoasit
Ca⁺²	: Kalsiyum
Cd	: Kadmiyum
CO₂	: Karbondioksit
Cr	: Krom
Cu	: Bakır
dk	: dakika
dL	: Desilitre
Fe	: Demir
gr	: Gram
K⁺	: Potasyum
kg	: Kilogram
L	: Litre
m²	: Metrekare
mg	: Miligram
mM	: Milimolar
mmol	: Milimol
Mn	: Mangan
Mo	: Molibden
Mol	: Molarite
nM	: Nanometre
nM	: Nanomolar
U	: Ünite
Zn	: Çinko
α	: Alfa
β	: Beta

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1 : DM, BAG ve BGT tanı kriterleri [42].	9
Tablo 2.2 : DM tarihi [114].	29
Tablo 2.3 : DM sınıflandırması [126].	32
Tablo 2.4 : Kullanılan cihazlar.	53
Tablo 4.1 : BAG grubu korelasyon değerlendirmesi.	58
Tablo 4.2 : IR ve kontrol grubu arası Zn ve Cu ($\mu\text{g/dL}$) değerleri.	61
Tablo 4.3 : AKŞ değerine göre gruplar arası serum Zn ve Cu seviyeleri.	62
Tablo 4.4 : Gruplar arası açlık insülin, AKŞ ve Homa-IR sonuçları.	64

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 : Hemoglobin molekülünün yapısı [43].....	10
Şekil 2.2 : İnsülin molekülünün açık yapısı [52].....	12
Şekil 2.3 : İnsülinin üretim basamakları [54].	16
Şekil 2.4 : Çinko homeostazisi [179].....	42
Şekil 2.5 : Bakır homeostazisi [179].	47
Şekil 4.1 : Gruplar arası yaş ortalama dağılımı.	56
Şekil 4.2 : AKŞ ve HbA1c ile belirlenen grupların hasta sayısı dağılım oranları.	57
Şekil 4.3 : Homa-IR ile belirlenen IR ve kontrol grubu hasta sayısı dağılım oranları.	57
Şekil 4.4 : AKŞ değerlerine göre gruplar arası HbA1c değişim grafiği.....	60
Şekil 4.5 : Kontrol ve IR gruplar arası Zn ($\mu\text{g/dL}$) ve Cu ($\mu\text{g/dL}$) ilişki grafiği.....	61
Şekil 4.6 : Kontrol, BAG ve Tip2 DM gruplarının Zn ve Cu değerlendirmesi.....	63
Şekil 4.7 : Tüm grupların HbA1c ve Zn ($\mu\text{g/dL}$) değeri arasındaki korelasyon eğrisi.	65

BOZULMUŞ AÇLIK KAN ŞEKERİ VE İNSÜLİN DİRENCİ OLAN HASTALARDA ÇİNKO VE BAKIR METABOLİZMASININ ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Diyabetes mellitus son yıllarda dünya çapında bir sağlık sorunudur. Diyabet lipid, karbonhidrat ve protein metabolizmasında uzun vadeli hasarlar yapan bir hastalıktır. Ayrıca insülin sekresyon bozuklukları, insülin direnci ve bozulmuş açlık glikoz metabolizması bireyleri diyabete yönlendiren önemli faktörler olarak kabul edilir. Son yıllardaki çalışmalarda çinko ve bakır eser elementlerinin diyabetes mellitus etiyojisindeki rolü henüz netlik kazanmamış olmasına karşın glisemik kontrolde önemli birer faktör oldukları bilinmektedir.

Bu araştırmada bozulmuş açlık glikozu (BAG) ve artmış insülin direnci (IR) ile metabolizmada önemli rolleri olan Zn ve Cu gibi eser elementler arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlanmıştır. BAG grubunu WHO kriterlerine göre, açlık glikoz seviyesi 100-125 mg/dL olanlar oluşturmuştur. IR grubu Homa-IR $\geq 2,5$ olanlar ve Tip2 DM grubu tanısı olan hastalar oluşturmuştur. İnsülin direnci olmayan sağlıklı bireyler ise kontrol grubunu oluşturdu. BAG'li serumlarla kontrol ve Tip2 DM grupları; IR'liler ile kontrol grubu; Tip2 DM'liler ise kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Tüm örneklerde Zn ve Cu eser element düzeyleri analiz edildi. Numunelerdeki Zn ve Cu seviyeleri otomatize klinik kimya cihazlarında ölçülmüştür. Hasta numunelerinin çalışıldığı parametreler otoanalizöre uyumlu ticari kitlerdir. Gruplar arasındaki fark student t-Testi ve gruplar arasındaki ilişki Pearson korelasyon katsayısı kullanılarak istatistiksel analiz yapılmıştır.

Çalışma sonuçlarına göre, BAG ve Tip2 DM hastalarında Zn seviyesinde ileri anlamlı düşüklük varken, IR grubunda ileri derecede anlamlı Cu yüksekliği belirlenmiştir. Literatüre paralel olarak çıkan sonuçlarda, açlık plazma glikozu yüksekliğinde serum Zn seviyesinde azalmalar olmaktadır. Bu hasta profillerinde çinko ve bakır arasındaki antagonistik oran genel olarak değişim göstermektedir. Çalışmada öne çıkan özgün neticeler arasında yaşın ilerlemesiyle beraber diyabete giden sürecin hızlanmış olması dikkati çekmiştir.

Sonuç olarak; Zn ve Cu oranlarındaki değişikliklerin IR ya da BAG ayırmaksızın, Tip2 DM'ye zemin hazırlayan metabolizmadaki önemli bir faktör olduğu gözlemlendi. Prediyabette Zn takviyesinin plazma glikoz seviyesini düşürmede ve Zn/Cu oranında düzenleyici rol olarak Tip2 DM'ye ilerlemesini önlemede önemli rolü olduğu düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: Eser elementler, çinko, bakır, insülin direnci, bozulmuş açlık glikozu, diyabetes mellitus

INVESTIGATION OF ZINC AND COPPER METABOLISM IN PATIENTS WITH IMPAIRED FASTING BLOOD GLUCOSE AND INSULIN RESISTANCE

SUMMARY

Diabetes mellitus is a worldwide health problem in recent years. Diabetes is a disease that makes long-term defects in lipid, carbohydrate and protein metabolism. Also insulin secretion disorders, insulin resistance and impaired fasting glucose metabolism are important factors that lead individuals to diabetes. The role of zinc and copper trace elements in the etiology of diabetes mellitus (DM) has not been clarified in recent studies.

The aim of this research was to investigate the relationship between impaired fasting glucose (IFG) and increased insulin resistance (IR) and trace elements such as Zn and Cu which have important roles in metabolism. There are four groups which are IFG, Homa-IR, Type2 DM and control in the study. IFG group consisted of fasting glucose levels according to WHO criteria, IR group was Homa-IR ≥ 2.5 , Type2 DM was diagnosed and healthy individuals without IR also fasting glucose level < 100 mg/dL were control group. Control and Type2 DM groups with serum with IFG, IR and control group, Type2DM patients were compared with the control group. Zn and Cu trace element levels were analyzed in all samples. The difference between the groups was calculated using student t-test and the relationship between them was calculated using Pearson Correlation Coefficient.

According to the results, there was an extremely significant decrease in Zn level in IFG and Type2 DM groups ($p < 0.05$), while an extremely significant increase in Cu was found in IR group ($p < 0.05$). As a result, it was observed that the changes in Zn and Cu levels were an important factor in the metabolism that predisposes to Type2 DM without separating IR or IFG.

Also as a result, it is seen that the incidence of Type2 DM increases with age. It is thought that prediabetes patients should take precautions at early age and period will be an important key to slow down the process leading to diabetes.

The low level of zinc and high level of copper in the metabolism of Type2 DM patients indicates that the measures to be taken in prediabetes. In prediabet, Zn supplementation is thought to have an important role in decreasing plasma glucose level and preventing progression to Type2 DM by taking a regulatory role in Zn and Cu levels.

Key words: Trace elements, zinc, copper, insulin resistance, impaired fasting glucose, diabetes mellitus.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya geneli prevalansında hızla artış olan diyabetin gelişimi belirli bir süre ihtiva etmektedir. Diyabet öncesi bu dönem prediyabet olarak tanımlanır ve BAG seviyesini işaret eder. BAG kandaki glikoz düzeyinin diyabet değeri eşğine ulaşmamış fakat normal açlık glikoz seviyesinden fazla olduğu, yüksek risk ihtiva eden bir sağlık sorunudur. İnsülin direnci (IR) ve β hücre bozuklukları alt yapısıyla oluşmaktadır [1]. İnsülin direncinin genetiksel ve/veya edinsel faktörler sonucundaki oluşumu β hücre yetmezliğini oluşturup, Tip2 diyabete götürdüğü vurgulanmaktadır [2]. Henüz Tip2 diyabetes mellitus (Tip2 DM) tanısı almamış olan bir kişinin yaklaşık 10 yıl kadar öncesi sürede farklı doku ve organlarında fizyolojik, patolojik ve metabolik bazı değişiklikler oluşma ihtimali yüksek bulunmuştur [3]. Ayrıca insülin direnciyle meydana gelen insülin sinyal iletimindeki aksaklıklar, Tip2 diyabetlilerde glikoliz ve glikoz iletiminde azalmaya neden olmaktadır [4].

Eser elementler, organizmada enzim bileşenleri olup, biyokimyasal reaksiyonlarda da katalizör fonksiyonuna sahiptirler. Bu sebeple bu elementlerin eksiklikleri ya da fazla seviyeleri farklı hastalıkları tetikleyebilmektedir. Esansiyel bir element olan çinko, antioksidan olma, deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asit (RNA) sentezine katılma, organizmada birçok enzimin yapısında bulunma gibi hayati özelliklere sahiptir. Diğer taraftan insülin molekülü yapısının bir kısmını da oluşturan çinko, insülin sentez, sekresyon, fonksiyon ve depolanması işlevlerinde kritik rol oynamaktadır [5]. Vücudun birçok dokusunda olduğu bilinen bakır elementi, diyabete bağlı nefropatilerin gelişiminde, diyabetik inflamasyonların azalmasında fonksiyoneldir. Fazla miktarının diyabet komplikasyonlarını arttırdığı tahmin edilen bakır, çinkoyle en iyi antagonistik etkileşim içerisinde olan elementtir. Bu etkiyle çinko yetersizliğinde bakır seviyesinde de artma yönünde farklılıklar olabileceği dikkate alınmaktadır.

Diyabetin toplumumuzda ve dünya genelindeki yaygınlığı dikkate alındığında, hastalığın oluşum öncesinin önemi ve nedenleri daha çok ön plana çıkmaktadır.

Bu sebeple komplikasyonların net bir şekilde azalmasını sağlayacak biyokimyasal ve metabolik etki oluşumlarının incelenmesi önem arz etmektedir. Ayrıca erken tanı ve doğru tedavi diyabet gelişimindeki öne çıkan faktörler arasında yer almaktadır. Son yıllardaki çalışmalarda çinko ve bakır eser elementlerinin prediyabet ve Tip2 DM etiolojisindeki rolü henüz netlik kazanmamıştır. Bu çalışma, BAG ve artmış IR ile metabolizmada önemli rolleri olan çinko ve bakır eser elementleri arasındaki ilişkinin analizi amaçlanmıştır. Prediyabetli bireyler ve insülin direnci tanılı hastalar için çinko-bakır arasındaki ilişki üzerine literatürde yapılmış akademik bütünleyici bir araştırma bulunmaması bu çalışmanın özgünlükleri arasında yer almaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Prediyabet ve Bozulmuş Açlık Glikozu

Prediyabet teorik olarak, açlık plazma glikoz konsantrasyonunun normal değere göre daha fazla fakat diyabet sınırlarındaki eşik değere göre kısmen daha düşük olması durumu olarak ifade edilir. Diyabet gelişimindeki süreçte yüksek risk ihtiva etmektedir. Prediyabetteki ilk süreç β hücre fonksiyonel bozuklukları ile başlamakta olup, insülin direnci ve glikoz değişiklikleri ile devam etmektedir [1]. Prediyabetli bireylerde yapılan klinik çalışmalar göstermiştir ki, Tip2 DM'li olgular gibi kardiyovasküler hastalıklar açısından mortalite ve morbidite gelişimi açısından yüksek riske sahiptirler. Bundan dolayı prediyabet olgularında erken tanı, teşhis ve tedavi önem arz etmektedir [6]. Diyabet öncesi hastaların yaklaşık % 25 kadarı Tip2 DM olarak yaşamlarına devam ederlerken, bu oranın yaşlı kişilerde çok daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir [7]. Tip2 DM ve prediyabetteki tedavide sağlıklı beslenme alışkanlığı, buna bağlı kilo alımında kontrol ve fiziksel aktif yaşam önemli olmasına karşın, değiştirilebilir risk faktörlerinin daha çok dikkat çektiği düşünülmektedir [8].

Prediyabet kapsamında değerlendirilen Bozulmuş Açlık Glikozu (BAG) ve Bozulmuş glikoz toleransı (BGT) arasında bazı temel farklılıklar bulunmaktadır. BAG artan glikoneojenez gelişimiyle ilişkiliyken BGT'nin periferik insülin rezistansı ile bağlantılıdır. İkisinin kombine olduğu durumda hepatik, ekstrahepatik insülin direnci ve artan glikoneojenez durumu söz konusudur. BAG'de izole ilk evre insülin salgısı bozukluğu varken, BGT metabolizmasında ilk evre ve ikinci evre insülin sekresyon defektinin ikisi bir arada mevcuttur. BAG'deki ilk evre "erken faz" olarak adlandırılırken, BGT'deki ilk ve ikinci evre "geç faz" olarak ifade edilmektedir [9].

2.1.1 BAG ve BGT tanı kriterleri

BAG ve BGT'nin diyabet ve normal glikoz toleransı arasında olan bir metabolik bozukluk olduğu bilinmektedir. Aşık diyabet ile normal seviyedeki glikoz toleransının üst sınırı arasındaki süreçten oluşmaktadır.

Önceki yıllarda "Latent Diabet Mellitus" veya "Sınırdaki Diabetes Mellitus" şeklinde adlandırılan BAG ve BGT, son yıllarda "Prediyabet" olarak kabul edilip tanımlanmıştır. Bu iki kavramın tanımlanması ve ifade edilmesi 1985 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) değerlendirmesinde olmuştur. Bu rapora göre BGT, glikoz intoleransındaki bir sınıf olarak kabul görmüştür. BAG, açlık kan glikozunun 100-125 mg/dL (5.6 to 6.9 mmol/L) olduğu ve BGT, 75 gr oral glikoz testininin 2.saat kan glikozunun 140-199 mg/dL (7.8 to 11.0 mmol/L) olduğu durum olarak tanımlanmaktadır [10]. Böylelikle BAG hastaları açlık plazma glikozu normal değer üzerinde, BGT hastaları da 2.saat oral glikoz testindeki kan plazma glikoz seviyesinin normalin üzerinde ve diyabet tanı değerindeki seviyesinin altında olmasıyla belirlenmektedir. Bu kriterler yıllar içerisinde belirlenmiş olup, konuyla ilgili tartışmalar ve araştırmalar devam ederek güncellenmektedir.

WHO 1985 değerlendirilmelerine göre BGT, glikoz toleransı için bir alt sınıf olarak kabul görmüştür [11]. 1997 Amerikan Diyabet Birliği (ADA) verilerine ve 1999 WHO klavuzuna göre BGT ve BAG karbonhidrat metabolizmasındaki bozulmuş bir basamak olarak değerlendirilmiştir [12, 13]. Ara metabolik bozukluk olarak değerlendirilen bu kavramların sonra gelişebilecek olan özellikle diyabet ve/veya kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli birer risk faktörü olduğu belirtilmektedir [14]. Açlık plazma glikozuna bakıldığında 100 mg/dL ile 125 mg/dL arasındaki bir değere sahip olan hastada bozulmuş açlık glikozu mevcuttur. BAG genel olarak BGT haline dönüşmektedir. Fakat BGT tanımı yapabilmek için oral glikoz tolerans testi (OGTT) yapılması gerekmektedir. Buna göre OGTT 2.saatteki plazma glikoz seviyesi 140-200 mg/dL (2003 ADA verilerine göre) olduğunda BGT tanısı konulabilmektedir. Klinik diyabet henüz belli olmayan bu hastaların günlük yaşamları öglisemik düzeydedir. Fakat BGT'de karaciğerden glikoz çıkışının engellenerek açlık hiperglisemi olmayacak düzeyde insülin etkisi bulunmadığından postprandiyal hiperglisemi durumu BGT'de çok daha duyarlı bir belirteç ve gösterge olmaktadır. Metabolik sendromun ana öğeleri arasında bulunan BGT ve BAG, patofizyolojileri bakımından birbirlerinden ayrılmaktadırlar.

BAG, erken evre insülin salgılanmasında yaşanan olumsuzluklar ve hepatik glikoz üretiminin artmasıyla oluşan bir bozukluk olup, BGT insülin direncine bağlı kaynaklanmaktadır [15-17]. Bu sebeple, BAG ve BGT prevalans araştırmalarının birlikte olduğu çalışmalar sınırlı sayıdadır. Literatürdeki son güncellemelerde, BGT ve BAG diyabetle glikoz homeostazı arasında olan metabolik bir olgu olarak yer almaktadır [15, 17].

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), glikozile hemoglobin (HbA1c) değerinin %5.7-6.4 olması, bir diğer ifadeyle 39-46 mmol/mol aralığında bulunması, hastaların diyabet tanısı açısından yüksek risk grubuna girdiğini ve koruma programına dahil olmaları gerektiğini açıklamıştır [18]. Değişen ölçüm yöntemlerinin gelişmesiyle; Amerikan Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı, Japon Diyabet Derneği, Japon Klinik Derneği Kimya ve Ölçüm standardizasyonu, Avrupa Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu gibi kurum ve kuruluşların profesyonel çalışmalarına göre A1c diyabet için bir kriter olarak kabul edilmektedir [19-21]. Farklı toplumlarda olduğu gibi Türk toplumunda da diyabetle ilgili araştırmalar Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi (TURDEP-II) alışmalarıyla netlik kazanmaktadır. Buna göre standardize olan bir yöntemle HbA1c testiyle belirlenen yüksek risk grubundaki kişilerin aşıkar diyabet gelişimine yakın olduğunu bildirilmiştir [22].

BAG ya da BGT değerlerine sahip olan hastalarda HbA1c değeri normal ya da normalin biraz fazla üzerindedir. Fakat bu değerlere sahip bireylerde yaşanan hiperglisemi dahi başka metabolik bozulmalarla açık olarak ilişkilendirilmiştir [15]. Metabolik sendrom insülin rezistansı, obezite, BGT, BAG, trigliserit yüksekliği ve/veya yüksek dansiteli lipoprotein kolestrol (HDL) düşüklüğü ile beraber oluşan dislipidemi, hiperinsülinemi ve hipertansiyon ile ilişkili bulunmaktadır. Metabolik sendrom doğrudan Tip2 DM'nin patogenezi ile alakalı olduğu için BGT ve BAG'nin Tip2 DM için büyük bir risk faktörü olduğu aşıkardır [23]. Prediyabet önümüzdeki yıllarda diyabet açısından risk faktörü olmasıyla beraber metabolik sendrom ile ilişkili olması bakımından da önem arz etmektedir.

Diyabet gelişiminin incelenmesi açısından yapılan 5 yıllık süreç ihtiva eden bir çalışmada BAG ve BGT'li kişilerde 607 BGT olgusunun %35 kadarında, 266 BAG'li olgunun %38'inde diyabet gelişimi olduğu gösterilmiştir [24].

Normal plazma glikozuna sahip bireyler ile BAG ve BGT'li hastalar arasında yapılan bir diğer araştırmada, artan serum trigliserit seviyeleri, azalan HDL düzeyleri, hipertansiyon ve obezitenin çok daha yaygın olarak görüldüğü, fakat Tip2 DM'li bireylere göre ise daha az düzeyde olduğıu saptanmıştır [25]. Kombine olarak BAG ve BGT olan kişilerde 3 ile 5 yıl arasındaki yapılan takiplerde diyabet risk oranı %33-36 olarak tespit edilmiştir [26]. Ortak fikir, BAG ve BGT'li kişilerin %2-5'inin hızla diyabet tanısı aldığıdır. Bu rakamın önümüzdeki on yılda %30'a kadar ilerleyeceği tahmin edilmektedir [27, 28].

2.1.2 BAG prevalansı

Diyabet gelişiminin incelenmesi açısından yapılan, 5 yıllık süreç ihtiva eden bir çalışmada BAG ve BGT'li kişilerde 607 BGT olgusunun %35 kadarında, 266 BAG'li olgunun %38'inde diyabet gelişimi olduğu gösterilmiştir [24]. Normal plazma glikozuna sahip bireyler ile BAG ve BGT'li hastalar arasında yapılan bir diğer araştırmada, artan serum trigliserit seviyeleri, azalan HDL düzeyleri, hipertansiyon ve obezitenin çok daha yaygın olarak görüldüğü, fakat Tip2 DM'li bireylere göre ise daha az düzeyde olduğu saptanmıştır [25]. Kombine olarak BAG ve BGT olan kişilerde 3 ile 5 yıl arasındaki yapılan takiplerde diyabet risk oranı %33-36 olarak tespit edilmiştir [26]. Avrupa Diyabet Çalışma Birliğı (EASD) ve ADA'nın 2006 yılında yapmış olduğu ortak çalışmada, prediyabet değerlendirilmesi yapılarak gelecek yıllar için tahminlerde bulunulmuştur. Uluslararası bu rapora göre; 2000 yılında diyabetli kişi sayının 171 milyon olduğu ve bu rakamın 2030 yılı itibariyle 366 milyon kişiye kadar ulaşacağı bildirilmiştir [29]. Ülkemizde diyabet prevalansı ile ilgili yapılan en geniş araştırmalarda TURDEP söz sahiplerinden biridir. TURDEP-I çalışması ile 1997-1998 yılları arasında gerçekleştirilmiş olan ülkemizin erişkin toplumunda diyabet sıklığı %7,2 olarak, prediyabet prevalansı ise % 6,7 seviyesinde saptanmıştır[30]. 2013 yılındaki TURDEP II raporuna göre ise Türkiye'de DM prevelansı %16,5, BAG %14,7, BGT %7,9 ve prediyabet prevalansı ise %8,2 olarak belirlenmiştir [30]. TURDEP araştırmaları Tip2 DM perspektifinden ülkemizde hızla ilerleyen bir halk sağlığı sorunu olarak raporlanmıştır. Çalışmaya göre ülkemizdeki diyabetli hasta sayısı insidansı hızla artış göstermiş ve % 13,7 prevalansa kadar ilerlemiştir [31]. Avrupada yapılmış olan son araştırmalarda, prediyabet döneminde BAG ve BGT'nin yaş ilerlemesiyle doğru orantılı olarak ilerlediğine işaret edilmektedir.

İstatistik olarak BGT'in, 20-44 yaş aralığında %3 ile %5 olan görülme sıklığının, 65-74 yaş grubunda %20-30 oranlarına yükseldiği görülmüştür. Ayrıca BAG olan bireylerin %60'a yakınında 5 yıl süre içerisinde diyabet tanısı alabileceği aktarılmıştır [15].

Amerikalı erişkinlerdeki son verilere göre BAG prevalansı %26 iken BGT %15 oranlarındadır [32]. Türkiye Klinikleri dergisinde yayınlanan uluslararası bir araştırmanın ifadesine göre; gelişmekte olan ve/veya gelişmiş toplumlarda BAG görülme sıklığının BGT'a göre yaklaşık olarak 2 kat olduğu, BGT'nın bayanlarda ve yaşlılarda daha fazla prevalansa sahip olduğu da aktarılmıştır [33].

2.1.3 Prediyabeti etkileyen risk faktörleri

Prediyabetin patogenezi ve gelişimiyle ilgili yapılan çalışmalarda, prediyabet olgusunda ve gelişiminde etkili risk faktörlerinin Tip2 DM ile büyük oranda aynı olduğu bildirilmiştir [34]. Bu risk faktörleri genetiksel, insülin salınımındaki defektler, çevresel etkenler ve insülin rezistansı olarak yer almaktadır [35]. İnsülin direncinin devamlı bir patolojik durum olmadığı ve ayrıca her zaman prediyabet kategorisinde değerlendirilmemesi gerektiği önemli bir konudur. Puberte, yaşlılık, fiziksel inaktivite ve gebelik gibi bazı fizyolojik durumlarda karşılaşılan insülin direnci, oral kontraseptifler, diüretik ve kortikosterod gibi ilaç alımlarında da karşılaşılan metabolik bir bozulmadır [9]. 2017 Türkiye Diyabet Vakfı'nın bilimsel çalışmaları sonucunda prediyabet tanı ve tedavi rehberine göre Tip2 DM'li bireylerde %10-40'ında komplikasyonlar görülmekte olduğu aktarılmıştır. Prediyabetin, sanıldığı kadar masum bir evre olmadığı, aksine sessizce ilerleyebilen riskli bir sağlık sorunu olduğunu düşündürmektedir.

Gestasyonel diyabet öyküsü olan bayanlar, polikistik over sendromlu hastalar, dislipidemikler, 45 yaş üzerinde olanlar, stres kaynaklı yaşam tarzına sahipler, birinci derece yakınlarındaki kişilerde diyabet öyküsü olanlar, hipertansiyon tanısı bulunanlar, etnik köken ve sedanter yaşam biçimi olan bireylerin prediyabet için risk taşıyan gruplar olduğu bilinmektedir [36].

2.1.4 Prediyabet ve klinik önemi

Diyabet için tanı kriterlerinin karşılanmadığı, diyabetik şekilde olmayan hiperglisemi genel anlamda prediyabet olarak bilinmektedir. Tüm diyabet şeklinin, tam gelişmiş olan diyabete geçiş olmadan önce bu prediyabetik dönemden geçmesi genel anlamda kabul gören bir gerçektir [37].

Klinik perspektifte değerlendirilen çalışmalarda, prediyabetli bireylerin gelecek yıllar içerisinde diyabete ve kardiyovasküler hastalıklar için büyük bir riske sahip oldukları ilişkilendirilmiştir. Ayrıca bu ciddi risklerin yanında prediyabetin, metabolik sendrom ile paralel bir ilerleyişte olması da dikkat çekmektedir [38].

Shaw ve arkadaşları tarafından BAG ve BGT'li olgular üzerinde 5 yıl süreyle yapılan bir çalışmada, 266 BAG'li hastanın %38'inde ve 607 BGT'li kişinin %35'inde diyabet gelişimi gözlemlenmiştir [39]. Normal açlık plazma glikozuna sahip sağlıklı bireylerle prediyabetli hastalar üzerinde yapılan başka bir araştırmada ise, prediyabetlilerin kardiyovasküler hastalık açısından mortalite gelişiminin yüksek olduğu aktarılmıştır [14].

Avustralya'da yapılan bilimsel bir çalışmada, normal glikoz toleransına sahip sağlıklı bireyler ile prediyabetliler karşılaştırılmıştır. Obezite, yaşam şekli ve prediyabet arasındaki ilişkiler ele alınmıştır. Prediyabetli olgularda serumda artan trigliserit düzeylerinin, azalan HDL kolesterol seviyesinin, hipertansiyonun ve obezitenin sağlıklılara göre daha yaygın olduğu, lakin Tip2 DM tanılılara göre ise daha az düzeyde olduğu saptanmıştır [40].

Kardiyovasküler risk nedenlerinin ve diyabet komplikasyonlarının/tanısının bir bireyde bir araya toplanması metabolik sendromu ifade eder [41]. Metabolik sendromluların metabolik sendrom komplikasyonu göstermeyen bireylerle karşılaştırılmasında, diyabet ve kalp hastalıklarının gelişimi açısından iki kat kadar yüksek bir riske sahip olduğu belirlenmiştir.

Tablo 2.1 : DM, BAG ve BGT tanı kriterleri [42].

	DM	BAG	BGT	BAG+BGT	DM riskli
AKŞ	≥125 mg/dL	100-125 mg/dL	<100 mg/dL	100- 125mg/dL	-
Rasgele AKŞ	≥200 mg/dL + Diyabet semptomları	-	-	-	-
OGTT 2.saat PG	≥200 mg/dL	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	-
HbA1c	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

Venöz plazmadaki glikoz oksidaz yöntemi ile ölçülen glisemi “mg/dL” olarak ifade edilir. DM tanısı için 4 kriterden herhangi birisi yeterli olmaktadır. Fakat BAG, BGT ve/veya BAG+BGT tanısı için her iki kriterin de bulunması şart görülmektedir. HbA1c testi ise standardize bir metot ile ölçüm yapılmasını gerektirmektedir.

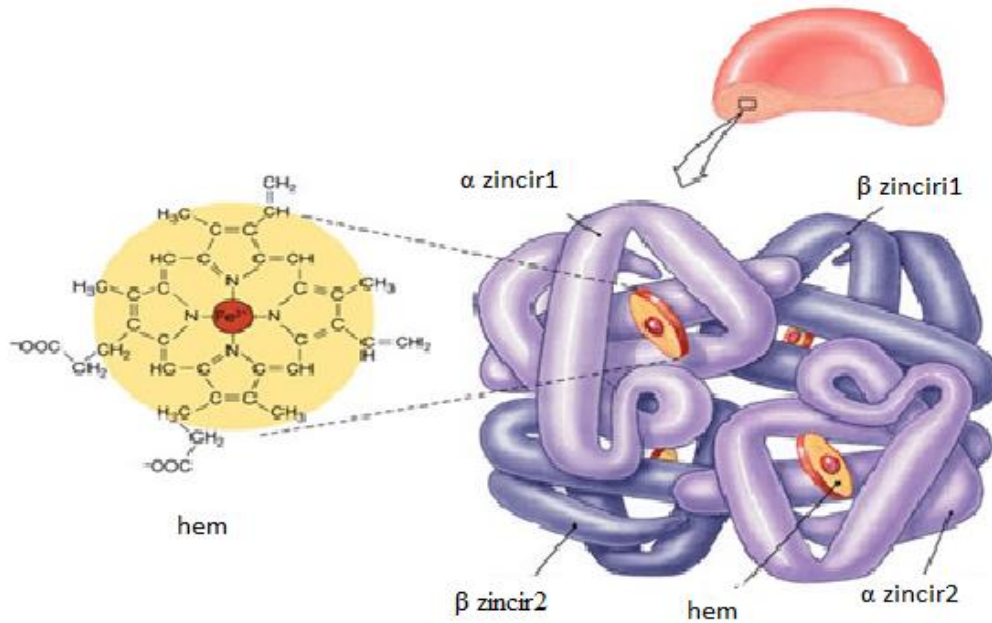
2.2 Hemoglobin A1c

Vücuttaki oksijen iletimini sağlayan hemoglobin, dört tane “hem” ve bir “globin” olmak üzere iki bölümden meydana gelen bir proteindir. Globin bölümünde iki α ve iki β olmayan (non-alfa) olarak dört tane polipeptit zinciri vardır. Her bir hem grubu, protoporfirin 9 halkasına bağlanan bir demir atomu içermekte olup bir polipeptit zincirine tutunmaktadır. Hem yapısında protoporfirin IX ve ferröz demir yer almaktadır. Hem molekülü porfirin halkalarının meten köprüleriyle bağlanmış olarak bulunan dört tane pirol halkası birleşimiyle meydana gelmektedir. İnsanlarda birbirinden ayrı olarak 6 çeşit globin polipeptit zinciri bulunmaktadır. Bunlar alfa, delta, gamma, epsilon, beta ve zeta zincirleri olarak isimlendirilmektedir.

Her zincirde bulunan amino asitler farklı yerleşim yerine sahiptir. Alfa zincirleri 141 amino asit, diğer zincirlerde ise 146 amino asit mevcuttur.

Tüm memelilerde yalnızca eritrosit hücrelerinde bulunan hemoglobinlerin ana görevleri, akciğerlerdeki inhale edilmiş olan oksijenin periferik dokulara taşınmasını sağlamaktır.

Sağlıklı bir erişkindeki hemoglobinlerin %96 kadarı 2 alfa-2 beta zincirden oluşan HbA, %3'lük kısmı 2 alfa-2 deltadan oluşan HbA2 ve %1'i 2 alfa-2 gammadan olan HbF (Fetal Hb) meydana gelmektedir [43].



Şekil 2.1 : Hemoglobin molekülünün yapısı [43].

Kan glikoz seviyesi ile doğrudan ilişkili olan hemoglobinler, enzimatik olmayan, yavaş ve geri dönüşümsüz reaksiyon ile glikolizasyona uğramaktadırlar. Bu reaksiyon HbA molekülünün beta zincirindeki merkezi valin amino asidi üzerinde gerçekleşmektedir ve nişasta blok elektroforez incelemesiyle HbA1c olarak ortaya çıkmaktadır. Bütün glikolize olmuş hemoglobinlerin %80'ini HbA1c, diğer kısımlarını da HbA1a1, HbA1a2 ve HbA1b oluşturmaktadır [44]. Glikolize olan hemoglobin oranı, hiperglisemiyle doğru bir orantıya sahip olduğundan diyabet tanılı

hastalarda takip edilen önemli bir kriterdir. Fakat glisemi seviyesini HbA1b ve HbA1c parametreleri en doğru şekilde göstermektedir.

HbA1c ölçümü, diyabet tanı ve takibinde tıbbi laboratuvardaki en önemli gelişmelerden ve diyabet yönetimindeki kilit rollerden biri olarak kabul edilmektedir [45]. Sağlıklı kişilerdeki HbA1a1 ile HbA1a2 oranı ile diyabet tanısı olan hastalardaki oran birbirine yakındır. Dolayısıyla takipte kullanılması gerekmemektedir. Takipte pratik, daha hızlı ve kolay şekilde bakılabildiği için HbA1c tercih edilen kısımdır.

Son 6 ile 12 haftalık bir zaman dilimindeki glisemi durumundaki bilgiyi ifade eden ve tedaviyi yönlendiren HbA1c, açlık ya da tokluk bakımından etkilenmediğinden gün içerisinde bir saatte bakılabilmektedir. Diğer bir ifadeyle yaklaşık 3 aylık glisemi ortalamasının kontrolünü belirler ve DM için güçlü bir komplikasyon neticesidir [46]. Bu sebeple DM'nin ilk yorumlanması ve değerlendirilmesinde, ayrıca devam eden sürecin bir parçası olması bakımından da hastalardan HbA1c parametresi rutin bir şekilde istenmektedir.

Yapılan ölçüm sonucunda, hastalar için glisemik hedefler belirlenir ve ulaşıp ulaşamadığı tespit edilir. Testin sıklık durumu ise hastanın klinik durumundaki değişim, tedavi sürecindeki diyet ve hekimin kararı doğrultusunda belirlenmektedir. Tip2 DM tanısı olan stabil hastalarda, yılda iki defa bu testi yaptırmaları uzmanlarca yeterli ve uygun görülmektedir. Tip1 DM'li gebe kadınlar gibi yoğun ya da kararlı olmayan takip sürecine bağlı hastalarda, daha sık test yapılması gerekebilmektedir [47]. Yapılan bir çalışmada HbA1c oranındaki %1'lik azalış, diyabetik durumların gelişimindeki %21'lik azalış ile belirlenmiştir [48].

2.3 İnsülin

2.3.1 İnsülinin moleküler yapısı ve işlevi

İki Alman bilim insanı Mering ve Minkowski, 1889 yılında hayvan deneylerinde pankreatektomi uygulayarak diyabet gelişimini oluşturmuşlar ve bu duruma pankreastan salgılanan bir maddenin sebep olduğunu raporlamışlardır [49]. İlerleyen yıllardaki araştırmalarda ise, bu işleyişin Langerhans adacıklarıyla ilgili olduğu belirlenmiştir.

11. kromozomun kısa kol bölümünde yerleşen insülin geni, iki peptit zincirinden oluşmaktadır. A zinciri olarak tanımlanan kısım 21 aa ve B zinciri olarak bilinen kısım ise 30 aa ihtiva etmektedir. Bu iki peptit zinciri arasında disülfid bağı bulunmaktadır. İnsülinin sentezindeki ilk ürün olan proinsülin, endoplazmik retikulumda sinyal peptitleri aracılığıyla hızla proinsülin basamağına yıkılır.

Golgi cisimciğine taşınan proinsülin, insülin ve C-peptit dönüşümüne burada başlar ve sekretuar granüllerde tamamlanır. Proinsülinin parçalanmasıyla 51 aa ihtiva eden insülin molekülü ve 31 aa içeren C-peptit oluşur [54, 55]. %3-5 oranında proinsülin yıkıma uğramadan insülin ve C-peptit ile birlikte dolaşıma sızmaktadır. Proinsülin karaciğer tarafından uzaklaştırılmadığından, yarı ömrünün insülinde 3-4 kat daha fazla olduğu bilinmektedir. Yarı ömrü daha fazla olan proinsülin dolaşımında artışa neden olur. Dolaşımda bulunan immünoaktif insülindeki %12-20' lik oranının proinsüline ait olduğu ifade edilir. Proinsülin, insülinin metabolik/biyolojik aktivitesinin % 7-8'ini içerir. Proinsülinin ana yıkımı böbreklerde gerçekleşmektedir. Öte yandan β hücrelerinden insülin ile beraber aynı molar düzeyde salınımı olan fakat biyolojik bir aktivitesi bulunmayan C-peptit, böbreklerde degradasyona uğrayıp atılmaktadır [56]. Dolaşımdaki yarı ömrü 3-5 dk olan insülinin katabolizması insülinaz enzimleriyle ilk olarak karaciğer, böbrekler ve plasentada gerçekleşmektedir [54, 56].

Merkezi olarak regülatör görevi olmakla beraber hem metabolizma genelinde hem hücresel boyutta farklı metabolik olaylarda rol oynamaktadır. İnsan metabolizmasındaki etkileri; adipoz ve kas gibi dokularda glikoz klerensinin oluşturulmasıdır. Kontrollü aa alımıyla DNA replikasyonunu sağlayan insülin, protein sentezi indüksiyonunu ve çeşitli birçok enzimin modifikasyonunu gerçekleştirmektedir. İnsülinin vücuttaki bu etkisi allosterik etki olarak bilinmektedir [57]. İnsülinin hücresel açıdan etkisine bakıldığında, glikozun kas ve karaciğerde glikojen olarak depolanmasını sağlamakta ve glikojen sentezini arttırmaktadır. İnsülin seviyesindeki düşmede ise karaciğer hücreleri glikojeni glikoza çevirir ve glikozun kana karışmasına sebep olmaktadır. Bu metabolik durum insülinin, yüksek glikoz düzeyinin azaltılmasındaki klinik etkisidir. Diğer yandan insülinin etkisi glikoneogenezin azaltılmasıyla karaciğerden glikoz üretiminin azalmasını meydana getirir [57].

Pankreatik β hücrelerinden üretilen insülin, pankreasın algısıyla yüksek glikoz miktarına göre kan dolaşımına katılmaktadır. Vasküler sisteme yakın olan β hücreleri, insülinin salınımında ve hedeflemedeki süresiyle beraber verimliliğini de arttırmaktadır. İnsülin, periferal hücre membranında bulunan insülin reseptörlerine bağlanır.

Vücudumuzdaki besinlerin depolanmasının sağlanması insülinin önemli bir işlevidir. En önemli etkisini de başlıca kas, yağ dokusu ve karaciğerde olmak üzere 3 farklı dokuda yoğunlaştırmaktadır. Karaciğer, kanda glikoz düzeyini glikojenoliz ve glikoneogenez yoluyla düzenlemeye yardımcı olmaktadır [58]. İnsülin karaciğer dokusunda protein, trigliserit ve glikojen sentezini uyardığı halde, ketogenez, glikoneogenez ve glikojenolizi engellemektedir. Glikojen sentezinin artmasını kas dokusunda da sağlayan insülin molekülü, kas dokusundaki glikoz 6 fosfat enzimin yoksunluğundan dolayı gliseminin bu yolla yükselmesini sağlayamamaktadır. Aynı zamanda kas dokusuna aa taşınmasında yardımcı rol oynayan insülin, protein sentezini arttırmaktadır. Diğer taraftan yağ dokusundaki glikoz taşınmasının artmasıyla, lipoprotein lipaz yapımının uyarılması ve böylece lipolizin engellenerek trigliserit depolanması sağlanmaktadır [54, 55].

2.3.2 İnsülin üretimi

Metabolizmadaki insülin salınımının günlük olarak 40-50 ünite ve açlık insülininin kanda $10 \mu\text{U/mL}$ olduğu bilinmektedir. Alınan besinlerden sonraki tokluk durumunda 8-10 dk'da dolaşımdaki insülin miktarı artar ve 30-45 dk sonra en yüksek seviyesine ulaşır. Plazma glikoz seviyesi ise, insülinin en yüksek noktasını takiben düşmeye başlar. 90-120. dakikada artık bazal seviyesine ulaşır. "Bazal insülin salınımı" olarak ifade edilen açlık insülin salgısı olup, bir uyarının takibinde uyarılan salgıya da "uyarılmış insülin" ifadesi kullanılmaktadır [55].

Glikoz, insülin salınımındaki en önemli uyarandır. Plazma açlık glikozunun $80-100 \text{ mg/dL}$ den düşük olduğu durumda insülin salınımında uyarı olmaz. Glikoz haricinde lösin, mannoz, vagus stimülasyonu ve sülfonilüreler gibi bazı etkenlerin de insülin salınımını uyardığı bilinmektedir. Glikoz insülini iki fazda salgılamaktadır. Şayet glikoz düzeyinde hızlı bir yükselme oluşursa, kısa zamanlı bir insülin salınımı meydana gelir ve "erken faz" olarak ifade edilir.

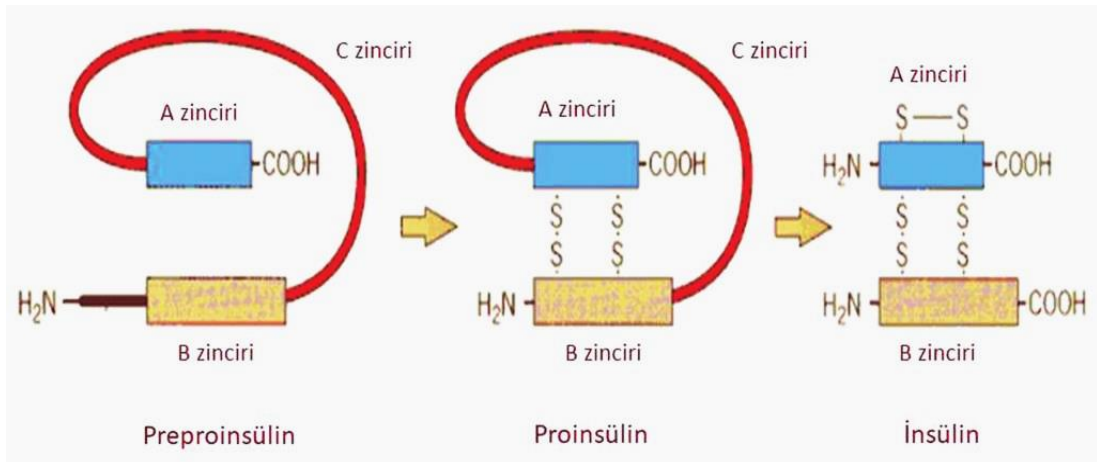
Diğer yandan glikoz oranı sabit düzeyde tutulursa, insülin salınımı önce düşer, sonra aynı seviyede devam eder ve buna “geç faz” denilmektedir. Glikoz, pankreasın β hücrelerinin içerisine glikoz taşıyıcı protein-2 (GLUT-2) tarafından pasif difüzyonla girmektedir. β hücresindeki glikozun yıkımı adenozin trifosfat (ATP) / adenozin difosfat (ADP) oranındaki artışa neden olur.

İnsülin, pankreastaki β hücrelerinin kümelenmesi haliyle bulunan, endokrinel olarak görev yapan ve pankreasın fonksiyon içerikli birimlerini meydana getiren Langerhans adacıkları ile üretilmektedir [59]. Birçok proteinde görüldüğü gibi, insülinin fonksiyon içeren formuna geçebilmesi için üretim süresi ve yolu boyunca proteolitik bölünmeyle sentez sonrası düzenlemelere tabi olması gerekmektedir [59, 60]. Hekzamerik yapı formasyonunda olan insülin, depolama granülleri içerisinde salgılanmayı beklemektedir. Üretim, inaktif bir protein olan ve endoplazmik retikulum tarafından sentezlenen preproinsülinin, mesajcı RNA transkripsiyonu ile başlamaktadır. Sürecin sentez sonrası işlemlerini ifade eden posttranslasyonel basamağı, N-terminaldeki sinyal dizilerinin oluşması ve disülfür köprülerinin meydana gelmesiyle devam etmektedir. Son işlemde ise; polipeptit zinciri, üzerinde bulunan C zincirini serbest hale getirmek için iki uç konumundan kırılmaktadır. Böylece aktif form haline geçen insülin, salgı hücrelerinde depo hali için paketlenmektedir [53, 59].

İnsülin salınımı ve üretimi birbirlerine bağımlı olmayan kapsamlı iki süreci içerir. Glikoz homeostazı, pankreastaki β hücrelerinden salgılanmakta olan insülin ve ayrıca kas ve diğer hücrelerde insülinin etkisi doğrultusunda gerçekleşmektedir. β hücreleri, kandaki glikoz seviyesini uygun fizyolojik değer aralığında tutmak için insülin salınımını kontrol edip düzenlemektedir. Diğer yandan bu pankreatik hücreler birer glikoz sensörü olarak görev yapmaktadırlar [61]. Glikozla uyarılmış insülin sekresyonu ile ilgili bulgular doğrultusunda, glikozun plazma membran boyunca dengelendiği bilinmektedir [61, 62]. Dengeye ulaşan glikoz, Hekzokinaz IV bir diğer ifadeyle glikokinaz aracılığıyla fosforilasyona uğrar ve glikoz-6-fosfat haline dönüşür. Böylece glikoliz başlayarak pirüvat üretimi meydana gelmektedir [62, 63]. Geçişli molekül olması nedeniyle pirüvat, hücrede birikmemektedir ve mitokondriye taşınıp trikarboksilik asit (TCA) siklüsüne katılmaktadır [61, 64]. TCA, sitozole ve mitokondriyal zarın dışına taşınan, ATP ünitelerinin oluşumunu sağlayan ve elektron taşıma zincirindeki indirgeyici özellikte ekivalanların üretilmesidir.

Bu akış mitokondri boyunca sitozole doğru gerçekleşmektedir. Bu mekanizma ATP duyarlı K^+ kanallarındaki kapanmaya sebep olan ADP oranının artışı anlamına gelmektedir [65]. Artış sonucunda, K^+ alınımı engellenir. İyon yetersizliğinin düzenlenmesinde, Ca^{+2} kanalları vasıtasıyla, bu iyonların akışını sağlayan plazma membran yapısında depolarizasyon oluşmaktadır. Dolayısıyla, sitozolik konsantrasyon dikkate alındığında Ca^{+2} oranında önemli bir ölçüm artışı olmaktadır [63-65].

Yapılan bazı in-vitro çalışmaların sonuçlarına göre, INS-1 β hücre modeliyle Ca^{+2} sinyallemesinin, yeterli oranda insülin ekzositoz sinyallemesi verebilmesi için, gerekli düzeyde olmadığı belirtilmiştir [63, 66]. İnsülinin ekzositozu için gerekli olan Ca^{+2} sinyallerine ilave olarak, diğer sinyalleme faktörlerinin de önem arz ettiği bildirilmiştir [63, 67, 68]. Bu çalışmalardaki bilgiler doğrultusunda, Ca^{+2} sinyallerinden bağımlı olmadan işlev yapan ATP duyarlı potasyum kanalı (KATP) yolağının, insülinin sekresyonu uyarılmasında aktif şekilde rol aldığı ifade edilmiştir [67, 68]. Amplifiye yol olarak adlandırılan bu yol, kanaldaki iki alt birimden birinin işlevini yeterince yapmadığı durumda ortaya çıkmaktadır [66, 69]. Bu yolun önemi üzerindeki araştırmalar, KATP yoksun nakavt (KO) fare modelleri üzerinde gösterilmiştir [70, 71]. Deneklerdeki β hücreleri Ca^{+2} seviyelerinde spontan olarak artışlar göstermekte dolayısıyla glikoz, insülinin sınırlı sekresyonuna tabi olmaktadır [70, 71]. Bu sebeple KATP bağımsız ve KATP bağımlı insülinin sekresyon yollarının mitokondriyal bir metabolizmaya ihtiyacı olduğu belirtilmiştir [72, 73].



Şekil 2.3 : İnsülinin üretim basamakları [54].

2.3.3 İnsülin salınımındaki bozukluklar

İnsülin salınımındaki bozukluklar genel olarak 3 başlık altında incelenmektedir.

I. İnsülin salınımındaki kantitatif bozukluklar:

Daha çok preklinik dönemde oluşan insülin direnci, normal düzeye göre daha fazla insülin salınımı yapılarak düzenlenmeye çalışılır ve böylece normal glikoz toleransı sağlanmış olur.

II. İnsülin salınımındaki kalitatif bozukluklar:

İnsülin salgının azalmasının dışında, hedef dokulardaki insülinin etki potansiyelinde de belirgin şekilde değişiklikler oluşmaktadır.

Kısaca:

a) Birinci faz insülin salınımındaki bozulmalar

İntravenöz insülin alınımıyla ilk 10 dk itibariyle, organizmada insülin salınımında hızlı bir artış olmaktadır ve bu artış 2-4. dk da pik yapar. İlk 10 dk'lık süreç birinci faz insülin salınımı olarak bilinirken, 6. dk dan sonra hızını kaybederek ikinci faz insülin salınımı sürecine geçilmektedir. Birinci faz, insülinin hedef doku ya da bölgelerdeki etkinliğini potansiyalize eder. İnsülin salgısının kaybıyla beraber glikagonun, hepatik glikoneogenezindeki arttırıcı etkisini belirgin hale getirir [74].

b) Pulsatil insülin salgısındaki bozulmalar

Periyodik şekilde her 5-15 dk' da bir olmak üzere salınan insülin, belirli hedef dokularda insüline ait reseptörlerin down regüle olmasını önleyerek, insülin duyarlılığını normal düzeyde kalmasını sağlamaktadır. Ters durumda, yani pulsatil olmayan devamlı insülin salınımındaysa reseptörlerdeki down regülasyon sonucunda insülin direnci oluşmaktadır. Tip2 DM ve metabolik sendromlu bireylerde, bu defektler dengeli beslenme, kilo verme ve egzersizle büyük bir oranla düzelmekte olup, tamamen normal düzeye dönmemektedir.

III. Proinsülin salınım kaynaklı bozulmalar

Proinsülin, insülinin %5'i kadarı itibariyle biyolojik aktiviteye sahiptir. Tip2 DM'li bireylerde %8-10 immünoreaktiviteye sahip olan insülin, sağlıklı kişilerde bu oran %2-4'tür.

Proinsülinin %70 kadarı 32-33 kırılmış (split) proinsülinde meydana gelmektedir. Kırılmış proinsülin ve sağlam proinsülinlerin plazmadaki klirensi oldukça yavaştır. Ölçüm tekniklerinden olan Radioimmün Assay (RIA) yöntemiyle yapılan ölçümde insülin, sağlam ve kırılmış proinsülin ile beraber ölçüldüğünden, insülin seviyesi normalden çok daha yüksek çıkmaktadır. İnsülin direnci, β hücrelerindeki devamlı uyarılma ve kronik hale gelen hiperglisemi, proinsülinin sentezini arttırmaktadır. Bu nedenler doğrultusunda proinsülin sentezinde artış olur ve bu da 32-33 kırılmış insülin/sağlam insülin oranındaki artışa neden olmaktadır.

Tip2 DM'de total immünoreaktif insülinde artış oluşur ve hiperinsülinemiye sebebiyet verir. Yapılan araştırmalarda, oluşan hiperinsülineminin gerçek olmadığı, artan proinsülin/insülin oranı dikkate alındığında, bu durumun insülojeni olduğu düşünülmektedir [75, 76]. Bir diğer çalışmada, açlık proinsülin seviyesinin, ileri β hücreleri disfonksiyonunda ve insülin direncinde oldukça belirgin spesifik bir belirteç olduğu ifade edilmiştir [77].

Tüm bu bilgiler ışığında, insülin sentezindeki aksaklıkların ve bozulmaların, proinsülin düzeyini, insülinin salınımını ve plazmadaki normal düzeyini etkileyeceği aşikardır. Klirensinde bozulmalar olan proinsülin ve/veya insülinin, insülin direncine ya da diyabet öncesine zemin hazırladığı düşünülürse, prediyabet döneminde insülin direncinin önemi kaçınılmazdır.

2.4 İnsülin direnci

İnsülin direnci ilk olarak 1936' da diyabetteki tıbbi çalışmaları ile bilinen İngiliz bilim insanı Harry Himsworth tarafından ortaya atılmıştır. Diyabetli kişilerdeki dokuların, insülinin etkilerine cevap ve duyarlılığını kaybettiğini belirtmiştir. 1988 yılında ise bilim insanı Gerald Reaven diyabet, hiperlipidemi, aterosklerotik kalp rahatsızlıkları ve hipertansiyon gibi bazı hastalıkların aynı hasta bireylerde görüldüğünü bildirmiştir. Bunun üzerine bu hastalıkların birer metabolik hastalık olduğunu ifade etmiştir.

İnsülin direnci, glikoz toleransı bozukluğu, hiperinsülinemi, obezite, azalan HDL kolesterol düzeyi, koroner arter kaynaklı hastalıklarla ilişkilidir.

Diğer taraftan hipertrigliseritemi gibi bileşenlerin oluşturduğu hastalığa insülin direnci sendromu ya da diğer ifadesiyle metabolik sendrom tanımlamasını kullanmıştır [78, 79].

Hiperglisemi insülin rezistansındaki ileri bir evredir. İnsülin direnci düzeyi yüksek olan birçok hastada aşikar diabetes mellitusun görülmediği fakat bu hastaların büyük çoğunluğunda hirsütizm, lipodistrofi, lipoatrofi, otoimmün hastalık bulgu/belirtileri, alopezi, obezite, büyüme-gelişme bozulukları, akantosis nigrikans, amenore, hipertrigliseritemi, psodoakromegali bulunmaktadır [80]. DeFronzo ve ark. 1991'de yapmış olduğu çalışmalarda, insülin direncinin obezite ve Tip2 DM gibi metabolik bozukluktaki temel bir patojenik faktör olduğunu düşünmüşlerdir. Ayrıca kardiyovasküler hastalıklarda ve erken ölüm nedenleri arasında olduğu da düşünülmüştür [81].

Hastalardaki insülin direnci sonuçlarının yorumlanması klinisyenler tarafından tanımlanıp, endokrinologlardan kardiyolog alanındaki uzmanlara kadar geniş bir zemine uzanmaktadır [82].

Son yıllarda insülin direnciyle ilgili benzer çalışmalar yapan Gerald Reaven, insülin direncinin Tip2 DM, hipertansiyon ve koroner kalp hastalıklarını önemli düzeyde ilgilendirdiğiyle ilgili varsayımlarda bulunmuştur. Bu hastalıkların dünya genelinde geniş bir mortalite ve önemli bir morbiditeye sahip olduğu düşünüldüğünde, insülin direncinin sorumlu bir parametre olduğunu ileri sürmüştür [83].

İnsüline bağlı olarak, glikozun hücreler tarafından depolanmasında, alınmasında, oksidasyonu sırasında ve glikozun salınımindaki inhibisyonu basamaklarında görülen rezistans insülin direnci olarak tanımlanmaktadır. Glikozun üretiminin temel organı karaciğer olup, oksidasyon, glikoz alımı ve depolanması işlevlerinin gerçekleştiği primer yer ise iskelet kasıdır. Temel olarak insülin direnci, β hücre harabiyeti ve hiperinsülinemiye sebep olmakla beraber Tip2 DM'ye zemin hazırlamaktadır.

Abdominal obezite kökenli subkutan yağ dokularından meydana gelen serbest yağ asitlerinde görülen artış sonucunda karaciğerde çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) sentez ve salınımı artmaktadır. Salınımı ve sentezi artan VLDL sonucunda, düşük yoğunluklu protein (LDL) ve trigliserit düzeyinde artış olurken, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyesinde azalmalar görülmektedir [84].

İnsülin direncinin Tip2 DM'nin patogenezinde önemli anahtar bir parametre olduğu bilinmektedir. İnsülin direnci, iskeleti oluşturan kaslarda ve yağ dokusunda insülin tarafından uyarılan glikoz transportundaki ve/veya metabolizmadaki bozukluklarda karaciğerdeki glikoz yapımındaki baskılanmada oluşan yetersizlikle sonuçlanmaktadır [85].

Tip2 DM'nin gelişim sürecindeki en erken dönemde saptanan metabolik bir bozukluk insülin direnci olarak bilinmektedir. β hücrelerinin insülin direncine yeterli gelemeyip, telafi edememesi durumunda, dekompanse hipergliseminin başlangıç evresi ve klinik yönden ise Tip2 DM oluşumu meydana gelmektedir. Tip2 DM'de insülin seviyesi, bel çevresine ya da obeziteye bağlı olmadan önem arz etmektedir [23, 86].

Endojen veya eksojen insüline karşı bozulan bir biyolojik cevap olarak tanımlanan insülin direnci, insülinin mitojenik ve metabolik etkilerini kapsayarak yanıt oluşturmaktadır. İnsülinin karbonhidrat, lipit ve protein metabolizması ile ilgili cevap oluşturması metabolik etkileri kapsarken; farklılaşma, DNA sentezi, büyüme ve gen transkripsiyonu düzenlemesi gibi olaylar ise mitojenik etkileri meydana getirmektedir.

İnsülinin etki mekanizması, plazma membran reseptörleri aracılığıyla, hücre içerisinde protein-protein etkileşmesine dayanmaktadır. Protein-protein etkileşiminin iki temel düzeneği bulunmaktadır. İlki; hücre içi insülin etkisini oluşturmak, ikincisi ise mitozların ve büyüme süreçlerin kontrolünde önemli rol oynamaktır. İnsülin direncindeki gelişmede farklı mekanizmaların etki ettiği bilinmektedir.

Bunlar fetal malnütrisyon, bir ya da daha çok proteinin genetik farklılıkları/anomalileri, visceral adipozit oluşumundaki artış insülin direncindeki oluşum sebepleri olarak kabul edilmiştir [87].

Metabolizmanın dolaşımında bulunan insüline normal olarak tepki vermediği durum olarak tanımlanan insülin direnci, patolojik bir durumun ifadesidir. Genel anlamda insülin direnci, kardiyovasküler hastalıklarda, hipertansiyonda, obezitede ve Tip2 DM öncesinde ya da başlangıcında kendisini göstermektedir.

2.4.1 İnsülin direnci tanı belirleme

Bilimsel araştırmalarda insülin direncinin belirlenmesinde kullanılan ölçüm yöntemleri şu şekildedir [54]:

1. Açlık insülin seviyesi
2. Açlık glisemi düzeyleri
3. Açlık glisemi/insülinemi oranı
4. Açlık insülin/C peptit düzeyi
5. Açlık insülin/glisemi seviyesi
6. İnsülin direnç testi: Homeostaz modeli insülin direnci değerlendirmesi (Homa-IR)
7. Oral glikoz testi
8. Sürekli glikoz infüzyon modeli: Model değerlendirmeli sürekli glikoz infüzyonu (*CIGMA*)
9. Hiperinsülinemik – Öglisemik klemp test : HECT
10. İnsülin tolerans test

Geniş hasta kitlesine hitap etmeden küçük boyuttaki bir çalışma için, insülin direnç ölçümünde tercih edilen altın standart metod HECT yöntemidir. Fakat popülasyon çalışmalarında ya da klinik pratikte HECT metodu, maliyetinin yüksekliği ve pratik olmamasından kaynaklı nedenlerden dolayı tercih edilmemektedir.

Açlık insülini: Yapılan bilimsel araştırmalara göre, açlık insülini etnik kökene göre farklılıklar göstermektedir. Buna göre açlık insülin düzeyi 24 μ U'nin üzerinde bulunan olgularda, insülin rezistansı görülmekte olduğu kabul edilmiştir. Diğer taraftan açlık insülin seviyesi 13 μ U'nin üzerinde olan olgular ise IR olarak uyarıcı bir sınır olarak belirlenmiştir [88].

Açlık kan plazma glikozu/ insülin oranı: İnsülin direnciyle ters orantıya sahip olan bu oran, değerin azalmasıyla insülinin direncinin artmasına sebebiyet vermektedir.

Homeostatik Model Değerlendirmesi (HOMA): Toplumların sağlıklı popülasyonu incelendiğinde, %25, bozulmuş açlık glikoz toleransına sahip bireylerde % 60 ve Tip2 DM'li hastalarda ise % 75'e ulaşan oranlarda insülin direnci görüldüğü ifade edilmektedir.

İlk kez Matthews ve çalışma arkadaşlarıyla tanımlanan bu yöntem, insülin rezistansındaki kantitatif ölçüme müsaade eden matematiksel bir veri yardımıyla yapılmaktadır. Diğer testlerden farklı olarak, bazal insülin direncini belirlemektedir. HOMA formülüyle, insülin direnci ve β hücre fonksiyon (HOMA- β) işleme alınıp hesaplanmaktadır [89]. HOMA indeksiyle insülin rezistan indeksi değeri doğru orantılı olup, HOMA düzeyinin yüksek olduğu şartlarda insülin direnci de artış göstermektedir. Türk toplumundaki prevalansa bakıldığında, HOMA değerinin 2.4-2.7 üzerinde olduğu seviyelerde insülin direnci olduğu bildirilmiştir [88]. Araştırmalar Homa-IR değerinin sağlıklı kişilerde 2.7' den düşük olduğu göstermiştir. ADA yapmış olduğu güncel çalışmalarda 2.7 üzerindeki değerlerse, farklı derecelerdeki insülin rezistansını yansıtmaktadır [90] [91]. Homa-IR indeksi ; açlık plazma glikoz değerinin insülin değeriyle çarpılması ve 405 rakamına bölünmesiyle mg/dL cinsinden hesaplanmaktadır. Açlık glikozunun insülin seviyesiyle çarpımının 22.5' e bölümüyle mmol/ L türünden de işleme alınmaktadır.

Homa-IR: İnsülin duyarlılığının ölçülmesi için oldukça pratik ve basit bir yöntemdir. Homa-IR, geniş kitlelerde epidemiyolojik araştırmalarda oldukça yaygın olarak kullanılır [89]. Bilim insanı Eriksson ve ark. insülin direnci ölçümünün, Tip2 DM sürecindeki “erken dönem tahminçisi” şeklinde tarif etmiştir [92].

2.4.2 İnsülin direnci sınıflandırması

İnsülin direncinin sınıflandırılması, direncin olduğu yere göre ise bunlar: postreseptör rezistans, reseptör rezistans ve prereseptör rezistans şeklindedir. Prereseptör sebepleri, β hücreleri tarafından defektif insülin salgılanması, insülinin ve glikozun hedefli organ ve/veya dokulardaki kan akımının uygun ya da yeterli olmaması, hedef dokuda bulunan endotelden taşınma bozukluklarının olmasıdır.

Reseptör seviyesinde, insülinin reseptör sayısındaki azalış, tirozin kinaz aktivitesinde ve otofosforilasyonda oluşan bozulmalar, 19. kromozomda lokalize olan insülin geninde oluşan farklı tiplerde mutasyonlar ve insülin reseptöründeki antikorların varlığı olarak bilinmektedir. Postreseptör rezistansı ise, glikozu hücre içerisine taşıyan Glikoz taşıyıcı protein-4 (GLUT-4)'ün, insülinle olan aktivasyonundaki bozukluktan meydana gelmektedir. Bu bozulma, glikozun hücre içerisinde oksidatif olan ve olmayan metabolizmaları için görevli enzim aktivasyonlarında oluşan bozulmalardan kaynaklanmaktadır.

Ayrıca katekolamin, glukagon, büyüme hormonunda oluşan fazlalık ve glikokortikoid gibi farklı sekonder nedenlerin de insülin duyarlılığında azalmalar oluşturduğu bildirilmiştir [23,54]. İnsülin duyarlılığının β hücre işleviyle yakından alakalı olmasından dolayı Tip2 DM'li bazı insan ve hayvan çalışmalarında araştırma konusu olmuştur. Çalışmalara göre β hücre disfonksiyonunun patofizyolojiye etki eden bir faktör olmadığını düşündüren sonuçlara rastlanmaktadır. Araştırma sonuçlarına göre β hücresindeki fonksiyonel bozulmalar için düşündüren sebepler şunlardır [93]:

1. Azalan β hücre kitlesi,
2. β hücrelerinde yenilenmenin azalması,
3. β hücrelerinin insülin rezistansına bağlı olarak, aşırı yorgunluğu olarak tanımlanan β hücresi dekompanzasyonu, BAG'nin diyabete dönüşümünde karakterizasyonu [94],
4. Glikoz ve lipitlerin toksisitesiyle oluşan β hücrelerindeki desensitizasyon,
5. Amiloid birikmesinin β hücrelerinde nadiren birikmesi.

İngiltere prospektif diyabet çalışması (UKPDS)'e göre Tip2 DM tanısı almış olan hastalarda, β hücre fonksiyon mekanizmalarının %50 dolaylarında azaldığı bildirilmektedir [95]. β hücrelerinin, yükselmiş olan kan glikozunu kontrol edebilmesi için, normalden çok daha fazla miktarda insülin salınımı yapması gerekmektedir. Normogliseminin oluşturulmaya çalışıldığı bu durum ile günlük metabolik işlevlerin optimal oranda devamı amaçlanmaktadır.

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki bu dönemlerde insülin miktarında, genellikle 1,5-2 kat artış olmaktadır [54]. Pankreas, insülin direnci ile hiperinsülinemiden bir ileri seviyede olduğunda, periferde mevcut bulunan insülin rezistansını yenemez durumda olur. Fonksiyonel kayıp yaşayan β hücrelerinde insülin salınımı da giderek azalmaktadır. Azalmış insülin salgısından sonra, bozulmuş açlık toleransı oluşur ve postprandiyal hiperglisemi olarak en belirgin özellik halini almaktadır. İnsülinin sekresyonundaki hızlı azalış ve hepatik glikoz üretimindeki artış, açlık hiperglisemiyle beraber aşikar diyabetes mellitusa sebep olur. Diyabetli kişilerde, fonksiyonel β hücre yetersizliği vuku bulmaktadır. Bazı prospektif araştırmalar sonucunda, insülin direnci bulunan hastaların, ileri aşamalarda glikoz intoleransına ya da Tip2 DM gelişimine sahip oldukları tespit edilmiştir [54].

İnsülin kendisine ait reseptörlere bağlanarak metabolizmada birçok biyolojik etki meydana getirmektedir. İnsülin hormonuna hücrenel bir yanıt oluşmadığında veya sinyal yollarındaki oluşan bozukluklarda organizmada patolojik sorunlar vuku bulmaktadır. İnsülinin kendi reseptör genindeki mutasyonlar sonucu bir takım sendromlar meydana gelir. Reseptörün sentezinde, degradasyonunda ve fonksiyonel çalışmasındaki bozulmalarla, insüline karşı direnç oluşumu ileri boyutta olmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda, Tip2 DM’li bireylerde hiperinsülinemiye yanıt olarak, insülinin kendi reseptör seviyesi/sayısında azalışlar olduğunu göstermiştir [55].

Diğer taraftan, karaciğerin insüline dirençli olduğu koşullarda, hepatik glikoz üretimindeki baskılanmada bozulmalar oluşur. Bundan dolayı dolaşımdaki normal ya da yüksek düzeydeki glikoz seviyesine karşın, glikojenoliz ve glikoneogenez, uygun olmayan yükseklikte devam etmektedir. İnsülin direnci tarafından benzer şekilde etkilenen adipoz ve kas dokularının asıl sorunu, insülinin glikoz kullanımındaki yetersizliği olarak bilinmektedir. Adipoz ve kas dokusunda insülin direncinin telafisi için, pankreas tarafından β hücreleri çok daha fazla insülin üretmektedir.

İnsülin üretiminde belirli bir sınır vardır ki; bu sınıra gelindiğinde β hücreleri daha fazla üretim yapmamaktadır. Bu anlamda, Tip2 DM’li bireylerin metabolizmasında, belirli glikoz seviyesine karşı yanıt olarak üretilen insülin yetersiz olmaktadır [96]. Adipositler, hepatositler, miyositler gibi bazı hücreler insüline yanıt vermektedir.

Bu hücrelerde insülinin sinyal yolağında oluşan bozulmalar, hücrenel seviyede insülin direncinin gelişimindeki anomalilerdir. Bozulan insülin sinyallemedeki bilinen hastalık, obezitedir [97].

İnsülin direncinin etkilediği metabolik durumlar ile obezite, Tip2 DM, metabolik sendrom, hiperlipidemi (HDL kolestrol seviyesi ≤ 35 mg/dL ve/veya trigliserit ≥ 250 mg/dL), hipertansiyon, bazı ilaçlar, immun sistem sendromu, gestasyonel diyabet ya da makrozomik bebek doğum öyküleri, akantosis nigrikans, polikistik over sendromu, gebelik, üremi, enfeksiyonlar, puberte, stres (iş ve yaşam), psödoakromegali, sigara ve alkol kullanımı, vasküler hastalıklar meydana gelebilmektedir [98].

2.4.3 İnsülin direncine etki eden faktörler

İnsülin direncine sebep olan birçok faktör bulunmaktadır. Fakat bu sebepler iki ana başlık altında toplanmaktadır. Bunlar kalıtsal etkenler ve diğeri sonradan oluşan edinsel etkenler olarak gruplandırılmıştır.

1) Kalıtsal etkenler: İnsülin direnci nedenlerinden biri olarak bilinen obezite, önemli bir sağlık problemi olmakla beraber genetikten köken aldığı da düşünülmektedir. Genetik sebebi net olarak bilinmemekle beraber, insan genomundaki ob geni ve leptinde oluşan mutasyonlar olarak dikkat çekmektedir. Bir diğer mutasyon, Tip2 DM'ye ve obeziteye etki eden β -3 adrenerejik reseptörünü oluşturan gende meydana gelmektedir. Bu sonuçları destekleyen bilimsel araştırmalar, ailesel geçiş özelliği olan Meksika kökenli olan Amerikalı bireyler, yerli Pima halkı ve Kafkas ırklarına sahip olan kişilerin birinci derece yakınları üzerinde yapılmıştır [99].

2) Edinsel etkenler: İnsanların son yıllardaki yaşam şartlarıyla değişen beslenme ve diyet alışkanlıkları, devam ettirdikleri hareketsiz sedanter yaşam biçimi, obezite en önemlisi olmak üzere vücuttaki birçok mekanizmayı olumsuz etkilemektedir. Bu yaşam şekline sahip olan bireylerde insülin rezistansı oluşması ve ona bağlı olan klinik problemlere de zemin hazırlandığı kabul edilmiş bir görüştür [100]. İnsülin direncinin başlıca edinsel faktörleri aşağıdaki gibidir.

- Fizyolojik etkenler: Gebelik, yaşlılık, steroid, puberte, doğum kontrol ilaç kullanımı,
- Metabolik etkenler: Kontrolü olmayan Tip1 DM, ilerlemiş Tip2 DM, obezite, diyabete bağlı ketoasidoz, dislipidemi, hiperinsülinemi, fazla alkol kullanımı,
- Endokrin etkenler: Akromegali, tritoksidoz, polikistik over sendromu, hipotiroid,
- Endokrin bağımsız etkenler: Enfeksiyonlar, hipertansiyon, kalp yetmezliği, sedanter yaşam, sigara kullanımı,
- Eksperimental etkenler: Aşırı miktarda aa ve parenteral yağ infüzyonu, kısa zamanlı hiperglisemi, hiperinsülinemi ve hipoglisemi, hormon infüzyonu, asidoz [101].

İnsülin direncinin eşlik ettiği kardiyovasküler ve metabolik risk etkenleri:

- Kolesterol ve HDL düzeylerinde görülen azalma,
- Apolipoprotein B düzeyinde azalma,
- Trigliserit seviyesinde azalma,
- Hipertansiyon,
- Küçük LDL-K partiküllerinde oluşan azalma,
- Mikroalbuminüri,

- Trombositlerde agregasyonda ve PAI-1 seviyesinde artış,
- Fibrinojenlerde görülen artış,
- C reaktif protein (CRP)'de ve diğer enflamatuvar sitokinlerdeki oluşan artma,
- Ürik asit artışı,
- Prematur ateroskleroz- Koroner Arter Hastalığı (KAH)- inme [102].

2.4.4 İnsülin direnci, lipit metabolizması ve obezite ilişkisi

Zhang ve arkadaşlarının yapmış olduğu hayvan çalışmalarında mutant obez ob/ob farelerinde, obeziteden sorumlu olan genin ob olduğunu tanımlamışlardır [103].

İnsülin direnci, obeziteyle Tip2 DM arasında bağlantılı olan önemli bir faktördür. Diğer taraftan insülin direnci sebeplerine çeşitli hücrel ve moleküler boyutta kusurlar dahil olmaktadır.

Tip2 DM'deki en yaygın çevresel risk faktörleri arasında en çok öne çıkan obezitedir [104]. Yapılan bir araştırmada insülin direncinin, diyabet hastalarında olduğu kadar, giderek artan kilo artışı ve şişmanlamayla -diyabet olmayan hastalar- arasında da çok yakın ilişkisi olduğu kanıtlanmıştır [105, 106].

Bazı çalışmalarda abdominal bölgedeki yağ dokusunun fazlalığının, insülin hassasiyetini etkileyerek direncin artışına sebebiyet verdiği gösterilmiştir. Adipositlerde glikozun iletimini sağlayan insülin, aynı zamanda yağ asitlerinden trigliserit dönüşümünde de etkili bir moleküldür. Obez bireylerin metabolizmasına bakıldığında adipoz dokulardan fazla miktarda Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) salgılanması durumu söz konusudur. TNF- α 'lar adiposit kökenli olup, aşırı üretiminde, insülin reseptörlerinde otofosforilasyonu azaltır ve tirozin kinaz enzim aktivitesindeki bozulmalara sebebiyet verir. İnsülinin postreseptör seviyesindeki bozuklukları periferik düzeyde glikoz transferini azaltır ve insülin direncine sebep olur [54, 107].

İnsülin düzeyi ile obezite hormonu olarak bilinen leptin (ob protein) arasında bir korelasyon olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Leptin direnci sebebiyle obez bireylerde insülin salgılanma mekanizmasında bozulmalar olduğu ve Tip2 DM gelişiminde etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca leptin rezistansının oksidatif stres durumuyla da ilişkili olacağı tahmin edilmektedir [105].

Fiziksel aktivitenin insülindeki duyarlılığa pozitif artan bir etkisi varken; sedanter yaşam biçiminin insülindeki duyarlılığı azaltan bir mekanizması mevcuttur. Yaşam döngüsünde daha çok yaşlılık ve adolesan yıllarında insülin artışı görülmektedir. Yaşlılıktaki artan insülin rezistans nedeni obezite, inaktif yaşam ve diğer yaşlanma faktörlerine bağlanırken; adolesan yıllarındaki insülin artışı ise sağlıklı ve çok miktarda gıda alımıyla ilişkilendirilmektedir [23].

Lipit metabolizmasındaki yan ürünler olarak bilinen ketonların, insülin eksikliğinin olduğu durumlarda besinlerin metabolizasyonundaki aksamalardan dolayı miktarında artışlar olmaktadır [108]. Diğer taraftan, yağ asitlerinin artışında, lipaz aktivasyonu ve insülin sinyallerinin iletimindeki aksaklıklar ön plana çıkmaktadır. Yağ asitindeki artışlar, hiperglisemi ve hipertrigliseritemiye sebebiyet vermektedir. Bu kavramların diyabet komplikasyonları perspektifinde önemli birer risk faktörü olduğu ifade edilmiştir [109-111].

Karaciğer ve iskelet kasından salgılanan interlökin-6 adipoz dokusu bir proinflamatuvar sitokin olarak bilinmektedir. Kilo kaybı ile miktarında azalma olan bu adipoz dokunun, insülin direnci artışıyla olan doğru orantısında da diyabetin gelişmesine sebebiyet verdiği düşünülmektedir [112].

Karaciğer, yağ ve kas dokusunda oluşan insülin sinyallemedeki bozulmalar; diacilgliserol (DAG) birikmesi ve intraselüler lipit artışıyla meydana gelmektedir. Bu bozulmalar uyarılmış olan glikozun transportunda aksamalar oluşturmaktadır. GLUT-4, kas dokusu glikoz taşıyıcısı olarak hücre içine girişi yeterli olmadığı takdirde, glikoz üretiminde ve alımında yetersizlikler meydana gelmektedir. Ayrıca insüline bağlı supresyonda azalma ve hepatik glikoz atılımında artış oluşmaktadır. Türkiye Diyabet Vakfı İnsülin Direnci 2017 çalışmasına göre tüm bu etkenlerin organizmadaki Tip2 DM gelişimini hızlandırdığı aktarılmaktadır.

2.5 Diyabetes Mellitus

2.5.1 DM tanımı

DM pankreas salgı bezinin genetiksel ve/veya çevresel etkenlerle oluşan, yeterince insülin hormonu üretmemesi ya da insülinin kullanılamamasıyla karakterize olan endokrin bir bozukluktur. İnsülin, midenin arka kısmında lokalize olan pankreas salgı bezinin β hücreleri tarafından salgılanan bir hormondur.

Sürekli tedavi gereksinimi ve ciddi komplikasyonları olan DM, kronik bir metabolizma hastalığı olup hiperglisemi, glikozüri, dislipidemi ve bunlara bağlı olan klinik ve biyokimyasal bulgular tablosunu oluşturmaktadır.

2.5.2 DM tarihçesi

DM hakkında ulaşılan ilk bilgiye Mısır Ebres papirusunda MÖ 1500'lü yıllarda rastlanmaktadır. "Diyabetes" çok fazla idrar çıkışını sembolize eden "sifon" manasında Yunanca bir kelimedir. "Mellitus" ise aynı dilde bal anlamı olan "mel" kelimesinden köken almış olup şekerli manasına gelmektedir. Diyabetin, çok su içiren ve çok idrara çıkaran bir hastalık olduğunun üzerinde duran ve MS 150'li yıllarda "erime hastalığı" olarak ifade eden Kapadokyalı Arataeus olmuştur [113]. Diyabetin bugünkü tanımlanmasına en yakın şekilde tarifte bulunan ise Türk İslam alimlerinden İbn-i Sina'dır. İbn el-ise hezzar isimli kitabı, diyabetin tedavi ve tanı şekli hakkında bilgiler verip, 900 -1500 yılları arasında tıbbi ders kitabı olarak bilim dünyasına hizmet vermiştir.

1674'te diyabet hastalarının idrarları üzerinde yaptığı çalışmada, idrarların tatlı olduğunu öne süren anatomist Thomas Willis'tir. Sonraki yıllarda (1776) İngiliz bilim insanı Matthew Dobsoy, idrarı kaynatmış, buharlaştırmış ve kurutmuştur. Bu işlemle kuruyan idrarın kristalleşmeye başladığını ve dolayısıyla içerisinde şeker ihtiva ettiğini ilk kez kanıtlayan olmuştur. Diyabet hastalarının idrarındaki şekerin glikoz olduğunu 1777 yılında Pool ve 1778'te de Cawley kimyasal olarak kanıtlamışlardır. Ünlü Alman kimyacı Fehling 1850'li yıllarda bulduğu kantitatif yöntem ve metoduyla idrarda glikoz arama işlemi uygulamıştır. Diyabetik koma durumunda idrarda asetonun varlığını keşfeden Prague'den Lerch olmuştur.

1849-1855 arasında glikozun karaciğer tarafından glikojen olarak depolandığını gösteren Claude Bernard'tır. Bu keşiften hemen sonra, 1869'da pankreastaki hücre türlerini belirleyip Langerhans adacıklarını tarifleyen Alman biyolog, patalog ve fizyolog Paul Langerhans olmuştur. 1889'da hayvan modelleri üzerinde pankreatektomi çalışması yapan Minkowski bu deneklerde diyabet gelişimini gözlemlemiştir. Hastalık tedavisinde büyük ve önemli bir adım olan insülinin izole yöntemi, pankreasın ekstresinden yapılmış olup 1922 yılında Banting ve Best tarafından çağa imza atılmıştır.

Kanada kökenli diyabet hastası bir çocuğa pankreas ekstrelerinden elde edilen saf insülin enjekte edilip, glikozüri oluşumu, yüksek kan glikoz seviyesindeki düşüklük ve ketonürinin kontrollü hale geldiğini göstermiştir. Sanger 1955 yılında insülin molekülünün yapısını açıklarak, Nobel ödülü sahibi olmuştur [114].

Günümüzdeki oral antidiyabetiklerdeki majör olarak bilinen sintalin, 1926'da Frank tarafından keşfedilmiştir. Diyabet hastaları ve tıp dünyası, ticari firmaların 1973 yılında, ileri seviye katıksız insülin geliştirdiğine şahit olmuştur. 1978'de insülinin 3 boyutlu yapısının netleştirilmesiyle, 1980 yılında günümüzde kullanılan endüstriyel insülin, rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmeye başlanmıştır[115]. Ticari geliştirilen insülinin antikor oluşturma yetisi olmayıp, oldukça saf olduğu ve bilim dünyasının şuan güncel olarak kullandığı DNA teknolojisi yöntemiyle yapılan insülin üretiminde öncü olduğu bildirilmiştir [23]. Yaklaşık 2000 yıl önceye kadar Areeus tarafından ifade edilen diyabet; etyolojisiyle, tanısıyla, tarifıyla, tedavideki devamlı değişimiyle ve prevalansındaki artışıyla bilinen bir hastalıktır [116].

Tablo 2.2 : DM tarihi [114].

MÖ 1500	Diyabetle ilgili ilk bulguya Mısır papirüslerinde rastlandı
5. yy	Diyabetler arasındaki farklılıklar keşfedildi.
1788	Pankreas ve diyabet arasındaki ilişki bulundu.
1889	Pankreasın Diyabetten sorumlu organ olduğu tanımlandı.
1942	Oral antidiyabetik sülfonilüreler keşfedildi.
1950	Biguanid sınıfı fenformin diyabet tedavisinde kullanılmaya başladı.
1955	İnsülinin amino asit dizilimi belirlendi.
1966	İlk kez pankreas transplantasyon işlemi gerçekleştirildi.
1978	İnsülinin 3 boyutlu yapısı hakkında bilgilendirme yapıldı.
1979	Diyabetin tedavi sürecinde Biguanid sınıfı metformin kullanımı başladı.
1980	İnsan insülini üretilmesi başladı.
1990	İnsülin duyarlılığını arttıran Tiyazolidindion sınıfı medikal ilaç üretimi başladı.
2007	Tip 2 diyabetten sorumlu olan yeni bir gen bölgesi keşfedildi.

2.5.3 DM prevalansı

DM toplumlardaki görülme sıklığı farklı coğrafi konumlara göre farklılık göstermektedir. Ayrıca diyabetin seyri sinsi olduğu için, prevalansının saptanması konusunda zorluk yaşanmaktadır. Neredeyse tüm toplumlarda rastlanılmasına rağmen diyabet yaygınlığında ırklara bağımlı olarak dikkat çeken anlamlı bir farklılık gözle çarpmaktadır. Hastalığın ilk yıllarda çoğu zaman asemptomatik seyretmesi, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde dahi tanısı olan diyabetlilerin tanısı olmayanlara oranı 2/1 dir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün yaptığı çalışmalara göre 100 milyon civarındaki diyabetlinin 21. yüzyıl başlarında 300 milyona kadar ulaşacağı düşünülmektedir.

Dünya genelindeki ortalama değerler %8.8 olup, Afrika %3.2 bu hastalıktaki en düşük ortalamaya sahip kıtadır. Güney Amerika ise %12.9 ile en yüksek ortalama değere sahiptir [117]. 1995 yılında yapılmış olan bir araştırma ile 2025 yılı itibariyle 300 milyon DM hastası olacağı tahmin edilmiştir [118]. 2017 yılındaki DM tanılı hasta sayısının 400 milyondan fazla olması ile bu öngörü malesef aşılmış bulunmaktadır. Yapılan güncel çalışmalarda ise 2045 yılı itibariyle bu rakamın 809 milyon olacağı tahmin edilmektedir [119].

Diyabetle yaşayanların morbidite ve morbilite riski toplumun genel popülasyona oranla çok daha yüksektir. Küresel prevalansta diyabetli erişkin birey sayısı son yıllarda artış göstermektedir. 1946 yılında 30 milyon kadar kişinin diayebetli olduğu tahmin edilmiştir [117]. 40 yıla yakın bir zaman diliminde, WHO'ya göre diyabetli kişi sayısının 171 milyon insan olacağı tahmin edilmektedir [120]. Evrensel sağlık tüketimlerinin %12' sinin diyabete harcandığı ve her yıl 5 milyona yakın insanın diyabetle ve diyabet neticesindeki komplikasyonlarla yaşamını kaybettiği acı bir gerçektir [117]. Ülkemizde yapılmış olan "Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması" başlıklı çalışmada, yaş grubunun 20 yaş üzerinde alındığı zaman diyabet tanısı alma ve diyabet sıklığı oranı %12 olarak belirlenmiştir [121]. WHO' ya göre 2000-2030 yıllarındaki ülkeler arasında yapılan diyabet artış oranı projesine göre; Avrupa ülkeleri %144 artışa sahipken, bu rakam Türkiye için %220 oranında olacağı tahmin edilen acı bir gerçektir.

2.5.4 DM sınıflandırılması ve patogenezi

Diyabet 1979 yılında Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) ve sonra 1985'te WHO tarafından kapsamlı bir sınıflamaya tabi olmuştur. Kliniksel bir kategori içeriğine sahip olan WHO' nun tanımlamasında diyabet, terminolojik anlamda insülin bağımlı diyabetes mellitus (IDDM) ve insülin bağımlı olmayan diyabetes mellitus (NIDDM) olarak da isimlendirilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda bu iki grup diyabet homojen olmadığından WHO sınıflamasındaki genel uygulanabilirlik kısıtlı olmuştur. Daha sonraki zamanlarda ADA tarafından 1998 yılı itibariyle tavsiye edilen yeni bir sınıflama etiyolojik olmakla beraber, insülin bağımlı olan ve insülin bağımlı olmayan diyabet tabiri yerine Tip 1 ve Tip 2 diyabet terminolojisi önerilmiştir [122]. DM akut metabolik komplikasyonlarla seyreden, ileri dönemlerde renal, retinal, vasküler veya nöropatik bozukluklara sebep olmaktadır. Sürekli bakım ve tedavi gerektiren DM, günümüzün morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. DM klinik sınıflandırılmasında başlıca Tip 1, Tip 2, gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ve diğer spesifik/özel tipler olarak 4 kategori bulunmaktadır. Tip1,Tip2 ve GDM primer olarak, spesifik diyabetler ise sekonder diyabet çeşitleri olarak tanımlanmaktadır. ADA 2013 klavuzundaki etyolojik sınıflandırmada, β hücre yıkımı ve çoğu zaman da insülin eksikliğiyle immünolojik ya da idiyopatik olan Tip1 DM, kısmen insülin eksikliğiyle insülin direnci ve sekresyonu sonucu oluşan Tip2 DM, GDM ve bazı özel tiplerden meydana gelmektedir [123].

Toplum genelinde % 80-90 itibariyle en sık rastlanan diyabet çeşidi Tip2 DM'dir. Tip2 DM patogeneziyle ilgili yapılan çalışmalarda, insülin direnci gelişimi ve buna sebep olan dokuların görevleri, genetik etkenler ve insülin salınımındaki bozukluklar dikkati çekmektedir. İnsülin direnci, hepatik glikoz üretimindeki artış ve β hücrelerindeki fonksiyonel bozukluklar Tip2 DM'nin heterojen bir hastalık olmasına sebep olmakla beraber üç temel metabolik bozukluktan kaynaklı olduğu ifade edilmektedir.

Birincil defekt olarak hepatik glikoz üretimindeki artış olduğunu düşündüren bulgular nadirdir. Öte yandan insülin direncinden ve/veya insülin eksikliğinden kaynaklı olması asıl sebebi oluşturmaktadır. Tip2 DM'nin oluşumunda primer sorumlunun, insülin eksikliğiyle devam eden β hücre fonksiyonundaki bozukluk veya insülin direncinden kaynaklı bir neden olup olmadığı henüz tartışma konusudur [124].

Yapılan bilimsel çalışmalarda, insülin direnciyle β hücre fonksiyon bozuklukları arasındaki karşılıklı etkileşimden kaynaklı olarak, her iki sebebin DM patogenezinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir [125]. Bunun yanında primer patogenezin oluşumunda etnik köken farklılıklarının, yaşın, obezitenin ve sedanter yaşamın diyabetteki heterojeniteye kısmi de olsa belirleyici olduğu düşünülmektedir.

Tablo 2.3 : DM sınıflandırması [126].

ADA sınıflandırması	WHO sınıflandırması
1. Tip1 DM (Genellikle insülin eksikliğine sebep olan β hücre hasarı)	1. İnsülin Bağımlı DM: IDDM (Tip1 DM)
2. Tip2 DM (İnsülin yetersizliğiyle görülen insülin rezistansı)	2. İnsülin Bağımlı Olmayan DM: NIDDM (Tip2 DM)
3. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)	a) Obez Tip NIDDM
4. Diğer Özel/Spesifik DM Tipleri	b) Zayıf Tip NIDDM
a. β hücre fonksiyonuna bağlı genetik defektler	3.Beslenme ile İlişkili DM
b.İnsülinin etkisine bağlı genetik defektler	4.Bazı farklı sendrom ve olaylarla ilişkili olan diğer diyabet çeşitleri
c.Egzokrin pankreasın hastalıklarıyla oluşanlar	a) Pankreas kaynaklı hastalıklar
d.Endokrinopatiler sebebiyle oluşanlar	b) Hormon bozukluklarıyla oluşan hastalıklar
e.İlaç ve kimyasal maddelere bağlı olanlar	c) İlaç ve kimyasal maddelerle meydana gelen durumlar
f.Enfeksiyon kaynaklı olanlar	d)İnsülinin yapısındaki ya da reseptöründeki bozukluklar
g.İmmun sebeplere bağlı diyabetin nadir görülen şekilleri	e) Bazı genetik bozukluklar
h.Nadiren diyabetle birlikte görülen diğer genetik sendromlar	f)Sebebi bulunamayan diğer farklı nedenler
	5.Gestasyonel Diyabet Glikoz toleransı bozukluğu
	a) Obez olan Tip
	b) Zayıf olan Tip

Tip 2 DM olan hastaların birinci derece yakınlarındaki risk, risk faktörü taşımayan kişilere göre 5-10 kat arasında daha yüksek olduğu çalışmalarda bildirilmiştir. Fakat net bir mekanizma henüz belirlenip, aydınlatılamamıştır. Tip1 DM'li hastalarda β hücrelerindeki immünolojik durumlar sebebiyle insülinin üretimi ve yıkımı işlemleri oluşmakta ve dolayısıyla insülin yokluğu meydana gelmektedir [127].

1997 yılında ADA, DM için yeni bir tanımlama ve sınıflama kriterlerini getirdikten sonra 1999'da WHO bazı revizeler yapmıştır. ADA tarafından 2010 yılında tekrar gözden geçirilmiş olan DM kriterleri yenilenmiş ve ilk kez HbA1c bu kriterler arasına eklenmiştir. Fakat HbA1c' nin Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı sertifikasına sahip bir laboratuarda çalışılmış olma şartı da eklenmiştir. Kısaca kriterler;

1. Açlık plazma glikozu ≥ 126 mg/dL
(En az 8 saat hiçbir kalori alınmamış olan açlık seviyesidir.)
2. DM semptomları ve rastgele plazma glikozu ≥ 200 mg/dL
(Polidipsi, açıklanamayan kilo artışı ve poliüri olan DM'ye spesifik semptomların görülmesiyle oluşur. Günün herhangi bir saatinde yapılan glikoz ölçümünü ifade eder.)
3. OGTT 2.saat değeri ≥ 200 mg/dL (75 gr glikoz ile yapılmış olan OGTT'nin 2.saat glikoz değerinin ≥ 200 mg/dL olmasını ifade eder.)
4. HbA1c değerinin $\geq \%6.5$ olmasıdır [128].

2.5.5 Tip1 DM

Daha çok çocuklarda seyreden kronik bir hastalık olup, kronik olduğu bilinen diğer hastalıklara göre daha fazla riski bulunmaktadır. Tip 1 DM etyopatogenezine bakıldığında temelinde insülin eksikliği mutlakdır. Pankreastaki β hücrelerinin hasarlanması veya bu hücrelerin kaybı neticesiyle işlev yapamaması sonucu mutlak insülinin eksikliği ya da hiç olmaması söz konusudur. Böylece yaşam boyunca insüline bağlı olan bir diyabet gerçekleşmektedir. Diyabet görülen tüm vakalarda % 5-10 arasındaki Tip1 DM çeşitidir.

Yapılan bir çalışmada Tip1 DM'nin β hücre fonksiyonlarının T hücrelerince işlevsiz hale getirilmesiyle oluşan otoimmün bir hastalık olduğu ifade edilmiştir [129].

Genetik olarak alt yapısı olan bireylerin çevresel etkiler sonucunda β hücrelerinin otoimmün bir mekanizma ile etki altında olması ve neticesinde klinik semptomlarla seyrederek ortaya çıkmasıyla oluşur. Preklinik dönem olarak bilinen bu süreçte bireylerde yakınma olmamaktadır. Çocukluk döneminde çok kısa olarak geçen bu dönem, erişkin yaşlarda yıllarca sürebilmektedir [126]. Görmedeki bulanıklık, halsizlik durumları, poliüri, kilo kaybında artış, polidipsi gibi diyabete ait olan belirteçler daha sık olmaktadır. Ayrıca ketoasidoz kaynaklı koma, hipoglisemi gibi komplikasyonlar akut olarak sıkça yaşanmaktadır [130].

Erişkinlerin bazılarında β hücresindeki harabiyet yavaşça ilerler ve bu ilerleme hızı uzun süreli olabilir. Böylece hastada ağır hiperglisemi ve/veya ketoasidoz tablosunun görülme süresi yıllar sürebilmektedir. Bu hastalara başlangıç süresinde insüline gereksinim olmasa da ilerleyen süreçlerde insülin tedavisine mutlak ihtiyaç vardır. Tip2 DM tanısı ile takip edilen bu hastalar aslında Tip1 DM tanısına sahip olabilmektedirler. Yetişkinlerde gizli otoimmün diyabet (LADA) olarak isimlendirilirler ve 40 yaş altı erişkinlerde, obez olmayan, ayrıca yakın çevresinde veya ailesinde diyabet öyküsü bulunmayan hastalar için düşünülmesi ve dikkate alınması gerekmektedir [131].

2.5.6 Tip2 DM

Toplumda en yaygın olarak görülen metabolik hastalıkların başında Tip2 DM gelmektedir ve tüm diyabetli bireylerin yaklaşık % 90'ını oluşturmaktadırlar. Kan plazmasındaki glikoz düzeyindeki artış ile görülen ve genellikle insülin ihtiyacı olmadan kontrol altına alınabilen bir hastalıktır. İnsülin yetersizliği veya insülin bağımlı defektler sebebiyle metabolizmanın yağ, karbonhidrat ve proteinden yeterli miktarda yararlanılamadığı, akut ve kronik olan komplikasyonlara sahip, uzun sürede organ yetmezliğine giden, sürekli sağlık bakımına sahip bir endokrinolojik hastalıktır [132]. Tip2 DM'li hastalarda genel olarak insülin yetmezliği bulgularından çok, insülin rezistansı ve insülin fazlalığı bulunmaktadır. Diyabetin çoğunlukla orta ve ileri yaşlar hastalığı olduğu kabul edilmiş olsa da, son zamanlarda genç nüfusta Tip2 DM'ye rastlanma yüzdeliği oldukça artmıştır.

Diyabetli hasta sayısının 1980li yıllardan günümüze dek yaklaşık olarak dört kat artış görülmektedir. WHO 2017'deki araştırmaları sonucunda; 2012 yılında, ölüm sebeplerinin diyabetle doğru bir ilişkisi bulunmuştur.

Hastaların büyük çoğunluğunun obez olduğu bu diyabet türünde, etkili birçok neden vardır. Obezitenin insülin direncini arttırdığı göz önüne alınırsa Tip2 DM için ciddi bir sorun olduğu açık gerçektir [128, 130]. Tip2 DM, son yıllarda obezite artışına paralel olarak prevalansında da endişe verici artış gösteren bir hastalık olmaya başlamıştır. Amerika'da yapılan bir araştırmada bu artışın obezite ve sedanter yaşam stiline doğru eğilim ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [133].

Tip2 DM tanısı konulan hasta kişilerin büyük bir bölümünün tanı anında asemptomatik olduğu gözlenmektedir. Hiperglisemi durumu rutin laboratuvar tetkik ve incelemeleri sırasında tespit edilebilmektedir. Tip2 DM'nin en belirgin semptomları polifaji veya iştahsızlık, polidipsi, ağız kuruluğu, halsizlik, ani ve çabuk yorulma, poliüri ve noktüri olarak bilinmektedir.

2.5.6.1 Tip2 DM tanı kriterleri

ADA 1997'de diyabet için yeni tanı belirleme ve sınıflama kriterleri raporlamıştır. WHO yenilenen bu kriterler içinde ufak revizyonlar yaparak 1999 yılında yenilemeye gitmiştir. 2010'da ADA bu kriterler için tekrar gözden geçirilme ve yenileme kararı almıştır ve HbA1c ilk defa bu yıl diyabet kriterleri arasında maddelenmiştir. ADA'ya göre Tip2 DM tanısını belirleyen kriterler şu şekildedir:

1. En az 8 saat açlık gerektiren (hiç kalori alınmamış) açlık plazma glikozunun ≥ 126 mg/dL (7 mmol/L) olması,
2. Diyabet semptomları (açıklanamayan kilo kaybı, poliüri ve polidipsi) ve günün herhangi bir saatinde randomize plazma glikozu ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) bulunması,
3. 75 gr. glikozla yapılan OGTT (Oral Glikoz Tolerans testi) 2. saat plazma glikoz değerinin ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) olması,
4. HbA1c $\geq 6,5$ (ADA 2012) [126-128, 130]

Yukarda belirtilen kriterlerden birinin olması durumunda birey, tıbben Tip2 DM tanısı almış olacaktır. Ayrıca hiperglisemi ve hipoglisemi ataklarını kronik yaşayan kişilerde ise, açlık plazma glikozunun ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) olması diyabetin tanısı için yeterli olmaktadır [134]. Diğer yandan ADA'ya göre diyabetes mellitusun en anlaşılır ve basit tanısı açlık plazma (venöz) glikoz seviyesinin, en az 2 ardışık ölçüm olacak şekilde yapılarak, sonucun 126 mg/dL ya da daha yüksek olmasıyla konulmaktadır.

Açlık plazma glikoz düzeyi 100 mg/dL üzerinde olan ve diyabet riski taşıyan kişilerde ise OGTT uygulaması yapılarak, BGT ya da DM araştırılması yapılması gerekmektedir [135].

2.5.6.2 Tip 2 DM patogenezi

Tip2 DM patogenezi incelendiğinde hepatik glikoz üretimindeki artış, insülin rezistansı ve β hücrelerindeki fonksiyon bozuklukları gibi 3 temel metabolik bozulma rol oynamaktadır. Fakat birincil defekt olarak; Tip2 DM'de başlıca iki fizyopatoloji mevcuttur; birincisi insülin direnci ikincisi insülin sekresyonundaki azalmadır [124, 136-138]. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin 2017 diyabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem klavuzuna göre; Tip2 DM genellikle 30 yaş sonrası meydana gelmektedir. Fakat obezite oranının artışıyla beraber özellikle son yıllarda çocukluk ya da adolesan çağlarında da ortaya çıkmaya başlamıştır. Tip2 DM'de yoğun bir genetik yatkınlık dikkati çekmektedir. Ailede genetik güç arttığında, bir sonraki nesillerde görülen/görülecek olan diyabet oluşma riski artmakta ve hastalık daha erken çağlarda kendisini göstermeye başlayacaktır.

Tip2 DM'li hastalarda insülin yetmezliğinden daha çok, insülin direnci ve fazlalığı mevcuttur. Orta ve ileri yaş hastalığı olarak bilinmesi ve kabullenilmesine rağmen, son zamanlarda genç nüfusta Tip2 DM durumlarına rastlanılmaktadır. Hastaların çoğunun obez olduğu bu diyabet türünde pek çok farklı neden vardır. Obezitenin insülin rezistansına, insülin direncinin de obeziteye neden olduğu bilinmektedir [128, 130]. Tip2 DM'ye sebep olan faktörler incelendiğinde β hücre fonksiyonu bozukluğu da dikkat çekmektedir. Glikozun normal toleransından, bozulmuş açlık glikozu toleransına geçişte ve Tip2 DM prelinik dönemde hiperinsülinemi oluşmaktadır. Diğer bir ifadeyle açlık glikozunun 80 mg/dL'den 140 mg/dL'ye yükselmesiyle insülin seviyesi, sağlıklı kişilere göre 2-2,5 artmaktadır. Açlık düzeyinin 140 mg/dL'yi geçtiği durumdaysa, β hücrelerinden daha fazla insülin salınımı gerçekleşmemektedir. Böylece açlık hiperglisemi arttıkça, insülin salınımı aşamalı olarak azalmaya başlamaktadır. İnsülin salgısı azaldıkça hepatik glikoz üretiminde artış olup, açlık glisemisindeki yükselişe katkı sağlamaktadır. İnsülin salgılanmasındaki en ciddi azalış ise 250-300 mg/dL aralığındaki açlık glisemi seviyesidir [106]. İnsülin direnciyle birlikte olsun ya da olmasın, rölatif insülin eksikliği durumunda Tip2 DM kaçınılmaz olmaktadır [139].

Hastalığın patogenezinde hastalarda değişiklik gösteren seviyelerde insülin direnci ve insülin yetersizliği görölmektedir [140]. Her iki patogenezi durumunda da Tip2 DM gelişimi söz konusu olmaktadır. Başka bir çalışmada hipergliseminin özellikle ve öncelikle pankreas beta hücre fonksiyonuna olumsuz etkileri olduğu ve bozduğu gösterilmiştir. Fonksiyonu bozulan β hücresinin insülin direncini arttırdığı ve böylelikle hiperglisemi ile kısır bir döngünün oluştuğu ifade edilmiştir. Bu durum metabolik fonksiyonların daha çok kötüleşmesine sebep olmaktadır [141]. İnsülin salınımının bozukluğu ve insülin direncinin Tip 2 DM patogenezinde çok önemli bir paya sahip olduğu çalışmalarda değerlendirilmiştir. İngiltere'deki bir prospektif araştırmasında başlangıç itibariyle diyabet olmayan 6500 kişiyle ortalama 9.7 yıllık bir takip başlatılmıştır. Katılımcı kişilerden bu süre esnasında 505 kişi diyabet tanısıyla sonuçlanmıştır. Diyabet oluşan ve oluşmayanlar karşılaştırıldığında, tanı belirlenmeden önceki 5 yıl süresinde insüline olan duyarlılıkta azalma tespit edilmiştir. Tanıdan önceki 3-4 yıl boyunca insülin sekresyonunu ifade eden β hücre fonksiyonlarında artış, daha sonrasında tanı zamanına kadar azalma tespit edildiği gözlemlenmiştir [133].

2017 Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin DM ve komplikasyonlarının tanı tedavi ve izlem klavuzuna göre; tüm erişkinlerin klinik ve demografik özelliklerine bakılarak Tip2 DM risk durumları açısından değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir. Buna göre Tip2 DM riski yüksek olan kişiler

1. Türkiye'de 40 yaş ve üzeri, toplumun %10'dan daha fazlasında DM olduğu için bireyin kilosu ne olursa olsun, 40 yaşından itibaren en az yılda bir açlık plazma glikozu (AKş) ile DM tetkik ve taraması olmalıdır.

2. Beden Kitle İndeksi (BKİ) 25 kg/m² olan asemptomatik bireylerin, aşağıda listelenen risk gruplarından bir veya birkaçına dahil olmaları durumunda, daha genç yaş döneminden itibaren daha sıkça diyabet yönünden araştırılmaları gerekmektedir.

- Diyabet prevalansının yüksek olduğu etnik gruplarda olan bireyler
- Daha önce BAG ya da BGT tanımlanan kişiler
- Hipertansif kişiler
- Polikistik over sendromu tanısı olan bayanlar
- Dislipidemik bireyler (Trigliserit 250mg/dL ya da HDL-kolesterol 35 mg/dL)
- Ailede veya ikinci derece yakınlarda diyabet öyküsü bulunanlar

- İnsülin direnciyle ilgili klinik bulguları veya hastalığı olanlar (akantozis nigrikans)
- Doğum kilosu düşük tartılı doğmuş kişiler
- Doymuş yağlardan zengince ve posa oranı düşük yiyeceklerden oluşan beslenme alışkanlığına sahip bireyler
- Koroner, serebral vasküler ya da periferik hastalığı olanlar
- Fiziksel aktivitesi düşük ve sedanter yaşamı olan bireyler
- Atipik antipsikotik ilaç kullanımı olan ve şizofreni hastaları
- Özellikle renal solid organ transplantasyonu gerçekleşmiş bireyler
- Kilolu (4,5 kg ve üzeri) bebek doğuran ya da önceden GDM tanısı olan bayanlar.

2.5.6.3 Gestasyonel diyabetes mellitus

Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası kadın hastalıkları ve doğum federasyonu (FIGO)'ya göre gebelerin 2. veya 3. trimester dönemlerinde tanı konulan, ayrıca aleni olmayan diyabet çeşidine Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) denir [142]. Glikoz intoleransı olan gebe bireylerde gebelik sonrasındaki 10 yıllık süre içerisinde Tip2 DM tanısı alma riski %70'e kadar ilerlemektedir[143]. Fetüs gelişimi ve sağlığı açısından hipoglisemiye sebep olan GDM, uzun vadeli süreçte ise obezite ve diyabete sebep olabilmektedir [144]. GDM tanısı alan gebe bir kadının, sonraki gebelik süreçlerinde %70'e varan risk altında olduğu çalışmalarda tanımlanmıştır. GDM tanısı tekrarlanan bireylerde insülin ihtiyacı söz konusu olabilmektedir [145].

Gebelik boyunca açlık hipoglisemi ve tokluk hiperglisemi durumları meydana gelebilmektedir. 3.trimesterde gözlemlenen hiperglisemiyle beraber pankreas β adacık hücrelerindeki glikoz uyarımına duyarlılığı artmaktadır. Bu durumda insülin sekresyonundaki 3 kat yükselişe rağmen gereken glikoz duyarlılığının azalması, zamanla artan bir insülin direncinin böylelikle GDM'ye sebebiyet verdiği düşünülmektedir [146].

Amerika'da yapılan bir klinik çalışmada annenin plazmadaki glikoz seviyesi ile fetalın insülin miktarının da etkileyeceği ve dolayısıyla annede oluşan hiperglisemi ile fetüsün da etkilendiği bildirilmiştir[147].

Maternal insülin direncinin gelişimindeki önemli rollerden biri olarak bilinen β hücre fonksiyon değişiklikleri, fetüs ve plasenta ünitesindeki hormonal aktivitelerde de etkili olmaktadır. İnsülin direnci, prolaktin, östrojen, kortizol, progesteron, plasental laktojen ve büyüme hormonu ile artış gösterdiği bilinmektedir. Östrojen ve progesteron hormonlarının atışı ile erken gebelikte maternal glikometabolik değişiklikler meydana gelmektedir. İnsülin salınımı ve reseptöre bağlanmayı arttıran östrojen hormonunun tam tersi etkisini progesteron yaparak glikoz toleransındaki bozulmalara neden olurlar. İnsülin reseptör fosforilasyonundaki bozulmaya sebep olan glikokortikoidler insülin direncine yol açmaktadırlar.

Annede insülin gibi büyüme faktörlerin üretimini arttıran plasental laktojen, ayrıca fetüsün enerjisi gereksinimi için metabolizmaya yön vermektedir. Yapılan bir in-vivo çalışmada gebelik sırasında pankreas hücre kitlesi artışına laktojen hormonlarının neden olduğu düşünülmektedir [148]. GDM ile annede indüklenen hipertansiyon, polihidramnios, erken doğum riski, makromozik fetüs ve pyelonefrit oluşabilmektedir. Doğum sonrası dönem ve uzun vadede ise bu hastalarda Tip2 DM oluşma riski yüksektir. Bu diyabetli gebelerin fetüsünde omuz distosisi, uterin atoni, doğum travması, fetal makrozomi ve yenidoğan sürecinde hipoglisemi, hiperbilirubinemi, polisitemi, hipokalsemi gibi metabolik ve fiziksel komplikasyonlar görülebilmektedir [149].

2.6 Diyabetes Mellitus ve Eser Element İlişkisi

Hücrelerdeki replikasyonun, proliferasyonun ve değişimle farklılaşmaların oluşumunda glikoz, vitamin, yağ asiti ve aminoasitlerin gerekliliği kadar mineraller de büyük bir öneme sahiptir. Bilinen 118 elementin 92'si doğada bulunurken, diğerleri laboratuvar ortamlarında elde edilen yapay elementlerdir. Doğadaki 92 elementin birçok izotopu varken, insan sağlığı üzerine olan etkileri de önem arz etmektedir [150].

Elementler insan metabolizmasında biyolojik fonksiyonlarda rol oynarlar. Besinlerle günlük olarak alım miktarlarına göre mikro ve makro elementler olarak iki grupta toplanırlar. Vücuttaki miktarı 100 mg/kg düzeyinden daha az olanlar (5 gr'dan daha az miktardakiler) eser elementler olarak bilinirken, 5 gr ve daha fazla miktarıyla vücutta bulunan elementler ise makro elementler olarak adlandırılır [151].

Strontiyum, kurşun, kalay, çinko, molibden, brom, demir, bakır, mangan, iyot, flor, vanadyum, kadmiyum, lityum, kobalt ve krom eser elementler olup, vücut dokularında $\mu\text{g/g}$, vücut sıvılarında ise $\mu\text{g/L}$ olarak bulunmaktadır [152].

Günlük diyetteki eksik alımlarda fonksiyon bozukluklarına ve organizmadaki işleyişin fizyolojik seviyelerdeki aksaklıklarına sebep olarak sağlık sorunları oluşturabilen elementlere esansiyel olarak kabul edilmektedir. Selenyum, bakır, iyot, kobalt, çinko ve molibden esansiyel eser elementlerdir [153]. Eser elementlerin yerine farklı ya da benzer kimyasal maddeler geçmemektedir. Esansiyel elementlerin eksikliklerinde karşılaşılan sağlık sorunu bulgularında asıl neden olarak, enzim reaksiyonlarındaki bozulmalar olduğu düşünülmektedir. Enzimler, elementlerin yapısal içeriklerinde ve işlevlerinde rol almaktadırlar. Elementlerin eksikliğiyle enzimin yapısı ya da görevinde oluşan bozulmalar sonucunda reaksiyonlarda da problemler oluşmaktadır [154].

2.6.1 Çinko

Çinko canlılığın çoğalması, yaşamsal devamlılığı, genetiksel önemi ve immünite işlevlerinin sürdürülebilmesi bakımından yapısal bir elementtir [155, 156]. Zn organizmadaki esansiyel bir element olup, sağlık için günlük olarak belirli bir miktarda alınması gerekmektedir [157]. Demirden sonra insan vücudunda ikinci element olarak bulunmaktadır. Atom ağırlığı 65.38 gr/mol olan Zn, $+2$ değerliğe sahiptir ve oksidasyona katılmamaktadır.

Erişkin bir bireyde ideal vücut ağırlığına göre toplam $1,4-2,3 \text{ gr}$ olarak doku, organ ve sıvılarda mevcuttur. Normal sağlıklı kişilerde Zn^{+2} değerinin $1-2 \text{ mg}$ kadar büyük bir bölümü pankreasta bulunmaktadır [158]. Pankreas dışında prostat ve epitel dokuları, saç, gözün retina ve koroid kısmı, semen, beyinde nörotransmitter göreviyle nöronlarda ($\%10-16$), böbrek, kemik ($\%20-30$), çizgili kas ($\%60$), semen ve karaciğerde bulunur. Saçta bulunan Zn metabolik fonksiyonlara katılmamaktadır [159]. Günlük Zn ihtiyacı $12-15 \text{ mg}$ kadardır. Erişkin insan serumunda Zn $60-100 \mu\text{g/dL}$ olarak bulunur. Özellikle et ve süt ürünleri, tahıllar, deniz mamüllerinde bulunmaktadır [160].

Besinlerle alınmış olan çinko, duodenumdan %15-30 oranında emilim sağlar, %70 kadarı feçesle, az bir miktarı safra ve idrar ile atılır. Normal düzeyde alınan 10-15 mg/gün seviyesindeki çinko karşılaştırılmasında idarla atılımı olan çinko miktarı 0.3-0.6 µg/gün olarak tespit edilmiştir [161]. Terle atılan çinko miktarı da idrarla atılan seviye düzeyindedir. Çinko metabolizmasında görevli organ ise karaciğerdir [162, 163].

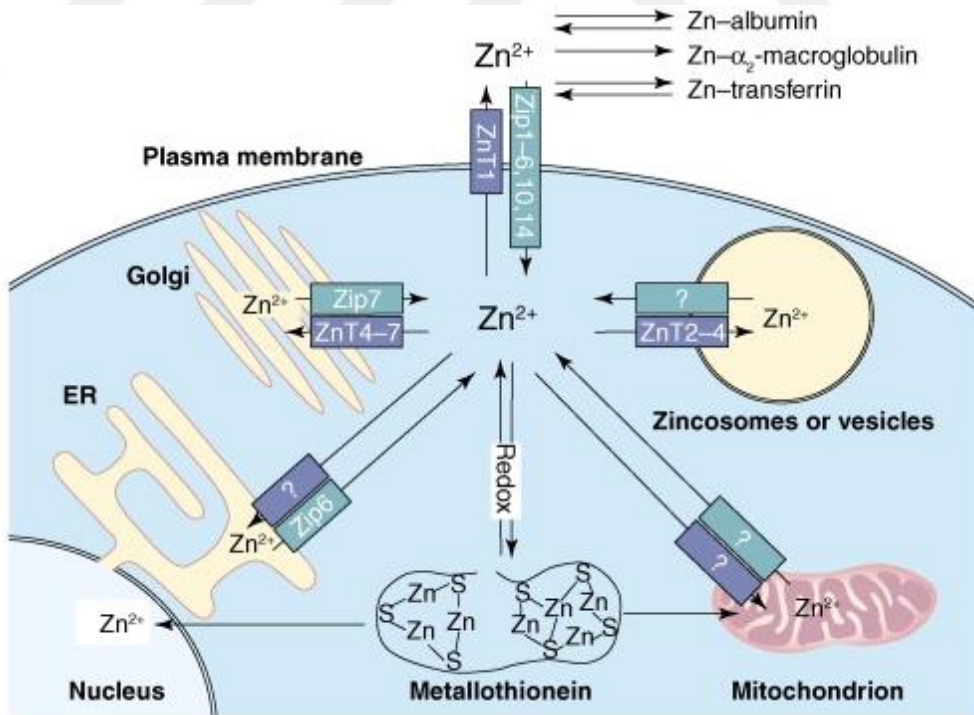
Enzimlerdeki aktif bölgeye sıkıca bağlanan Zn, katalitik bölgelerde de önemli bir anahtar işleyişindedir. Biyolojik membran ve kanallarda stabiliteyi sağlar ve bütünlüğün oluşmasında kritik rol alır. Plazmada % 30-40 α-makroglobuline sıkı şekilde bağlı taşınan Zn'nin % 60-70'ı albümine gevşek bağlı olarak taşınır. Sağlıklı bir bireydeki çinko %75-88 eritrositler, %12-22 plazma, %3 oranında lökositlerde mevcuttur. Serumdaki çinko konsantrasyon düzeyinin, plazmadaki düzeyden %16 oranında daha yüksek olmasının nedeni, hemolizli olma, pıhtılaşmada trombosit hücrelerinin parçalanıyor olması ve plazmadaki dilüsyonun biraz daha yüksek miktarda olmasıdır [164, 165]. Redoks aktivitesi bulunmadığından bağlanmış olduğu proteini sağlam/dayanıklı bir hale getirir. Organizmada yalnızca +2 değerlikte bulunmasıyla, demir ve bakır elementlerinden ayrı olarak redüksiyon ya da oksidasyona uğramamaktadır.

Lipit, karbonhidrat ve proteinlerin sentez metabolizmalarının yanında nükleik asit sentezi, üreme, gen ekspresyon sistemi ve embriyogenezis gibi hayati önemi olan fonksiyonlarda da görevleri bulunmaktadır [166]. Çinkonun 1940'da karbonanhidraz enzimi yapısında bulunmasının keşfinden sonraki yapılan diğer araştırmalarda en az 200 enzimin de çinko içerdiği ve eksikliğinde enzimlerin işlevsel bozukluklarının olduğu gösterilmiştir [167]. 300 den fazla enzimin ise integral komponenti olan çinko, alkalen fosfataz, DNA polimeraz, alkol dehidrogenaz, süperoksit dismutaz, RNA polimeraz, karboksipeptidaz A-B, aldolaz, amilaz, glutamik, laktik ve mailk dehidrojenaz, proteinaz ve fosfolipaz gibi transkripsiyon faktörlerinde de bulunmaktadır [168, 169].

Eritrositlerde bulunan karbonik anhidraz enziminin çinko yönünden zengin olmasından dolayı, plazmadaki çinko miktarına göre 10 kat daha fazladır [168].

2.6.1.1 Çinko homeostazisi

Hücre içi çinko iyon yoğunluğu belirli bir denetleme mekanizması ile çalışmaktadır. Çinkonun hücre içi ve dışına taşınmasını, ayrıca hücreler arası bulunmasını sağlayan, protein yapıda taşıyıcılar mevcuttur. Çinko taşıyıcı protein (ZnT) ve çinko taşıyıcı ligandlar (ZIP) olmak üzere iki ayrı çinko taşıyıcı ailesi bulunur. Bu taşıyıcılar hücrenin korunması ve çinko homeostazisinde rol almaktadırlar. ZnT ailesinin 10 ve ZIP çinko taşıyıcı ailesinin ise 14 üyesi bulunmaktadır [170]. ZnT taşıyıcıları hücrel Zn düzeyini korumayı sağlar. ZnT ailesi hücre dışı yönünde Zn^{+2} ekzositozunu gerçekleştirirken, ZIP üyeleri ise bu çalışma prensibinin aksi yönünde, sitoplazmadan hücre içine doğru taşınmayı sağlamaktadırlar [171, 172]. Taşıyıcı proteinlerdeki ekspresyon ve hücrelere göre dağılımda çinko konsantrasyonu farklılık göstermektedir [173-175]. Yapılan bir çalışmayla ZnT8 taşıyıcı antikorunun diyabet hastalığına özgü ve dokuya birebir spesifik otoanjen olduğu dikkate alınmıştır. Aynı çalışmada ZnT8 seviyesinin, çinko takviyesiyle artış gösterdiği bildirilmiştir [176]. Diğer taraftan kronik inflamasyonda çinko taşıyıcılarının ekspresyon seviyesinde azalma olduğunu gösteren araştırmalar da mevcuttur [177, 178].



Şekil 2.4 : Çinko homeostazisi [179].

Çinko dahil olmak üzere metabolizmadaki metallerin taşınmasını, hücre içi bağlanmalarını sağlayan ve diğer yandan toksisitenin oluşmaması gibi homeostatik yükümlülüklerle sahip olan metalotiyonin moleküllerinin üretimi Zn^{+2} ile indüklenmektedir [180]. Metalotiyonin 1A çinko yakalayıcısıdır ve bu özelliğiyle intraselüler çinko homeostazisinin düzeninde görev almaktadır [171]. Metalotiyoninler organizmada Zn^{+2} bağlayıcısıdır ve taşıyıcı proteinlerle denetlenmektedir. Metabolizmadaki Zn^{+2} konsantrasyonunu etkileyen faktörlerden biri olan metalotiyoninler, çinkoyu sıkıca bağlama kabiliyetindedirler ve çinkonun serbestleşmesi durumu ile hücredeki redoks düzenlemesini ayarlarlar [181]. Metalotiyoninler oksidatif stres durumlarında bağlı olarak tuttıkları çinko iyonlarını serbestleştirirler. Çünkü çinko bağımlı antioksidan özellikteki bazı enzimlere oksidatif savunmada ihtiyaç duyulmaktadır [182]. β hücreleri antioksidan savunmada yeterli olmadıkları için, bu hücreler oksidatif stres durumuna karşı savunma gerçekleştirememektedir.

2.6.1.2 Çinko eksikliği ve klinik önemi

Gebelik dönemi, büyüme ve gelişme süreci, yaşlılık ve pretermlik gibi fizyolojik oluşumlarla meydana gelen çinko eksikliği, karaciğer kaynaklı hastalıklardan da oluşabilmektedir. Zn eksikliği sonucunda enfeksiyon duyarlılığında artış, koku ve tat duyusunda bozulmalar, parakeratoz alopesi, büyüme ve gelişmede yaşanan gerileme, konjenital anomaliler, nörofizyolojik bozulmalar, hepatosplenomegali gibi klinik bulgulara rastlanmaktadır [183]. Çinkonun eksiliğindeki ilerlemede, klinik bulgular fazlalaşarak spektrumu değiştirirler.

Çinkonun nütrisyonel alımında azalma, intestinal, sistematik ve mukozal olan ekzojenik etkenler sonucunda meydana gelip eksikliğe neden olurlar [184]. Antioksidan etkisi olan çinkonun yetersizliğinde karaciğer ve dalak büyümesi, kistik fibrozis, dermatit, hipoganadizm, nörofizyolojik problemler, enfeksiyon, demir eksikliği anemisi ve ishal gibi durumlar görülmektedir.

2.6.1.3 Çinko ve prediyabet-diyabet ilişkisi

Zn^{+2} insülinin depolanması, salgısı, yapısı ve sinyal iletim yollarındaki öneminden dolayı, plazma seviyesindeki çinko azalmasının diyabet hastalığı perspektifinden büyük bir ilişkisi vardır [185, 186].

Plazmada 12-16 μM seviyede bulunan Zn^{+2} , 20 mM olarak insülin granüllerinde, ekstraselüler sıvıda ise 475 μM olarak bulunmaktadır. Fizyolojik konsantrasyon Zn^{+2} ise 15-30 μM düzeyindedir [171, 187]. β hücreleri; 6 insülin, 1 kalsiyum ve 2 Zn^{+2} içeriğine sahip hekzamerik bir granül yapıdır. Hekzamerik yapı içeriğinde bulunan çinko, insülinin salınımında bu özellik açısından önem arz etmektedir [188].

İnsülinle beraber salgılanan Zn^{+2} ekstraselüler matrikste bulunan proteinlere zayıf bağlanması sebebiyle, β hücrelerine geri gönderilmektedir. Zn^{+2} 'nin yeterli seviyesinde mutlak insülin salınımı olmaktadır. Literatürdeki güncel çalışmalar hem hücre içi hem de hücre dışı çinko ihtivasının insüline benzeyen etkiler oluşturduğunu göstermektedir [188]. Zn^{+2} 10 nM kadar düşük konsantrasyonda dahi bu benzer etkileri gerçekleştirebilir. Çinkonun insülin benzeri etkileri tirozin fosforilasyon ve mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) aktivasyonu ya da fosfotriozin fosfotaz inhibisyonu ile yapıldığı bildirilmiştir [189].

Çinkonun pankreastaki insülin sentez, sinyalleme ve salgısında birçok görevleri vardır. Bilim insanları arasında insülinin etkileşim mekanizması konusunda çeşitli görüşler bulunur. Bir araştırmada Zn^{+2} işleyişinin doğrudan insülin reseptöründen kaynaklı bozulmalar, glikoz transferindeki transportundan meydana gelen aksaklıklar ya da indirekt açıdan insülin yolaklarındaki olumsuzluklardan mı olduğu net olarak bilinmediği aktarılmıştır [158]. Bir başka çalışmada insülin reseptör kinaz aktivasyonunun Zn^{+2} ile etkilenmediği; fakat glikoz transportu ve insülin sinyallemesi vasıtasıyla, hücreye glikoz alımını arttığı ifade edilmiştir [181]. 2012 yılında yapılan güncel bir çalışmada Zn^{+2} 'nin insülin üzerindeki etkisi dikkate alındığında, karbonhidrat metabolizmasının fonksiyonlarında önemli rol oynadığı belirtilmiştir [188].

Niewoehner ve arkadaşları, pankreas β hücresi insülin salınımı, depolanması ve işleyişinde aktif rol oynayan çinkonun eksikliğinde, büyüme ve gelişme süreçlerinde bozukluklar, enfeksiyon bulguları ve immün yetersizlik gibi bazı komplikasyonların DM'li hastalar üzerinde görüldüğünü bildirmiştir [190]. Zn^{+2} ve glikojen sentaz kinaz-3 enzim konsantrasyonu arasında ters bir ilişki vardır. Ilouz ve arkadaşları tarafından, hücre içine giren Zn iyonunun insülin etkisi gösterdiği savunulmaktadır [191].

Oksidatif stres diyabet komplikasyonlarında ve patogenezinde rol oynayan önemli bir etkidir. Çinko düzeyinin oksidatif stresi azalttığına görüldüğü çalışmalar literatürde yerini almıştır [181]. Süperoksit Dismutaz (SOD) gibi enzimler antioksidan özellikte olup, yapılarında çinko bulundurmaktadırlar. Diyabet ve prediyabet dönemlerinde gelişen Zn^{+2} yetersizliğinin, antioksidan sentezlenmesinde azalmaya neden olduğu ve oksidatif stres hasarını arttırdığı bilinmektedir. Bazı diyabetik hayvan çalışmalarında, reaktif oksijen türleri (ROS) pankreatik β hücre defektine aracılık yaptığı ifade edilir. Ayrıca çinkonun antioksidan etkisi sayesinde, serbest radikal türlerinin deformasyonuna karşı proteinlerdeki ve enzimlerdeki sülfidril gruplarının korunması sağlanmaktadır. Diyabette oluşan oksidatif stres seviyesinin azalmasındaki etkinin yanında, salınımı sırasında hücre dışına çıkışı beraber olan insülin molekülü üzerinde de etkili olduğu tespit edilmiştir [192].

BGT ve Tip2 DM tanılılar ile sağlıklı kişilerin plazmasındaki Zn α 2 glikoprotein seviyelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, Zn α 2 glikoprotein düzeyinin ve Tip2 DM'li bireylerle negatif korelasyona sahip olduğu ifade edilmiştir [193]. Başka bir çalışma Tip2 DM hastalarının yağ ve kas dokularındaki çinko düşüklüğü ileri derecede anlamlı bulunmuştur [194].

Çinko metabolizmasıyla obezite durumu arasında paralel bir ilişki bulunur [195]. Tip2 DM'li obez bireylerde ve diyabetik obez fareler üzerinde yapılan çalışmalarda plazma çinko seviyesinin düşük olduğu görülmüştür [196-198]. Bu çalışmadaki çinko konsantrasyon düşüklüğünün metalotiyoninin ekspresyon problemini, üretimdeki hasarı ve çinkonun serbestleşme mekanizmasındaki bozukluklar ile ilişkilendirilmiştir [189].

2.6.2 Bakır

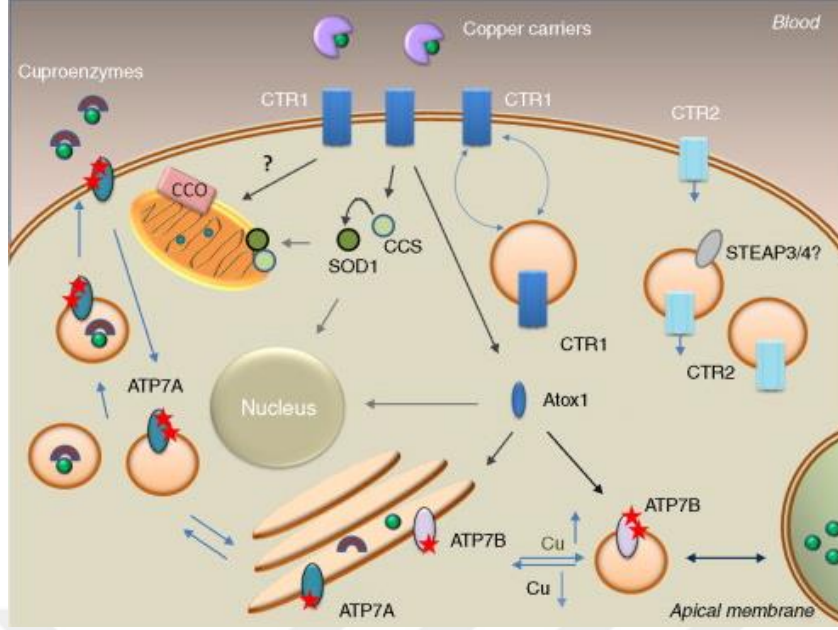
Birçok protein için kofaktör olan bakırın insan metabolizmasında absorpsiyonu duodenum ve mideden sağlanır. Bakır plazmada %90-95 olarak α 2-globuline bağlı seruloplazmin şeklinde bulunmaktadır. Aminoasit histidin ve albümine bağlı olarak karaciğere ulaşır. Serumda serbest bakır 10-15 μ g/dL; total bakır yetişkinlerde 65-140 μ g/dL olarak bulunur. Erişkin bir bireyde günlük Cu alım miktarı 2-5 mg düzeyindedir. Bakırın %32'lik kısmı olan 0.6-1.6 mg kadarı absorbe edilirken, 0.5-1,3 mg kısmı safrayla atılmaktadır. 0.1-0.3 mg barsaklara geçişi direkt sağlanırken, çok az miktarı (0.01-0.1 mg) idrar yoluyla ve eser miktarda terle atılım gerçekleştirdiği bilinmektedir.

Cu tüm dokularda mevcuttur. Yetişkin kişilerde yaklaşık olarak toplam 80 mg bulunan bakırın 8 mg'ı karaciğerde ihtiva eder. Beyin, kalp ve böbrekteki bakır oranları, kemik ve kastaki bakır seviyelerine göre daha yüksek olduğu ifade edilmektedir. Fakat vücuttaki kitle oranında kas ve kemik fazla olduğu için vücudun %50 bakırını içermektedirler.

2.6.2.1 Bakır homeostazisi

Bakır iletimi, homolog olan ATP7A ve ATP7B proteinleri tarafından sağlanır. ATP7A' da gerçekleşen bir mutasyon, Cu'nun dolaşıma geçmesine engel olarak bakır eksikliğine yol açar. İntraselüler ve hepatositler arasındaki bakır homeostazisi ATP7A tarafından oluşturulur. ATP7B'nin işlevi ise hücre içindeki bakır dengesine göre değişiklik göstermektedir.

Bakır absorpsiyondan sonra sisteme geçer, albümine bağlanır ve karaciğere gidip metalotiyoneinle depo formuna ulaşır. Kana salınan serüloplazmin bakır bağlamaktadır. Hepatositlerden, bazolateral yüzeyde bulunan yüksek afiniteli bakır taşıyıcısı (hCTR1) ve düşük afiniteli bakır taşıyıcıları ve AT7B vasıtasıyla safraya atılım gerçekleşir. Hücre içi bakır, şaperonlarla belirli intraselüler hedeflere ulaşır. Cu'nun hepatositteki işleyişinde Ctr1, metalotiyonin ve metaloşaperonlar olmak üzere üç farklı protein rol oynamaktadır. Hepatosite alınması bakır taşıyıcı (Ctr1) ile sağlanır. Zn, Cu, Cd (Kadmiyum) gibi metal iyonlarını bağlama kapasitesi olan, sistein ile zengin metalotiyoninlerden Metalotiyonin1 (MT1) ve Metalotiyonin2 (MT2) bakır detoksifikasyonunu engellemekle görevlidir. Metaloşaperonlar ise fizyolojik koşullarda bakırın özel proteinlere ulaşımını sağlar ve bakır içerikli proteinlerin sentezine katılırlar [199].



Şekil 2.5 : Bakır homeostazisi [179].

Organizmada eser miktarda olan bakır, süperoksit dismutaz, dopamin, sitokrom c oksidaz, lizil oksidaz ve α -hidroksilaz gibi enzimlerin yapı ve fonksiyonunda rol oynayan integral bir komponenti olarak tanımlanır. Bu metalloenzimlerin önemli fonksiyonu oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonlarını kapsamaktadır.

Serbest oksijenlerin detoksifikasyonu, melanin ve dopamin biyosentezleri, demir metabolizması ve konnektif doku formasyonu üzerinde etkinliği vardır. Bakırın elektron transferindeki önemi redoks bir element oluşundan kaynaklanmaktadır.

Bakır, Cu^+ formundan Cu^{+2} formuna gerçekleştirebildiği redoks geçişlerden kaynaklı olarak, metalloprotein yapısındaki enzimlerin görevlerini yapmasını sağlar [200]. Merkezi sinir sistemi ve insandaki gelişim için olmazsa olmaz bakırın temel bir element olmasının yanında, hücre içinde fazlalığından toksik olma durumu da mevcuttur [201]. Hücre ve metabolizmada zarar verici olan bu fonksiyonun önlenmesi için Cu dengesi dikkatli bir işleyiş içerisinde. Bakır serbest radikal oluşumuyla beraber lipid metabolizmasında, protein fonksiyonlarında ve DNA bozukluklarında hasarlanmaya neden olabilmektedir [202]. Bu özelliğinden dolayı farklı yapılarla kompleks oluşturur ve serbest olarak bulunmamaktadır [203, 204]. Çinko ve bakırın, organizmadaki eser elementler arasında en iyi etkileşime sahip olduğu bilinmektedir. Bu etki antagonistik bir etkileşimdir ve denge halindedir.

Bir elementin diğeri bir elementteki absorpsiyon üzerine negatif etki yapmasına antagonizm denir [205]. Obez çocuklarla yapılan bir çalışmada, bu etki neticesinde metabolizmadaki dengenin bakır seviyesinde yukarı bir artış gösterdiği ve aynı zamanda çinko düzeyinde de aşağı yönde bir azalma olduğu rapor edilmiştir [206]. Obezitenin prediyabet ve diyabet süreçlerinde önemli komplikasyonlardan olduğu dikkate alındığında, Zn ile Cu arasındaki antagonistik etkinin hastalık sürecinde takip edilmesi gerekliliği söz konusu olmaktadır.

2.6.2.2 Bakır ve prediyabet-diyabet ilişkisi

Bakırın prediyabet ve diyabet ile ilişkisini açıklayabilen bir mekanizma henüz netleşmemiştir. Bu konu üzerindeki araştırma ve literatür çalışmaları devam etmektedir. İnsülin seviyesi, lipid metabolizmasında ve amino asitlerdeki değişim, adipokin seviyesindeki artış ve oksidatif stres gibi bazı mekanizmalar diyabet hastalığını belirleyenler arasındadır [207, 208]. Bazı araştırmalarda oksidatif stres ve ROS üretimi diyabetle ilişkilendirilmiş ortak bir görüşe sahiptir [209]. Cu, Mo, Fe, Mn, Zn, Cr gibi geçiş metallerinin oksidatif streste önemli katalizör rol aldığını ifade eden çalışmalar da mevcuttur [5, 210]. Bu bakımdan bakırın oksidatif stres ve ROS üretimindeki rolü, diyabet açısından önemlidir. Ayrıca bakır, bakır çinko süperoksit dismutaz (Cu/Zn SOD)'ın önemli bir bileşeni olup, hücrelerde serbest radikallerin temizlenmesinde bir antioksidan gibi fonksiyonel role sahiptir [211].

Hayvan ve insan modeli deneylerinde çeşitli iz elementlerin metabolik fonksiyonlarındaki fazla artış ya da eksiklikten kaynaklanan değişiklikler Tip2 DM patogenezi ve komplikasyonlarında önemli bir unsur olarak gösterilmiştir [212]. Literatürdeki diyabet ve elemente ilişkili çalışmaların birçoğu Zn içeriklidir. Bu metal insülin üretiminde katkı sağlaması yanında salınımında da etkilidir [213]. Cu ve Zn arasındaki metabolik denge dikkate alındığında insülin direnci, prediyabet ve diyabet süreçlerinde bu metaller bir adım öne çıkmaktadır.

Vücuttaki bakır fazlalığının DM gelişimindeki yan etkilerde etkili olduğu kanımsanmaktadır [210]. Bazı diyabetik hayvan çalışmaları, bakır şelatörü olan trient'in tedavisinin kobayların diyabetik komplikasyonlara bağlı kalp fonksiyonlarında iyileşmeler sağladığını göstermiştir [214]. Ayrıca deneklerin diyabete bağlı yaşadığı göz komplikasyonundan daha sağlıklı sonuçlar alınmasını sağlamıştır [215].

Bakır fazlalığı nörodejeneratif hastalıklara da neden olur [216]. Sıçan modellerinde yapılmış bir çalışmada Cu eksikliğinin de pankreas hücrelerinde neogeneze yol açtığı raporlanmıştır [217].

Obezite diyabet, insülin direnci ve bozulmuş açlık glikozu kapsamında değerlendirildiğinde bu hastalıkların bazı komplikasyonlarını ihtiva eden fonksiyonel bir bozukluk olduğu bilinmektedir. Lima ve ark. obez olan adölesanlar ile yaptıkları çalışmada, adölesanların sağlıklı ve normal kilolu bireylere göre serum bakır seviyelerinde ileri derecede anlamlı yükseklik bulmuşlardır [218]. Benzer bir çalışma yetişkin obezlerde gerçekleştirilmiş ve deney sonucunda istatistiksel olarak bakır düzeyleri yüksek çıkmıştır [219]. Bir diğer çalışma Türkiye’de Yakinci ve ark. ile yapılmış olup, obez çocuklardaki serum bakır düzeyi kontrol grubu olan sağlıklı çocuklara göre ileri derecede yüksek olduğu raporlanmıştır [206]. Dolaşımdaki bakırın taşıyıcısı olan serüloplazmin obez bireylerde artış gösterir ve bu artan seviye serum bakır düzeyinde de artışa sebep olur [220].

Kişilerde kardiyovasküler hastalıklar görülme durumunda aynı zamanda genel olarak bakır eksikliğine de rastlandığı aktarılır [221]. Bakır eksikliğinde görülen bazı sistemik etkiler anemi, artan damar tıkanıklığı, kan basıncı yükselme, inflamasyon ve azalan kan basıncı olarak meydana çıkar. DM’nin başlangıç döneminde primer etkili bir faktör olduğu henüz netlik kazanmış değildir [210]. Öte yandan streptozotosinle Tip1 DM oluşturulan farelerde, oksidatif stres oluşumunu baskılayan bakır desteği verilmiş ve hastalığın engellendiği ifade edilmiştir [222].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Araştırma Yeri ve Zamanı

Bu tez çalışması Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi bünyesinde 12.04.2019-12.09.2019 tarihleri arasında yürütülmüştür. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Rektörlüğü Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 54022451-050.05.04- 1610 sayılı kararı 22.01.2019 tarihli onayı ile tamamlanmıştır.

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran Tip2 DM, BAG ve IR kriterleri ile uyumlu ve tanısı olan hasta serumlarıyla çalışılmıştır. Sonuçlar Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Biyokimya rutin laboratuvarında otomatize klinik kimya analizöründe sonuçlandırılmıştır.

3.2 Araştırmanın Evreni ve Örneklem Kriterleri

Çalışma dört grupta gerçekleştirilmiştir.

1.Kontrol grubu: Açlık glikozu 100 mg/dL'den düşük veya 75 gr OGTT yükleme 2. saati (120. dk) yine 100 mg/dL'den düşük ve Homa-IR değeri <2.5 olan sağlıklı bireylerden oluşturulmuştur. Erkek ve kadın erişkinleri kapsamaktadır.

2.Bozulmuş açlık glikozu: Açlık glikozu 100-125 mg/dL veya 75 gr OGTT yükleme testi sonrası 2. saat glikozu 140 mg/dL'den düşük değerde bulunan yetişkin hastalardan meydana gelmektedir.

3.İnsülin dirençli: Homa-IR \geq 2,5 üzerinde olan hasta grubu dahil edilmiştir.

4. Tip2 DM: Açlık glikozu 125 mg/dL üzerinde olan veya 75 gr OGTT yükleme sonrası 2. saati 200 üzerinde olan hasta grubu.

Hastaların açlık plazma glikozları, 8-10 saatlik açlıktan sonra alınan kan numunelerinin ölçülmesiyle tespit edilmiştir. Kontrol grubu için herhangi bir hastalık neticesiyle düzenli ilaç kullanmayan, açlık glikoz seviyesi ve insülin direnci normal referans aralığında bulunan ve hastalık tanısı olmayan sağlıklı yetişkin kadın ve erkek bireyler tercih edilmiştir. 30-60 yaş arası erkek ve kadın yetişkinler araştırmanın evreni olarak belirlenmiştir.

3.3 Araştırmaya Kabul Edilmeme Kriterleri

Kardiyovasküler, nörolojik, karaciğer, romatoid artrit, anemi, böbrek hastalığı gibi herhangi bir hastalık sebebiyle ilaç kullanımı olan hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Kanser ya da kanser öyküsü olan, hepatit ve tansiyon tanısı bulunan bireyler ile, serum lipit düşürücü, antipsikotik, insülin ve antioksidan ilaç kullananlar çalışmaya kabul edilmemiştir. Gebe bireyler ve gestasyonel diyabet öyküsü olan bayanlar ve ayrıca yaş aralığına uygun olmayanlar, çocuk ve bebekler dahil edilmemiştir.

3.4 Örneklerin Toplanması

Bu çalışmadaki numuneler Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Tıbbi Biyokimya laboratuvarına ulaşan hasta kanlarıdır. Numuneler hastane izni doğrultusunda, etik kurullara ve kurallara uygun şekilde ve hasta mahremiyetine dikkat edilerek toplanmıştır. Örneklerin toplanması işlemi Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Endokrinoloji Ana Bilim Dalı tarafından desteklenmiştir.

Kan numuneleri 10-12 saatlik açlıktan sonra, erişkin hastalardan alınmıştır. Alınan bu kan tüpleri ile çinko ve bakır parametrelerinin çalışılması da göz önünde bulundurularak, jelsiz biyokimya tüpleri kullanılmıştır. Çalışmanın önemli bir basamağı olan bu aşama bilgi işlem, kan alma, rutin biyokimya laboratuvarı ve endokrin polikliniği bölüm ve birimleriyle ortak yürütülerek titizlikle neticelendirilmiştir.

Jel içerikli sarı kapaklı tüplerin jel kısmı eser miktarda çinko, bakır ve bazı eser elementler ihtiva ettiği bilindiği için tercih edilmemiştir. Jeli oluşturan maddeler arasındaki çinko ve bakır, yüksek rpm santrifüj işleminde eser miktarda da olsa seruma karışıp interferans yapmaktadır. İnterfere durumu hasta sonucunun netlik ve kesinlikten uzaklaşması anlamına gelmektedir.

Bu sebepler doğrultusunda, çalışmada kullanılan jelsiz tüpler 10 mL BD Vacutainer CAT Activator Tube REF 367896 kırmızı kapaklıdır.

Her hastadan açlık plazma glikozu, insülin direnci, çinko ve bakır parametreleri için bir adet kırmızı kapaklı jelsiz tüp, HbA1c parametresi için de bir adet EDTA içerikli mor kapaklı hemogram tüplerine alınmıştır.

HbA1c testi çalışma prensibi gereği tam kan ile gerçekleştirildiğinden dondurulup saklanması ve tekrar işleme alınması biyokimyasal olarak mümkün olmamaktadır. Bu parametre numunenin alındığı gün çalışılmıştır. Alınan jelsiz tüpler 10 dk 3000 rpm ile santrifüj edilmiştir. Her hastanın açlık plazma glikoz seviyesi ve Homa-IR parametreleri de aynı gün otoanalizör biyokimya cihazında çalışılmıştır. Elde edilen serum numunelerinin numaralandırma ile kaydı yapılmıştır. Ependroflara ayrılan numuneler, çinko ve bakır parametreleri çalışmasının yapılacağı güne kadar -80 °C saklama koşulları altında muhafaza edilmiştir. Çalışma gününde oda ısısında çözdürülüp analiz edilmiştir. Aynı prosedürler kontrol grubu kriterlerine uyumlu hasta numuneleri için de uygulanmıştır.

3.5 Araştırmada Kullanılan Araç ve Gereçler

3.5.1 Cihazlar ve sarf malzemeler

Tablo 2.4 : Kullanılan cihazlar.

Cihaz	Marka
• pH Metre	Hanna Hi2211
• Santrifüj	Nüve NF1200R
• Manyetik Karıştırıcı	Stuart CB162
• Otoanalizör	ARCHITECT c16000
• -86 °C soğutucu	Haier
• Saf su arıtma	New Human UP
• Otomatik pipet	Gilson, Axypet
• Pipet ucu µL	IsoLab-yellow 200
• Cam sarf malzemeler	Isolab
• Vorteks	Dlab MX-S

3.5.2 Kitler ve çalışma prensibi

Hasta serumları için ARCHITECT c16000 otoanalizörü ile uyumlu glikoz, HOMA, HbA1c Abbot Diagnostic ölçüm kitleri kullanılırken; çinko-bakır parametreleri ve standartları için Mega Tıp Rel Assay Diagnostic tam otomatize ölçüm kitleri tercih edilmiştir.

İnsülin, kemiluminesans immün ölçümü prensibiyle çalışan otomatize ticari kitle sonuç alınmıştır.

Homa-IR, açlık glikozu (mg/dL) ile açlık insülin (μ U/ mL) çarpılıp 405' e bölünmesiyle hesaplanmaktadır.

HbA1c, glikolizlenmiş hemoglobinler olarak ifade edilir. Protein yapıda olan hemoglobinler glikoz ile birleşirler. Kandaki glikoz seviyesi ile doğru orantılıdır. Otomatize cihazlar yapılan ölçümler için ticari kitler kullanılmıştır. Standartlarla kalibre edilip klinik otomatize cihazlarda tam kan ile çalışılmaktadır.

Çinko miktarı, otomatize klinik kimya analizöründe kolorimetrik ölçümle 548 nm'de hesaplanmaktadır. 2-(5-bromo-2-piridilazo)-5-(N-nprofil-N-3-sulfoprofilamino) fenol (5 BrPAPs), çinkonun şelatörü olup, kırmızı-menekşe renk oluşumunu meydana getirmektedir. Hastaların çinko ölçümlerinden önce, otoanalizöre kalibratör ve kontrol standartları tanıtılmaktadır.

Bakır seviyesi, kolorimetrik yöntemle otoanalizörde ölçülmektedir. Bakırın şelatörü 4-(3,5-Dibromo-2piridilazo)-N-etil-N-(3-sulfoprofil)anilin (3,5-DiBr-PAESA) olup, 572 nm'de mavi rengini meydana getirmektedir. Plazma ya da serumdaki bakır seviyesinin ölçümünden önce bakır kiti için kalibratör ve kontrol standartları kullanılmıştır.

3.6 Araştırmanın İstatistiksel Analizi

Veri sonuçları IBM SPSS Statistics v.22.0 windows programıyla analiz edilerek elde edilmiştir. Değişkenler arası ilişki için Pearson korelasyon kat sayısı dikkate alınmıştır. $p < 0.05$ olup, istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir. Numune sayısı 30'dan fazla olduğu için ortalama standart sapma, maksimum ve minimum sonuçlarının belirlemede parametrik testler uygulanıp, pearson korelasyon analizi yapılmıştır. İki grup arası karşılaştırmada anova tek yönlü varyans analizi yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmadaki değerler student-t testi ve anova testi ile işleme alınmıştır. Yaş ve cinsiyetin parametreler üzerindeki etkisini ihmal etmek için kovaryans analizi uygulanmıştır. Grupların birbirleriyle ilişkisine ve dağılımına ki-kare ve McNemar testleri uygulanarak bakılmıştır. Veriler ortalama \pm SD olarak belirtilmiştir.

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

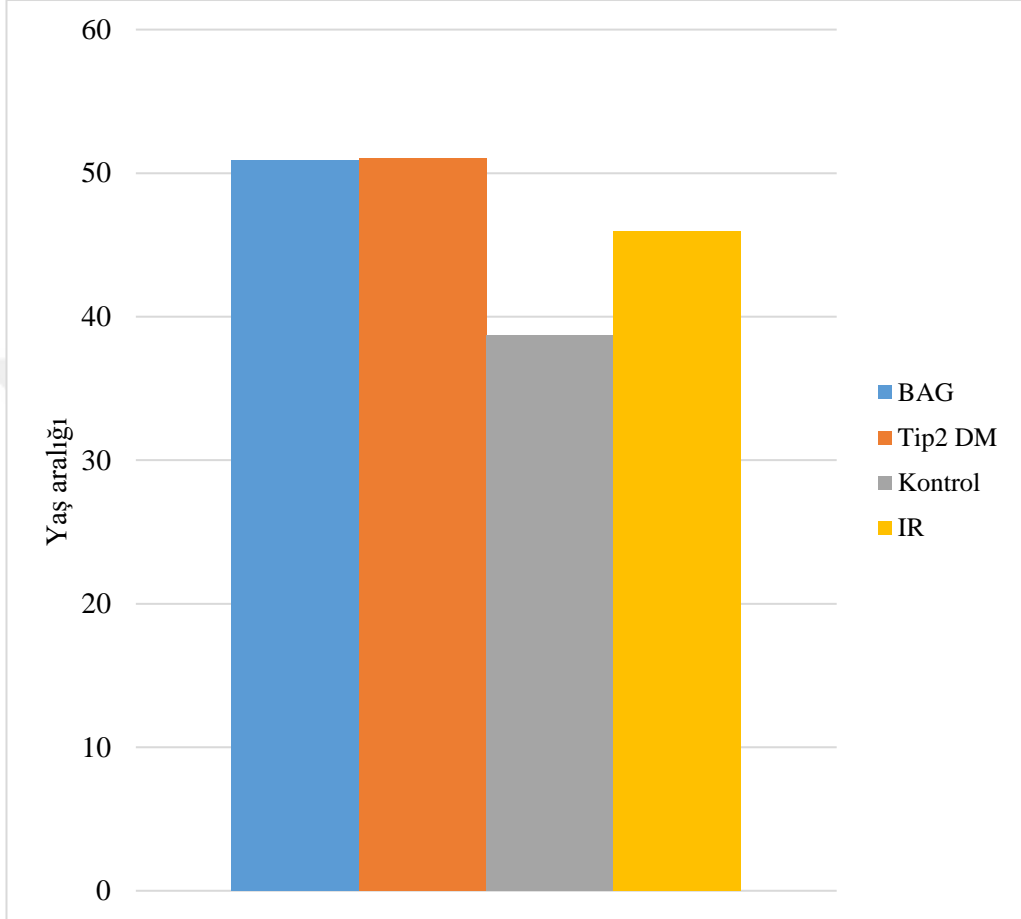
Çalışmada AKŞ seviyeleri değerlendirildiğinde 56 erkek ve 67 kadın olmak üzere toplam 123 kişi bulunmaktadır. Demografik değerlendirme dikkate alındığında, bireylerin genel yaş ortalaması 44 ± 13.85 olarak hesaplanmıştır. %95 güven aralığına göre erkeklerin yaşı 40.94-47.98 ve kadınların 41.28-45.74 tespit edilmiştir. Buna göre erkeklerin yaş ortalaması $44,5 \pm 13.1$ ve bayanların ise 43.5 ± 14.6 'dır. Çalışmadaki erkek ve bayanların yaş ortalama değerlerinin korele olması analizler, değerlendirmeler ve öneriler açısından anlamlı olmuştur.

WHO kriterleri kapsamında kontrol ve hastalar belirlenmiştir. Bireyler 2 ana grup başlığı altında değerlendirilerek: AKŞ ve HbA1c seviyeleri parametreleri beraber olmak üzere değerlendirilen bir grup, IR 2.5' in üzerinde olanlar diğer grubu oluşturmuştur. Bahsedilen her iki grup için kontroller ortak kriterlere sahip olup tek bir grup olarak çalışılmıştır. Bu anlamda kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireylerde AKŞ < 100 mg/dL ve ayrıca Homa-IR <2.5 olması şartları aranmıştır. Hasta verileri sonuçlarının incelemesi yapıldığında, AKŞ değeri sağlıklı (100 mg/dL altında olan) bazı bireylerin, artan açlık insülin seviyelerinin de olduğu görülmüştür. İnsülin seviyesindeki bu artış kişinin her ne kadar AKŞ seviyesi normal olsa da insülin direncine sahip olduğunu matematiksel Homa-IR formülüyle göstermektedir. Bu kriterlerdeki bireyler oluşturulmak istenen kontrol grubu kriterlerine uygun olmadığı için dahil edilmemiş, dolayısıyla çalışmadaki kontroller sağlıklı birey tablosuna tam uygunluk gösteren kişiler tarafından dikkatle oluşturulmuştur. Sonuç olarak kontrol grubu AKŞ değeri < 100 mg/dL ve Homa-IR <2.5 olan sağlıklı bireylerden meydana getirilerek çalışmaya dahil edilmiştir.

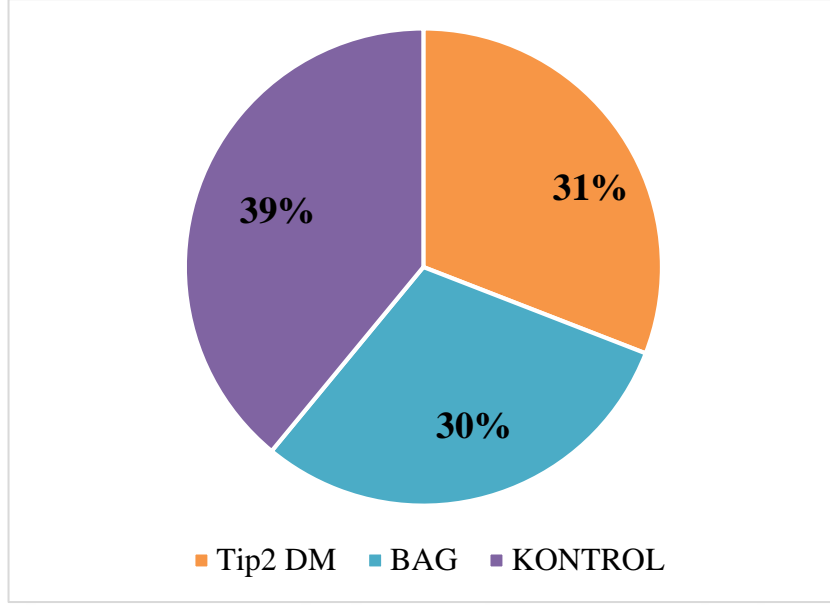
Buna göre AKŞ ve HbA1c değerleri dikkate alındığında 48 kişi kontrol, 37 kişi BAG ve 38 kişi Tip2 DM olarak belirlenmiştir. Bireyler arasında insülin direnci 2.5' nin üzerinde olanlar IR olarak belirtilmiş olup mevcut sayı 81 hastadır.

İstatistik değerlendirmesinde net sonuçlar elde edilmesi ve anlamlılık ifade etmesi açısından, IR hasta grubunun karşılaştırıldığı kontrol sayısı 77 olarak belirlenmiştir.

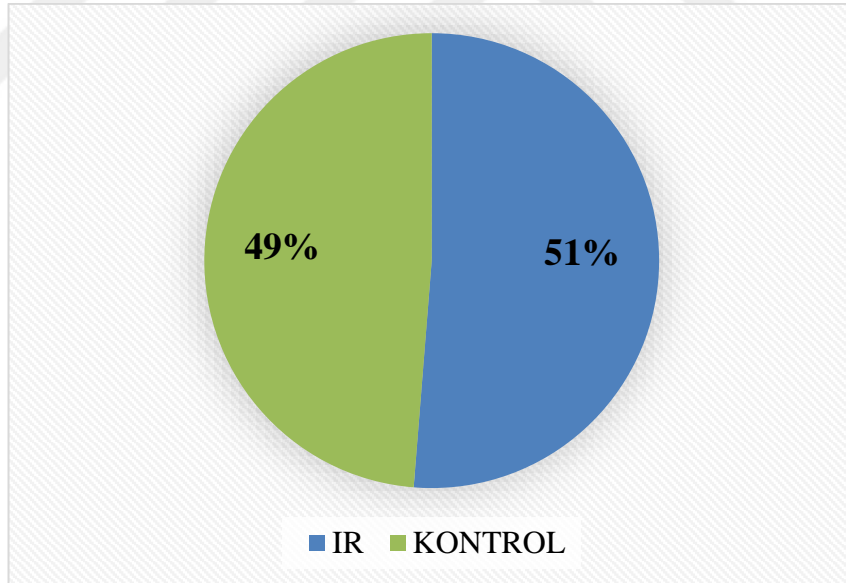
Tüm bireylerin yaş ortalama dağılımı Şekil 4.1’de gösterilmiştir. Çalışmadaki hasta sayılarının dağılım grafiği Şekil 4.2 ve Şekil 4.3’ te görüldüğü gibi eşit veya paralellik gösteren normal bir dağılıma sahiptir.



Şekil 4.1 : Gruplar arası yaş ortalama dağılımı.



Şekil 4.2 : AKŞ ve HbA1c ile belirlenen grupların hasta sayısı dağılım oranları.



Şekil 4.3 : Homa-IR ile belirlenen IR ve kontrol grubu hasta sayısı dağılım oranları.

Grupların korelasyon istatistiğinde pearson korelasyonu uygulanmış ve BAG grubuna ait olan numune sonuçları Tablo 4.1’de gösterilmiştir. $p < 0,05$ değerlerine sahip olanlar anlamlı olarak değerlendirilerek, parametreler ve gruplar arasında negatif ya da pozitif korelasyonlar tespit edilmiştir. * $p < 0.05$ olduğu durumlarda parametreler arası anlamlılık varken, ** $p < 0.01$ ileri (yüksek) düzeyde bir anlamlılık olduğunu ifade etmektedir.

Tablo 4.1 : BAG grubu korelasyon değerlendirmesi.

	HbA1c	Cu	Zn	Zn/Cu
HbA1c	1	-.331*	-.320	.337*
Cu	-.331*	1	-.245	-.869**
Zn	-.320	-.245	1	.645**
Zn/Cu	.337*	-.869**	.645**	1

Çinko ile bakır arasında ileri derecede anlamlı negatif bir korelasyon bulunmuştur. Negatif korelasyon, serum bakır seviyesinde görülen artış ve çinko seviyesindeki azalmayla ifade edilir. Bu anlamlılığın çinko ve bakırın metabolizmadaki antagonistik etkisine bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Bu çalışmadaki sonuçlar mevcut literatür çalışmaları ile paralellik gösterip örtüşmektedir.

Açlık plazma glikozunun artması ve Zn değerinin düşmesini ifade eden, AKŞ ve Zn karşılaştırmasında negatif anlamlı bir korelasyon görülmüştür. Plazmadaki çinko seviyesinin düşüklüğü diyabet ve prediyabetli hastalarda birçok nedene bağlanmaktadır. Diyabet gibi kronik hastalıklarda Cu ve Zn değerlerindeki değişimin oksidatif strese bağlı olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Formigari ve ark. 2013 yılındaki çalışmalarında Zn eksikliğinin artmış Cu düzeyini ve Zn-Cu oranını yükseltebileceğini tespit etmişlerdir [223].

Capdor ve ark. araştırmalarında Zn ve Cu seviyeleri arasındaki dengenin hücredeki redoks durumuyla ilgili olacağı düşünmüşlerdir. Çalışmada çinkonun insülinin fonksiyonunu koruduğunu ve sülfidril içerikli proteinlerde kofaktör olarak işlev yaparak oksidatif hasarın azalmasına neden olduğunu ifade etmişlerdir [224, 225].

Schlienger ve arkadaşlarının eser element ve diyabet arasındaki ilişkiyi inceledikleri bir çalışmasında, 309 sağlıklı birey ve 44 diyabet hastasında bakır seviyesinde artış gözlenirken çinko değerinde azalma olduğu aktarılmıştır [226].

57 diyabetli ve 28 sağlıklı kontrol olan Walter ve arkadaşlarının çalışmasında da çinko seviyesi azalırken, bakır seviyesi artmıştır [227]. 2011 yılındaki bir çalışma bakırın plazmada yüksek yoğunlukta, glisemik kontrol ve inflamasyon durumlarında enzimler aracılığıyla çinko ile rekabete geçtiğini ifade etmektedir [224]. Bu bağlamda bakır yüksekliğinin, oksidatif stresle diyabet gelişimini tetiklediği düşünülebilir.

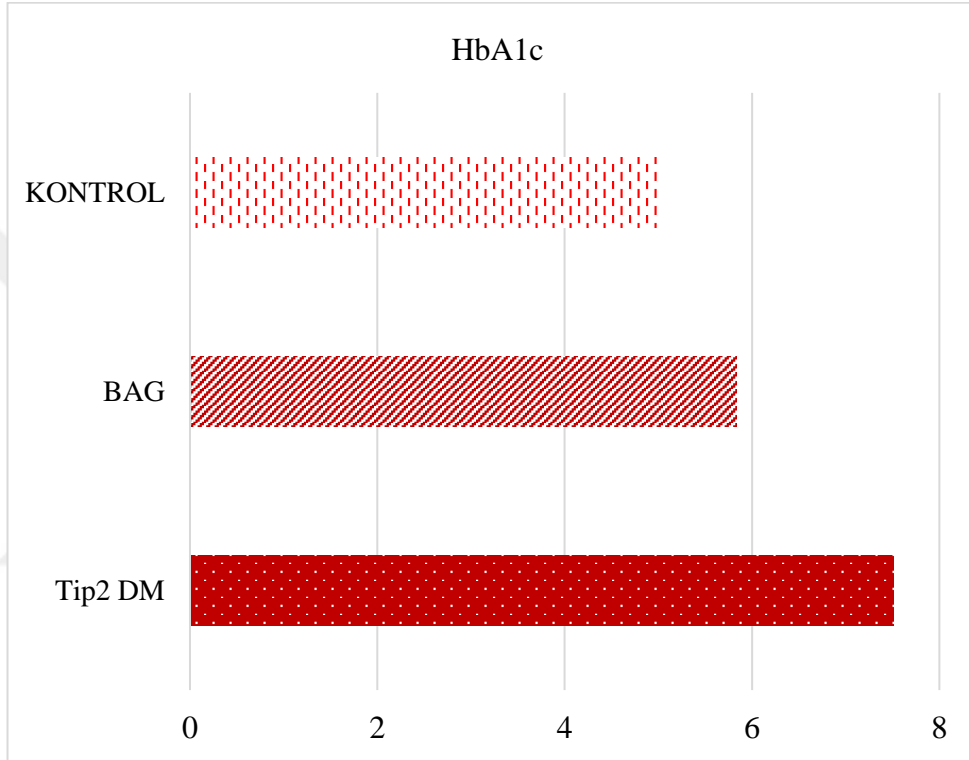
Çalışmada Homa-IR, Zn parametresiyle negatif bir seviye mevcutken, Cu değerıyla pozitif ileri anlamlı bir korelasyona sahiptir. Bu açıdan, insülin direnci olan kişilerde önemli seviyede bakır yüksekliği dikkat çekerken, çinko-bakır arasındaki etkileşim göz önüne alındığında çinko değerinde de düşüklük görülmektedir.

İnsülin ve çinko kan dolaşımındaki pH da birbirlerinden ayrılırlar. Çinko pankreastaki α hücreleri içindeki KATP kanallarını açar ve hiperpolarizasyon meydana getirir, glukagon miktarını azaltır. Çinkonun bu fonksiyonu diyabetli bireylerde kan glikozunu dengelemedeki β hücrelerindeki insülin salınımının artması ve α hücrelerindeki glukagon miktarının azalmasıyla ikili etki oluşturduğu ifade edilir. Çinkonun önemli işlevleriyle insülin direnci ve diyabetteki doğal bir terapötik aday olabileceği tahmin edilebilmektedir.

Grupların yaş ile karşılaştırılmasında, insülin direnci olan hasta grubunda anlamlı olmayan bir ilişki bulunmuştur. AKŞ ve HbA1c (WHO kriterleri) değerine göre BAG ve Tip2 DM olarak belirlenen grup arasında ise ileri derecede anlamlı bir korelasyon analiz edilmiştir. Bu sonuçlandırmaya göre yaş ilerledikçe kişilerin prediyabet tablosuyla karşılaşma ve akabinde diyabet riskine daha fazla maruz kalınabileceği ön görülmektedir.

HbA1c değerinin BAG ve Tip2 DM hastalarında beklenildiği üzere ileri derece pozitif bir ilişkiye sahip olduğu görülmüştür. Bu durum AKŞ değerinin yüksekliğiyle birlikte HbA1c seviyesindeki orantılı artışı ifade etmektedir.

Çalışmadaki Tip2 DM'li hastalarda HbA1c oranı 6.5'in üzerindeyken, BAG hastalarında bu seviye, sağlıklı bireyler ile diyabetli hastalar arasında bir değere sahip olduğu tespit edilmiştir. AKŞ değerlerine göre HbA1c seviyesi ve standart sapma sonuçları, Tip2 DM'lilerde 7.51 ± 0.85 , BAG hastalarında 5.83 ± 0.29 ve kontrol grubunda 5.02 ± 0.18 olarak tespit edilmiştir. Sonuçlar Şekil 4.4' te grafiklendirilmiştir.



Şekil 4.4 : AKŞ değerlerine göre gruplar arası HbA1c değişim grafiği.

Aynı zamanda HbA1c'nin Zn değeriyle negatif anlamlılığı bulunmaktadır. HbA1c'nin Homa-IR ve yaş ile karşılaştırmasında ise ileri pozitif anlamlılık görülmektedir. HbA1c'nin tanı değerindeki referans aralığı ve açlık plazma glikozu karşılaştırılması yapılan birçok çalışmada, HbA1c'nin düşük değişkenliğe ve özgüllüğe sahip olduğu ifade edilmiştir [228].

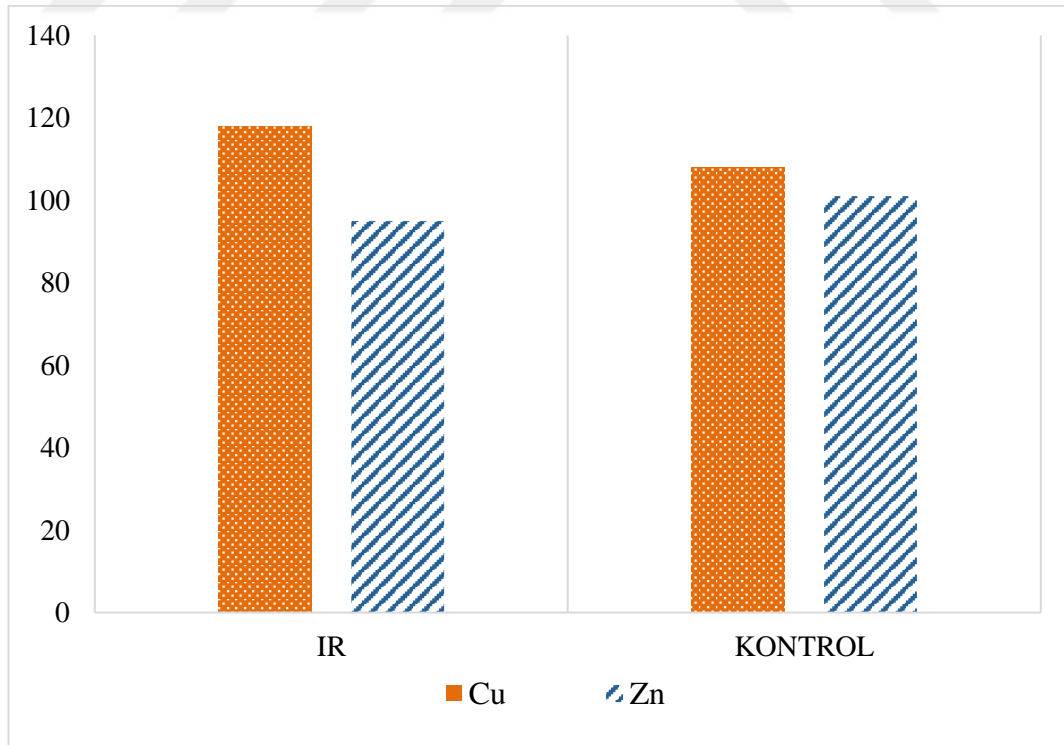
İnsülinin karaciğer, yağ ve kas dokusu işlevlerinde ve yağ, karbonhidrat ve protein metabolizmasında önemli fonksiyonu vardır. 1988'de Reaven, insülin direncinin birçok metabolik hastalıkta önemli bir etken olduğunu ileri sürmüştür.

Obezite, hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalıkları, diyabet ve hiperlipidemi gibi hastalıkların benzer sıklıkla aynı hasta ve/veya hasta gruplarında görülmesini tesadüf olarak görmemiştir. Bu anlamda insülin direncinin metabolik hastalıklardaki komponentlerin ana bir faktörü olarak değerlendirmiştir [229].

Homa-IR hastaları ile insülin direnci olmayan sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun çinko ve bakır değerleri karşılaştırmasında standart sapma ve sonuç değerleri Tablo 4.4 ile grafiği Şekil 4.3’de gösterilmiştir. Analiz sonucu, insülin direncinin artışıyla metabolizmadaki çinko seviyesinde anlamlı olmayan azalışı ve bakır düzeyindeki anlamlı artışı ifade etmektedir.

Tablo 4.2 : IR ve kontrol grubu arası Zn ve Cu ($\mu\text{g/dL}$) değerleri.

	Cu	Zn
Homa-IR hasta	118 \pm 20.9	95 \pm 10.2
Kontrol	108 \pm 21.0	101 \pm 11



Şekil 4.5 : Kontrol ve IR gruplar arası Zn ($\mu\text{g/dL}$) ve Cu ($\mu\text{g/dL}$) ilişki grafiği.

Çinkonun azalmasıyla, insülin düzgün olarak paketlenemez ve β hücre harabiyeti artar. β hücrelerindeki çinko taşıyıcısı ZnT8 ile yapılan hayvan çalışmasında, ZnT3, ZnT5 ve ZnT8 düzeyinin arttırılmasının çinko takviyesi ile mümkün olduğu gösterilmiştir [188]. İnsülindeki düzgün işleyişin hücrelerde direnç oluşumuna engel olacağı düşünülürse, çinko takviyesinin insülin dirençli hastaların metabolizmasında iyileştirici bir özelliğe sahip olacağı tahmin edilmektedir.

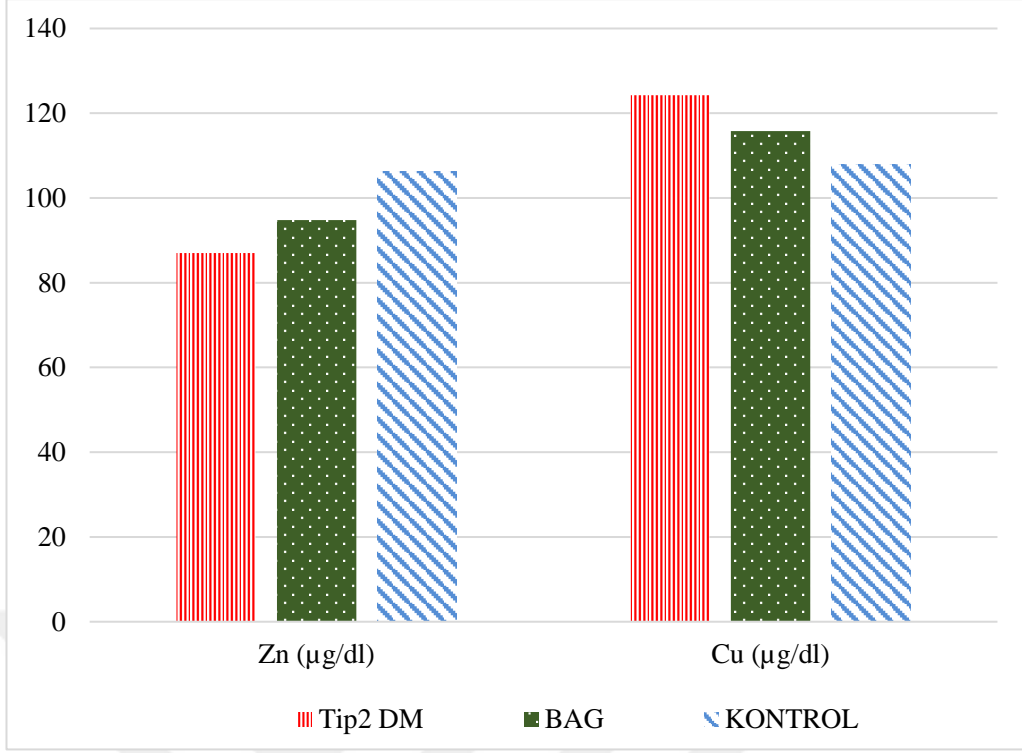
Metabolik hastalıkları ve obezitesi olan bireylerde yapılan çinko takviyesinin plazma glikoz, Homa-IR ve insülin değerlerinde önemli seviyede azalmaya sebep olduğu aktarılmıştır [230]. Çinko, GSK3 (Glikojen sentaz kinaz3) enzimini inhibe ederek insülin benzeri hareket edebilmektedir [231].

Açlık glikozuna göre gruplandırılan BAG, Tip2 DM ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun çinko ve bakır değerleri karşılaştırmasında standart sapma ve sonuç değerleri Tablo 4.4'te gösterilmiştir. Değişim grafiği Şekil 4.4' te şemalandırılmıştır. Analiz sonucunda BAG grubu hastalarının çinko seviyelerinde ileri anlamlı sonuçlar bulunmuştur.

BAG bireylerinin metabolizmadaki çinko seviyesi kontrol grubuna göre daha düşük tespit edilmiştir. Bu verilere göre prediyabet döneminde çinko düşüklüğünün erken sinyal vermesi, diyabet gidişatındaki iyileştirici ve/veya tedavi edici yöntemler arasında değerlendirilmesi gerekliliğine dikkat çekmektedir.

Tablo 4.3 : AKŞ değerine göre gruplar arası serum Zn ve Cu seviyeleri.

	Zn (μ g/dL)	Cu (μ g/dL)
Tip2 DM	87,02 \pm 7,60	124,23 \pm 25,5
BAG	94,76 \pm 11,68	115,82 \pm 23,35
Kontrol	106,31 \pm 11,40	107,79 \pm 22,6



Şekil 4.6 : Kontrol, BAG ve Tip2 DM gruplarının Zn ve Cu değerlendirmesi.

Yayınlanan bir diğer çalışmada diyabetli sıçanlara β hücre transferinden sonra, çinko diyeti uygulanmıştır. Yüksek çinko diyetiyle, diyabetli hayvanların kan glikoz seviyesinde düzelmeler meydana geldiğine dikkat çekilmiştir [232]. Literatürdeki diğer çalışmada diyabetle oluşan serum çinko azalışının lenfosit, trombosit ve plazmadaki çinko eksikliğine sebep olduğu bildirilmiştir [233].

BAG hastalarına erken dönem müdahale edilmesi, diyabet komplikasyonlarını önleyebilmektedir. Tip2 DM patogenezindeki gibi BAG grubu hastaların, ikincil hiperinsülinemiye karşın açlık plazma glikoz seviyesinde artış gözlenmektedir. Ayrıca prediyabetin insülin yetersizliği ve direnci ile de önemli ilişkisi bulunmaktadır [234].

Açlık glukoz, Homa-IR ve açlık insülin değeri parametreleri Tip2 DM, BAG ve kontrol grupları arasında analiz edilmiştir. Açlık plazma glikoz değeri literatürde belirtildiği ve WHO kriterlerinde olması gerektiği referans aralığında tespit edilmiş ve Tablo 4.5' te gösterilmiştir.

Çalışmada Homa-IR, açlık insülin ve AKŞ parametrelerindeki en yüksek değerler Tip2 DM hastalarına aittir. Diyabete geçişteki ara dönem olarak tanımlanan BAG grubu hastalarındaki insülin direnci seviyesi 4.15 ± 8.9 ve Tip2 DM'li hastalarda bu değerler yaklaşık iki kat seviyede olup 7.36 ± 19.2 olarak tespit edilmiştir.

BAG hastalarının AKŞ ve Homa-IR değerlerindeki sonuçlarının diyabetlilere yakın seviyelerde olması, diyabet öncesi komplikasyonlardaki değişkenliğe bağlanmıştır.

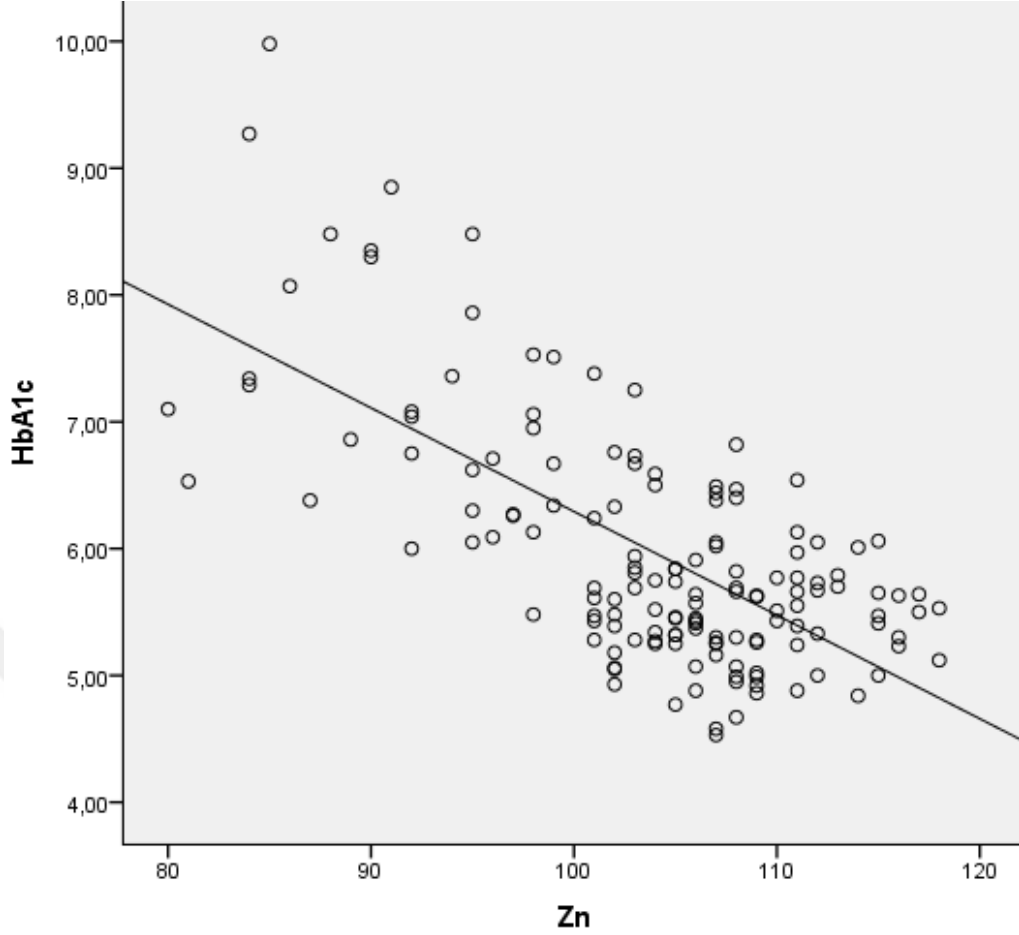
Tablo 4.4 : Gruplar arası açlık insülin, AKŞ ve Homa-IR sonuçları.

	AKŞ	İnsülin	Homa-IR
Tip2 DM	151.71 ±29.07	19.65 ±25.64	7.36 ±19.2
BAG	110,93 ±7.57	15.18 ±11.41	4.15 ±8.9
Kontrol	9.91 ±5.55	9.63 ±4.40	1.24 ±4.47

Naka ve Ramadass ile arkadaşlarının yaptıkları farklı çalışmaların sonuçları birbirlerini doğrulamaktadır. HbA1c seviyesinin diyabet dönemdeki endikasyonlarda plazmadaki farklı eser element seviyeleriyle korelasyon gösterdiğini ifade etmişlerdir.

Her iki çalışmada da özellikle çinko/bakır oranındaki değişim daha çok ön plana çıkmaktadır [235, 236]. Bu araştırmadaki analiz sonuçları da literatürü desteklemektedir.

Bu çalışmada BAG, Tip2 DM ve Homa-IR'li hastalardaki HbA1c ve Zn seviyeleri sağlıklı bireylerinkiyle karşılaştırılmıştır. Veri sonuçlarına göre metabolizmadaki Zn düşüklüğünün HbA1c değerindeki yükseklikle ters korelasyona sahip olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.5). Buna göre özellikle prediyabette ve Tip2 DM'de çinko desteğinin önemi mevcuttur. Serum çinko seviyesinin yükseltilmesi durumunda HbA1c % konsantrasyonun daha düşük bir düzeye geleceği ön görülmektedir. Bu değerlendirmenin neticesinde glisemik kontrolün iyileştirmeye gidilmesi ve diyabetin kontrolünün sağlanması düşünülebilir.



Şekil 4.7 : Tüm gruplardaki HbA1c ve Zn ($\mu\text{g/dL}$) değeri arasındaki korelasyon eğrisi.

Bu çalışmadaki analiz sonuçları ile aynı doğrultuda neticelenen bazı çalışmalar bulunmaktadır. Literatür çinko takviyesinin daha yaygın olarak Tip2 DM'li hastaların klinik ve yaşam bulgularında çok daha iyi fayda gösterdiğine dikkat çekmektedir. İn-vivo ve in-vitro ortamlardaki Zn desteği araştırmalarında, IR dirençli hastalara göre Tip2 DM'lilerde Zn seviyesinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Tip2 DM hastalarında Zn takviyesiyle, hücre içi çinko miktarında artış sağlandığı ve dolayısıyla insülin sinyallemesini uyardığı düşünülmüştür [237].

Başka bir çalışmada, Zn takviyesinin β hücre sayısını koruyarak insülindeki salgı mekanizmasına pozitif katkı sağladığı sonucuna varılmıştır. Çinkonun eksikliği sonucunda adacık hücrelerinde insülin sekresyonunda azalma olduğu ve diyabeti tetikleyen problemler yaşandığı aktarılmıştır [238].

Son yıllardaki 72 Tip2 DM'li ve 76 kişinin kontrol grubunu oluşturduğu çalışmada Tip2 DM' lilerde glisemik kontrolün iyileşmesinin, kısa dönemde çinko takviyesiyle olduğu ifade edilmiştir.

Tip2 DM'lilerin sınırda çinko seviyelerinin ve yüksek HbA1c konsantrasyonunun olduğu aktarılmıştır. Bu araştırma sonucuna göre; Zn desteğinin insülin ve C peptit miktarlarında artmaya neden olduğunu aktarmışlardır ve glisemik kontrolde fayda sağladığı düşünülmüştür [239].

2013 yılında 14 farklı çalışmanın yapıldığı bir metaanaliz incelemesine göre, diyabetik hastalara 20-40 mg/gün “Zn supplement” takviye uygulanmıştır. Tip2 DM hasta serumlarında HbA1c parametresi bakılmış ve takviye ile düzeyin azaldığı gösterilmiştir. Çinkonun hiperglisemi işleyişine pozitif katkısı olabileceğini bilim dünyasına aktarmışlardır [240].

Genel bir bakışla sadece Zn eksikliği durumunda kişilere çinko takviyesi yapılabildiği tavsiye edilmektedir. Diyabetin yaygın bir sağlık problemi olduğu dikkate alındığında prediyabetteki tedavi ve uygulamalarının da ciddi bir önem arz ettiği söylenebilir. Çinko ve diyabet arasındaki tedavi uygulamaları için daha fazla alternatif bilimsel çalışmaların gerekliliği aşikardır.

Bozulmuş açlık glikozu, insülin direnci ve Tip2 diyabetli hasta profilleri ile bu çalışmada literatürdeki veriler ve analizlerle örtüşen sonuçlar elde edilmiştir. Genel ortalama değerlendirilmesinde BAG ve Tip2 DM hastalarının, açlık glikozu normal referans aralığında olan kontrol grubuna göre ileri anlamlı çinko düşüklüğü ile anlamlı bakır yüksekliği tespit edilmiştir. Aynı şekilde insülin dirençli hastaların kontrol grubuna göre ileri anlamlılıkta bakır seviyelerinde yükseklik varken çinko seviyeleri düşüktür. Çinkonun insüline benzer etki göstermesindeki fonksiyonu ve insülin molekülü yapısına katılmasının bu neticelere sebep olduğu düşünülmektedir. Elde edilen analiz sonuçları özetle: insülin dirençli hastalarda önemli seviyede bakır yüksekliği ön plana çıkarken, BAG (prediyabet) hastalarında anlamlı çinko düşüklüğünün ilk alarm verdiği zaman olarak görülmektedir. Tip2 DM hastalarında ise çinko düşüklüğü ve bakır yüksekliği dikkate değer bir şekilde netlik kazanan bir tablo oluşturmaktadır.

5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

“Bozulmuş açlık kan şekeri ve insülin direnci olan hastalarda çinko ve bakır metabolizmasının araştırılması” tez çalışmasının sonuçlarına göre diyabet öncesi dönem ve komplikasyonlarının insan metabolizması ve sağlığı için ciddi önem arz ettiği görülmüştür.

Analiz sonuçlarına göre yaşın ilerlemesiyle beraber Tip2 DM’ nin görülme sıklığı ve prevelansın giderek arttığı tespit edilmiştir. Literatür bilgileri prediyabetin, diyabet öncesi 5-10 yıllık bir süreç olduğunu ifade etmektedir. Çalışmada genel yaş dağılımlar incelendiğinde, bozulmuş açlık glikoz seviyesi kriterlerindeki prediyabet hastalarının yaş ortalaması, Tip2 DM’li hastaların yaş ortalamasına yakınlık göstermiş ve literatürü desteklemiştir. Prediyabet sürecinin diyabete giden ince keskin bir yol olduğu söylenebilir. Sık aralıklarla takip ve gerekli ise tedavi edilmesi kişinin diyabet gelişimi öncesinde yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Bozulmuş açlık glikoz grubuna dahil olan hastaların çinko-bakır metabolizması veri sonuçlarına göre, çinko değerlerinde anlamlı düşüklük tespit edilmiştir. Plazma bakır seviyesinde artış bulunmaktadır. Çinko-bakır arasındaki negatif korelasyonun, iki eser element arasındaki antagonistik etkileşimden kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. Çinkonun insülin molekülü yapısına katılması ve insülin benzeri davranışı, metabolizmadaki glikoz iletim farklılıklarına sebep olabileceğini tahmin ettirmektedir. Diyabetteki poliüri ile fazla çinko eksikliği oluşma ihtimali de göz önüne alınmalıdır.

İnsülin dirençli hastaların numunelerindeki çinko seviyeleri anlamlı olmayan düşüklüktedir. Bakır seviyelerinde yüksekliğin ileri anlamlılığı, Zn-Cu etkisiyle oluşan oksidatif stresle ilgili olduğu düşünülse de bu mekanizma henüz aydınlatılmamıştır. Çinkonun azaldığı durumlarda insülin paketlenmesinin düzgün olmaması söz konusudur. Literatürdeki bilgilere göre insülin salınımında, çinko çift faz etkiye sahiptir. Pankreas β hücrelerinde oluşabilecek harabiyetin artması, insülin sekresyon ve insülin direnciyle ilişkilendirilmiştir.

İnsülin direnci Tip2 DM oluşumuna götüren nedenler arasına dahil edildiğinde, metabolizmadaki çinko düşüklüğünün ve bakır fazlalığının diyabet sürecindeki yan etkilerde ciddi etkisinin olduğu anlamına gelmektedir.

Çalışmadaki sağlıklı bireylerin çinko seviyesinin normal referans aralığında olması açlık plazma glikoz seviyelerinin referans değerlerde olması ve diyetle alınan çinkonun uygun olmasıyla açıklanabilir. Diyetle alınan çinkonun azalan insülin değerine, lipit metabolizmasındaki düzenlemelere ve genel inflamasyon durumundaki iyileşmeye götürdüğü tahmin edilmektedir.

Sonuç olarak, yaş ilerledikçe Tip2 DM'ye gidişat olduğu ve komplikasyonlarında artış bulunduğu görülmüştür. Diyabetli hastaların metabolizmasında çinko seviyesinde ciddi bir düşüklük tespit edilmiştir. Dolayısıyla yaşlılık gibi fizyolojik durumlarda glisemik kontrolün sağlanması açısından çinko takviyesi tavsiye edilebilir. Özellikle prediyabet dikkate alındığında, diyabet adaylarının erken yaş ve dönemde çinko takviyesi, diyabeti önleyici ve/veya iyileştirici doğal bir etken olduğu söylenebilir.

Preklinik dönemdeki kontrollerin diyabet komplikasyonlarını ve erken ölüm riski durumunu azaltabileceği düşünülmektedir. Bu anlamda prediyabetli bireylerin çinko-bakır parametrelerini rutin bir şekilde takip ettirmeleri önerilmektedir. Aynı zamanda prediyabet dönemindeki hastaların erken tedavi edilmesi, önemli bir halk sağlığı problemi olan diyabetteki maliyetleri de düşüreceği kanısını oluşturmaktadır.

Diyabetin dünya genelinde artan prevalansı düşünüldüğünde, hastalığın oluşum öncesi (prediyabet) belirti ve sinyallerini ifade eden bozulmuş açlık glikozu ve insülin direnci üzerine daha fazla araştırma yapılması literatüre ve insanlığa büyük fayda sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- [1] **Tabák, A. G., Herder, C., Rathmann, W., Brunner, E. J. ve Kivimäki, M.** (2012). Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *The Lancet*, 379(9833), 2279-2290.
- [2] **Saad, M. F., Knowler, W. C., Pettitt, D. J., Nelson, R. G., Charles, M. A. ve Bennett, P. H. J. T. A. j. o. m.** (1991). A two-step model for development of non-insulin-dependent diabetes. *90*(2), 229-235.
- [3] **Harris, M. I. ve Modan, M. J. D. C.** (1994). Screening for NIDDM: Why is there no national program? , *17*(5), 440-444.
- [4] **Gastaldelli, A. J. D. r. ve practice, c.** (2011). Role of beta-cell dysfunction, ectopic fat accumulation and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *93*, S60-S65.
- [5] **Viktorínová, A., Tošerová, E., Križko, M. ve Ďuračková, Z. J. M.** (2009). Altered metabolism of copper, zinc, and magnesium is associated with increased levels of glycated hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *58*(10), 1477-1482.
- [6] **Petersen, J. L. ve McGuire, D. K.** (2005). Impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose—a review of diagnosis, clinical implications and management. *Diabetes and vascular disease research*, 2(1), 9-15.
- [7] **Nathan, D. M., Davidson, M. B., DeFronzo, R. A., Heine, R. J., Henry, R. R., Pratley, R. ve Zinman, B.** (2007). Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes care*, 30(3), 753-759.
- [8] **Tsur, A., Feldman, B. S., Feldhammer, I., Hoshen, M. B., Leibowitz, G. ve Balicer, R. D.** (2013). Decreased serum concentrations of 25-hydroxycholecalciferol are associated with increased risk of progression to impaired fasting glucose and diabetes. *Diabetes Care*, 36(5), 1361-1367.
- [9] **Kashyap, S. R., DeFronzo, R. A. J. D. ve Research, V. D.** (2007). The insulin resistance syndrome: physiological considerations. *4*(1), 13-19.
- [10] **Association, A. D.** (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 33(Supplement 1), S62-S69.

- [11] **UFAT, H.** (2015). Diyabet oluşturulan ratlarda serum apelin ve chemerin düzeyleri/Serum apelin and chemerin levels in diabetes generated rats.
- [12] **Alberti, K. G. M. M. ve Zimmet, P. Z. J. D. m.** (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *15*(7), 539-553.
- [13] **Organization, W. H.** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World health organization; 1999.
- [14] **Borch-Johnsen, K., Neil, A., Balkau, B., Larsen, S., Nissinen, A., Pekkanen, J.,Pyorala, M.** (2001). Glucose tolerance and cardiovascular mortality-Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria.
- [15] **Unwin, N., Shaw, J., Zimmet, P. ve Alberti, K. J. D. M.** (2002). International Diabetes Federation IGT/IFG Consensus Statement. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *19*, 708-723.
- [16] **Besler, D.** (2006) *Prediyabetik bireylerde tip 2 diyabet gelişiminin engellenmesi için verilen yaşam tarzı değişikliklerine hasta uyumunu etkileyen faktörlerin saptanması: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi.*
- [17] **Stumvoll, M. ve Gerich, J. J. C. i. l. m.** (2001). Clinical features of insulin resistance and beta cell dysfunction and the relationship to type 2 diabetes. *21*(1), 31-51.
- [18] **Gillett, M. J. J. T. C. B. R.** (2009). International expert committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes: diabetes care 2009; *32* (7): 1327–1334. *30*(4), 197.
- [19] **Saudek, C. D., Herman, W. H., Sacks, D. B., Bergenstal, R. M., Edelman, D., Davidson, M. B. J. T. J. o. C. E. ve Metabolism.** (2008). A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. *93*(7), 2447-2453.
- [20] **Weykamp, C., John, W. G., Mosca, A., Hoshino, T., Little, R., Jeppsson, J.-O.,Reinauer, H. J. C. c.** (2008). The IFCC Reference Measurement System for HbA1c: a 6-year progress report. *54*(2), 240-248.
- [21] **Tominaga, M., Makino, H., Yoshino, G., Kuwa, K., Takei, I., Aono, Y.,Sanke, T. J. A. o. c. b.** (2005). Japanese standard reference material for JDS Lot 2 haemoglobin A1c. I: comparison of Japan Diabetes Society-assigned values to those obtained by the Japanese and USA domestic standardization programmes and by the International Federation of Clinical Chemistry reference laboratories. *42*(1), 41-46.

- [22] Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R. ve King, H. (2004). Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care*, 27(5), 1047-1053.
- [23] Yenigün, M. ve Altuntaş, Y. J. İ., Nobel Tıp Kitapevleri. (2001). Her yönüyle diabetes mellitus, 2. baskı. 637-696.
- [24] Shaw, J. E., Zimmet, P. Z., De Courten, M., Dowse, G. K., Chitson, P., Gareeboo, H. a.,Alberti, K. (1999). Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. What best predicts future diabetes in Mauritius? *Diabetes care*, 22(3), 399-402.
- [25] Dunstan, D. W., Zimmet, P. Z., Welborn, T. A., De Courten, M. P., Cameron, A. J., Sicree, R. A.,Knuiman, M. (2002). The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes care*, 25(5), 829-834.
- [26] Weber, M. B., Ranjani, H., Staimez, L. R., Anjana, R. M., Ali, M. K., Narayan, K. V. ve Mohan, V. (2016). The stepwise approach to diabetes prevention: results from the D-CLIP randomized controlled trial. *Diabetes care*, 39(10), 1760-1767.
- [27] Journal, B. D. S. W. P. J. B. M. (1976). Ten-year follow-up report on Birmingham Diabetes Survey of 1961. 35-37.
- [28] Jarrett, R., Keen, H., Fuller, J. ve McCartney, M. J. D. (1979). Worsening to diabetes in men with impaired glucose tolerance ("borderline diabetes"). *16(1)*, 25-30.
- [29] Whiting, D. R., Guariguata, L., Weil, C., Shaw, J. J. D. r. ve practice, c. (2011). IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *94(3)*, 311-321.
- [30] Satman, I., Yilmaz, T., Sengül, A., Salman, S., Salman, F., Uygur, S.,Dinççag, N. J. D. c. (2002). Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *25(9)*, 1551-1556.
- [31] Satman, I., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dinccag, N.,Canbaz, B. J. E. j. o. e. (2013). Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *28(2)*, 169-180.
- [32] Cowie, C. C., Rust, K. F., Byrd-Holt, D. D., Eberhardt, M. S., Flegal, K. M., Engelgau, M. M.,Gregg, E. W. J. D. c. (2006). Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the US population: National Health And Nutrition Examination Survey 1999–2002. *29(6)*, 1263-1268.
- [33] SATMAN, İ. J. T. K. J. o. I. M. S. (2007). Diabetes Mellitus tanı ve izleminde yeni kriterler ve belirlenme gerekçeleri. *3(3)*, 1-15.

- [34] **Bansal, N. J. W. j. o. d.** (2015). Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *6*(2), 296.
- [35] **Kanat, M., DeFronzo, R. A. ve Abdul-Ghani, M. A. J. W. j. o. d.** (2015). Treatment of prediabetes. *6*(12), 1207.
- [36] **Nathan, D. M., Davidson, M. B., DeFronzo, R. A., Heine, R. J., Henry, R. R., Pratley, R. ve Zinman, B. J. D. c.** (2007). Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *30*(3), 753-759.
- [37] **care, A. D. A. J. D.** (2005). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *28*(1), S37.
- [38] **Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., Hamman, R. F., Lachin, J. M., Walker, E. A. ve Nathan, D. M. J. T. N. E. j. o. m.** (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *346*(6), 393-403.
- [39] **Shaw, J. E., Zimmet, P. Z., De Courten, M., Dowse, G. K., Chitson, P., Gareeboo, H. a.,Alberti, K. J. D. c.** (1999). Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. What best predicts future diabetes in Mauritius? , *22*(3), 399-402.
- [40] **Dunstan, D. W., Zimmet, P. Z., Welborn, T. A., De Courten, M. P., Cameron, A. J., Sicree, R. A.,Knuiman, M. J. D. c.** (2002). The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *25*(5), 829-834.
- [41] **Laaksonen, D. E., Lakka, H.-M., Niskanen, L. K., Kaplan, G. A., Salonen, J. T. ve Lakka, T. A.** (2002). Metabolic Syndrome and Development of Diabetes Mellitus: Application and Validation of Recently Suggested Definitions of the Metabolic Syndrome in a Prospective Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*, *156*(11), 1070-1077.
- [42] **Dinççağ, N.** (2011). Diabetes mellitus tanı ve tedavisinde güncel durum. *İç Hastalıkları Dergisi*, *18*(4), 181-223.
- [43] **Brandon, A. N. ve Hill, D. R.** (1995). Selected list of books and journals for the small medical library. *Bulletin of the Medical Library Association*, *83*(2), 151.
- [44] **Lee, G. R. ve Wintrobe, M. M.** (1993). *Wintrobe's clinical hematology*. Lea & Febiger.
- [45] **care, A. D. A. J. D.** (2014). Standards of medical care in diabetes—2014. *37*(Supplement 1), S14-S80.
- [46] **Nathan, D. M. ve Group, D. E. R.** (2014). The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes care*, *37*(1), 9-16.

- [47] Jovanovič, L., Savas, H., Mehta, M., Trujillo, A. ve Pettitt, D. J. (2011). Frequent monitoring of A1C during pregnancy as a treatment tool to guide therapy. *Diabetes care*, 34(1), 53-54.
- [48] Stratton, I. M., Adler, A. I., Neil, H. A. W., Matthews, D. R., Manley, S. E., Cull, C. A.,Holman, R. R. (2000). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Bmj*, 321(7258), 405-412.
- [49] Luft, R. J. D. (1989). Oskar Minkowski: discovery of the pancreatic origin of diabetes, 1889. 32(7), 399-401.
- [50] Wilcox, G. J. C. b. r. (2005). Insulin and insulin resistance. 26(2), 19.
- [51] Kayaalp, S. (2000). İnsülin, oral ve diğer antidiyabetik ilaçlar ve glukagon. *Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 9(2), 1252-1272.
- [52] Varewijck, A. J. ve Janssen, J. A. J. E.-r. c. (2012). Insulin and its analogues and their affinities for the IGF1 receptor. 19(5), F63-F75.
- [53] Amihăesei, I. C. ve Chelaru, L. J. R. M. C. S. M. N. I. (2014). Metabolic syndrome a widespread threatening condition; risk factors, diagnostic criteria, therapeutic options, prevention and controversies: an overview. 118(4), 896-900.
- [54] BOZKURT, M. (2009). Tip 2 diyabetli hastalarda insülin direnci ve beta hücre fonksiyonu ile leptin, grelin, obestatin ve resistin ilişkisi/Relationship among leptin, ghrelin, obestatin and resistin with insulin resistance and beta cell function in type 2 diabetic patients.
- [55] Erdoğan, G. (2005). *Koloğlu endokrinoloji: temel ve klinik*. MN Medikal & Nobel.
- [56] Diabetes, U. P. D. S. G. J. (1995). UK Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. 44(11), 1249-1258.
- [57] Moreno-Navarrete, J. M. ve Fernández-Real, J. M., Year editör^editörler. The complement system is dysfunctional in metabolic disease: Evidences in plasma and adipose tissue from obese and insulin resistant subjects. *Seminars in cell & developmental biology*; 2017: Elsevier; Published.
- [58] Lee, B.-C. ve Lee, J. J. B. e. B. A.-M. B. o. D. (2014). Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. 1842(3), 446-462.
- [59] Groves, E. M., Yu, K., Wong, N. D. ve Malik, S. (2013). Standard and Novel Treatment Options for Metabolic Syndrome and Diabetes Mellitus. *Current treatment options in cardiovascular medicine*, 15(6), 706-721.

- [60] Nawaz, M. S., Shah, K. U., Khan, T. M., Rehman, A. U., Rashid, H. U., Mahmood, S.,Farrukh, M. J. (2017). Evaluation of current trends and recent development in insulin therapy for management of diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 11, S833-S839.
- [61] Szollosi, A., Nenquin, M. ve Henquin, J.-C. *J. J. o. B. C.* (2007). Overnight culture unmasks glucose-induced insulin secretion in mouse islets lacking ATP-sensitive K⁺ channels by improving the triggering Ca²⁺ signal. 282(20), 14768-14776.
- [62] Cheng, Z. ve Almeida, F. *J. C. c.* (2014). Mitochondrial alteration in type 2 diabetes and obesity: an epigenetic link. 13(6), 890-897.
- [63] Meng, Z.-X., Gong, J., Chen, Z., Sun, J., Xiao, Y., Wang, L.,Lin, J. D. *J. M. c.* (2017). Glucose sensing by skeletal myocytes couples nutrient signaling to systemic homeostasis. 66(3), 332-344. e334.
- [64] Maechler, P., Carobbio, S., Rubi, B. *J. T. i. j. o. b. ve biology, c.* (2006). In beta-cells, mitochondria integrate and generate metabolic signals controlling insulin secretion. 38(5-6), 696-709.
- [65] Wiederkehr, A., Wollheim, C. *B. J. M. ve endocrinology, c.* (2012). Mitochondrial signals drive insulin secretion in the pancreatic β -cell. 353(1-2), 128-137.
- [66] Maechler, P. *J. C. ve CMLS, M. L. S.* (2002). Mitochondria as the conductor of metabolic signals for insulin exocytosis in pancreatic β -cells. 59(11), 1803-1818.
- [67] Maechler, P. (2002). Mitochondria as the conductor of metabolic signals for insulin exocytosis in pancreatic β -cells. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 59(11), 1803-1818.
- [68] Kwan, E. ve Gaisano, H. (2007). New insights into the molecular mechanisms of priming of insulin exocytosis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 9, 99-108.
- [69] Aslamy, A. ve Thurmond, D. C. (2017). Exocytosis proteins as novel targets for diabetes prevention and/or remediation? *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 312(5), R739-R752.
- [70] Nakagawa, Y., Nagasawa, M., Medina, J. ve Kojima, I. (2015). Glucose evokes rapid Ca²⁺ and cyclic AMP signals by activating the cell-surface glucose-sensing receptor in pancreatic β -cells. *PLoS One*, 10(12), e0144053.
- [71] Henquin, J.-C. (2000). Triggering and amplifying pathways of regulation of insulin secretion by glucose. *Diabetes*, 49(11), 1751-1760.

- [72] Luo, X., Li, R. ve Yan, L.-J. (2015). Roles of pyruvate, NADH, and mitochondrial complex I in redox balance and imbalance in β cell function and dysfunction. *Journal of diabetes research*, 2015.
- [73] Ravier, M. A., Nenquin, M., Miki, T., Seino, S. ve Henquin, J.-C. (2008). Glucose controls cytosolic Ca^{2+} and insulin secretion in mouse islets lacking adenosine triphosphate-sensitive K^{+} channels owing to a knockout of the pore-forming subunit Kir6. 2. *Endocrinology*, 150(1), 33-45.
- [74] Polonsky, K. S. J. D. (1995). The β -cell in diabetes: from molecular genetics to clinical research. 44(6), 705-717.
- [75] Gumbiner, B., Van Cauter, E., Beltz, W. F., Ditzler, T. M., Griver, K., Polonsky, K. S.,Metabolism. (1996). Abnormalities of insulin pulsatility and glucose oscillations during meals in obese noninsulin-dependent diabetic patients: effects of weight reduction. 81(6), 2061-2068.
- [76] Reaven, G., Chen, Y.-D., Hollenbeck, C., Sheu, W., Ostrega, D., Polonsky, K. J. T. J. o. C. E. ve Metabolism. (1993). Plasma insulin, C-peptide, and proinsulin concentrations in obese and nonobese individuals with varying degrees of glucose tolerance. 76(1), 44-48.
- [77] Wareham, N. J., Byrne, C. D., Williams, R., Day, N. E. ve Hales, C. N. J. D. C. (1999). Fasting proinsulin concentrations predict the development of type 2 diabetes. 22(2), 262-270.
- [78] Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S. R., Donato, K. A., Eckel, R. H., Franklin, B. A.,Smith Jr, S. C. J. C. (2005). Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. 112(17), 2735-2752.
- [79] ÇAĞLAYAN, D. K. ve KARŞIDAĞ, D. K. demir eksikliği anemisi olan genç kadınlarda insülin direnci ve demir tedavisi ile değişimi.
- [80] Ersü, D. Ö. ve KIZILTAN, G. J. Z. K. T. B. (2016). Pediatrik obezite ve insülin direncine beslenme tedavisi yaklaşımı. 47(1), 21-26.
- [81] DeFronzo, R. A. ve Ferrannini, E. J. D. c. (1991). Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. 14(3), 173-194.
- [82] Krentz, A. J. J. B. (1996). Fortnightly review: insulin resistance. 313(7069), 1385-1389.
- [83] Reaven, G. M. (1988). Role of insulin resistance in human disease: Banting Lecture 1988. *Diabetes*, 37, 1595-1607.
- [84] Kalan, I. ve Yeşil, Y. J. D. v. o. (2010). Obezite ile ilişkili kronik hastalıklar. 78.
- [85] Cefalu, W. T. (2001). Insulin resistance: cellular and clinical concepts. *Experimental biology and medicine*, 226(1), 13-26.

- [86] **Demirağ, H. E.** (2016) *Tip-2 diabetes mellituslu hastaların birinci derece yakınlarında diyabet risk değerlendirmesi: Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.*
- [87] **Lebovitz, H.** (2001). Insulin resistance: definition and consequences. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*, 109(Suppl 2), S135-S148.
- [88] **Çeğil, Y.** (2009). Polikistik over sendromlu hastalarda hormon düzeyleri ile insülin düzeylerinin araştırılması.
- [89] **Matthews, D., Hosker, J., Rudenski, A., Naylor, B., Treacher, D. ve Turner, R.** (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7), 412-419.
- [90] **Kılavuzu, M. S.** (2009). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Ankara, Tuna Matbaacılık*, 8-11.
- [91] **Association, A. D.** (2013). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 36(Supplement 1), S67-S74.
- [92] **Eriksson, O.** (1989). Seedling dynamics and life histories in clonal plants. *Oikos*, 231-238.
- [93] **Altuntaş, Y. J. Y. M., Altuntaş Y, editörler. Her yönüyle diabetes mellitus. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.** (2001). Tip 2 Diabetes Mellitus' un Patogenezi. 219-237.
- [94] **Fukushima, M., Usami, M., Ikeda, M., Nakai, Y., Taniguchi, A., Matsuura, T.,Seino, Y. J. M.** (2004). Insulin secretion and insulin sensitivity at different stages of glucose tolerance: a cross-sectional study of Japanese type 2 diabetes. *53(7)*, 831-835.
- [95] **Genuth, S., Eastman, R., Kahn, R., Klein, R., Lachin, J., Lebovitz, H.,Vinicor, F.** (2003). Implications of the United kingdom prospective diabetes study. *Diabetes care*, 26, S28.
- [96] **White, M. F. J. S.** (2003). Insulin signaling in health and disease. *302(5651)*, 1710-1711.
- [97] **Osborn, O. ve Olefsky, J. M. J. N. m.** (2012). The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *18(3)*, 363.
- [98] **Altınbaş, K., Darçın, A. E., Gülöksüz, S. ve Oral, T. E.** (2012). İki uçlu bozuklukta metabolik sendrom yaygınlığının mevsimsel değişimi. *Journal of Mood disorders*, 2(2), 51-57.

- [99] DeFronzo, R. A., Bonadonna, R. C. ve Ferrannini, E. (1992). Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview. *Diabetes care*, 15(3), 318-368.
- [100] Reaven, G., Hollenbeck, C. ve Chen, Y.-D. (1989). Relationship between glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in non-obese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *Diabetologia*, 32(1), 52-55.
- [101] Satman, İ. ve Grubu, Ç. (2011). Türkiye Diyabet Prevalans Çalışmaları: TURDEP-I ve TURDEP-II. 47. *Ulusal Diyabet Kongresi*, 11-15.
- [102] Pickup, J. C. (2004). Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes care*, 27(3), 813-823.
- [103] Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L. ve Friedman, J. M. J. N. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. 372(6505), 425.
- [104] Kahn, C. H. (2001). *Pythagoras and the Pythagoreans*. Hackett Publishing.
- [105] Highman, T. J., Friedman, J. E., Huston, L. P., Wong, W. W., Catalano, P. M. J. A. j. o. o. ve gynecology. (1998). Longitudinal changes in maternal serum leptin concentrations, body composition, and resting metabolic rate in pregnancy. 178(5), 1010-1015.
- [106] DeFronzo, R. A., Ferrannini, E. ve Simonson, D. C. J. M. (1989). Fasting hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. 38(4), 387-395.
- [107] FAKÜLTESİ, T. ve DALI, T. B. A. TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA İNSÜLİN DİRENCİ VE BETA HÜCRE FONKSİYONU İLE LEPTİN, GRELİN, OBESTATİN VE.
- [108] Sacks, D. B., Arnold, M., Bakris, G. L., Bruns, D. E., Horvath, A. R., Kirkman, M. S.,Nathan, D. M. J. C. c. (2011). Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. 57(6), e1-e47.
- [109] Colhoun, H., Lee, E., Bennett, P., Lu, M., Keen, H., Wang, S.,Diabetologia, W. M. S. G. J. (2001). Risk factors for renal failure: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. 44(2), S46.
- [110] Januszewski, A., Alderson, N., Metz, T., Thorpe, S. ve Baynes, J. 2003. Role of lipids in chemical modification of proteins and development of complications in diabetes. Portland Press Ltd.; s.
- [111] Battisti, W. P., Palmisano, J., Keane, W. F. J. C. c. ve medicine, I. (2003). Dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. Relationships between lipids, kidney disease and cardiovascular disease. 41(9), 1174-1181.

- [112] Altaş, S., Gürsü, M. ve Bulmuş Gülcü, F. J. F. S. H. D. (2011). Adipoz dokudan salınan yeni adipokinler. 6, 17.
- [113] Hatemi, H. J. A. t. d. (1996). Diabetes mellitusun tarihçesi. 7, 497-499.
- [114] Nwaneri, C. (2015). Diabetes mellitus: A complete ancient and modern historical perspective.
- [115] Zajac, J., Shrestha, A., Patel, P. ve Poretsky, L. (2010). The main events in the history of diabetes mellitus. *Principles of diabetes mellitus* ss. 3-16): Springer.
- [116] Boyle, J. P., Engelgau, M. M., Thompson, T. J., Goldschmid, M. G., Beckles, G. L., Timberlake, D. S.,Gallina, D. L. (1999). Estimating prevalence of type 1 and type 2 diabetes in a population of African Americans with diabetes mellitus. *American Journal of Epidemiology*, 149(1), 55-63.
- [117] Ogurtsova, K., da Rocha Fernandes, J., Huang, Y., Linnenkamp, U., Guariguata, L., Cho, N. H.,practice, c. (2017). IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. 128, 40-50.
- [118] King, H., Aubert, R. E. ve Herman, W. H. J. D. c. (1998). Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. 21(9), 1414-1431.
- [119] Cho, N., Shaw, J., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J., Ohlogge, A.,practice, c. (2018). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. 138, 271-281.
- [120] Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R. ve King, H. J. D. c. (2004). Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. 27(5), 1047-1053.
- [121] Ünal, B., Ergör, G., Horasan, G., Kalaça, S. ve Sözmen, K. J. A. S. B. (2013). Türkiye kronik hastalıklar ve risk faktörleri sıklığı çalışması.
- [122] Alberti, K. G. M. M. ve Zimmet, P. Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine*, 15(7), 539-553.
- [123] Shah, A. D., Langenberg, C., Rapsomaniki, E., Denaxas, S., Pujades-Rodriguez, M., Gale, C. P.,endocrinology. (2015). Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1·9 million people. 3(2), 105-113.
- [124] DeFronzo, R. A., Bonadonna, R. C. ve Ferrannini, E. J. D. c. (1992). Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview. 15(3), 318-368.

- [125] **Kahn, S. E., Prigeon, R. L., McCulloch, D. K., Boyko, E. J., Bergman, R. N., Schwartz, M. W.,Palmer, J. P. J. D.** (1993). Quantification of the relationship between insulin sensitivity and β -cell function in human subjects: evidence for a hyperbolic function. *42*(11), 1663-1672.
- [126] **Çallı, D.** (2014) *Tip 2 diyabetli hastaların diyabet yönetimine ilişkin öz-etkililik algısı ve iyilik halinin değerlendirilmesi: Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.*
- [127] **Emre, N.** (2013) *Aile sağlığı merkezlerine başvuran hipertansif ve diyabetik hastalarda anksiyete ve depresyon riskinin araştırılması ve düzeyinin belirlenmesi: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi.*
- [128] **Yılmaz, A.** (2010) *Diabetik polinöropati tetkiki için başvuran hastalarda sessiz karpal tünel sendromu gelişimi: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi.*
- [129] **Anderson, M. S. ve Bluestone, J. A. J. A. R. I.** (2005). The NOD mouse: a model of immune dysregulation. *23*, 447-485.
- [130] **Yanık, Y. T.** (2011) *Tip 2 diyabetlilerin öz-yeterlilik düzeylerinin değerlendirilmesi: Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.*
- [131] **Özyazar, M. J. C. İ. H.** Tip I (İnsüline Bağımlı) Diabetes Mellitusun Patogenezi. *1*, 1092-1095.
- [132] **Günalay, S., Taşkıran, E., Demir, B., Erdem, S., Mergen, H. ve Akar, H. J. İ. B. Ü. F. N. T. D.** (2016). Tip 2 diyabetes mellitus hastalarında tedavi yöntemleri, glisemik kontrol ve diyabet komplikasyonları ile depresyon ve anksiyete riski arasındaki ilişki. *2*(1), 16-19.
- [133] **Sullivan, P. W., Morrato, E. H., Ghushchyan, V., Wyatt, H. R. ve Hill, J. O. J. D. c.** (2005). Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the US, 2000–2002. *28*(7), 1599-1603.
- [134] **Satman, İ., İmamoğlu, Ş., Yılmaz, C., Akalın, S., Salman, S. ve Dinççağ, N. J. T. E. v. M. D. A. E. h. w. t. o. f. p. d. k. w. p. E. t.** (2013). Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. *15*, 2014.
- [135] **İliçin, G., Biberöglü, K., Süleymanlar, G. ve Ünal, S. J. G. K., Ankara.** (2003). İç hastalıkları, 2. baskı. 1791-1795.
- [136] **Mitrakou, A., Kelley, D., Mogan, M., Veneman, T., Pangburn, T., Reilly, J. ve Gerich, J. J. N. E. J. o. M.** (1992). Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *326*(1), 22-29.

- [137] **Efendic, S. ve Östenson, C. G. J. J. o. i. m.** (1993). Hormonal responses and future treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *234*(2), 127-138.
- [138] **Porte, D. J. D.** (1991). β -cells in type II diabetes mellitus. *40*(2), 166-180.
- [139] **Yenigün, M. ve Altuntaş, Y.** (2001). *Her yönüyle diabetes mellitus*. Nobel Tıp.
- [140] **Stumvoll, M., Goldstein, B. J. ve van Haefen, T. W. J. T. L.** (2005). Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *365*(9467), 1333-1346.
- [141] **Weng, J., Li, Y., Xu, W., Shi, L., Zhang, Q., Zhu, D.,Tian, H. J. T. L.** (2008). Effect of intensive insulin therapy on β -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *371*(9626), 1753-1760.
- [142] **López Stewart, G.** (2014). Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline.
- [143] **Davey, R. X. J. C. d. r.** (2005). Gestational diabetes mellitus: a review from 2004. *1*(2), 203-213.
- [144] **Schaefer-Graf, U. M. ve Kleinwechter, H. J. C. d. r.** (2006). Diagnosis and new approaches in the therapy of gestational diabetes mellitus. *2*(3), 343-352.
- [145] **Bottalico, J. N.** (2007). Recurrent gestational diabetes: risk factors, diagnosis, management, and implications. *Semin Perinatol*, *31*(3), 176-184.
- [146] **Tattersall, R.** (1990). *Diabetes: clinical management*. Churchill Livingstone.
- [147] **Davidson, J. K.** (1991). *Clinical diabetes mellitus: a problem oriented approach*. Thieme Medical Pub.
- [148] **Giorgino, F., Almahfouz, A., Goodyear, L. J. ve Smith, R. J. J. T. J. o. c. i.** (1993). Glucocorticoid regulation of insulin receptor and substrate IRS-1 tyrosine phosphorylation in rat skeletal muscle in vivo. *91*(5), 2020-2030.
- [149] **Sagün, M., Tosun, M., Malatyahoğlu, E., Çetinkaya, M. B., Alper, T. ve Kökçü, A. J. T. J. O. G.** (2008). The effectiveness of 50 gram oral glucose challenge test in gestational diabetes screening. *5*(4), 258-262.
- [150] **Çavuşoğlu, K., Arıca, Ş. Ç. ve Kurtman, C.** (2008). Radyoterapi gören akciğer kanseri hastaların plazma iz element düzeylerindeki değişimin belirlenmesi.

- [151] Linder, M. C. ve Hazegh-Azam, M. J. T. A. j. o. c. n. (1996). Copper biochemistry and molecular biology. *63*(5), 797S-811S.
- [152] Burtis, C. A., Ashwood, E. R. ve Bruns, D. E. (2012). *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book*. Elsevier Health Sciences.
- [153] Alfthan, G., Xu, G.-L., Tan, W.-H., Aro, A., Wu, J., Yang, Y.-X.,Xue, W.-L. J. B. T. E. R. (2000). Selenium supplementation of children in a selenium-deficient area in China. *73*(2), 113-125.
- [154] McCall, K. A., Huang, C.-c. ve Fierke, C. A. J. T. J. o. n. (2000). Function and mechanism of zinc metalloenzymes. *130*(5), 1437S-1446S.
- [155] Baltaci, A. K., Mogulkoc, R. J. I. j. o. e. ve metabolism. (2012). Leptin and zinc relation: in regulation of food intake and immunity. *16*(Suppl 3), S611.
- [156] Ozturk, A., Baltaci, A. K., Mogulkoc, R., Oztekin, E. ve Kul, A. J. N. L. (2005). The effects of zinc deficiency and testosterone supplementation on leptin levels in castrated rats and their relation with LH, FSH and testosterone. *26*(5), 548-554.
- [157] Arcasoy, A. J. T. D. Y., Ankara. (2002). Çinko ve çinko eksikliği.
- [158] Bosco, M. D., Mohanasundaram, D. M., Drogemuller, C. J., Lang, C. J., Zalewski, P. D. ve Coates, P. T. J. T. r. o. d. s. R. (2010). Zinc and zinc transporter regulation in pancreatic islets and the potential role of zinc in islet transplantation. *7*(4), 263.
- [159] Çetin, N., Özer, E., Bakiler, A. R., Sözen, G. ve Yensel, N. (2003). Akut ishelli süt çocuklarında serum çinko düzeyi.
- [160] Walsh, C. T., Sandstead, H. H., Prasad, A. d. S., Newberne, P. M. ve Fraker, P. J. J. E. h. p. (1994). Zinc: health effects and research priorities for the 1990s. *102*(suppl 2), 5-46.
- [161] Underwood, E. J. (1971). *Trace elements in human and animal nutrition*. Ed. 3. New York, USA, Academic Press, Inc.
- [162] Cantürk, Z., Çetinarslan, B., Tarkun, I., Cantürk, N. Z., Özden, M. ve Duman, C. J. T. (2003). Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *13*(10), 971-977.
- [163] Handisurya, A., Pacini, G., Tura, A., Gessl, A. ve Kautzky-Willer, A. J. C. e. (2008). Effects of T4 replacement therapy on glucose metabolism in subjects with subclinical (SH) and overt hypothyroidism (OH). *69*(6), 963-969.

- [164] **Berg, J. M. ve Shi, Y. J. S.** (1996). The galvanization of biology: a growing appreciation for the roles of zinc. *271*(5252), 1081-1085.
- [165] **Maret, W. J. P. o. t. N. A. o. S.** (1994). Oxidative metal release from metallothionein via zinc-thiol/disulfide interchange. *91*(1), 237-241.
- [166] **Rostan, E. F., DeBuys, H. V., Madey, D. L. ve Pinnell, S. R. J. I. j. o. d.** (2002). Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *41*(9), 606-611.
- [167] **Mateo, M., Bustamante, J., Quiros, J. ve Manchado, O. J. B.** (1975). A study of the metabolism of zinc its metalloenzymes in diabetes mellitus. *23*(4), 134-136.
- [168] **UZUNER, N.** (1999) *Bronşial astmalı hastalarda serum eser element düzeyleri: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi.*
- [169] **van Looij, M. A., Meijers-Heijboer, H., Beetz, R., Thakker, R. V., Christie, P. T., Feenstra, L. W.,Neurotology.** (2006). Characteristics of hearing loss in HDR (hypoparathyroidism, sensorineural deafness, renal dysplasia) syndrome. *11*(6), 373-379.
- [170] **Huang, L. ve Tapaamorndech, S. J. M. a. o. m.** (2013). The SLC30 family of zinc transporters—a review of current understanding of their biological and pathophysiological roles. *34*(2-3), 548-560.
- [171] **Nygaard, S. B., Larsen, A., Knuhtsen, A., Rungby, J. ve Smidt, K. J. B. r. n.** (2014). Effects of zinc supplementation and zinc chelation on in vitro β -cell function in INS-1E cells. *7*(1), 84.
- [172] **Palmiter, R. D. ve Findley, S. D. J. T. E. j.** (1995). Cloning and functional characterization of a mammalian zinc transporter that confers resistance to zinc. *14*(4), 639-649.
- [173] **Lonnerdal, B. J. T. J. o. n.** (2000). Dietary factors influencing zinc absorption. *130*(5), 1378S-1383S.
- [174] **Eide, D. J. J. B. e. B. A.-M. C. R.** (2006). Zinc transporters and the cellular trafficking of zinc. *1763*(7), 711-722.
- [175] **Roohani, N., Hurrell, R., Kelishadi, R. ve Schulin, R. J. J. o. r. i. m. s. t. o. j. o. I. U. o. M. S.** (2013). Zinc and its importance for human health: An integrative review. *18*(2), 144.
- [176] **Chimienti, F., Devergnas, S., Favier, A. ve Seve, M. J. D.** (2004). Identification and cloning of a β -cell-specific zinc transporter, ZnT-8, localized into insulin secretory granules. *53*(9), 2330-2337.
- [177] **Cousins, R. J., Liuzzi, J. P. ve Lichten, L. A. J. J. o. B. C.** (2006). Mammalian zinc transport, trafficking, and signals. *281*(34), 24085-24089.

- [178] Andree, K. B., Kim, J., Kirschke, C. P., Gregg, J. P., Paik, H., Joung, H.,Huang, L. J. T. J. o. n. (2004). Investigation of lymphocyte gene expression for use as biomarkers for zinc status in humans. *134*(7), 1716-1723.
- [179] Rink, L. ve Haase, H. J. T. i. i. (2007). Zinc homeostasis and immunity. *28*(1), 1-4.
- [180] Hamer, D. H. J. A. r. o. b. (1986). Metallothionein. *55*(1), 913-951.
- [181] Jansen, J., Karges, W. ve Rink, L. J. T. J. o. n. b. (2009). Zinc and diabetes—clinical links and molecular mechanisms. *20*(6), 399-417.
- [182] Maret, W. ve Krężel, A., Year editör^editörler. Cellular zinc and redox buffering capacity of metallothionein/thionein in health and disease. Molecular medicine; 2007: Springer; Published.
- [183] Ertuğrul, T. ve Tanman, B. J. İ. N. T. K. (2002). Solunum Sistemi İnfeksiyonları, Neyzi O, Ertuğrul T: Pediatri. 870-916.
- [184] Arcasoy, A. 2002. Çinko ve çinko eksikliği, Ankara Talasemi Derneği Yayınları 2. Baskı; s.
- [185] Li, X., Cai, L. ve Feng, W. J. M. r. i. m. c. (2007). Diabetes and metallothionein. *7*(7), 761-768.
- [186] Song, Y., Wang, J., Li, X.-k. ve Cai, L. J. B. (2005). Zinc and the diabetic heart. *18*(4), 325-332.
- [187] Lubag, A. J., De Leon-Rodriguez, L. M., Burgess, S. C. ve Sherry, A. D. J. P. o. t. N. A. o. S. (2011). Noninvasive MRI of β -cell function using a Zn²⁺-responsive contrast agent. *108*(45), 18400-18405.
- [188] Jayawardena, R., Ranasinghe, P., Galappatthy, P., Malkanthi, R., Constantine, G., Katulanda, P. J. D. ve syndrome, m. (2012). Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *4*(1), 13.
- [189] Maret, W. J. P. o. t. N. A. o. S. (2001). Crosstalk of the group IIa and IIb metals calcium and zinc in cellular signaling. *98*(22), 12325-12327.
- [190] Niewoehner, C., Allen, J. I., Boosalis, M., Levine, A. S. ve Morley, J. E. J. T. A. j. o. m. (1986). Role of zinc supplementation in type II diabetes mellitus. *81*(1), 63-68.
- [191] Ilouz, R., Kaidanovich, O., Gurwitz, D., Eldar-Finkelman, H. J. B. ve communications, b. r. (2002). Inhibition of glycogen synthase kinase-3 β by bivalent zinc ions: insight into the insulin-mimetic action of zinc. *295*(1), 102-106.
- [192] Chausmer, A. B. J. J. o. t. A. C. o. N. (1998). Zinc, insulin and diabetes. *17*(2), 109-115.

- [193] **Yang, M., Liu, R., Li, S., Luo, Y., Zhang, Y., Zhang, L.,Boden, G. J. D. c.** (2013). Zinc- α 2-glycoprotein is associated with insulin resistance in humans and is regulated by hyperglycemia, hyperinsulinemia, or liraglutide administration: cross-sectional and interventional studies in normal subjects, insulin-resistant subjects, and subjects with newly diagnosed diabetes. *36*(5), 1074-1082.
- [194] **Sircar, A., Yadav, S., Mittal, A., Kamboj, V. ve Chowdhury, A. J. I. J. P. P.** (1985). Plasma and tissue zinc in type 2 DM. *4*, 259-262.
- [195] **Weisstaub, G., Hertrampf, E., De Romana, D. L., Salazar, G., Bugueño, C. ve Castillo-Duran, C. J. B. t. e. r.** (2007). Plasma zinc concentration, body composition and physical activity in obese preschool children. *118*(2), 167-174.
- [196] **Konukoglu, D., Turhan, M. S., Ercan, M. ve Serin, O. J. T. J. o. n. b.** (2004). Relationship between plasma leptin and zinc levels and the effect of insulin and oxidative stress on leptin levels in obese diabetic patients. *15*(12), 757-760.
- [197] **Kazi, T. G., Afridi, H. I., Kazi, N., Jamali, M. K., Arain, M. B., Jalbani, N. ve Kandhro, G. A. J. B. T. E. R.** (2008). Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients. *122*(1), 1-18.
- [198] **Chen, M. D. ve Lin, P. Y. J. O. r.** (2000). Zinc-induced hyperleptinemia relates to the amelioration of sucrose-induced obesity with zinc repletion. *8*(7), 525-529.
- [199] **Ferenci, P. J. M. b. d.** (2004). Pathophysiology and clinical features of Wilson disease. *19*(3-4), 229-239.
- [200] **Harris, E. D. J. C. r. i. c. l. s.** (2003). Basic and clinical aspects of copper. *40*(5), 547-586.
- [201] **Angelova, M., Asenova, S., Nedkova, V. ve Koleva-Kolarova, R. J. T. J. o. S.** (2011). Copper in the human organism. *9*(1), 88-98.
- [202] **Festa, R. A. ve Thiele, D. J. J. P. p.** (2012). Copper at the front line of the host-pathogen battle. *8*(9), e1002887.
- [203] **Davis, A. V. ve O'Halloran, T. V. J. N. c. b.** (2008). A place for thioether chemistry in cellular copper ion recognition and trafficking. *4*(3), 148.
- [204] **Rae, T., Schmidt, P., Pufahl, R., Culotta, V. ve O'Halloran, T. V. J. S.** (1999). Undetectable intracellular free copper: the requirement of a copper chaperone for superoxide dismutase. *284*(5415), 805-808.

- [205] Mills, C., Year editör^editörler. Interactions between elements in tissues: studies in animal models. Federation proceedings; 1981 Published.
- [206] YAKINCI, G., PAÇ, A., KüÇÜKBAY, F. Z., TAYFUN, M. ve GüL, A. J. P. I. (1997). Serum zinc, copper, and magnesium levels in obese children. *39(3)*, 339-341.
- [207] CAHILL, J. G. J. J.-M. S. M. S. (1960). Insulin, diabetes and adipose tissue. A brief review. *59*, 1513-1518.
- [208] Trevisan, R., Nosadini, R., Avogaro, A., Lippe, G., Duner, E., Fioretto, P.,Metabolism. (1986). Type I diabetes is characterized by insulin resistance not only with regard to glucose, but also to lipid and aminoacid metabolism. *62(6)*, 1155-1162.
- [209] Mohamed, A. J. B. (1999). The role of oxidative stress and NF (B) activation in late diabetic complications. *10*, 175-179.
- [210] Zheng, Y., Li, X.-K., Wang, Y. ve Cai, L. J. H. (2008). The role of zinc, copper and iron in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications: therapeutic effects by chelators. *32(1-2)*, 135-145.
- [211] Maritim, A., Sanders, a., Watkins Iii, J. J. J. o. b. ve toxicology, m. (2003). Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *17(1)*, 24-38.
- [212] Flores, C. R., Puga, M. P., Wrobel, K., Sevilla, M. E. G., Wrobel, K. J. D. r. ve practice, c. (2011). Trace elements status in diabetes mellitus type 2: possible role of the interaction between molybdenum and copper in the progress of typical complications. *91(3)*, 333-341.
- [213] Zargar, A. H., Shah, N. A., Masoodi, S. R., Laway, B. A., Dar, F. A., Khan, A. R.,Wani, A. I. J. P. m. j. (1998). Copper, zinc, and magnesium levels in non-insulin dependent diabetes mellitus. *74(877)*, 665-668.
- [214] Liu, J., Chen, C., Liu, Y., Sun, X., Ding, X., Qiu, L.,Medicine. (2018). Trientine selectively delivers copper to the heart and suppresses pressure overload-induced cardiac hypertrophy in rats. *243(14)*, 1141-1152.
- [215] Hamada, Y., Nakashima, E., Naruse, K., Nakae, M., Naiki, M., Fujisawa, H.,Complications, i. (2005). A copper chelating agent suppresses carbonyl stress in diabetic rat lenses. *19(6)*, 328-334.
- [216] Rose, F. M. (2013). *The Role of Copper in Neurodegenerative Disease*. North Carolina State University.
- [217] Al-Abdullah, I. H., Ayala, G., Panigrahi, D., Kumar, A. M. ve Kumar, M. S. A. J. P. (2000). Neogenesis of pancreatic endocrine cells in copper-deprived rat models. *21(1)*, 63-68.

- [218] **Das, U. J. N.** (2001). Is obesity an inflammatory condition? , *17*(11-12), 953-966.
- [219] **Voruganti, V. S., Cai, G., Klohe, D. M., Jordan, K. C., Lane, M. A., Freeland-Graves, J. H. J. J. o. T. E. i. M. ve Biology.** (2010). Short-term weight loss in overweight/obese low-income women improves plasma zinc and metabolic syndrome risk factors. *24*(4), 271-276.
- [220] **Klevay, L. M. J. O. s.** (2010). Bariatric surgery and the assessment of copper and zinc nutriture. *20*(5), 672-673.
- [221] **Cai, L., Li, X.-K., Song, Y. ve Cherian, M. G. J. C. m. c.** (2005). Essentiality, toxicology and chelation therapy of zinc and copper. *12*(23), 2753-2763.
- [222] **Sitasawad, S., Deshpande, M., Katdare, M., Tirth, S., Parab, P. J. D. r. ve practice, c.** (2001). Beneficial effect of supplementation with copper sulfate on STZ-diabetic mice (IDDM). *52*(2), 77-84.
- [223] **Formigari, A., Gregianin, E. ve Irato, P.** (2013). The effect of zinc and the role of p53 in copper-induced cellular stress responses. *Journal of Applied Toxicology*, *33*(7), 527-536.
- [224] **Jomova, K. ve Valko, M.** (2011). Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*, *283*(2-3), 65-87.
- [225] **Capdor, J., Foster, M., Petocz, P. ve Samman, S.** (2013). Zinc and glycemic control: a meta-analysis of randomised placebo controlled supplementation trials in humans. *J Trace Elem Med Bio*, *27*(2), 137-142.
- [226] **Schlienger, J., Grunenberger, F., Maier, E., Simon, C., Chabrier, G. ve Leroy, M.** (1988). Disorders of plasma trace elements in diabetes. Relation to blood glucose equilibrium. *Presse medicale (Paris, France: 1983)*, *17*(21), 1076-1079.
- [227] **Walter, R. M., Uriu-Hare, J. Y., Olin, K. L., Oster, M. H., Anawalt, B. D., Critchfield, J. W. ve Keen, C. L.** (1991). Copper, zinc, manganese, and magnesium status and complications of diabetes mellitus. *Diabetes care*, *14*(11), 1050-1056.
- [228] **Bennett, C., Guo, M. ve Dharmage, S.** (2007). HbA1c as a screening tool for detection of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetic medicine*, *24*(4), 333-343.
- [229] **Reaven, G. M.** (1988). Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, *37*(12), 1595-1607.

- [230] **Casimiro-Lopes, G., de Oliveira-Junior, A. V., Portella, E. S., Lisboa, P. C., Donangelo, C. M., de Moura, E. G. ve Koury, J. C.** (2009). Plasma leptin, plasma zinc, and plasma copper are associated in elite female and male judo athletes. *Biological trace element research*, 127(2), 109-115.
- [231] **Wiernsperger, N. ve Rapin, J.** (2010). Trace elements in glucometabolic disorders: an update. *Diabetology & metabolic syndrome*, 2(1), 70.
- [232] **Duprez, J., Roma, L. P., Close, A.-F. ve Jonas, J.-C.** (2012). Protective antioxidant and antiapoptotic effects of ZnCl₂ in rat pancreatic islets cultured in low and high glucose concentrations. *PloS one*, 7(10), e46831.
- [233] **Salgueiro, M. J., Krebs, N., Zubillaga, M. B., Weill, R., Postaire, E., Lysionek, A. E.,Boccio, J.** (2001). Zinc and diabetes mellitus. *Biological Trace Element Research*, 81(3), 215-228.
- [234] **Abdul-Ghani, M. A., Tripathy, D. ve DeFronzo, R. A.** (2006). Contributions of β -cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes care*, 29(5), 1130-1139.
- [235] **Naka, T., Kaneto, H., Katakami, N., Matsuoka, T.-a., Harada, A., Yamasaki, Y.,Shimomura, I.** (2013). Association of serum copper levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Endocrine journal*, 60(3), 393-396.
- [236] **Ramadass, S., Basu, S. ve Srinivasan, A.** (2015). SERUM magnesium levels as an indicator of status of Diabetes Mellitus type 2. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 9(1), 42-45.
- [237] **Jansen, J., Rosenkranz, E., Overbeck, S., Warmuth, S., Mocchegiani, E., Giacconi, R.,Rink, L. J. T. J. o. n. b.** (2012). Disturbed zinc homeostasis in diabetic patients by in vitro and in vivo analysis of insulinomimetic activity of zinc. 23(11), 1458-1466.
- [238] **Koca, C., Altan, N., Dincel, A. S. ve Kosova, F.** (2008). Tip 1 ve Tip 2 Diyabetik Hasta Serumlarında Oksidatif Stres ve Leptin Düzeylerinin İncelenmesi.
- [239] **Oh, H.-M., Yoon, J.-S. J. N. r. ve practice.** (2008). Glycemic control of type 2 diabetic patients after short-term zinc supplementation. 2(4), 283-288.
- [240] **Capdor, J., Foster, M., Petocz, P., Samman, S. J. J. o. T. E. i. M. ve Biology.** (2013). Zinc and glycemic control: a meta-analysis of randomised placebo controlled supplementation trials in humans. 27(2), 137-142.

EKLER

Ek A	Kurumundan izin belgesi	89
Ek B	Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul Onayı	90



Ek A

Evrak Tarih ve Sayısı: 14/01/2019-338



T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi



Sayı : 97706721-307.99-
Konu : Etik Kurul

İLGİLİ MAKAMA

İlgi : Prof. Dr. Şahbettin SELEK'in, 14.01.2019 tarihli dilekçesi.

Prof. Dr. Şahbettin SELEK'in ilgi dilekçesi gereğince, "Bozulmuş Açlık Kan Şekeri ve İnsülin Direnci Olan Hastalarda, Çinko ve Bakır Metabolizmasının Araştırılması" isimli çalışmayı Hastanemizde uygulama istemi Etik Kurul onayı ile beraber başvurması halinde Tıbbi Direktörlüğümüzce uygun bulunmuştur.

Gereğini bilgilerinize arz ve rica ederim.

e-İmzalıdır

Prof.Dr. Fadlullah AKSOY
Hastane Tıbbi Direktörü

14/01/2019
14/01/2019 Yazı İşl. Müd.

Esmâ ARAC
Fevziye SEVİM

Mevcut Elektronik İmzalar

Mehmet Fadlullah Aksoy - Hastane Tıbbi Direktörü
Evrak Doğrulama İçin : <https://ehys.bezmialem.edu.tr/enVision/Dogrula/L936RIK>

Adres: Bezmialem Vakıf Üniversitesi Adnan Menderes Bulvarı (Vatan Caddesi) Fatih /
İstanbul
Telefon: 0 (212) 453 17 00 - 4949 Faks: 0 (212) 453 18 79
e-Posta: info@bezmialem.edu.tr Elektronik Ağ: www.bezmialemhastanesi.com

Bilgi için: Esmâ ARAC
Unvanı: Evrak Sorumlusu



Ek B

Evrak Tarih ve Sayısı: 25/01/2019-1610



T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 54022451-050.05.04-
Konu : Etik Kurul Kararı

Sayın Prof.Dr. Şahbette SELEK

22.01.2019 tarihinde yapılan Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu toplantısında "Bozulmuş Açlık Kan Şekeri ve İnsülin Direnci Olan Hastalarda Çinko ve Bakır Metabolizmasının Araştırılması" başlıklı başvurunuz değerlendirilmiş olup karar yazısı ektedir.

Bilgilerinize.

e-imzalıdır

Prof.Dr. İsmail MERAL
Başkan

25/01/2019 Sek.

Elif Gamze ASLAN

Adres: Bezmialem Vakıf Üniversitesi Adnan Menderes Bulvarı (Vatan Caddesi) Fatih / İstanbul
Telefon: 0 (212) 523 22 88 Faks: 0 (212) 533 23 26
e-Posta: info@bezmialem.edu.tr Elektronik Ağ: www.bezmialem.edu.tr

Bilgi için: Elif Gamze ASLAN
Unvanı: Sekreter

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42)
KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bozulmuş Açlık Kan Şekeri ve İnsülin Direnci Olan Hastalarda Çinko ve Bakır Metabolizmasının Araştırılması
-----------------------	--

22.01.2019

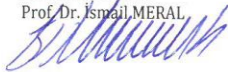
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Adnan Menderes Bulvarı Vatan Caddesi 34093 Fatih/İstanbul
	TELEFON	(0212) 523 22 88 - 3238
	FAKS	(0212) 533 23 26
	E-POSTA	egaslan@bezmialem.edu.tr

BAŞYURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Şahabettin SELEK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	-	-	Gerekli Değil <input type="checkbox"/> Var <input checked="" type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	-	-	Gerekli Değil <input type="checkbox"/> Var <input checked="" type="checkbox"/>
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 02/33	Tarih: 22.01.2019		
	Yürütücülüğünü Prof. Dr. Şahabettin SELEK' in yaptığı "Bozulmuş Açlık Kan Şekeri ve İnsülin Direnci Olan Hastalarda Çinko ve Bakır Metabolizmasının Araştırılması " Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve etik açıdan uygun bulunmuştur.			

Sayfa 1 / 2

Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. İsmail MERAL



**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42)
KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bozulmuş Açlık Kan Şekeri ve İnsülin Direnci Olan Hastalarda Çinko ve Bakır Metabolizmasının Araştırılması
-----------------------	--

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. İsmail MERAL

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İsmail MERAL	Fizyoloji	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ömer SOYSAL	Göğüs Cerrahisi	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nuran YILDIRIM	Tıp Tarihi ve Etik	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Türkinaz AŞTI	Hemşirelik Bölümü	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Semra ÖZÇELİK	Tıp Eğitimi ve Bilişimi	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Teoman AYDIN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç. Dr. Fahri AKBAŞ	Tıbbi Biyoloji	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Binnur AYDOĞAN TEMEL	Eczacılık	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Aclan ÖZDER	Aile Hekimliği	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Nazmiye DÖNMEZ	Restoratif Diş Tedavisi	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Nur BÜYÜKPINARBAŞILI	Tıbbi Patoloji	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Av. Mustafa Fırat ALKAYA	Hukuk	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Eda BAYRAKTAR	Sivil Üye	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* :Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Sayfa 2 / 2

Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. İsmail MERAL

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Alime SARIKAYA
Doğum Tarihi ve Yeri : 08.06.1985 / Ankara
E-posta : alimesarikaya@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2008, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Giresun Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLER:

- 2008-2010 Başakşehir Devlet Hastanesi / Biyokimya ve Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Biyolog
- 2016-halen Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı Ar-Ge Laboratuvarı, Biyolog

YÜKSEK LİSANS TEZİNDEN TÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:

- **Sarikaya A.**, Demirel M., Sarikaya U., Selek S. “Investigation of zinc and copper metabolism in patients with impaired fasting blood glucose and insulin resistance” 5th International Turkic World Conference on Chemical Sciences and Technologies 25-29 October Sakarya, Turkey

DİĞER YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:

- Caglar H.G., Selek S, Koktasoglu F, Koyuncu I, Demirel M, **Sarikaya A.**, Meydan S. Effect of Camellia sinensis, Hypericum perforatum and Urtica dioica on kidney and liver injury induced by carbon tetrachloride in rats. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 65(5):79-86 (2019)
- Caglar H.G., Koktasoglu F., **Sarikaya A.**, Demirel M., Gul A.Z., Selek S. 2019. New Copper Assay for Automated Clinical Chemistry Analyzers. EUROMEDLAB, May 18-23, 2019 Barcelona, Spain (Poster)
- Koktasoglu F., Caglar H.G., **Sarikaya A.**, Demirel M., Gul A.Z., Selek S. 2019. New Zinc Assay for Automated Clinical Chemistry Analyzers. EUROMEDLAB, May 18-23, 2019 Barcelona, Spain (Poster)
- Tam Otomatik Çinko Ölçüm Kiti – Patent başvurusu (devam sürecindedir.)