

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Özgen Çeler'e ait "Diyabetes Mellituslu Hastaların Takibinde Postprandial Hiperglisemi İçin Optimal Zamanın Belirlenmesi " adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 22.01.2010

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Belgin EFE	İmza
	Endokrinoloji Bilim Dalı	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ	İmza
	Romatoloji Bilim Dalı	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Nur KEBAPÇI	İmza
	Endokrinoloji Bilim Dalı	

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun

...../...../.....tarih ve ...../.....sayılı kararıyla onaylanmıştır

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ

Dekan

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren ve yetişmemde emeği olan tüm hocalarıma, tez çalışmalarımnda bilimsel katkı ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Prof.Dr.Belgin EFE'ye, çalışmam süresince desteğini esirgemeyen Uzm Dr. Kevser ONBAŞI'ya, istatistiksel analizlerdeki sabırlı yardımları için Biyoistatistik Bilim Dalı Öğretim Üyesi Dr.Ahmet MUSMUL'a teşekkür ederim.

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii-ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Diyabetes Mellitusun Tarihçesi	4
2.2. Diyabetes Mellitus Tanı	6
2.3. Diyabetes Mellitusun Sınıflandırılması	7
2.4. Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları	8
3. GEREÇ ve YÖNTEM	18
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	62
KAYNAKLAR	65

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

- ACEI Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü  
ADA American Diabetes Association  
ADAG A1C'den Türetilen Ortalama Glukoz  
AGE İleri Glikolizasyon Son Ürünleri  
ALT Alanin Amino Transferaz  
ARB Angiotensin II Receptor Blockers  
AST Aspartat Amino Transferaz  
BB Beta Bloker  
BGT Bozulmuş Glukoz Toleransı  
BUN Kan Üre Azotu  
Cre Kreatinin  
DCCT Diabetes Control and Complication Treatment  
DECODA Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Asia  
DECODE Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe  
Diabetes Mellitus DM  
DKB Diyastolik Kan Basıncı  
DNA Deoksiribonükleik Asit  
ECLIA Electrochemiluminescence Immunoassay  
GLP-1 Glukagon Like Peptide-1  
HbA1c Glikolize Hemoglobin  
HDL Yüksek Dansiteli Lipoprotein  
HPL Hiperlipidemi  
HPLC High Performance Liquid Chromatography  
HSL Hormona Duyarlı Lipaz  
HT Hipertansiyon  
IDF International Diabetes Federation  
IFG Impaired Fasting Glucose  
IGT Impaired Glucose Tolerance

K Potasyum  
KKB Kalsiyum Kanal Blokeri  
KVH Kardiyovasküler Hastalık  
LDL Düşük Dansiteli Lipoprotein  
LPL Lipoprotein Lipaz  
MI Miyokard Enfarktüsü  
MODY Maturity Onset Diabetes Of The Young  
M.Ö. Milattan Önce  
M.S. Milattan Sonra  
Na Sodyum  
NCEP-ATP III National Cholesterol Education Program (*NCEP*), Adult Treatment Panel III  
NHANES III The Third National Health and Nutrition Examination Survey  
NPH Nötral Protamin Hagedorn  
OAD Oral Antidiyabetik  
OGTT Oral Glukoz Tolerans Testi  
OP Osteoporoz  
OTH Otoimmün Tiroid Hastalığı  
SKB Sistolik Kan Basıncı  
SYA Serbest yağ asitleri  
TEKHARF Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri  
TG Trigliserit  
TURDEP Turkish Diabetes Epidemiology Study  
TÜİK Türkiye İstatistik Kurumu  
UKPDS United Kingdom Prospective Diabetes Study  
VKI Vücut kitle indeksi  
vWF von Willebrand Faktör  
VLDL Very Low Density Lipoproteins  
WHO World Health Organization

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
4.1. Kontrol grubunda, açlık ve postprandial dönemde görülen değişiklikler	28
4.2. İnsülin sekretogogu grubunda, açlık ve postprandial dönemde görülen değişiklikler	30
4.3. Metformin grubunda, açlık ve postprandial dönemde görülen değişiklikler	32
4.4. İnsülin grubunda açlık ve postprandial dönemde görülen değişiklikler	34
4.5. Tüm gruplarda açık ve postprandial glukoz ölçümleri	35
4.6. Kontrol grubunda, insülin sekretogogu ve metformin alan gruplarda açlık ve postprandial insülin düzeyleri	36
4.7. Tüm gruplarda açlık ve postprandial SYA değişimleri	36

**TABLULAR**

	Sayfa
4.1. Grupların cinsiyete göre dağılımları	22
4.2. Grupların ek hastalıkları	22
4.3. Kontrol ve diyabetik hastaların özelliklerinin karşılaştırılması	23
4.4. Tüm grupların özelliklerinin karşılaştırılması	26
4.5. Kontrol grubunun açlık ve postprandial değerleri	28
4.6. İnsülin sekretogogu grubunun açlık ve postprandial değerleri	30
4.7. Metformin grubunun açlık ve postprandial değerleri	32
4.8. İnsülin grubunun açlık ve postprandial değerleri	34

## 1. GİRİŞ

Diyabetes Mellitus insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan, oluşturduğu komplikasyonlar nedeniyle organ disfonksiyonuna sebep olarak yaşam süresini ve kalitesini etkileyen kronik bir metabolizma hastalığıdır. Erişkin toplumda en sık Tip 2 Diyabetes Mellitus (Tip 2 DM) görülür(1). Günümüzde epidemi boyutlarına varan Diyabetes Mellitus, önümüzdeki yüzyılda da bir halk sağlığı sorunu olarak önemini korumaya devam edecektir. IDF ve WHO tarafından yapılan araştırmalar dünya diyabetli nüfusunun 2030 yılında 380 milyona ulaşacağını öngörmektedir(2). Ülkemizde diyabet sıklığını belirlemeye yönelik olarak yapılan ilk çalışmalar 1940'lı yıllarda başlatılmasına rağmen, yakın zamana kadar diyabet epidemiyolojisi alanında toplum genelini yansıtacak şekilde planlanmış ve uluslararası standartlarla gerçekleştirilmiş araştırma bulunmamaktaydı. 1997-1998 yılları arasında ülke genelinde 270 köy ve 270 mahalle merkezinde gerçekleştirilen ve random olarak seçilmiş 20 yaş üstü 24788 kişiyi kapsayan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji çalışmasının (TURDEP) sonuçlarına göre ülkemizde Tip 2 DM prevalansı %7,2, BGT (Bozulmuş Glukoz Toleransı) prevalansı ise %6,7 olarak bulunmuştur. Bu oranlara dayanarak Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2007 yılı nüfus rakamlarına göre ülkemizde 2,85 milyonun üzerinde Tip 2 diyabetli ve 2,6 milyon civarında BGT'li hastanın yaşadığı varsayılmaktadır. TURDEP sonuçları ülkemizde diyabet prevalansının artmakta olduğunu kanıtlamıştır(3,4).

Tip 2 Diyabetes Mellitus insülin direnci ve pankreas beta hücresi insülin salgı kusuru birlikteliği ile ortaya çıkar. İnsülin direnci, eksojen veya endojen insüline karşı normal biyolojik yanıtın bozulması olarak tanımlanır. Hiperglisemi ve hiperinsülinemi de insülin salgı ve duyarlılığını bozan faktörlerdir(5).

Tip 2 DM'li hastaların %80'den fazlası obezdir. Obez kişilerde plazma serbest yağ asitleri düzeyi artmıştır. Plazma serbest yağ asitlerindeki fizyolojik artışlar iskelet kası ve karaciğerde insülin direncini doza bağımlı olarak arttırmaktadır. Artmış serbest yağ asitleri, glukoneogenezde anahtar rol oynayan pirüvat karboksilaz ve fosfoenol pirüvat karboksikinas enzim aktivitelerini uyararak



hepatik glukoz üretimi ve çıkışı belirgin olarak arttırmaktadır. Diyabetin metabolik bozukluklarına katkıda serbest yağ asitlerinin anahtar rol oynadığı açıktır.

Postprandial serbest yağ asitini azaltmaya veya serbest yağ asiti metabolizmasını düzeltmeye yönelik yapılan terapötik yaklaşımların diyabetli hastalarda belirgin yararlarının olması beklenmektedir(6).

KontROLSÜZ diyabetten kaynaklanan hiperglisemi, akut komplikasyonları ile ölümlere yol açabileceği gibi, uzun dönemde gelişen kronik komplikasyonları ile yaşam kalitesini bozar. Yapılan çalışmalarda, komplikasyonların oluşumunda açlık hiperglisemisinden çok, postprandial hipergliseminin etkili olduğu gösterilmiştir. Postprandial hiperglisemi komplikasyonların oluşumunda bağımsız bir risk faktörüdür(7,8). Postprandial hiperglisemi hedef alan tedavi protokollerinin sadece açlık glukozunu hedef alan tedavi protokollerine göre metabolik kontrolü daha iyi sağladığı saptanmıştır(9).

Postprandial glisemi tanımı yemek sonrası oluşan glukoz değişikliklerini açıklamak için kullanılır. Diyetsel karbonhidratların emilimine bağlı olarak yemeğe başladıktan 10 dk sonra plazma glukoz konsantrasyonları yükselmeye başlar. Postprandial hiperglisemi, yemeğin zamanı, miktarı ve bileşimi, yemeğin karbonhidrat içeriği ve bileşimi, insülin ve glukagon sekresyonu gibi birçok faktörle belirlenir. Erken faz insülin sekresyonunun azlığı, insülin direnci ve hepatik glukoz üretiminin baskılanmasındaki bozukluk postprandial hiperglisemiye katkıda bulunur. Besinlerin absorpsiyonu yemekten sonra 5-6 saat boyunca devam ettiğinden DM li hastalarda postprandial plazma glukoz ölçümünün zamanlaması bir sorundur(7). Sadece gestasyonel diyabeti olan hastalarda postprandial kan şekeri ölçümünün zamanlaması konusu nettir. Sıkı glisemik kontrolün önemli olduğu bu grupta, postprandial kan şekeri ölçümü için yemek sonrası 1. saat tercih edilmektedir. Değişik çalışmalarda tokluk kan şekeri için yeme işleminin başladığı saatten sonraki 2. saat, bitiminden sonraki 1. ve 2. saatin kullanıldığı bildirilmekte ve postprandial hiperglisemi tepe noktasının 180 mg/dl'i aşmaması vurgulanmaktadır. Optimal postprandial saatin ne olduğu ise halen netlik kazanmamış bir durumdur. ADA 'genel olarak yemeğe başladıktan 2 saat sonra plazma glukoz ölçümü uygundur, diyabetik hastalarda pik değere yakındır ve postprandial hiperglisemi için makul bir değerlendirme sağlar' ifadesini kullanmaktadır(10). 2008 ve 2009 ADA önerisi,

postprandial kan şekeri ölçümünün yemeğe başladıktan 1-2 saat sonra yapılması biçimindedir(11,12).

Çalışmamızda Tip 2 DM'li hastalarda açlık ve postprandial glisemi ve insülin sekresyon profilinin yanı sıra trigliserit ve serbest yağ asitlerinin seyrine dayanarak, postprandial hiperglisemi tayini için optimal zamanın belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Diyabetes Mellitus Tarihçesi

Diyabetes eski Yunanca'da 'sifon' anlamına gelir ve 'doku ve kemiklerin idrar içine akışını' anlatır(13). Mellitus ise yine Yunanca'da 'bal' anlamına gelen 'mel' kelimesinden geliştirilmiştir(14).

Dünya literatüründe diyabet semptomlarının tanımlandığı ilk örneklerden en iyisi M.Ö. 1500'de yazıldığı ortaya çıkan Eber Papirüsü'dür. Bu papirüste poliüri tanımı yapılmıştır(15). Roma tarihinde iki Yunanlı doktor, Galen (M.S. 130-201) Roma'da, Arateus (M.S.150) ise Kapadokya'da çalışmış ve hastalığı daha iyi bir şekilde karakterize etmişlerdir. Arateus ilk kez 'diyabetes' adını kullanmıştır(16, 17). 18.y.y.'da William Cullen 'Diyabetes' kelimesinin yanına, tatlı veya ballı, anlamına gelen 'Mellitus'u ekledi. 1889'da Oskar Minkowski deneyleri ile Diyabetes Mellitus'da sorumlu organın pankreas olduğunu kanıtladı. 1893'te Edourd Laguesse, 1869'da Poul Langerhans'ın diyabet gelişimini aynı şekilde tanımlamasının ardından pankreas adacıkları isimlendirilmiş ve bunların glukoz düşürücü maddeler ürettiği ileri sürülmüştür. İnsülin, 1921 yılında Frederick G. Banting, Charles H. Best, James B. Collip ve J.J.R. Macleod tarafından keşfedilmiştir. Depankreatize köpeklerle, yine köpeklerin pankreasından elde edilen özler kullanılarak kanda artmış glukoz seviyesinin belirgin şekilde düştüğü izlenmiştir. İnsülin ilk kez Ocak 1922'de Leonard Thompson adlı diyabetik hastada test edilmiştir.

1925 yılında ilk uluslararası insülin birimi belirlenmiştir (1 ünite:0,125 mg standart materyal).

1936 yılında hormonun etki süresini arttırmak amacı ile, Hans Christian Hagedorn ve arkadaşları tarafından protamin insüline çinko eklenmiştir.

1950 yılında protaminin kontrollü miktarlarıyla NPH (nötral protamin Hagedorn) insülin geliştirilmiştir.

1955 yılında Sanger ve arkadaşları tarafından insülinin yapısı bulunmuştur.

1967 yılında Kelly, Lillehei ve arkadaşları tarafından ilk kez pankreas nakli gerçekleştirilmiştir.

1978 yılında saflaştırılmış ve bir kez pik yapan domuz insülini tanıtılmıştır.

1982 yılında rekombinan insan insülini kullanılır hale gelmiştir.

1989 yılında Lacy ve arkadaşları tarafından ilk adacık transplantasyonu yapılmıştır.

1996 yılında kısa etki süreli insülin analogu, insülin lispro tanıtılmıştır.

2001 yılında uzun etki süreli insülin analogu olan insülin glargine kullanılmaya başlanmıştır(18).

Oral hipoglisemik ajanların keşfi ise ilk kez 1944 yılında Auguste Loubatieres tarafından sülfonilürelerin testi ile başlamıştır(19).

1957 yılında G.Ungar tarafından biguanidler ilk kez kullanılmıştır(19).

1980'lerde alfa-glukozidaz inhibitörleri, 1990'larda ise thiozolidindionlar kullanıma girmişlerdir.

1920'li yıllarda ilk kez diyabetik diyet kavramı oluşmaya başlamıştır.

1970'lerden başlayarak, idrarda glukoz testinin yerini kan glukozunun hasta tarafından ölçülmesinin alması, insülinin keşfinden sonraki, en önemli gelişme olmuştur(19).

1970'li yılların sonlarında glukozun hemoglobine bağlanma özelliğinden faydalanılarak, son 3 ay içindeki glisemik kontrolü değerlendirmemizi sağlayan glikolize hemoglobin (HbA1c) kullanıma girmiştir(20). Hastalarda HbA1c için istenen hedef değer <7 olarak kabul edilmiştir(11). Yapılan çalışmalarda HbA1c'nin hem açlık hem de postprandial hiperglisemiyi yansıttığı doğrulanmıştır(21).

'Gevşek' ya da 'sıkı' glisemik kontrolün değerine dikkat çeken tartışmalar diyabet konusundaki gelişmelere yardımcı olmuştur. Ulusal Diyabet, Sindirim ve Böbrek Hastalıkları Enstitüsü tarafından başlatılan Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması ( DCCT) sadece insülin tedavisi ve Tip 1 diyabetiklerle sınırlı analizleri olan bir çalışmaydı. 1993 yılında, 29 merkezden 1441 hastanın bulgularıyla DCCT yayınlandı. 7 yıldan uzun süren bu çalışma periyodundan çıkan en önemli sonuç; yoğun kan glukoz kontrolünün, diyabetik retinopati, nefropati ve nöropatinin ilerleyişini azaltması fakat aynı zamanda ciddi hipoglisemi riskini 3 kat arttırmasıydı(22).

Tip 2 DM görülme sıklığı, yaş ile birlikte artış göstermektedir. WHO'dan bir grup araştırmacının yaptığı hesaplama göre 2000 yılı itibariyle gelişmiş ülkelerde diyabetlilerin %49'u 65 yaş üstü, %44'ü 45-64 yaş, %7 si ise 20-44 yaş

grubundadır(2). NHANES-III araştırmasına göre 1988-1994 yılları arasında ABD'de bilinen diyabet prevalansı 45 yaşından gençlerde % 0,8 iken, 65 yaş üstü grupta bu oran %11'e çıkmaktadır(23).

## 2.2. Diyabetes Mellitus Tanı

DM tanısı anamnez, fizik muayene ve çeşitli koşullar altında plazma glukoz değerlerinin ölçülmesiyle konur.

Amerikan Diyabet Birliği'nin (ADA) Diyabetes Mellitus için tanı kriterleri aşağıda verilmiştir:

- 1- Diyabet semptomları olan hastalarda (poliüri, polidipsi, glukozüri ve ketonüri ile beraber açıklanamayan kilo kaybı) rastgele ölçülen plazma glukozu  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l)

veya

- 2- Açlık plazma glukozu  $\geq 126$  mg/dl (7 mmol/l) (En az 8 saatlik açlığı takiben)

veya

- 3- 75 gr OGTT ile 2. saat plazma glukozu  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l) (11,12,24).

Bozulmuş açlık glukozu tanımı, açlık plazma glukozunun 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) arasında ve OGTT 'de 2. saat glukoz değerinin 140 mg/dl (7,8 mmol/l) altında olduğu durumlar için kullanılır.

Bozulmuş glukoz toleransı ise:

1. Açlık plazma glukozu 126 mg/dl'den düşük
2. OGTT'de 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dl (7,8-11,1 mmol/l) arasında bulunması durumudur.

ADA'nın, açlık plazma glukozu hedefi 90-130 mg/dl, postprandial plazma glukoz hedefi  $< 180$  mg/dl olarak belirtilmiştir. Ancak postprandial plazma glukozunun tepe noktasına ne zaman ulaşıldığına dair ortak bir görüş sağlanamamıştır.

Gestasyonel DM, ilk kez gebelikte ortaya çıkan değişik düzeyde glukoz intoleransıdır. ADA'nın önerisi tüm gebelerin taranmasıdır. Tanı oral glukoz tolerans

testine dayalıdır. Gebeliğe spesifik insülin rezistansının maksimum olduğu dönem olan gebeliğin 24-28. haftaları arasında hastalara 50 gr glukoz ile OGTT yapılıp, 1. saat plazma glukozuna bakılır. Eğer 1. saat plazma glukozu 140 mg/dl veya üzerinde saptanırsa 2. aşama olan 100 gr glukoz ile 3 saatlik OGTT'ye geçilir. 100 gr glukoz ile yapılan OGTT'de açlık plazma glukozu 95 mg/dl (5,3 mmol/l) veya altında, 1. saat plazma glukozu 180 mg/dl(10 mmol/l) veya altında, 2. saat plazma glukozu 155 mg/dl (8,6 mmol/l) veya altında, 3. saat plazma glukozu 140 mg/dl(7,8 mmol/l) veya altında olmalıdır. Testin pozitif olarak kabul edilmesi için iki veya daha fazla venöz plazma glukoz değeri belirtilen düzeylerden yüksek olmalıdır(25).

Gestasyonel diyabetli kadınların %81-94'ünde postpartum glukoz toleransları normale gelir. Tarama için postpartum 6-12. haftalar tercih edilmelidirler(26).

### 2.3. Diyabetes Mellitus Sınıflandırma

#### I. Tip I Diyabetes Mellitus:

- A. İmmun kaynaklı
- B. İdiyopatik

II. Tip II Diyabetes Mellitus: Rölatif insülin eksikliği ile birlikte insülin direncinin baskın olduğu tipten insülin direnci olsun yada olmasın insülin salınım kusurunun baskın olduğu tipe uzanan bir spektrum gösterir.

#### III. Diğer spesifik tipler

- A.  $\beta$ -hücre fonksiyonunda genetik bozukluklar
  - a. Kromozom 20, Hepatik Nukleer Faktor (HNF)-4 Alfa (MODY 1)
  - b. Kromozom 7, Glukokinaz (MODY 2)
  - c. Kromozom 12, HNF-1 13 (MODY 3)
  - d. insulin Promotor Factor - 1 (MODY 4)
  - e. Neuro Di / BETA 2 (MODY 6)
  - f. Mitokondrial DNA
  - g. Mutant insulinler
  - h. Hiperproinsulinemi
    - 1. Diğerleri
- B. İnsülin etkisinde genetik bozukluklar
- C. Ekzokrin pankreas hastalıkları
- D. Endokrinopatiler

- E. İlaç veya kimyasal kaynaklı
  - F. Enfeksiyonlar
  - G.Bazen diyabetle birlikte görülen genetik sendromlar
- IV. Gestasyonel diyabetes mellitus

#### **2.4.Diyabetes Mellitus Komplikasyonları**

Diyabetes mellitusun komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar olarak sınıflandırılır.

Akut (metabolik) komplikasyonlar:

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperosmolar non-ketotik koma
- Laktik asidoz koması
- Hipoglisemi koması

Diyabetes mellitus (DM), özellikle retina ve renal glomerül başta olmak üzere çeşitli dokularda diyabete özel mikrovasküler değişikliklerle karakterize bir hastalıktır. Retinopati, nefropati ve nöropati diyabetli hastalarda ortaya çıkan yaygın mikrovasküler komplikasyonlar triadıdır. Diyabetes mellitusun kronik komplikasyonları makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır(27).

Kronik(dejeneratif) komplikasyonlar:

1) Mikrovasküler komplikasyonlar:

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

2) Makrovasküler komplikasyonlar:

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalığı

##### **2.4.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar**

Küçük kan damarları, kapiller ve prekapiller arteriollerini tutar ve kapiller bazal membranın kalınlaşması ile kendini gösterir. Retina damarlarını tutarak retinopatiye

ve böbreklerde ise diyabetik nefropatiye neden olur. Kalpteki küçük damarları da bozarak miyokardiyopati sonucu kardiyomegali ve kalp yetmezliğine neden olabilir.

Akut hipergliseminin, nefropatisi olan Tip 2 DM 'li hastalarda daha potent etkilerinin olduğu düşünülmektedir. İnvitro olarak mezengial hücrelerin yüksek glukoz konsantrasyonlarına aralıklı olarak maruziyetinin, kronik maruziyete göre kollagen aşırı üretimi için daha büyük bir stimulus olduğu gösterilmiştir. Mezengiumun kollagen aşırı üretimi için stimülasyonunun diyabetik nefropati patogenezinde önemli bir yere sahip olduğu da gösterilmiştir. Ayrıca postprandial plazma glukozunun Tip 2 DM 'lilerde nefropatinin hem başlaması hem de ilerlemesi için önemli olduğu da gösterilmiştir(9).

Retinal dolaşımın hiperperfüzyonu, diyabetik retinopatinin başlaması ve ilerlemesinde önemli patojenik faktördür(9).

Hiperglisemi, diyabetik nöropati gelişiminde kesinlikle belirleyici bir faktördür. Tip1 DM'de başlangıçta akut indüklenen hiperglisemi veya kronik diyabetik hastalarda hızlı dekompanseasyon durumunda motor ve sensorial iletim bozuklukları gözlenebilir.(9).

Mikrovasküler komplikasyonlar; diyabetik nefropati, diyabetik nöropati ve retinopatidir(28).

#### **2.4.2. Makrovasküler Komplikasyonlar**

Diyabetes mellitus sadece karbonhidrat metabolizması bozukluğu değil, aynı zamanda lipid ve protein metabolizması bozukluğudur. Diyabet dislipidemisi, trigliserit yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü ve küçük yoğun LDL oranı artışı, VLDL kolesterol artışı ile karakterizedir(29). Diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar arasında, geniş çapta kabul edilmiş ve kanıtlanmış güçlü bir ilişki bulunmaktadır. NCEP ATP III klavuzunda, diyabet yüksek risk faktörü olarak kabul edilmiş ve diyabetik hastaların, artmış 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riskine sahip oldukları belirtilmiştir(30). Kardiyovasküler ölüm riski, diyabeti olanlarda olmayanlara göre 4 kat fazla olarak izlenmektedir(31). Tip 2 DM'li hastaların yaklaşık %60-80'i kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerden kaybedilmektedir. UKPDS çalışmasında, oral hipoglisemik ajanlarla sağlanan iyi glisemik kontrolün, Tip 2 DM'li hastalarda kardiyovasküler riski azalttığı gösterilmiştir. Yine bu çalışmada, daha agresif glisemik kontrolün, miyokard infarktüs riskinde % 16 azalmaya neden olduğu



belirtmiştir(32). Diyabetiklerdeki koroner arter hastalığının patofizyolojik mekanizmasında inflamasyon ve artmış protrombotik durum anahtar rolü oynar(33). DM'ta platelet aktivitesi, koagülasyon ve fibrinolitik sistemde değişiklikler olur, bunlar protrombotik bir durum oluşturur. Platelet aktivitesi ve koagülasyon faktörleri artar, fibrinolitik sistem bozulur. Diyabetiklerdeki artmış trombojenite, aterogenezin yoğunluğunda ve restenozda önemli rol oynar(34). DM'ta plateletler daha büyüktür, glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerinin sayısı ve tromboksan A2 yapımı artmıştır. Fibrinojen seviyeleri ile vWF aktivitesi artarken antitrombin III ve endojen heparin gibi antitrombotik faktörler de azalmıştır (32). Uzun süreli hiperglisemi, hiperinsülinemi ve artmış yağ asitleri endotelde olumsuz metabolik değişikliklere neden olmakta ve bu durum aterosklerozun gelişiminden yıllar öncesinde ortaya çıkmaktadır. Uzun süreli hiperglisemi serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkmasına ve dolayısıyla artmış oksidatif strese neden olmakta, bunun sonucu olarak da endotelde nitrik oksid yapımı azalırken, endotelin ve anjiotensin II yapımı artmakta (vazokonstriksiyon ve düz kas hücre büyümesine neden olmakta), trombotik faktörler aktive olmaktadır. Artmış oksidatif stres ve hiperglisemi ile indüklenen ileri glikozilasyon son ürünleri (AGE), fonksiyon bozukluğuna uğrayan endotelde inflamatuvar moleküllerin üretimine ve kemotaktik faktörlerin ekspresyonuna neden olarak, subendotelde monosit migrasyonuna neden olmaktadır. Ardından makrofajların düşük yoğunluklu lipoproteinleri(LDL) fagosite etmesi ve köpük hücrelerinin oluşumu, dolayısıyla ateroskleroz gerçekleşmektedir. Ayrıca dokularda biriken AGE, vasküler permabilite artışına, kalınlaşmış elastik olmayan damar yapısı oluşumuna neden olur. AGE'ler, matriks proteinlerinin plazma proteinlerine bağlanmasını artırarak, lipoproteinlerin dokudan uzaklaştırılmasını azaltır. Diyabetik hastalardan alınan aterom plak örneklerinde, lipidden zengin, makrofaj infiltrasyonunun ve trombozun daha yoğun olduğu gözlenmiş, bu durum diyabetiklerde plak rüptürü ve tromboz riskinin daha yüksek olduğunu düşündürmüştür(9,35).

Akut hipergliseminin kardiyovasküler hastalıklar üzerine olumsuz etkisine dair indirekt bulgular mevcuttur. Akut kardiyovasküler bir olay sırasındaki hiperglisemi, hem MI hem de stroke durumunda prognostik açıdan bakıldığında dezavantajdır. Diyabetik hastalarda veya diyabetik olmayan kişilerde

kardiyovasküler olaylar sırasında oluşan akut hipergliseminin kötü prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Miyokard infarktüsü geçiren hastalarla yapılan bir çalışmada diyabetik olmayan hastalarda da serum glukoz konsantrasyonu ile prognozun ciddiyeti arasında kesintisiz bir korelasyon gösterilmiştir. MI'da glukoz konsantrasyonu artışı, fatal olabilecek aritmilerin oluşumu lehinde elektrofizyolojik değişiklikler yapabilir. Bu da normal kişilerde akut glisemi artışının ciddi QT uzamasına yol açtığına dair olan kanıtlarla uyumaktadır. Bu veriler, postprandial durumda eş zamanlı glisemi artışının diyabetik hastalarda kardiyovasküler risk faktörleri artışını güçlendirirken, kendisinin de kardiyovasküler hastalık lehinde bazı fonksiyonel değişikliklere neden olduğunu göstermektedir(9).

Postprandial hiperglisemili diyabetik hastalar, gün boyu oluşan postprandial periyodlar sırasında oksidatif strese maruz kalmaktadırlar. Sadece postprandial dönemde oluşan akut hiperglisemi değil, trigliserit ve insülinin postprandial süreçte birden artışının da oksidatif strese katkıda bulunduğu söylenebilir(36,37).

Tip 2 DM'ta iki önemli kusurun kombinasyonu gözlenmektedir. Bunlardan birincisi insülin direnci, ikincisi ise öğün sonrasında erken faz insülin salınımının kaybıdır. İnsülin geç fazda ve daha uzun süre yüksek düzeyde salınır. Bunun sonucunda IGT (Bozulmuş glukoz toleransı, Impaired Glucose Tolerance) ve IFG'de (Bozulmuş açlık glukozu, Impaired Fasting Glucose) reaktif hipoglisemiler oluşmaktadır. Öğün sonrasında oluşan pulsatil glukoz yükselmeleri akut toksisite ile, süreklilik gösteren hiperglisemi ise kronik toksisite ile diyabetik komplikasyonların oluşumuna neden olmaktadır.(38,39)

Postprandial glukoz pikleriyle kardiyovasküler hastalık ve mortalite riski arasındaki ilişkiyi gösteren çeşitli çalışmalara vardır. Avrupa'da 13 merkezde 25364 kişinin katılımı ile yapılan (katılımcıları sadece 1275'inde DM tanısı mevcuttu geri kalanların başlangıçta glukoz toleransı ile ilgili bilgiler yoktu) ve yaklaşık 10 yıl süren (ortalama 7,3 yıl) DECODE çalışması sonucunda OGTT'den 2 saat sonraki kan şekeri düzeyleri açlık kan şekeri düzeylerinden bağımsız olarak artan ölüm riski ile ilişki bulunmuştur. Yalnızca açlık plazma glukozu ölçümü tek başına hiperglisemiye bağlı mortalitenin öngörülmesinde yeterli değildir. OGTT'nin 2. saatinde hiperglisemik olan diyabetik hastaların %31'inin açlık kan şekerelelerinin normal olduğu belirlenmiştir. OGTT ile ölçülen glukoz seviyeleri KVH dışındaki

ölümlerle de ilişkidir. OGTT ile ölçülen glukoz seviyelerinin mortalite üzerindeki etkileri diyabet teşhisinin çok daha altında başlamaktadır. OGTT ile ölçülen glukoz seviyelerinin mortalite üzerindeki etkisi lineer olarak değerlendirilmiştir(21,40).

Park ve arkadaşları tarafından Kore'de sağlıklı genç erkeklerde yapılan prospektif bir çalışmada, açlık kan glukozunun normoglisemik aralıkta birbirini takip eden değişikliklerinin diyabet gelişimini tahmin ettirebileceğini göstermiştir(41). Yapılan çalışmaların sonuçları, glukoz düzeyi diyabet tanısı konulan düzeyin altında olsa bile açlık plazma glukozu düzeyindeki ılımlı artışların kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi arttırdığını göstermektedir(42)

Yapılan diğer çalışmalarda; OGTT'nin 2. saatindeki hipergliseminin, mortalite riskini 2 katına çıkardığı saptanmıştır.(43) Kardiyovasküler risk faktörünün özellikle bozulmuş açlık glukozu (İmpaired Fasting Glucose (IFG) değil, bozulmuş glukoz toleransı (Impaired Glucose Tolerance (IGT) olduğu gösterilmiştir(44,45)

Yemekten 2 saat sonra glisemisi en yüksek olan erkeklerin kardiyovasküler hastalık mortalitesinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır(46). OGTT'nin 2.saatindeki hipergliseminin, yaşlılarda ölümcül kardiyovasküler ve kalp kapak hastalığı riskini 2 kattan daha fazla arttırdığı saptanmıştır(47).

Tip 2 diyabetli bireylerde ölümlerin başlıca nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Epidemiyolojik birçok çalışmada postprandial hipergliseminin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörü olarak açlık hiperglisemisinden daha güçlü değere sahip olduğu gösterilmiştir. Esposito ve arkadaşlarının Tip 2 diyabetik hastalarda yaptığı bir çalışmada, sülfonilüre tedavisi ile erken faz insülin sekresyonu sağlayan hızlı etkili insülin sekretogogu repaglinide tedavisi karşılaştırılmıştır. Repaglinide kullanan hasta grubunda karotis intima media kalınlığında azalma gözlenmiştir. Bu çalışma, postprandial hiperglisemi kontrolünün karotis arter duvarındaki aterosklerozun seyirinde olumlu etkisi saptanmıştır(48-50).

Yapılan bir çalışmada postprandial hipergliseminin, miyokardiyal kan volümünde azalmaya yol açarak sekonder olarak mikrovasküler fonksiyonlarda bozulmaya ve miyokarda perfüzyon defektinin oluşmasına neden olduğu gösterilmiştir. Mikro ve makrovasküler komplikasyonları olmayan diyabetik hastalarda postprandial miyokardiyal perfüzyon defektleri koroner sirkülasyondaki aterosklerotik proseslerin erken bir göstergesi olabilir. Bu nedenle postprandial

hiperglisemi diyabet tedavisinde potansiyel hedef olmalıdır. Postprandial hiperglisemi koroner kapiller sirkülasyon üzerine negatif etkiye sahiptir(50).

Total plazma trigliseritleri ile kardiyovasküler hastalıklar arasında bağlantı kuran çok sayıda epidemiyolojik çalışma vardır. Güncel veriler ve yapılan postprandial durum çalışmaları trigliseritlerin kardiyovasküler hastalıklar ve stroke için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir(8). Postprandial LDL-kolesterol, daha fazla TG içerir, LDL'ye aktarılan TG'ler lipaz aracılı hidrolize daha duyarlıdır, dolayısıyla LDL boyutu küçülür, postprandial dönemde oluşan bu küçük ve dense LDL'ler postabsorbtif döneme göre oksidasyona daha eğilimlidir. Ateroskleroz, MI ve ani kardiyak ölüm gelişimi, koagülasyon sistemi aktivitesinin artması ile de ilişkilidir. Bazı araştırmalarda ateroskleroz ve akut kardiyovasküler olayların patogeneğinde trombüs oluşumunun rolü gösterilmiştir. Koagülasyon faktör VII'nin kardiyovasküler hastalık riski ile bağımsız ilişkisi olduğu iyi bilinmektedir. İnsanlardaki diyet çalışmaları plazma trigliserit konsantrasyonu ile faktör VII koagülan aktivitesi arasında bir bağlantı göstermiştir. Postprandial hipertrigliserideminin koagülasyon faktör VII aktivasyonuna neden olduğu, faktör VII aktivasyon derecesinin plazma trigliserit artışı ile orantılı olduğu saptanmıştır. Plazma lipoproteinleri ve koagülasyon arasında platelet aktivasyonu ve fibrinolizis gibi önemli etkileşimler olduğundan, postprandial fazda tromboza eğilim artar. Postprandial durumda görülen değişikliklerin çoğu endoteli içerebilir. Endotelial disfonksiyonun hipertansiyonun patogeneğinde rol aldığı, okside LDL'in endotele bağımlı vazodilatasyonu azalttığı ve geçici postprandial hipertrigliserideminin sağlıklı gönüllülerde de vasküler reaktiviteyi azalttığı gösterilmiştir(7,9).

Diyabetiklerde LDL oksidasyonu, metabolik kontrol ile ilişkilidir. Diyabetik hastalarda, postprandial dönemde görülen LDL oksidasyon artışı ve hipertrigliseridemi, hiperglisemi derecesi ile doğrudan ilişkilidir. Postprandial glukoz sapmalarının kontrolü postprandial TG artışını da azaltır(9).

Postprandial kan glukozu sapmalarının hiperglisemi değerlendirmesindeki önemine dayanan kanıtlar gözönüne alınarak, postprandial kan glukozu sapmalarının takibi ve postprandial hiperglisemiye hedef alan tedavi modalitelerinin seçilmesi optimal diyabet tedavisinde önem taşımaktadır(7,48). İyi glisemik kontrol sağlandığı düşünülen hastalarda da, postprandial hiperglisemi sıklığı dikkat çekecek kadar

fazladır(8). Hastalarda hedef HbA1c değerine ulaşamıyorsa postprandial hiperglisemin tedavi ve monitörizasyonuna dikkat edilmelidir(50,51). Hafif veya ılımlı hiperglisemisi olan hastalardaki metabolik dengesizlikte postprandial glisemik sapmaların önemli rol oynadığı saptanmıştır. Hastalar ılımlı hiperglisemiden şiddetli hiperglisemiye ilerledikçe açlık ve postprandial hipergliseminin HbA1c'ye katkılarında bir değişim olduğunu ve postprandial hipergliseminin katkısının ılımlı diyabeti olan hastalarda hakim olduğunu, açlık hiperglisemisinin katkısının ise kötü glisemik kontrolün olduğu hastalarda arttığı gösterilmiştir(21). DCCT araştırmacıları, HbA1c'nin hipergliseminin tam ifadesi olmadığını, HbA1c'ye yansımayan diğer diyabetik glukoz kontrol özellikleri de komplikasyon riskini arttırabileceğini veya değiştirebileceğini, komplikasyon riskinin postprandial glisemik farklılıkların miktarına daha fazla bağlı olabileceğini vurgulamışlardır. Diyabetik hastalarda postprandial dönemde görülen ani glukoz yükselmesi, diyabetik hastaların hayatlarında tipik ve sık görülen bir durumdur. Bu ani artış, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların oluşmasına ve varolan komplikasyonların ilerlemesine neden olur(9).

Erlinger ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, yükleme sonrası 2. saatte ölçülen plazma glukoz düzeyleri, normalin üstünde ancak 200 mg/dl altında, non diyabetik aralıkta saptanan hastalarda, mortalite riski artmış olarak saptandı. Bu çalışmanın sonucunda yemek sonrasındaki glisemik kontrol için hastaların plazma glukozunun 100-150 mg/dl arasında tutulması önerilir. HbA1c düzeylerinin normal aralığa çekilebilmesi için hem açlık plazma glukozunun kontrolü hem de postprandial dönemde saptanan glisemi artışlarının kontrolü gereklidir. Bu nedenle birçok hastada kombinasyon tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır (8).

Glukoz konsantrasyonunun akut etkisinin kronik hipergliseminin etkisini arttırabileceği ve komplike diyabetin son tablosuna katkıda bulunabileceği hipotezi kurulabilir. Brovli'nin teorisine göre diyabetik komplikasyonların patogenezinde major rolü hiperglisemi tarafından oluşturulan oksidatif stresin oluşturduğu anlaşılmıştır. Hiperglisemiye bağlı vasküler hasar 4 mekanizma ile gelişir: 1- Polyol yolu 2- İleri glikolizasyonlarının artmış son ürünleri 3- Protein kinaz C ve NFKB aktivasyonu 4- Artmış heksokinaz yolu Yapılan bir çalışmada akut ve kronik hipergliseminin etkileri oksidatif stresin iyi bir belirteci olan 8-iso prostoglandin F2α

'nın idrar atılımı ile ölçülmüştür. Bu çalışmanın bulguları göstermiştir ki, 8-iso prostoglandin F2 $\alpha$  üretimi Tip 2 diyabetik hastalarda, sağlıklı kişilerden daha yüksektir. Postprandial hipergliseminin indüklediği süperoksit aşırı üretimi ve ardından nitrik oksit ile reaksiyona girmesi peroksinitrit ve nitrotirozin gibi metabolik ürünlerin oluşumu ile sonuçlanır. Bu ürünler endotelial disfonksiyona ve ileri dönemde mikro ve makrovasküler komplikasyonlara yol açar. Postprandial artışların önlenmesi oksidatif ve nitrosativ stresi azalttığı gösterilmiştir(49,52-54). Postprandial fazda oksidatif stresin olduğu ve bu etkide postprandial trigliserit artışının önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Oksidatif stres sonrasında LDL oksidasyonu, tromboz aktivasyonu ve endotelial disfonksiyon gelişir. Diyabetik hastalarda postprandial hiperglisemik sapma, bu durumu güçlendirme potansiyeline sahiptir(9).

Obezite, Tip 2 DM riskini artırır. Obezlerde plazma serbest yağ asitleri (SYA) düzeyi artmıştır. SYA artışı sonucunda karaciğerde glukoneogenez ve glukoz yapımı artar, kas dokusunda glukoz kullanımı azalır, insülin ekstraksiyonu azalır ve pankreasın beta hücrelerinden insülin salgılanması azalır. Serbest yağ asitlerinin yüksekliği ve obezite süresinin insülin direnci ile pozitif ilişkisi vardır. Önce insülin direnci başlamakta, daha sonra insülin direncini yenmek için insülin salgısı artmakta ve sonunda pankreas beta hücre fonksiyonlarının azalması ile insülin sekresyonu azalmaktadır. (55-65) Ayrıca pankreas adacık hücre fonksiyonunun azalmasında bir neden de lipotoksisitedir. Lipotoksisite kas, karaciğer ve pankreas adacık hücrelerinde aşırı trigliserit depolanması ve bu hücrelerin fonksiyonlarının bozulmasını ifade eden bir terimdir. Bu olaylar obezitede Tip 2 DM gelişimine neden olmaktadır(66)

Yağlar serbest yağ asitleri şeklinde iletilirler. Serbest yağ asitleri, trigliseritlerin serbest yağ asitleri ve gliserole hidrolizi ile oluşur. Serbest yağ asitleri, kanda albumine bağlı olarak taşınırlar. SYA'lerinin istirahat halinde konsantrasyonu 15 mg/dl kadardır. Tüm dolaşım sisteminde 0,45 mg yağ asiti bulunur. Kanda küçük miktarlarda SYA bulunmasına rağmen dönüşüm hızlıdır. Dolaşımdaki SYA 'lerinin yarılanma ömrü 4 dakikadan kısadır(67). Hücrelere gerekli enerji için yağların kullanılma hızını arttıran tüm koşullar kandaki serbest yağ asiti konsantrasyonunu da artırır. Bu artış özellikle açlık ve diyabet gibi enerjinin karbonhidratlardan hiç

sağlanmadığı veya çok az sağlandığı koşullarda görülür. Normal koşullarda bir albumin molekülü 3 SYA bağlarken, ihtiyacın arttığı durumlarda bu sayı 30'a çıkabilmektedir.

Dokulara SYA sağlanması 2 lipaz tarafından düzenlenir. Enzimlerden ilki olan Lipoprotein lipaz (LPL); VLDL ve şilomikrondaki trigliseritleri hidrolize eder ve yağ hücrelerinde tekrar yeni trigliserit halinde depolanacak olan serbest yağ asitleri ve gliserolü üretir. Diğer lipaz ise yağ dokusunun hücre içi hormona duyarlı lipazdır, bu enzim depo edilmiş trigliseritlerin gliserol ve serbest yağ asitlerine yıkılmasını katalize eder ve oluşan yağ asitleri dolaşıma geçerler.

İnsülin direnci durumunda, yağ dokusunda hormon duyarlı lipaz aktivitesi baskılanamaz ve yağ dokusundan SYA çıkışı olur. Ayrıca kontrolsüz diyabette lipoprotein lipaz aktivitesi azalır ve karaciğere SYA girişi artar. Beslenme ya da tokluk durumunda yağ doku hücrelerinde depolanan trigliseritler açlık durumunda hormon duyarlı lipazlar ile yağ asitleri ve gliserole hidrolize edilirler.

Uzamış açlıkta, glukoz düzeyleri düştüğü için insülin düzeyleri azalır, kontregülatuar hormonlarda (glukagon, epinefrin, glukokortikoid gibi) artış olur. Bu durumda karbonhidrat bazlı metabolizmadan, yağ bazlı metabolizmaya kayma gerçekleşir. Kortizol, büyüme hormonu, noradrenalin ve adrenalin lipolizin stimülatörleridir ve SYA arttırır.

Adipositler insülin hassasiyeti en yüksek olan hücre tiplerinden biridir(68). İnsülin, adipositlerde TG depolanmasını uyarır. Preadipositlerin adipositlere dönüşümünü uyarır. Matür adipositlerde glukoz transportunu ve TG sentezini (lipogenez) uyarır. İnsülin lipolizi azaltır ayrıca lipoprotein lipaz aktivitesini arttırarak lipoproteinlerden köken alan serbest yağ asitlerinin adipoz dokuya girişini arttırır(69).

Serbest yağ asitlerinin adipoz dokudan salınmasındaki bozukluklar, serbest yağ asitlerinin plazma konsantrasyonunda artışa yol açmaktadır. Plazma serbest yağ asiti konsantrasyonunun artışı insülin etkisinde defektlere yol açar. Plazma SYA artışı pankreas beta hücrelerinin sekretuar kapasitesini etkiler. Postabsorbif durumda, kas, kalp, karaciğer ve renal korteks primer enerji kaynağı olarak SYA 'lerini kullanır(70). SYA'lerinin ana kaynağı diyetdir. Postprandial absorbif durumda diyetdeki yağ asitleri intestinal mukozada şilomikron olarak paketlenir ve lenfatik

sistem ile kan dolaşımına salınır ve adipoz dokuda depolanırlar(71). Plazmadaki SYA'leri tamamen adipoz doku TG'lerinin Hormon Sensitif Lipaz (HSL) tarafından lipolize uğratılması ile ortaya çıkar. HSL katekolamin ve insülin duyarlılığı nedeniyle bu ismi almıştır. LPL ise, dolaşımdaki TG 'lerin dokular tarafından alınmasını sağlayan bir enzimdir(72). İnsülin, adipoz dokudaki lipolizin başlıca regülatörüdür ve HSL aktivitesini inhibe ederek, SYA salınımını azaltır(73). Postabsorbif durumda HSL ile adipoz dokuda gerçekleşen lipoliz SYA'lerinin önde gelen kaynağıdır. Postabsorbif enerji gereksiniminin %25-50 'sinden sorumludur(67).

Diyabetin metabolik bozukluklarına katkıda serbest yağ asitlerinin anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. SYA düzeyini düşüren veya SYA metabolizmasını düzelten terapötik yaklaşımların diyabetli hastalarda belirgin yararlarının olması beklenmektedir(6).



### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalında takip edilen Tip 2 DM tanısı olan ve DM'ye bağlı kronik makrovasküler komplikasyonu bulunmayan hastalarda yapılması planlandı. Çalışma için;

- 1- 15 sadece diyet uygulayan veya yanısıra hipoglisemik etkisi olmayan metformin kullanan,
- 2- 15 insülin sekretogogu işlevi olan glinid grubu ilaç tedavisi alan,
- 3- 15 hızlı etkili insülin analogu kullanan hastadan oluşan,
- 4- 15 benzer yaş ve cinsiyetten sağlıklı bireylerin kontrol grubu olduğu 4 grup oluşturuldu.

Çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'unda değerlendirildi ve 04.06.2008 gün ve 50 sayılı etik kurul kararı ile onaylandı.

ADA tanı kriterlerine göre Tip 2 DM tanısı alan hastalar, çalışmaya alındı.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

1. Tip 2 DM'a bağlı makrovasküler komplikasyonu olan hastalar,
2. Aterosklerotik damar hastalığı olan hastalar,
3. Otonom nöropatisi olan hastalar,
4. Kronik karaciğer hastalığı olan hastalar,
5. Kronik böbrek hastalığı olan hastalar,
6. Hemoglobinopatisi olan hastalar,
7. Anemisi olan hastalar ve
8. Hipoalbuminemisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldılar.

Çalışmada diyabetik olgularda almayı hak ettiği kalori ve gıda kompozisyonunu içeren kahvaltı öncesi (0. dakika) ve gıda alımını tamamladığından itibaren 60, 90 ve 120. dakikalarda, kontrol grubundaki olgularda ise sabah açlıkta (0. dakika) ve mixed meal tarzındaki kahvaltıyı takiben 60, 90 ve 120. dakikalarda kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinden postprandial değişimleri gözlemek için glukoz, trigliserit (TG), serbest yağ asitleri (SYA), insülin ve C-peptit (0 ve 60. dakikalarda) çalışıldı. İnsülin grubunda insülin ve 60. dakikada C-peptit düzeyi çalışılmadı.

0, 60, 90 ve 120. dakikalarda çalışma kapsamındaki tüm olguların sistolik, diyastolik kan basınçları ve kalp atım hızları ölçüldü.

Postprandial glukoz düzeylerini etkileyebileceğinden metformin alan gruptaki hastalara, çalışmanın yapıldığı günün sabahı metformin dozları verilmedi. Çalışma esnasında kan örnekleri alınırken sadece insülin sekretogogu ve hızlı etkili insülin uygulaması sürdü.

Çalışma süresince antihipertansif kullanan hastalara antihipertansif dozları verilmedi.

Hızlı etkili insülin analogu kullanan hastalara, saat 21.00'de bazal etkili insülin uygulanmaktaydı.

Hastalardan bazal olarak sodyum (Na), potasyum (K), kan üre azotu (BUN), kreatinin (Cre), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-kolesterol), total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-kolesterol), Glikolize hemoglobin (HbA1c), fruktozamin çalışıldı.

Olguların ortalama yemek sürelerinin belirlenmesi için, yemeğe başlama ve yemeğin bitişi arasındaki zaman ölçüldü. Dakika olarak belirtildi.

Hastaların başvuru sırasındaki yaşları, diyabet süreleri, diyabet başlangıç yaşları yıl olarak belirtilmiştir.

Cinsiyete göre kadın (1), erkek (2) olarak belirtildi.

Tüm olguların vücut kitle indeksi (VKI):ağırlık(kg)/boy(m<sup>2</sup>) olarak hesaplandı.

Hastaların ek hastalıkları, otoimmün tiroid hastalığı (1), hipertansiyon (HT) (2), hiperlipidemi (3), osteoporoz (4), daha az sıklıkta görülen hastalıklar (5) olarak belirtildi.

Hastaların ek hastalıklarına yönelik olarak kullandıkları ilaçlar ise; antihipertansifler (1), statinler (2), L-tiroksin (3), bifosfonatlar (4), diğer (5) olarak belirtildi.

Antihipertansifler ise kendi içlerinde kalsiyum kanal blokeri (KKB) (1a), beta blokerler (BB) (1b), Anjiontensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEI) (1c), Anjiotensin reseptör blokeri (ARB) (1d) olarak belirtildi.

Glikolize hemoglobin (HbA1c) HPLC yöntemi ile çalışıldı(74,75).

Fruktozamin kolorimetrik yöntem ile, Roche otomatik, klinik kimya analizatörleri ile çalışıldı.

C-peptid ve insülin düzeyleri ECLIA(76) (electrochemiluminescence immunoassay) yöntemiyle Immulite 2000 cihazında çalışıldı.

Serbest yağ asitleri (SYA), serumdan kolorimetrik yöntem esasına dayanılarak manuel olarak çalışıldı.

Na, K, BUN, Cre, AST, ALT, LDL-kolesterol, Total kolesterol, HDL-kolesterol, TG enzimatik kolorimetrik test yöntemiyle, Roche modular cihazında (77) çalışıldı.

İstatistiksel yöntem olarak:

1. Analizlerde SPSS for Windows 15.0 kullanıldı.
2. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadıkları Normalite Testleri ile test edildi.
3. Normal dağılım gösteren değişkenlere parametrik testler, normal dağılım göstermeyen verilere ise parametrik olmayan testler uygulandı
4. İki grup ortalamalarının karşılaştırılmasında bağımsız örneklerde t testi ve mann whitney u kullanıldı
5. Grup sayısı 3 ve daha fazla olan değişkenlerde Anova testi ve Paired Sample T-Test kullanıldı. Parametrik dağılım göstermeyen verilerde ise Kruskal-Wallis testi ve Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Rank testi kullanıldı.
6. Değişkenler arası ilişkilerin belirlenmesinde pearson ve spearman korelasyon katsayıları hesaplandı.
7. Ortalama  $\pm$  standart sapma olarak veriler özetlendi.
8.  $p < 0,05$  istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

- Çalışma, 45 Tip 2 DM'li hasta ve 15 kişilik kontrol grubu ile yapılmıştır.
- Çalışmaya 36 kadın (%60) ve 24 erkek (%40) katılmıştır. Diyabetiklerin 27'si kadın, 18'i erkek hastadan oluşurken, kontrol grubu 9 kadın, 6 erkekten oluşmaktaydı.
- Çalışmaya katılan 45 Tip 2 DM'li hastanın 1 tanesi sadece diyet uygularken, 14 hasta yanısıra metformin, 15 hasta meglitinide grubu insülin sekretoğu, 15 hasta hızlı etkili insülin analogu kullanmaktaydı.
- 27 olgunun (%45) HT varlığı bilinmekteydi. Bu olguların 4'ü (%6,7) KKB, 11'i (%18,3) Beta bloker, 4'ü (%6,7) ACEI, 12 'si (%20) ise ARB kullanmaktaydı.
- Olguların 19'unda (%31,7) hiperlipidemi mevcuttu ve hiperlipidemilerine yönelik olarak statin tedavisi almaktaydılar.
- Olguların 11'inde (%18,3) otoimmün tiroid hastalığı öyküsü mevcuttu ve 6 olgu L-T4 tedavisi almaktaydı.

Tablo 4.1. Grupların cinsiyete göre dağılımları.

Gruplar	Cins	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi
Kontrol	Kadın (1)	9	60%
	Erkek (2)	6	40%
	Toplam	15	100
İnsülin Sek	Kadın (1)	11	73%
	Erkek (2)	4	27%
	Toplam	15	100
Metformin	Kadın (1)	8	54%
	Erkek (2)	7	46%
	Toplam	15	100
İnsülin	Kadın (1)	8	54%
	Erkek (2)	7	46%
	Toplam	15	100

Tablo 4.2. Grupların ek hastalıkları.

Gruplar:	OTH (1)		HT(2)		HPL(3)		OP (4)		Diğer (5)	
	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
Kontrol	0 0%	15 100%	2 13%	13 87%	0 0%	15 100%	0 0%	15 100%	2 13%	13 87%
İns Sek	3 20%	12 80%	8 53%	7 47%	4 27%	11 73%	3 20%	12 80%	3 20%	12 80%
Metformin	5 34%	10 66%	7 47%	8 53%	8 53%	7 47%	2 13%	13 87%	6 40%	9 60%
İnsülin	3 20%	12 80%	10 66%	5 34%	7 46%	8 53%	1 7%	14 93%	6 40%	9 60%
Toplam	11 18%	49 82%	27 45%	33 55%	19 31%	41 68%	6 10%	54 90%	17 28%	43 72%

Tablo 4.3. Kontrol ve diyabetik hastaların özelliklerinin karşılaştırılması.

	Kontrol	Hasta	p
	Ortalama	Ortalama	
Glukoz 0.dk (mg/dl)*	75,7±10,4	120,1±55,7	p<0,001
TG 0.dk (mg/dl)**	126,7±57,6	168,4±78,1	p=0,062
SYA 0.dk*	0,278±0,148	0,349±0,169	p=0,308
HbA1c (%)*	4,94±0,36	7,16±2,17	p<0,001
Fruktozamin (umol/L)*	228±13,7	302±77,8	p<0,001
C-pep-0. dk (ng/ml)*	2,53±0,51	2,72±2,01	p=0,266
C-pep-60.dk (ng/ml)*	6,97±2,64	7,37±2,7	p=0,627
İnsülin 0.dk (uU/ml)**	5,98±1,96	11,5±13,82	p<0,05
Yaş*	47,5±11,3	55,4±8	p<0,01
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )*	25,7±2,92	29,8±5,23	p<0,01
Yemeğin süresi (dk)*	13,4±5,33	11,1±4,8	p=0,200
SKB (mm Hg)*	116,4±17,9	118,1±14,9	p=0,498
DKB (mm Hg)*	70,8±10	74,3±10,2	p<0,05
Nabız (atım/dk)*	85±10,6	83,6±12,8	p=0,457

- \*Student t Test
- \*\*Mann-Whitney U Test

**Tüm diyabetik hasta grubu genel özelliklerinin kontrol grubunun genel özellikleri ile karşılaştırılmasında (Tablo 4.3'te gösterilmiştir.)**

- Diyabetik hasta grubunun bazal glukoz düzeyi, kontrol grubununkine göre istatistiksel açıdan çok önemli düzeyde yüksek saptandı.
- Diyabetik hasta grubunun bazal TG düzeyi ile kontrol grubunun TG ortalamaları istatistiksel açıdan farksızdı.
- Kontrol ve hasta grubunun bazal SYA ortalamaları istatistiksel açıdan benzerdi.
- Diyabetik hasta grubunun HbA1c düzeyi, kontrol grubununkine göre istatistiksel açıdan çok önemli düzeyde yüksek saptandı.
- Diyabetik hasta grubunun fruktozamin düzeyi, kontrol grubununkine göre istatistiksel açıdan çok önemli düzeyde yüksek saptandı.

- Diyabetik hasta grubunun bazal C-peptit düzeyi ile kontrol grubunun bazal C-peptit düzeyleri istatistiksel açıdan benzerdi.
- C-peptit 60. dakika düzeyleri değerlendirildiğinde, kontrol ve hasta grubu istatistiksel açıdan benzerdi.
- Diyabetik hasta grubunun bazal insülin düzeyi, kontrol grubununkine göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek saptandı.
- Diyabetik hasta grubunun yaş ortalamaları, kontrol grubununkine göre istatistiksel açıdan önemli düzeyde yüksek saptandı.
- Kontrol ve diyabetik hasta grubunun yemek süreleri istatistiksel açıdan benzerdi.
- Diyabetik hastaların VKİ'leri, kontrol grubununkine göre istatistiksel açıdan önemli düzeyde yüksek olarak bulundu.
- Diyabetik hastaların sistolik kan basıncı, nabızları ile kontrol grubunun sistolik kan basıncı ve nabızları arasında istatistiksel fark saptanmadı.
- Diyabetik hastaların diyastolik kan basınçları, kontrol grubundakilere göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek saptandı.

#### **Kontrol grubunun özellikleri**

- Kontrol grubu, 6 erkek (%40) ve 9 kadından(%60) oluşmaktaydı.
- Kontrol grubundaki 2 olgunun HT tanısı mevcuttu ve sadece 1'i ARB kullanmaktaydı.

#### **İnsülin sekretogogu grubunun özellikleri**

- İnsülin sekretogogu grubu ise, 11 kadın (%73), 4 erkek (%27) hastadan oluşmaktaydı.
- İnsülin sekretogogu grubundaki hastaların 9 tanesi (%60) repaglinide kullanırken, 6 tanesi (%40) nateglinide tedavisi almaktaydı.
- Hastaların 4'ünde (%27) hiperlipidemi, 8'inde(%53) HT, 3'ünde(%20) otoimmün tiroid hastalığı tanısı mevcuttu.
- Hastaların 4 'ü(%27) statin, 1'i L-T4 (%7) almaktaydı.
- HT a yönelik olarak 2 hasta KKB, 4 hasta BB, 2 hasta ACEI, 3 hasta ARB kullanmaktaydı.

**Metformin grubunun özellikleri**

- Metformin grubu, 7 erkek (%46) ve 8 kadından(%54) oluşmaktaydı.
- Metformin grubundaki hastaların 8'inde(%53) hiperlipidemi, 7'inde (%47) HT, 5'inde(%33) otoimmün tiroid hastalığı tanısı mevcuttu.
- Hastaların 8'i(%53) statin, 4'ü L-T4 (%27) almaktaydı.
- HT a yönelik olarak 3 hasta(%20) BB, 5 hasta (33) ARB kullanmaktaydı.

**İnsülin grubunun özellikleri**

- İnsülin grubu, 7 erkek (%46) ve 8 kadından(%54) oluşmaktaydı
- 10 hasta (%67) aspart insülin, 5 hasta (%33) insülin glulisin almaktaydı.
- İnsülin grubundaki hastaların 7 sinde (%47) hiperlipidemi, 10'unde (%67) HT, 3'ünde(%20) otoimmün tiroid hastalığıtanısı mevcuttu.
- Hastaların 7'si(%47) statin, 1'i(%7) L-T4 almaktaydı.
- HT a yönelik olarak 2 hasta KKB (%13), 4 hasta BB(%27), 2 hasta ACEI (%13), 3 hasta (%20) ARB kullanmaktaydı.



Tablo 4.5. Tüm grupların bazal özelliklerinin karşılaştırılması.

	a. Grup ( Kontrol)		b. Grup ( İnsülin sekretoğu)		c. Grup (Metformin)		d. Grup ( İnsülin)		p
	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	
Yaş (yıl)*	47,533±11,357	55,533±7,633			53,933±9,145	56,933±7,459			a,d p<0,05
VKI (kg/m2)**	25,718±2,923 26,750 (22,97-27,66)	32,153±4,376 31,900 (29,10-34,5)			27,473±3,126 28,000 (24,40-29,0)	29,831±6,740 28,800 (27,300-35,275)			a,b p<0,05
DM süresi (yıl)*		8,500±5,967			4,367±4,116	10,500±6,647			c,d p<0,05
Yemek süresi (dakika)**	13,467±5,33 13,000 (10,000-16,750)	12,000±4,52 10,000 (10,000-15,000)			10,000±4,957 10,000 (6,500-11,500)	11,400±4,27 10,000 (10,00-13,00)			0,241 p>0,05
LDL (mg/dl)*	122,6±39,30	112,7±40,74			128,5±38,4	96,0±27,0			0,093 p>0,05
Total kol (mg/dl)*	198,2±44,2	180,2±49,7			200,3±39,9	162,5±40,1			0,077 p>0,05
HDL (mg/dl)**	50,8±15,3 51,0 (43,000-60,750)	41,4±6,56 41,0 (36,250-46,000)			49,2±5,017 49,0 (45,25-52,00)	37,4±7,4 34,0 (32,25-44,250)			a,d/c,d p<0,05
HbA1c (%)**	4,9±0,37 5,000 (4,605-5,270)	7,365±2,070 6,750 (5,768-8,490)			5,568±0,756 5,220 (5,125-6,037)	8,56±2,306 8,420 (6,500-10,578)			d,a/d,c/b,a/b,c p<0,05
Fruktozamin**(umol/L)	228,6±14,1 229,00 (217,475-240,000)	308,4±77,43 291,000 (249,450-321,750)			249,11±17,7 250,0 (232,50-265,250)	349,6±87,26 343,00 (286,2-414,975)			d,a/d,c/b,a p<0,05
C-peptit 0.dk**(ng/ml)	2,539±0,530 2,400 (2,320-2,825)	3,728±2,957 3,130 (2,400-3,900)			2,827±0,960 2,360 (2,018-3,668)	1,61±0,932 1,770 (0,716-2,382)			b,d/c,d p<0,05
C-peptit-60.dk*(ng/ml)	6,973±2,710	7,920±3,170			6,823±2,213	2,739±1,587			b,d/a,d/c,d p<0,05

• \*One Way Repeated Measures Analysis of Variance

• \*\* Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

**Tüm Grupların Özelliklerinin Karşılaştırılması (Tablo 4.4'te gösterilmiştir.)**

En genç grup kontrol grubu iken, en yaşlı grup insülin grubuydu, bu iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı yaş farkı saptandı.

VKİ'ne göre kontrol grubunun en ince grup olduğu saptanırken, en şişman grup insülin sekretogogu grubuydu, bu iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı.

Diyabet süreleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, en kısa diyabet süresine sahip hastalar metformin grubundayken, en uzun diyabet süresine sahip hastalar insülin grubundaydı, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirildi.

Tüm gruplarda yeme işleminin aynı sürede gerçekleştiği belirlendi.

Tüm gruplarda LDL kolesterol ve total kolesterol düzeyleri arasında fark yoktu.

HDL-kolesterol düzeyi insülin grubunda, kontrol ve metformin gruplarına göre, istatistiksel açıdan anlam taşıyacak düzeyde düşük bulundu.

Kontrol ve metformin grubunun HbA1c değerleri, insülin ve insülin sekretogogu grubundan istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük saptandı.

Kontrol grubu ve metformin grubunun fruktozamin değerleri benzer olup, insülin ve insülin sekretogogu grubundan istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük saptandı.

Tüm grupların bazal SYA ve insülin düzeylerinin istatistiksel açıdan benzer olduğu saptandı.

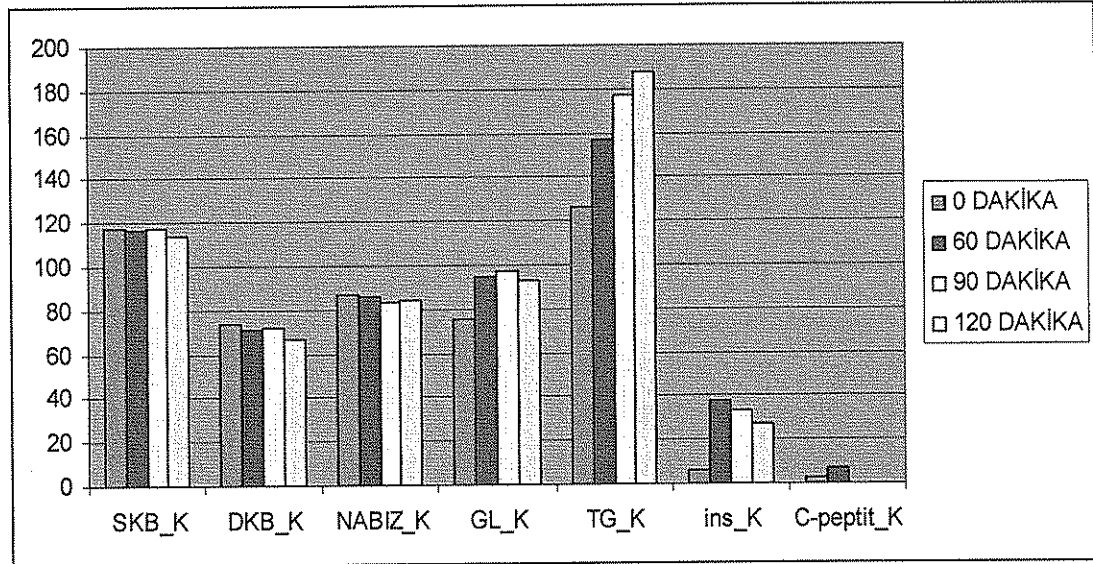
Bazal C-peptit değerlerinin kıyaslamasında insülin kullanan grupta endojen insülin rezervini gösteren C-peptit değerinin diğer gruplara göre düşük olduğu saptandı.

60. dakikada ölçülen C-peptit düzeyinin, kontrol, insülin sekretogogu, metformin gruplarının tümünde benzer olduğu saptandı.

Tablo 4.5. Kontrol grubunun açlık ve postprandial değerleri.

	1-K-0.dk	2-K-60.dk	3-K-90.dk	4-K-120.dk	p
	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	
SKB* (mmHg)	117,3±24,3	116,6±15,4	117,6±16,7	114,0±15,4	0,682 p>0,05
DKB* (mmHg)	73,6±10,1	70,6±9,6	72,3±8,6	66,6±11,1	1,4 p<0,05
Nabız* (atım/dk)	86,6±15,1	86±10,8	83±8,4	84,5±7,0	0,736 p>0,05
Glukoz** (mg/dl)	75,7±10,4 73 (68,5-81,2)	94,6±34,8 91 (70-107,7)	97,5±26,5 92 (82-108,5)	93,1±17,3 92 (78-102,0)	1,3/1,4 p<0,05
TG** (mg/dl)	126,7±57,6 119 (84,7-173,5)	156,7±65,7 158 (103+206,7)	177,3±69,8 180 (122,7-220,2)	187,3±81,7 197 (128-236)	1,4/2,4/1,3 p<0,05
İnstülin** (uU/ml)	5,9±1,9 6,08 (4,3-7,7)	38±24,1 32,7 (22,3-49,8)	32,9±17,5 34,7 (15,8-46,3)	27±16,8 24,8 (14,9-33,1)	1,2/1,3/1,4 p<0,05
SYA**	0,279±0,149 0,286 (0,181-0,318)	0,116±0,0532 0,114 (0,0843-0,147)	0,127±0,0745 0,118 (0,060-0,194)	0,128±0,088 0,088 (0,0785-0,150)	1,2/1,3/1,4 p<0,05
C-peptit*** (ng/ml)	2,539±0,530	6,97±2,71			1,2 p<0,05

- \*One Way Repeated Measures Analysis of Variance
- \*\* Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Rank
- \*\*\* Paired Sample T-Test



Şekil 4.1. Kontrol grubunda açlık ve postprandial dönemde görülen değişiklikler.

**Kontrol grubunun gıda alımına yanıtı (Tablo 4.5 ve Şekil 4.1'de gösterilmiştir.)**

Kontrol grubunun gıda alımına yanıtında, sistolik kan basıncı ve kalp hızında anlamlı değişiklik yoktu.

Kontrol grubunda diyastolik kan basıncının 120. dakikada bazal değerlere göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede azaldığı saptandı.

Kontrol grubunda glisemi 90. dakikada pik yaptı ve bazale göre 90 ve 120. dakikalarda ölçülen glukoz değeri anlamlı yüksek bulundu.

Kontrol grubunda, insülin düzeyi 60. dakikada pik yaptı ve bazale göre tüm postprandial dönemlerde anlamlı yüksek saptandı. Uyarılmış insülinin değerlendirildiği tüm saatlerde insülin düzeylerinde anlamlı yükseklik olması dikkat çekiciydi.

Kontrol grubunda 60. dakikada ölçülen C-peptit düzeyinin bazale göre anlamlı artmış olduğu saptandı.

Kontrol grubunda trigliserit düzeyinin açlıktan başlayarak 60, 90 ve 120. dakikalarda giderek arttığı saptandı. TG düzeyi, 120. dakikada bazale ve 60. dakikaya göre anlamlı yüksek olarak bulundu.

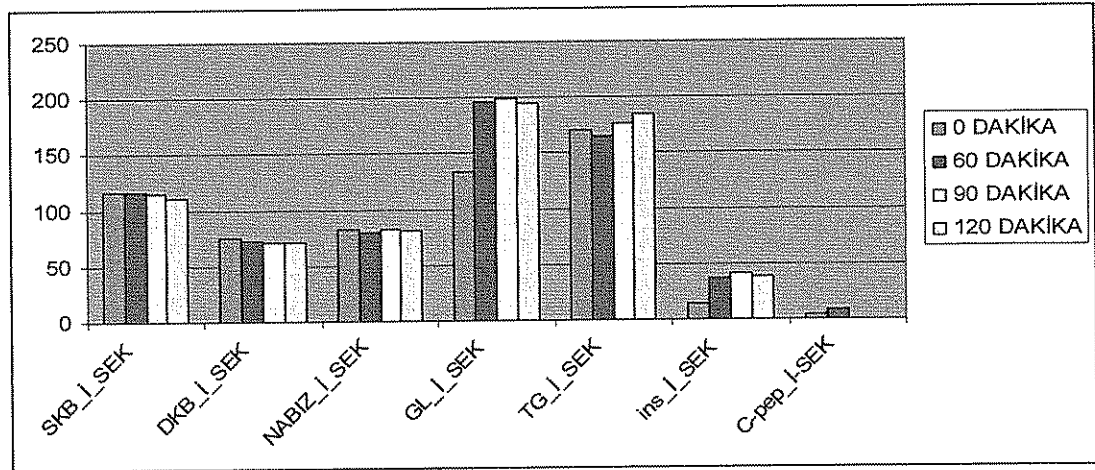
Kontrol grubunda serbest yağ asitleri açlıkta, 60, 90 ve 120. dakikalara göre anlamlı yüksek saptanırken, en düşük görüldüğü saat insülinin tepe yaptığı 60. dakikaydı.

Kontrol grubunda postprandial hiperglisemi ile birlikte C-peptit ve insülin düzeyi arttı. Postprandial insülin cevabının yeterli olması nedeniyle hastalarda SYA düzeyi baskılı, gliseminin sağlıklı seyrettiğinin işareti olarak HBA1c düzeyi de beklendiği gibi normal olarak saptandı.

Tablo 4.6. İnsülin sekretogogu grubunun açlık ve postprandial değerleri.

	1-İ Sek-0.dk	2-İ Sek-60.dk	3-İ Sek-90.dk	4-İ Sek-120.dk	p
	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	
SKB* (mmHg)	116±13,5	116,6±15,4	114,6±15,6	110,3±15,6	0,376 p>0,05
DKB* (mmHg)	74,6±9,1	72,3±7,2	70,6±10,9	70,6±10,3	0,221 p>0,05
Nabız* (atım/dk)	83,0±18,3	79,6±13	81,8±11,7	81,4±10,7	0,766 p>0,05
Glukoz* (mg/dl)	132,8±30,1	195,8±61	198,2±70,7	194±67,4	1,2/1,3/1,4 p<0,05
TG* (mg/dl)	170,8±85,4	165,2±83,6	176,3±86,8	185±88,7	1,4/2,4 p<0,05
İnsülin** (uU/ml)	14,2±18,8 9,6 (4,45-11,8)	36,4±21,1 30,7 (21,7-50,2)	41,7±24,6 36,4 (23,6-57,7)	38,07±24,5 31,3 (19,7-50,2)	1,2/1,3/1,4 p<0,05
SYA**	0,429±0,146 0,373 (0,328-0,532)	0,128±0,082 0,206 (0,168-0,278)	0,136±0,065 0,122 (0,09-0,175)	0,154±0,1 0,118 (0,09-0,27)	1,3/1,4 p<0,05
C-peptit*** (ng/ml)	3,72±2,95	7,92±3,17			1,2 p<0,05

- \* One Way Repeated Measures Analysis of Variance
- \*\* Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Rank
- \*\*\* Paired Sample T-Test



Şekil 4.2. İnsülin sekretogogu grubunda açlık ve postprandial dönemde görülen değişiklikler.

**İnsülin sekretogogu grubunun gıda alımına yanıtı (Tablo 4.6. ve Şekil 4.2'de gösterilmiştir.)**

İnsülin sekretogogu grubunda sistolik, diyastolik kan basıncında ve kalp hızında açlıkta ve gıda alımını takiben anlamlı değişiklik görülmedi.

İnsülin sekretogogu grubunda, gliseminin 90. dakikada pik yaptığı saptanırken, 60 ve 120. dakikalarda ölçülen plazma glukoz değerleri ile 90. dakikadaki glukoz değeri istatistiksel açıdan benzer saptandı.

İnsülin sekretogogu grubunda trigliserit düzeyinin sadece 120. dakikada istatistiksel açıdan fark gösteren düzeyde artmış olduğu saptandı.

İnsülin sekretogogu grubunda, insülin düzeyinin 90. dakikada pik yaptığı, ancak postprandial tüm safhalarda bazale göre anlamlı yüksek olduğu saptandı.

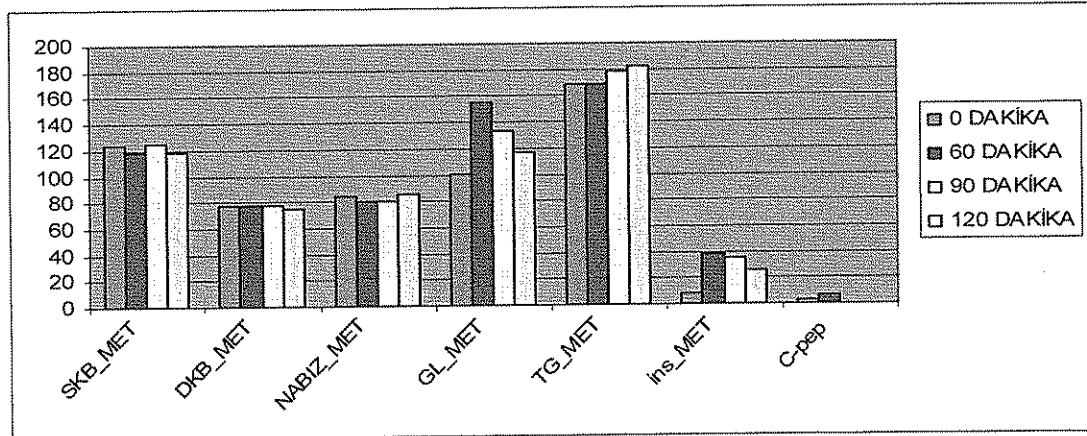
İnsülin sekretogogu grubunda serbest yağ asitleri, açlıkta, 90 ve 120. dakikalara göre anlamlı yüksek bulundu.

İnsülin sekretogogu grubunda 60. dakikada ölçülen C-peptit düzeyi, bazal C-peptit düzeyine göre anlamlı artış gösterdi.

Tablo 4.7. Metformin grubunun açlık ve postprandial değerleri.

	1-Met-0.dk	2-Met-60.dk	3-Met-90.dk	4-Met-120.dk	p
	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	
SKB* (mmHg)	124,0±10,385	118,667±11,872	124,66±17,26	118,333±10,96	0,165 p>0,05
DKB** (mmHg)	78,000±10,142 80,0 (70,00-87,50)	77,0±8,409 80,0 (70,00- 80,00)	77,667±12,93 80,0 (70,0-83,7)	75,000±10,177 80,0 (70,0- 80,0)	0,451 p>0,05
Nabız** (atm/dk)	84,667±16,382 84,0 (73,50-97,50)	80,867±10,426 82,0 (72,75-90,00)	80,133±9,211 80,0 (75,00-84,00)	85,200±15,511 80,0 (75,250-91,000)	0,265 p>0,05
Glukoz* (mg/dl)	100,600 ±15,523	155,067 ±32,003	133,33±34,115	116,467± 29,587	1,2/1,3/1,4 2,3/2,4/3,4 p<0,05
TG** (mg/dl)	169,000±55,093 144,0 (131,50-210,25)	168,667±55,006 149,0 (129,75-207,00)	178,133±55,5 166,0 (141,0-201,7)	182,067±58,59 190,0 (135,0-207,25)	2,3/2,4 p<0,05
İnsülin** (Uu/ml)	8,837±4,978 8,63 (5,06-11,01)	38,160±17,758 30,80 (24,17-52,05)	35,367±13,34 32,20 (23,52-46,55)	26,285±14,763 23,4 (17,15-34,22)	1,2/1,3 p<0,05
SYA**	0,325±0,204 0,274 (0,181-0,426)	0,211±0,113 0,182 (0,143-0,288)	0,172±0,0797 0,177 (0,127-0,242)	0,157±0,0829 0,156 (0,107-0,199)	1,4/2,4 p<0,05
C-peptit*** (ng/ml)	2,827 ±0,960	6,823± 2,213			1,2 p<0,05

- \*One Way Repeated Measures Analysis of Variance
- \*\* Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Rank
- \*\*\* Paired Sample T-Test



Şekil 4.3. Metformin grubunda açlık ve postprandial dönemde görülen değişiklikler.

**Metformin grubunun gıda alımına yanıtı (Tablo 4.7. ve Şekil 4.3'te gösterilmiştir.)**

Metformin grubunda sistolik, diyastolik kan basıncında ve kalp hızında açlıkta ve gıda alımını takiben anlamlı değişiklik görülmedi.

Metformin grubunda plazma glukozu tüm postprandial dönemde bazale göre yüksek iken, 60. dakikada 90 ve 120. dakikaya göre de istatistiksel açıdan anlamlı yüksek saptandı.

Metformin grubunda trigliserit düzeyinin 120. dakikada pik yaptığı ve 90 ve 120. dakikalardaki trigliserit düzeyinin bazale göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı.

Metformin grubunda insülin düzeyinin 60. dakikada pik yaptığı, bazale göre 60 ve 90. dakikalarda anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı.

Metformin grubunda serbest yağ asitinin açlık ve postprandial diğer dönemlere göre 120. dakikada en iyi baskılandığı saptandı.

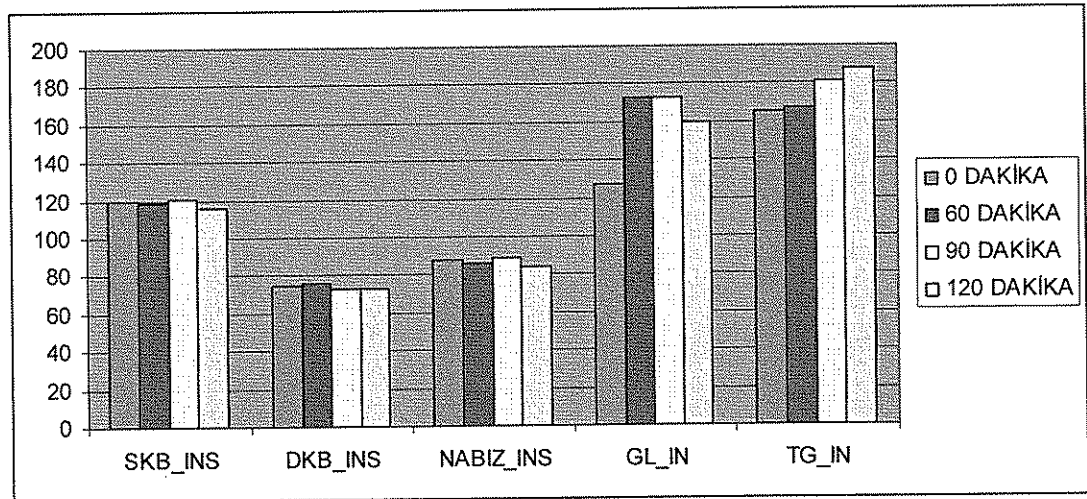
Metformin grubunda C-peptit düzeyinin bazale göre 60. dakikada istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde artmış olduğu saptandı. C-peptit düzeyi, insülin artışı ile paralel olarak 60. dakikada artış göstermiştir.



Tablo 4.8. İnsülin grubunun açlık ve postprandial değerleri.

	1-İ-0.dk	2-İ-60.dk	3-İ-90.dk	4-İ-120.dk	
	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	p
SKB* (mmHg)	120,00±16,03	118,333±19,97	120,33±15,867	116,000±14,041	0,482 p>0,05
DKB** (mmHg)	75,00±10,17 70,0 (70,0-83,7)	75,33±11,72 80,0 (62,5- 85,0)	72,667±10,99 70,0 (62,5-80,00)	72,667±10,320 70,0 (62,5- 80,0)	0,317 p>0,05
Nabız** (atım/dk)	88,133±12,106 84,0 (80,0-100,0)	85,867±11,224 82,0 (77,0-94,0)	89,200±13,11 88,0 (81,0-97,50)	84,000±11,711 82,0 (77,0-86,0)	0,225 p>0,05
Glukoz** (mg/dl)	126,867 ±89,334 112,0 (66-140,0)	172,533±81,46 176 (103-225,7)	172,80±92,87 177 (98,25-225,0)	160,20±83,51 165 (83,25-242,0)	1,2/1,3 p<0,05
TG* (mg/dl)	165,533±94,024	167,067±79,745	181,20±84,29	187,53±84,51	1,4/2,4 p<0,05
SYA**	0,295±0,130 0,289(0,23-0,36)	0,147±0,0857 0,123 (0,095-0,17)	0,138±0,0973 0,095 (0,082-0,177)	0,133±0,060 0,126 (0,0868-0,178)	1,2/1,3/1,4 p<0,05

- \*One Way Repeated Measures Analysis of Variance
- \*\* Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Rank
- \*\*\* Paired Sample T-Test



Şekil 4.4. İnsülin grubunda açlık ve postprandial dönemde görülen değişiklikler.

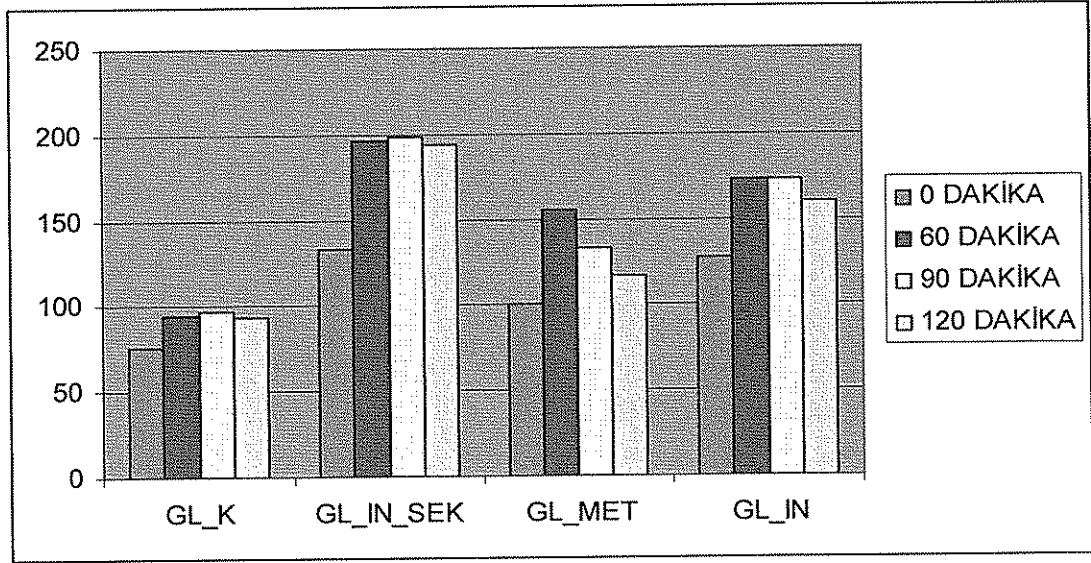
### İnsülin grubunun gıda alımına yanıtı (Tablo 4.9. ve Şekil 4.4'te gösterilmiştir.)

İnsülin grubunda sistolik, diyastolik kan basıncında ve kalp hızında açlıkta ve gıda alımını takiben anlamlı değişiklik görülmedi.

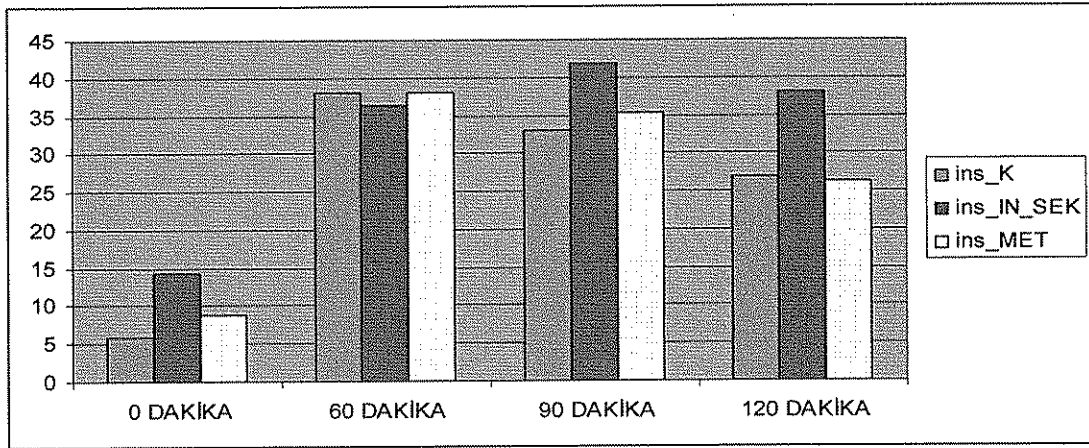
İnsülin grubunda, 60 ve 90. dakikalarda ölçülen plazma glukozunun, bazale göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı.

İnsülin grubunda trigliserit düzeyinin 120. dakikada pik yaptığı, bazal ve 60. dakikaya göre 120. dakikada ölçülen trigliserit düzeyinin istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı.

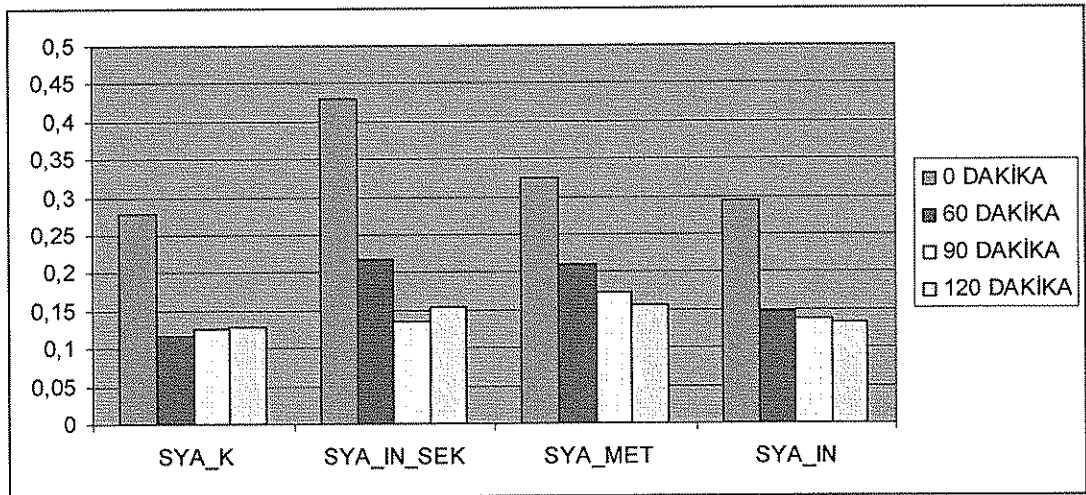
İnsülin grubunda serbest yağ asitinin 120. dakikada en iyi baskılandığı, SYA düzeyinin bazale göre postprandial tüm dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı.



Şekil 4.5. Tüm gruplarda açlık ve postprandial glukoz ölçümleri.



Şekil 4.6. Kontrol grubunda, insülin sekretogogu ve metformin alan grupta açlık ve postprandial insülin düzeyleri.



Şekil 4.7. Tüm gruplarda açlık ve postprandial serbest yağ asiti değişimleri.

## KONTROL GRUBU

### ❖ SKB: 0.Dakika:

- SKB-DKB:  $p:0,002^{**}$  ( $p<0,01$ ),  $r:0,736$ , pozitif yönde, yüksek korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki
- SKB-TG:  $p:0,018^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:0,600$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki
- SKB-C-peptit-0:  $p:0,049^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:0,516$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **SKB: 60. dakika:**

- SKB-DKB:  $p:0,000^{***}$  ( $p<0,001$ ),  $r:0,841$ , pozitif yönde, yüksek korelasyonlu, çok önemli düzeyde ilişki
- SKB-TG:  $p:0,040^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:0,535$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **SKB: 90. dakika:**

- SKB-DKB:  $p:0,007^{**}$  ( $p<0,01$ ),  $r:0,663$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, önemli derecede ilişki
- SKB-TG:  $p:0,042^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:0,530$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **SKB: 120. dakika:**

- SKB-DKB  $p:0,000^{***}$  ( $p<0,001$ ),  $r:0,841$ , pozitif yönde, yüksek korelasyonlu, çok önemli düzeyde ilişki

❖ **DKB: 0. dakika:**

- DKB-Glukoz:  $p:0,004^{**}$  ( $p<0,01$ ),  $r:0,702$ , pozitif yönde, yüksek korelasyonlu, önemli derecede ilişki

❖ **DKB 90. dakika:**

- DKB-TG:  $p:0,029^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:0,564$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **Glukoz 60. dakika:**

- Glukoz-İnsülin:  $p:0,000^{***}$  ( $p<0,001$ ),  $r:0,794$ , pozitif yönde, yüksek korelasyonlu, çok önemli düzeyde ilişki
- Glukoz-C-peptit-60:  $p:0,000^{***}$  ( $p<0,001$ ),  $r:0,863$  pozitif yönde, yüksek korelasyonlu, çok önemli düzeyde ilişki

❖ **Glukoz 90. dakika:**

- Glukoz-İnsülin:  $p:0,005^{**}$  ( $p<0,01$ ),  $r:0,688$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki
- Glukoz-HbA1c:  $p:0,002^{**}$  ( $p<0,01$ ),  $r:0,733$ , pozitif yönde, yüksek korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki

❖ **Glukoz 120. dakika:**

- Glukoz-İnsülin:  $p:0,000^{***}$  ( $p<0,001$ ),  $r:0,798$ , pozitif yönde, yüksek korelasyonlu, çok önemli düzeyde ilişki

- Glukoz-HbA1c: p:0,000\*\*\* (p<0,001), r:0,839, pozitif yönde, yüksek korelasyonlu, çok önemli düzeyde ilişki
- ❖ **İnsülin 0. dakika:**
  - İnsülin-C-peptit-0: p:0,003\*\* (p<0,01), r:0,718, pozitif yönde, yüksek korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki
- ❖ **İnsülin 60. dakika:**
  - İnsülin-C-peptit-60: p:0,000\*\*\* (p<0,001), r:0,926, pozitif yönde, yüksek korelasyonlu, çok önemli düzeyde ilişki
- ❖ **İnsülin 90. dakika:**
  - İnsülin-HbA1c: p:0,015\* (p<0,05), r:0,613, pozitif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki
- ❖ **İnsülin 120. dakika:**
  - İnsülin-HbA1c: p:0,001\*\* (p<0,01), r:0,746, pozitif yönde, yüksek korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki
- ❖ **SYA 0. Dakika:**
  - SYA-fruktozamin: p:0,008\*\* (p<0,01), r:0,659, pozitif yönde, düşük korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki
- ❖ **C-peptit 60 dakika:**
  - C-peptit-60-HbA1c: p:0,039\*\* (p<0,01), r:0,538, pozitif yönde, düşük korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki

**Kontrol grubunun genel verilerine göre kendi içinde yapılan korelasyonda:**

- ❖ **SKB ile:**
  - DKB: p:0,000\*\*\* (p<0,001), r:0,726, pozitif yönde, yüksek korelasyonlu, çok önemli düzeyde ilişki
  - Glukoz: p:0,039\* (p<0,05), r:0,267, pozitif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki
  - TG: p:0,000\*\*\* (p<0,001), r:0,454, pozitif yönde, düşük korelasyonlu, çok önemli düzeyde ilişki
- ❖ **DKB ile:**
  - Glukoz: p:0,021\* (p<0,05), r:0,298, pozitif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki

- TG:  $p:0,030^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:0,281$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **Glukoz ile:**

- TG:  $p:0,009^{**}$  ( $p<0,01$ ),  $r:0,335$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki
- İnsülin:  $p:0,000^{***}$  ( $p<0,001$ ),  $r:0,683$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, çok önemli düzeyde ilişki

❖ **TG ile:**

- İnsülin:  $p:0,002^{**}$  ( $p<0,01$ ),  $r: 0,396$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki
- SYA:  $p:0,003^{**}$  ( $p<0,01$ ),  $r:-0,375$ , negatif yönde, düşük korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki

❖ **İnsülin ile:**

- SYA:  $p:0,000^{***}$  ( $p<0,001$ ),  $r:-0,460$ , negatif yönde, düşük korelasyonlu, çok önemli düzeyde ilişki

### İNSÜLİN SEKRETÖGOGU GRUBU

❖ **SKB 0.Dakika:**

- SKB-DKB:  $p:0,013^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:0,623$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **SKB 60. dakika:**

- SKB-SYA:  $p:0,034^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:-0,550$ , negatif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki
- SKB-DKB:  $p:0,000^{***}$  ( $p<0,001$ ),  $r:0,845$ , pozitif yönde, yüksek korelasyonlu, çok önemli düzeyde ilişki
- SKB-Fruktozamin:  $p:0,008^{**}$  ( $p<0,01$ ),  $r:-0,658$ , negatif yönde, düşük korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki

❖ **SKB 90. dakika:**

- SKB-TG:  $p:0,045^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:-0,523$ , negatif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki
- SKB-DKB:  $p:0,010^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:0,640$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki

- SKB-Fruktozamin:  $p:0,013^{**}$  ( $p<0,05$ ),  $r:-0,624$ , negatif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki
- ❖ **SKB 120. dakika:**
  - SKB-DKB:  $p:0,001^{**}$  ( $p<0,01$ ),  $r:0,750$ , pozitif yönde, yüksek korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki
  - SKB-Nabız:  $p:0,046^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:-0,523$ , negatif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki
  - SKB-Fruktozamin:  $p:0,023^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:-0,582$ , negatif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki
- ❖ **DKB 0. dakika:**
  - DKB-Glukoz:  $p:0,045^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:-0,524$ , negatif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki
  - DKB-Fruktozamin:  $p:0,033^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:-0,551$ , negatif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki
- ❖ **Glukoz 90. dakika:**
  - Glu-HbA1c:  $p:0,009^{**}$  ( $p<0,01$ ),  $r:0,650$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki
  - Glu-Fruktozamin:  $p:0,002^{**}$  ( $p<0,01$ ),  $r:0,722$ , pozitif yönde, yüksek korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki
- ❖ **Glukoz 120. dakika:**
  - Glu-HbA1c:  $p:0,015^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:0,614$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki
  - Glu-Fruktozamin:  $p:0,002^{**}$  ( $p<0,01$ ),  $r:0,742$ , pozitif yönde, yüksek korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki
- ❖ **İnsülin 0. dakika:**
  - İnsülin-C-peptit-0:  $p:0,003^{**}$  ( $p<0,01$ ),  $r:0,708$ , pozitif yönde, yüksek korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki
- ❖ **İnsülin 60. dakika:**
  - İnsülin-C-peptit-60:  $p:0,005^{**}$  ( $p<0,01$ ),  $r:0,680$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki

❖ **HbA1c:**

- HbA1c-Fruktozamin:  $p:0,000^{***}$  ( $p<0,001$ ),  $r:0,899$ , pozitif yönde, yüksek korelasyonlu, çok önemli düzeyde ilişki

❖ **C-peptit 60. dakika:**

- C-peptit-60-HbA1c:  $p:0,008^{**}$  ( $p<0,01$ ),  $r:-0,657$ , negatif yönde, düşük korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki
- C-peptit-60-Fruktozamin:  $p:0,015^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:-0,615$ , negatif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **SYA: 60. dakika:**

- SYA-C-peptit-60:  $p:0,012^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:-0,631$ , negatif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki
- SYA-Fruktozamin:  $p:0,017^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:0,604$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki
- SYA-HbA1c:  $p:0,031^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:0,557$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki

**İnsülin sekretogogu grubunun verileri ile kendi içinde kıyaslanması:**

❖ **SKB ile:**

- DKB:  $p:0,000^{***}$  ( $p<0,001$ ),  $r:0,712$ , pozitif yönde, yüksek korelasyonlu, çok önemli düzeyde ilişki
- TG:  $p:0,004^{**}$  ( $p<0,01$ ),  $r:-0,368$ , negatif yönde, düşük korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki

❖ **DKB ile:**

- Nabız:  $p:0,032^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:-0,277$ , negatif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki
- TG:  $p:0,032^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:-0,277$ , negatif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **Glukoz ile:**

- İnsülin:  $p:0,028^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:0,285$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **İnsülin ile:**

- SYA:  $p:0,000^{***}$  ( $p<0,001$ ),  $r:-0,488$ , negatif yönde, düşük korelasyonlu, çok önemli düzeyde ilişki



## METFORMİN GRUBU

### ❖ SKB 0 dakika:

- SKB-TG: p:0,001\*\* (p<0,01), r:0,748, pozitif yönde, yüksek korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki
- SKB-DKB: p:0,002\*\* (p<0,01), r:0,741, pozitif yönde, yüksek korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki

### ❖ SKB 60. dakika:

- SKB-DKB: p:0,017\* (p<0,05), r:0,604, pozitif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki

### ❖ SKB 90. dakika:

- SKB-DKB: p:0,002\*\* (p<0,01), r:0,740, pozitif yönde, yüksek korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki

### ❖ SKB 120. dakika:

- SKB-DKB: p:0,043\* (p<0,05), r:0,528, pozitif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki

### ❖ DKB 0. dakika:

- DKB-TG: p:0,014\* (p<0,05), r:0,619, pozitif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki

### ❖ DKB 120. dakika:

- DKB-Glukoz: p:0,001\*\* (p<0,01), r:0,758, pozitif yönde, yüksek korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki
- DKB-fruktozamin: p:0,017\* (p<0,05), r:0,603, pozitif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki

### ❖ Glukoz 60. dakika:

- Glukoz-Fruktozamin: p:0,007\*\* (p<0,01), r:0,660, pozitif yönde, düşük korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki

### ❖ Glukoz 90. dakika:

- Glukoz-İnsülin: p:0,008\*\* (p<0,01), r:0,658, pozitif yönde, düşük korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki
- Glukoz-Fruktozamin: p:0,005\*\* (p<0,01), r:0,681, pozitif yönde, düşük korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki

❖ **Glukoz 120. dakika.**

- Glukoz-İnsülin:  $p:0,011^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:0,635$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki
- Glukoz-Fruktozamin:  $p:0,012^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:0,631$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **TG 90. dakika:**

- TG-SYA:  $p:0,036^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:0,543$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **İnsülin-60. Dakika:**

- İnsülin-C-peptit-60:  $p:0,000^{***}$  ( $p<0,001$ ),  $r:0,970$ , pozitif yönde, yüksek korelasyonlu, çok önemli düzeyde ilişki

**Metformin grubunun genel özelliklerinin kendi içindeki korelasyon sonuçları:**

❖ **SKB ile:**

- DKB:  $p:0,000^{***}$  ( $p<0,001$ ),  $r:0,676$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, çok önemli düzeyde ilişki

❖ **Glukoz ile:**

- İnsülin:  $p:0,000^{***}$  ( $p<0,001$ ),  $r:0,627$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, çok önemli düzeyde ilişki

❖ **TG ile:**

- SYA:  $p:0,001^{**}$  ( $p<0,01$ ),  $r:0,410$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki

**İNSÜLİN GRUBU**

❖ **SKB 0. dakika:**

- SKB-DKB:  $p:0,000^{***}$  ( $p<0,001$ ),  $r:0,903$ , pozitif yönde, yüksek korelasyonlu, çok önemli düzeyde ilişki
- SKB-HbA1c:  $p:0,001^{**}$  ( $p<0,01$ ),  $r:-0,767$ , negatif yönde, yüksek korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki

❖ **SKB 60. dakika:**

- SKB-DKB:  $p:0,000^{***}$  ( $p<0,001$ ),  $r:0,889$ , pozitif yönde, yüksek korelasyonlu, çok önemli düzeyde ilişki
- SKB-HbA1c:  $p:0,029^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:-0,563$ , negatif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **SKB 90. dakika:**

- SKB-TG:  $p:0,048^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:0,519$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki
- SKB-DKB:  $p: 0,003^{**}$  ( $p<0,01$ ),  $r:0,712$ , pozitif yönde, yüksek korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki
- SKB-HbA1c:  $p:0,022^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:-0,586$ , negatif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **SKB 120. dakika:**

- SKB-DKB:  $p:0,006^{**}$  ( $p<0,01$ ),  $r:0,670$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki
- SKB-TG:  $p: 0,037^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:0,541$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **DKB 0. dakika:**

- DKB-HbA1c:  $p:0,008^{**}$  ( $p<0,01$ ),  $r:-0,657$ , negatif yönde, düşük korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki

❖ **DKB 60. dakika:**

- DKB-HbA1c:  $p:0,016^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:-0,611$ , negatif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **DKB 90. dakika:**

- DKB-Nabız:  $p:0,046^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:-0,521$ , negatif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **DKB 120. dakika:**

- DKB-TG:  $p:0,022^*$  ( $p<0,05$ ) ,  $r:0,583$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **Nabız 60. dakika:**

- Nabız-Glukoz:  $p:0,011^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:-0,636$ , negatif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **Nabız 90. dakika:**

- Nabız-HbA1c:  $p:0,049^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:0,516$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **Nabız 120. dakika:**

- Nabız-HbA1c:  $p:0,042^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:0,530$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **Glukoz 60. dakika:**

- Glukoz-SYA:  $p:0,011^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:0,632$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **Glukoz 90. dakika:**

- Glukoz-TG:  $p:0,008^{**}$  ( $p<0,01$ ),  $r:0,656$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki

❖ **Glukoz 120. dakika:**

- Glukoz-TG:  $p:0,006^{**}$  ( $p<0,01$ ),  $r:0,669$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki

❖ **TG 0. Dakika:**

- TG-C-peptit-0:  $p:0,001^{**}$  ( $p<0,01$ ),  $r:0,746$ , pozitif yönde, yüksek korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki

❖ **SYA 60. Dakika:**

- SYA-Fruktozamin:  $p:0,044^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:0,525$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **HbA1c:**

- HbA1c-Fruktozamin  $p:0,040^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:0,534$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki

**İnsülin grubunun genel özellikleri ile kendi içindeki korelasyonları:**

❖ **SKB ile:**

- DKB:  $p:0,000^{***}$  ( $p<0,001$ ),  $r: 0,795$ , pozitif yönde, yüksek korelasyonlu, çok önemli düzeyde ilişki
- TG:  $p:0,000^{***}$  ( $p<0,001$ ),  $r: 0,462$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, çok önemli düzeyde ilişki

❖ **DKB ile:**

- Nabız:  $p:0,046^*$  ( $p<0,05$ ),  $r:-0,258$ , negatif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki
- TG:  $p:0,001^{**}$  ( $p<0,01$ ),  $r:0,421$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki

**❖ Nabız ile:**

- Glukoz:  $p:0,014^*$  ( $p<0,05$ ),  $r: -0,317$ , negatif yönde, düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki

**❖ Glukoz ile:**

- TG:  $p:0,005^{**}$  ( $p<0,01$ ),  $r:0,356$ , pozitif yönde, düşük korelasyonlu, önemli düzeyde ilişki

\* anlamlı düzeyde ilişki

\*\* önemli düzeyde ilişki

\*\*\* çok önemli düzeyde ilişki

## 5. TARTIŞMA

Diyabetes mellitus (DM) beta hücrelerinden sekrete edilen insülin miktarında eksiklik (veya yokluğu) ya da periferik dokuda insüline duyarsızlık nedeni ile ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Bir yandan yüksek mortalite ve morbidite hızı diğer yandan yüksek tedavi harcamaları ve işgücü kaybı nedeni ile hem hastaya hem de topluma büyük yük getirmektedir. Son yüzyılda insan davranışı ve yaşam stilindeki değişiklikler tüm dünyada diyabet sıklığında dramatik bir artışa yol açmıştır. Diyabetes mellitus prevalansı ülkeler arasında ve farklı etnik gruplarda belirgin düzeyde değişiklik göstermektedir. Ancak bütün dünyada obezite ile birlikte Tip 2 DM insidansı hızla artmaktadır. Bu artış özellikle de gelişmekte olan ülkeler için söz konusudur(78).

Diyabet hastalarının tedavisindeki öncelikli hedefler yaşamı korumaya, semptomları azaltmaya ve bağımsız yaşamın kalitesini arttırmaya yöneliktir. Daha sonraki tedavi ise uzun dönem kronik komplikasyonları ve erken mortaliteyi önlemeyi amaçlar(78).

Tip 2 DM tanısı olan hastalarda hedef kan şekeri ve HbA1c düzeylerine ulaşmak amacıyla çeşitli tedavi modaliteleri kullanılabilir. Tedavideki ilk ve en önemli basamak yaşam tarzı değişikliğidir. Tip 2 DM'li hastalar her vizitte mutlaka yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet uyumu konusunda bilgilendirilmelidirler. Tip 2 DM tedavisinde kullanılan oral ajanlar, pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını sağlayan sülfonilüre ve glinidler; insülin duyarlılığını arttıran, insülin direncini azaltan biguanidler (metformin)ve thiazolidinedionlar (Glitazonlar); disakkaridaz enzimini inhibe ederek bağırsaktan karbonhidrat emilimini geciktirerek etki eden alfa- glukozidaz inhibitörleri sayılabilirler. Son dönemde inkretin hormonu olan Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) agonisti (Exenatid) ve GLP-1 analogu (Liraglutid), GLP-1 yıkımını neden olan Dipeptidyl peptidase IV enzim inhibitörleri (Sitagliptin, Vildagliptin ve Saxagliptin), Phosphodiesterase aktivatörleri tedavi seçenekleri arasında yerini almaktadır.

Ekzojen insülin tedavisinin amacı, fizyolojik insülin profilini taklit etmektir. Bu amaçla bazal insülin salınımını taklit eden uzun etkili insülin analogları (insülin detemir ve insülin glargine) ve Tip 2 DM'de özellikle postprandial dönemdeki erken insülin salınımı yetersizliği sonucu gelişen postprandial glukoz yüksekliğini kontrol

eden hızlı etkili analog insülinler insülin aspart, insülin lispro ve insülin glulusin geliştirilmiştir.

Diyabetes mellitusun tedavisinde ulaşılması gereken hedefler ADA tarafından belirlenmiştir. Bu değerler açlık plazma glukozu için 90-130 mg/dl, tokluk plazma glukozunun tepe noktası için  $\leq 180$  mg/dl ve HbA1c için  $\leq 7\%$  olarak belirtilmiştir. Tokluk plazma glukozunun ne zaman ölçüleceğine dair halen netlik yoktur. 2008 ve 2009 ADA önerisi, postprandial kan şekeri ölçümünün yemeğe başladıktan 1-2 saat sonra yapılması biçimindedir(11,12). Sadece gebelerde postprandial gliseminin 60. dakikada değerlendirilmesi konusunda ortak bir fikir birliğine varılmıştır(11,12).

IDF tarafından yayınlanan öğün sonrası glukoz kontrol rehberinde, insülin kullanan diyabetiklerde, postprandial 1. saat plazma glukoz düzeyinin hedef değerden yüksek saptanması halinde yapılacak ek insülinin, ilk insülinin bolus etkisi ile birlikte hastalarda ağır hipoglisemi sıklığını arttırabileceği düşüncesiyle, tokluk kan şekerinin insülin kullanan hastalarda postprandial dönemde 1. saatte ölçülmesi önerilmemiştir(79).

Postprandial hiperglisemi ile kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma mevcuttur. Esposito ve arkadaşlarının Tip 2 diyabetik hastalarda yaptığı bir çalışmada, sülfonilüre tedavisi ile erken faz insülin sekresyonu sağlayan hızlı etkili insülin sekretogogu repaglinide tedavisi karşılaştırılmıştır. Repaglinide kullanan hasta grubunda karotis intima media kalınlığında azalma gözlenmiştir. Bu çalışmada, postprandial hiperglisemi kontrolünün karotis arter duvarındaki aterosklerozun seyrinde olumlu etkisi saptanmıştır(48). Asya ve Avrupa kökenli erkek ve kadınlardan oluşan geniş kapsamlı prospektif DECODA ve DECODE çalışmalarında, bazal ve yükleme sonrası 2. saat glukoz değerleri karşılaştırılmış ve 2. saat plazma glukoz düzeyinin kardiyovasküler hastalıklar ve tüm nedenlere bağlı mortalite için daha belirleyici olduğu saptanmıştır(80,81). Levitan ve arkadaşları tarafından yapılan 38 prospektif çalışmanın metaanalizinde nondiyabetik aralıkta olan hipergliseminin fatal ve nonfatal kardiyovasküler hastalık riski artışı ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Bu metaanalizde 12 çalışmada açlık glukozu, 6 çalışmada yükleme sonrası plazma glukozu değerlendirilmiş ve kardiyovasküler hastalık riskinin tokluk glukozu için bir sınır değer olmaksızın lineer artış gösterdiği, bununla birlikte açlık plazma glukozu için kardiyovasküler risk artışı

için sınır değerin 99 mg/dl olduğu belirtilmiştir(82). Hoorn çalışmasında, yükleme sonrasında oluşan hipergliseminin mortaliteyi HbA1c'den daha fazla öngördüğü saptanmıştır(83). Chicago Kalp Çalışmasında, yükleme sonrası 2. saatte gelişen hipergliseminin tüm nedenlere bağlı mortaliteyi öngördüğü belirtilmiştir(84). Coutinho ve arkadaşlarının yaptığı 95783 hastadan oluşan bir çalışmada, yükleme sonrasında oluşan hipergliseminin koroner kalp hastalığı ile ilişkisi olduğu saptanmıştır(85). Postprandial hipergliseminin bağımsız risk faktörü olarak muhtemel rolü Diyabet Girişim Çalışması tarafından da desteklenmiştir. Bu çalışmada Tip 2 diyabetli hastalarda postprandial hipergliseminin miyokard infarktüsünün belirleyicisi olduğu gösterilmiştir(86). Kawano ve arkadaşlarının 17 normal glukoz toleransı, 24 bozulmuş glukoz toleransı, 17 Tip 2 DM tanısı olan 58 katılımcı ile yaptığı bir çalışmada oral glukoz yükleme sonrasında aniden artan glukozun, serbest oksijen radikallerinin artışına bağlı olarak endotel bağımlı vazodilatasyonu baskıladığı saptanmıştır. Çalışmadan postprandial dönemde artan glukozun aterosklerozun ilerlemesine katkıda bulunduğu sonucu çıkarılmıştır(87).

Postprandial hiperglisemi ile kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma yapılmış olup, postprandial glisemi için tepe değeri net iken, postprandial glisemi ne zaman ölçülmelidir konusu halen tartışmalıdır. Bu nedenle bizim çalışmamızda, Tip 2 DM'li hastalarda açlık ve postprandial glisemi ve insülin sekresyon profilinin yanı sıra trigliserit ve serbest yağ asitlerinin seyrine dayanarak, postprandial hiperglisemi tayini için optimal zamanın belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamız, tek başına kullanımında hipoglisemik etkisi olmayan ancak insülin direnci üzerinde etkinliğini kanıtlamış olan biguanid grubundan metformin kullanan 15 hasta, glinid grubundan repaglinide veya nateglinide kullanan toplam 15 hasta, bazal insülin olarak tek doz insülin glargine veya insülin detemir kullanımı yanı sıra bolus olarak hızlı etkili insülin analogu kullanan 15 hasta ve 15 sağlıklı kontrolden oluşan toplam 60 katılımcı ile gerçekleştirildi. Tüm olgularda açlık, postprandial 60, 90 ve 120. dakikalarda glukoz, trigliserit (TG), serbest yağ asitleri (SYA), insülin (insülin alan grup haricinde), C-peptit (sadece 0. ve 60. dakikalarda) çalışıldı. İnsülin grubunda 60. dakika C-peptit düzeyi çalışılmadı. Açlık ve tüm postprandial dönemlerde katılımcıların kan basınçları ve kalp atım hızları ölçüldü.



Postprandial hiperglisemi, yemeğin zamanı, miktarı ve bileşimi, yemeğin karbonhidrat içeriği ve bileşimi, insülin ve glukagon sekresyonu gibi birçok faktörle belirlenir. Tokluk glisemisini değerlendirmek için yemek başlangıcını dikkate alan görüşler olduğundan dolayı hastaların yeme süreleri değerlendirildi. Çalışmamızda, diyabetik hastaların tümü ve kontrol grubundaki olguların yeme süreleri arasında fark yoktu. Kontrol grubunun mixed meal tarzındaki kahvaltayı almaları, diyabetik hastaların ise kendi koşulları için olması gereken önerilmiş olan düzen doğrultusunda günlük hakettikleri kalori miktarına uygun kahvaltayı yapmaları çalışmamızı tüm katılımcılar için standart hale getirmiştir.

Marfella ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, yeni tanı, komplikasyonsuz Tip 2 diyabetli hastalarda akut hipergliseminin endojen insülinden bağımsız olarak glutasyon ile önlenebilen, L-arginin ile tersine çevrilebilir anlamlı hemodinamik değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Kalp hızı, kan basıncı ve plazma katekolamin düzeyindeki artış Tip 2 diyabetli hastalarda, akut hiperglisemi sırasında NO düzeyinde azalma olmasına bağlı vazokonstriksiyon olabileceği, bunun da barorefleks aktivitedeki değişikliklerden etkilendiğini düşündürür. Akut hipergliseminin hemodinamik etkileri nitrik oksit ile ilişkilidir. Nitrik oksit yarı esansiyel L-argininden meydana gelir. Endotel kaynaklı nitrik oksit, potent bir vazodilatördür ve antiaterojenik endojen bir maddedir. Akut hiperglisemi nedeniyle artan serbest radikal oluşumu ve sonucunda oluşan hemodinamik etkiler hayvan çalışmaları ile de doğrulanmıştır. Nondiyabetik kişilerde de akut hipergliseminin NO seviyesini azalttığı gösterilmiştir.(88) Miller ve arkadaşlarının insülin bağımlı diyabetik hastalarda yaptığı bir çalışmada hipergliseminin diyabetik hastalarda, renin-angiotensin sistemini aktive ederek sistemik ve renal vazomotor tonusu arttırdığı saptanmıştır. Bu durum diyabetiklerde HT oluşumuna katkıda bulunmaktadır(89). Steinberg ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada düşük doz serbest yağ asiti infüzyonunun sistolik kan basıncında az miktarda artışa neden olduğu, yüksek doz serbest yağ asiti infüzyonu sonrasında bu artışın daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Yüksek doz serbest yağ asiti infüzyonu, kan basıncı artışına ilaveten, sempatik sinir sistemi aktivasyonuna, endotelial vasokonstriktörlerin salınmasına, iskelet kası damarlarında ve diğer damar yataklarında endotelial disfonksiyona neden olur(90-93). Scognamiglo ve arkadaşlarının yaptığı bir

çalışmada postprandial hipergliseminin, miyokardiyal kan volümünde azalmaya yol açarak sekonder olarak mikrovasküler fonksiyonlarda bozulmaya ve miyokardda perfüzyon defektinin oluşmasına neden olduğu gösterilmiştir. Çalışmada, mikro ve makrovasküler komplikasyonları olmayan diyabetik hastalarda postprandial miyokardiyal perfüzyon defektlerinin koroner sirkülasyondaki aterosklerotik süreçlerin erken bir göstergesi olabileceği ve postprandial hipergliseminin koroner kapiller sirkülasyon üzerine negatif etkiye sahip olduğu sonucu çıkarılmıştır. Bu çalışma, diyabetik hastalara ve kontrol grubundaki sağlıklılara mixed meal verilerek yapılmıştır. Katılımcılarda mixed meal öncesinde ve sonrasında kalp atım hızı, kan basıncında fark saptanmamıştır(50). Çalışmamızda tüm gruplarda sistolik, diyastolik kan basıncında ve kalp hızında açlıkta ve gıda alımını takiben anlamlı değişiklik görülmemesi, katılımcılara mixed meal verilerek yapılan bu çalışmadaki sonuç ile uyumlu bulunmuştur. Giugliano ve arkadaşlarının 12 sağlıklı birey ile gerçekleştirdiği bir çalışmada kan basıncı, kalp hızı ve katekolamin düzeylerinin akut hiperglisemiden 30 dakika sonra artmaya başladığı saptanmıştır. L-arginin infüzyonu ile bu etkinin gerilediği saptanmıştır. Bu sonuç akut hiperglisemiye bağlı NO düzeyinde azalma olması ile ilişkilendirilmiştir(94) Bizim çalışmamızdan, diyabetik hasta grubunun diyastolik kan basıncı ortalamalarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanırken, her iki grupta sistolik kan basıncı ve kalp atım hızının benzer olduğu sonucu çıkarıldı.

Postprandial dönemde fizyolojik olarak TG artışı olur. Teno ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada açlık trigliserit düzeyi normal olan Tip 2 diyabetli hastalarda postprandial hipertrigliserideminin aterosklerotik hastalıklar açısından bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir(95). Tentolouris ve arkadaşlarının mikroalbuminüri olan 30, olmayan 34 Tip 2 diyabetik hasta ile yaptığı bir çalışmada, mikroalbuminüri olması nedeniyle kardiyovasküler hastalık riski artmış olan diyabetiklerde postprandial dönemde TG artışının mikroalbuminüri olmayan gruba göre daha fazla olduğu saptanmıştır(96). Postprandial hipertrigliseridemi, postprandial hipergliseminin oluşturduğu endotelial disfonksiyona katkıda bulunur(97). Eberly ve arkadaşlarının 2809 erkek katılımcı ile yaptığı bir çalışmada tokluk döneminde artan TG düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar için risk artışına neden olduğu saptanmıştır(98). Postprandial dönemde oluşan TG artışı sadece diyet

içeriğine bağlı değildir. Bu artış kişinin yaşı, cinsiyeti, VKİ, glisemik ve menapozal durumu, vücut yağ oranıyla da ilişkilidir(99). Çalışmamızda, tedavi tipinden bağımsız olarak tüm gruplarda trigliserit düzeyinin postprandial 120. dakikada tepe yaptığı saptandı.

Diyabeti veya insülin direnci olan kişilerde sık gözlenen lipoprotein anormallikleri ve dislipidemi aterosklerotik vasküler hastalıklar için anahtar rol oynamaktadır. Diyabetiklerde en sık TG ve VLDL yüksekliği, dens, küçük molekül ağırlıklı LDL artışı ve HDL düşüklüğü gözlenir. Hastalarda total kolesterol düzeyleri diyabetik olmayan bireyler gibidir. Normal yeme alışkanlığı olan kişiler günün önemli bir bölümünü postprandial dönemde geçirirler bu durum ateroskleroz gelişmesine zemin hazırlar. Diyabetli hastalarda postprandial dislipidemiye, postprandial hiperglisemi katkıda bulunur. Postprandial dönemde TG den zengin lipoprotein artar ve açlığa göre daha aterojeniktir. Bu dönemde diyabetiklerde oksidatif stres lipoproteinlerde yapısal değişiklikler oluşmasına neden olur. Postprandial dönemde oluşan değişiklikler insülin direnci ve dolaşan insülin düzeyi ile de ilişkilidir. İnsülin, enzim ve lipoprotein reseptör aktivitesi üzerine etkisi olması nedeniyle lipid ve lipoprotein metabolizmasında anahtar rol oynar. Postprandial dönemde VLDL'nin özellikle VLDL-1 formunun (büyük ve daha fazla TG içeren) hepatik üretimi artar, diğer taraftan VLDL'nin ekstrahepatik temizlenmesi azalır. Postprandial dönemde SYA ve glukoz insülin sekresyonunun uyarıcılarıdır. İnsülin direnci durumunda ve diyabetik hastalarda ilk olarak erken faz insülin sekresyonu bozulur. Hepatik glukoz yapımı ve periferik kullanımı, ayrıca yağ dokusundan SYA salınımı artar ve sonuçta postprandial dönemde plazmada glukoz ve SYA düzeyi artar(100). Metabolik sendrom gibi insülin direncinin olduğu durumlarda trigliserit düzeyi ve küçük yoğun LDL-kolesterol düzeyi artar ve HDL-kolesterol düzeyi azalır(101,102). Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasının 1990 yılında yapılan taramalarında diyabetli olan kadınlarda ve erkeklerde, olmayanlardakine göre plazma total kolesterolü ve trigliserit düzeyi yüksek saptanırken plazma HDL-kolesterolü arasında anlamlı fark saptanmamıştır(103). Kuzey İtalya'da bir diyabet kliniğinde L.Gentile ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 2113 (1168 bayan 945 erkek ) tip2 diyabet hastası incelenmiştir. Çalışmaya katılanlar kadınlar ve erkekler olarak ikiye ayrılmış olup her grup kendi içlerinde VKİ'lerine göre 3'e ayrılmıştır. 1. grubun BMI

kadınlarda ortalama 24 erkeklerde 23,5, 2.grubun BMI kadınlarda 29.1, erkeklerde 27.2, 3.grubun BMI kadınlarda 36.1 erkeklerde 32.2 idi. Hem kadınlarda hem de erkeklerde BMI arttıkça trigliserit düzeyi artmakta, HDL kolesterol düzeyi de azalmaktaydı. LDL kolesterol ve total kolesterol düzeyinde anlamlı farklılık saptanmamıştı. Erkeklerde de benzer sonuçlar alındı(104). Çalışmamızda 19 (%32) hasta statin almaktaydı ve çalışmamızın sonucunda diyabetik hastaların ve kontrol grubunun bazal LDL kolesterol ve total kolesterol düzeylerinin benzer olduğu saptandı.

İnsülin direnci obezitede sık rastlanan bir durumdur. İnsülin direnci prereseptör düzeyinde (anormal beta hücre salgı ürünleri, dolaşan insülin antikorları vb), reseptör düzeyinde(reseptör sayısında azalma, reseptör mutasyonları) ve postreseptör düzeyde ( tirozin kinaz aktivitesinde azalma, reseptör sinyal sisteminde bozukluklar, glukoz transportunda azalma) gelişebilir. İnsülin direncinin gelişiminde özellikle reseptör ve postreseptör düzeyindeki bozukluklar daha önemli ve sıklıkla karşımıza çıkan durumlardır. Obezitede artan serbest yağ asiti düzeyi de insülin direncine katkıda bulunur(66,105-107). Çalışmamızda diyabetik hasta grubunun bazal SYA düzeyi kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte, iki grubun sonuçları istatistiksel açıdan benzerdi.

Diyabetik hastalarda önemli mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıktır. Kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden HT, diyabetik olan hasta grubunda, olmayanlara göre 2 kat artmıştır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, hipertansif hastalar, normotansif bireylere göre diyabete daha yatkındırlar. Hipertansiyon ve insülin direnci arasındaki ilişki ve sonucunda oluşan hiperinsülinemi HT patogenezinde iyi bilinen bir faktördür. Özkan ve arkadaşlarının daha önceye ait bilinen DM öyküsü olmayan 200 sağlıklı birey ve 170 HT'lu hasta ile yaptığı bir çalışmada OGTT ile DM ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) araştırıldı. HT tanısı olan hastalarda BGT ve DM görülme oranı kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulundu. Bu sonuç hipertansiyonda insülin direnci mekanizmasını desteklemektedir(108). Hipertansiyon tanısı olan hastalarda açlık ve postprandial hiperinsülinemi, postprandial hiperglisemi ile kan basıncı arasında direkt bir korelasyon mevcuttur(88,89,109-113). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak

kontrol grubundaki olguların 2'sinde(%13), diyabetik hastaların ise 25'inde(%55) HT tanısı mevcuttu.

Obezite ile Tip 2 DM arasındaki ilişkinin ortaya konduğu çalışmalarda, intraabdominal adipoz dokunun yüksek lipolitik aktiviteye sahip olduğu, insülin etkisine dirençli olduğundan lipoprotein lipaz aktivitesinin azaldığı ve bunun sonucu portal dolaşım içine serbest yağ asitlerinin verilmesinde artış olduğu saptanmıştır. Artmış serbest yağ asitleri glukoz alım, glikojen sentez ve glikoliz inhibisyonuna yol açmaktadır. Sonuç olarak hiperglisemi oluşmaktadır. Bu sonuç ile, obezite, insülin direnci, Tip 2 DM gelişiminde, plazma serbest yağ asiti artışının ilişkisi desteklenmektedir(105,106,114-119). Çalışmamızda, literatür ile uyumlu olarak, diyabetik hasta grubunun VKİ'nin ve bazal insülin düzeylerinin, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek olduğu saptandı.

İnsülin direnci olan ve insülinopenik kötü kontrollü diyabetik hastalarda endotelial disfonksiyona yol açan SYA artışı olur (90). Çalışmamızda, kontrol grubunun bazal SYA düzeyi diyabetik hastalardan oluşan grupların bazal SYA düzeyinden düşük olarak saptandı. Bu bilgiyle uyumsuz olarak, çalışmamızda glisemik kontrolü kötü olan insülin grubunun bazal SYA düzeyleri diğer diyabetik hasta gruplarının SYA düzeylerine göre düşüktü. Bu sonucun, hızlı etkili insülin analogu kullanan hastalara bir gece önceden yapılan bazal insülinin etkisi ile SYA düzeyinin baskılanması nedeniyle oluştuğu düşünüldü.

Sağlıklı kişilerde açlık plazma glukozunu kontrol edebilmek için bazal bir insülin sekresyonu vardır. Postprandial glukoz artışını karşılamak amacıyla pankreasta erken insülin yanıtı oluşur. Oluşan ve plazmaya salınan insülin, postprandial glukoz pikini önler. Diyabetik hastalarda ilk olarak erken faz insülin sekresyon kusuru gelişir. Erken dönem bir diyabetik hastada yemek sonrası oluşan glukoz yüksekliğine geç ve daha abartılı insülin yanıtı alınır(120). Glukoz artışı, insülin artışı ile kompanse edilir. Çalışmamızda tüm gruplarda glukoz ile insülin ve C-peptit arasında, pozitif yönde ilişki saptanmıştır.

Tirosh ve arkadaşlarının 13953 sağlıklı erkek katılımcıyla yaptığı bir çalışmada, katılımcıların ortalama 5 yıl boyunca 2 kez açlık TG değerleri ölçüldü. VKİ ve yaşam tarzı değişikliği gibi faktörlerden bağımsız olarak açlık TG düzeyi ile diyabet gelişmesi arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Birçok gözlem bu çalışmadaki

gibi genç erkeklerde açlık TG düzeyinin gelecekte oluşabilecek diyabeti öngörmeye bağımsız bir risk faktörü olduğu bilgisini desteklemektedir. Bazal TG düzeyi 10 yıldan uzun takip edilen sağlıklı erkeklerin büyük ölçekli kohortunda, diyabet gelişimi için TG değerinin bağımsız bir risk faktörü olduğu saptandı. Katılımcıların 5 yıl içerisindeki 1. ölçülen TG düzeyi düşük, 2. ölçülen TG düzeyi yüksek ise diyabet gelişme riskinin 12 kat arttığı saptanmıştır. Bazal TG düzeyi yüksek ve takipleri sırasında ölçülen 2. TG değerinde düşme saptanması halinde diyabet gelişme riskinin 2-7 kat arasında azaldığı saptanmıştır(121). Çalışmamızda 19(%32) hasta statin grubu da olsa antilipemik kullanıyordu. Çalışmamızda diyabetik hasta grubunda bazal TG düzeyi, kontrol grubundan daha yüksekti. Ancak iki grubun sonuçlarının istatistiksel açıdan benzer olduğu saptandı( $p>0,05$ )

UKPDS çalışmasının verilerine göre Tip 2 diyabetik hastaların tanı anında beta hücre rezervinde %50 oranında azalma saptandığı ve diyabet süresi ilerledikçe beta hücre fonksiyon bozukluğunun progresif arttığı ve hastalarda zamanla eksojen insülin ihtiyacı doğduğu saptanmıştır(122). Çalışmamızda, en kısa diyabet süresine sahip hastalar metformin grubundayken, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde en uzun diyabet süresine sahip en yaşlı hastalar insülin grubundaydı.

Diyabetik hastalarda dislipidemi sık görülür. Diyabetik hastalarda HDL kolesterol düzeyi genellikle düşüktür. Diyabetik hastalarda sık görülen lipid bozukluğu olan hipertrigliseridemi HDL düşüşüne neden olur. Bu düşüş iki mekanizma ile açıklanabilir. 1. mekanizma lipoprotein lipaz aktivitesinde azalmaya bağlı olarak lipolizdeki bozulmadır. Çünkü lipoliz sırasında ortaya çıkan kalıntılar HDL'nin olgunlaşmasını sağlarlar. Lipolizin azalması ile HDL'nin oluşumu için gerekli yüzey kalıntıları da azalacaktır. İkinci mekanizma ise, VLDL ve HDL arasında kolesterol esteri ve trigliseritlerin transportunun kolesterol ester transfer protein (CETP) aracılığı ile artışıdır. TG'den zengin lipoproteinlerden CETP aracılığıyla HDL'ye transfer olan TG'ler, HDL'nin TG içeriğini artırır. TG'den zengin HDL, hepatik lipaz aktivitesini artırarak daha çok hidrolize edilmektedir. Sonuçta, kardiyovasküler kalp hastalıkları için risk faktörü olarak değerlendirilen HDL kolesterol düşüklüğü oluşmaktadır(123). Çalışmamızda HDL-kolesterolü, kötü glikemik kontrollü insülin grubunda, kontrol ve metformin gruplarına göre, istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük bulundu.

Diyabet patofizyolojisinde, insülin direnci ve ilişkili olarak hiperinsülinemi ve insülinin kas, yağ dokusu, karaciğer tarafından kullanılamaması nedeniyle göreceli insülinopeni mevcuttur(107). Çalışmamızda, diyabetik hasta grubunun insülin düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan yüksek olduğu sonucu çıkmıştır. Bu sonucun, Tip 2 diyabetin karakteristiği olan insülin direncinin üstesinden gelmek amaçlı insülin sekresyonunun artırılmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Tip 2 diyabeti olan hastaların çoğunda kombinasyon tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır. Bastry ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada maksimum dozda sülfonilüre kullanan ancak glisemi kontrolü sağlanamayan 135 Tip 2 diyabetik hastaya kombinasyon tedavisi uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda, postprandial hiperglisemiyi hedef alan tedavi protokollerinin açlık glukozunu hedef alan tedavi protokollerine göre metabolik kontrolü daha iyi sağladığı ve bunun da düşük HbA1c ile sonuçlandığı saptanmıştır(79,124). Woerle ve arkadaşlarının HbA1c düzeyi 7,5 üzerinde olan 164 diyabetik hasta ile yaptığı bir çalışmada açlık ve tokluk hiperglisemindeki düzelenin optimal glisemi kontrolünü sağlamadaki önemi araştırıldı. Çalışmanın sonucunda postprandial hipergliseminin açlık glisemisine göre HbA1c düzeyini daha fazla etkilediği saptandı. Optimal açlık kan şekeri kontrolüne rağmen, hedef HbA1c değerine ulaşılamadığı durumlarda, postprandial hipergliseminin akılda tutulması gerektiği sonucu çıkarıldı(51). Monnier ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya en az 6 aydır diyabeti bilinen 290 hasta katıldı. Bu çalışmanın sonucunda hafif ya da ılımlı hiperglisemisi olan diyabetik hastalardaki metabolik dengesizlikte postprandial glisemik sapmaların önemli bir rol oynadığı saptandı(125). Avignon ve arkadaşlarının 66 Tip 2 diyabeti olan hasta ile yaptığı başka bir çalışmada postprandial hipergliseminin açlık glisemisine göre glisemik kontrolün daha iyi bir belirleyicisi olduğu saptanmıştır(126). El Kebbi ve arkadaşlarının 1827 diyabetik hasta ile yaptığı bir çalışmada postprandial hipergliseminin HbA1c ile korelasyon gösterdiği saptandı. Bu çalışmada, tedavi tipine göre postprandial glisemi ve HbA1c ilişkisi incelendi. Postprandial glisemi ile HbA1c arasındaki ilişki sadece diyet yapan hasta grubunda en güçlü bulundu. İnsülin ve oral ajan kullanan hasta grubunda postprandial glisemi ile HbA1c arasındaki korelasyon zayıf olmakla birlikte anlamlı olarak kabul edildi(127). Diyabetik

hastaların tedavisi düzenlenirken, açlık, tokluk plazma glukozu ve HbA1c düzeyinin birlikte değerlendirilmesi önerilir(51,128,129). Çalışmamızda sağlıklı grup ve metformin grubunun HbA1c düzeyleri benzer saptanırken, en yüksek HbA1c, fruktozamin ile korele olarak hızlı etkili insülin analogu kullanan grupta saptandı. Tüm gruplarda HbA1c, fruktozamin postprandial hiperglisemi ile ilişkili bulunurken, glisemik kontrolün en kötü olduğu hızlı etkili insülin analogu kullanan grupta bu ilişki kurulamamıştır. 2008 yılında yayınlanan 'A1C'den türetilen ortalama glukoz (ADAG) çalışmasının sonuçlarına göre bir formül geliştirilmiştir. ADAG ortalama glukoz formülüne göre  $(28,7 \times \text{HbA1c} - 46,7)$  bu grupta HbA1c düzeyine göre yapılan hesaplamada, glukoz düzeyi 199 mg/dl olarak hesaplanırken çalışma sırasında postprandial dönemde 199 mg/dl'ye ulaşan glisemi artışları olmamıştır(130). Bu sonucun, gliseminin kötü gittiği bu grupta bireysel diyet uyumsuzluğu olmasından ve/veya insülin yapımı ile ilgili hatalardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Test günü, hakettiği kalori ile uygun koşullarda insülin yapılması nedeniyle hastalarda postprandial tüm safhalarda kontrollü glukoz artışı saptanmıştır.

Çalışmamızda diyabet süresi kısa olan metformin grubundaki hastalarda insülin sekresyonu, kontrol grubundaki sağlıklı bireylerdeki gibi fizyolojik insülin sekresyon profili göstermekteydi, her iki grupta da insülin düzeyleri ve gliseminin 60. dakikada tepe yaptığı saptandı. Metformin diyabetin erken dönemlerinde seçilen bir tedavi olduğu için, bu grupta insülin yanıtının fizyolojik yanıtına benzerliği dikkat çekici bulundu. Metformin grubunda SYA 90. dakikada baskılandı.

İnsülin sekretogogu kullanan grupta, kontrol grubu ve metformin kullanan gruba göre daha abartılı ve daha geç insülin yanıtı alındı. Bu grupta insülinin 90. dakikada tepe yaptığı saptandı. Glisemi 90. dakikada tepe yapmasına rağmen, 90. dakikada ölçülen glukoz değeri 60 ve 120. dakikalarda ölçülen glukoz değerlerinden farksızdı. Postprandial dönemde 90. dakikada insülin artışının glisemiyi kontrol etmede ve SYA düzeyini baskılamada işlevsel olduğu düşünüldü.

Diyabet süresi uzun olan, hızlı etkili insülin analogu kullanan grupta ise gliseminin 90. dakikada tepe yaptığı saptanırken, 90. dakikada ölçülen glukoz değeri 60. dakikada ölçülen glukoz değerinden farksızdı. SYA bu grupta 120. dakikada baskılanıyordu.



Obez kişilerin çoğunda plazma serbest yağ asiti düzeyi yüksek saptanmıştır. Serbest yağ asit düzeyindeki artış insülin direncine katkıda bulunur. SYA, bazal insülin sekresyonunun %30-50'sini destekler ve glukozun stimüle ettiği insülin sekresyonuna katkıda bulunur. SYA aracılığı ile oluşan insülin direnci yine SYA aracılı insülin sekresyon artışı ile kan şekeri artışı olmaksızın karşılanır. Serbest yağ asitlerinin insülin arttırıcı bu etkisi obez insülin direnci olan kişilerin çoğunda gözlenir ve Tip 2 DM gelişimini önler. Serbest yağ asiti artışı sadece yağ, kas ve karaciğerde insülin direncinin major nedeni değildir, aynı zamanda koroner arter hastalığının patofizyolojisinde de rol oynar ve proaritmik özelliği(131-133) mevcuttur. Santomauro ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada obez diyabetik ve nondiyabetik kadınlarda plazma serbest yağ asiti düzeyinin 12 saat boyunca 600  $\mu\text{mol/l}$ 'den 300  $\mu\text{mol/l}$ 'ye düşürüldüğünde insülinin stimüle ettiği glukoz uptakeinin yaklaşık %50 oranında arttığı saptanmıştır. Bu bilgi kronik serbest yağ asiti artışının kadınlarda insülin direncinde rolü olduğunu destekler(134). İnsülin adipoz dokuda lipolizin başlıca regülatörüdür. Bu etkisinin hormona duyarlı lipazı inhibe ederek gerçekleştirir. Böylece SYA salınımı azalır(73). Çalışmamızda, SYA düzeyinin kontrol grubunda insülinin tepe yaptığı 60. dakikada, insülin sekretogogu kullanan grupta ise insülinin tepe yaptığı 90. dakikada en fazla baskılandığı gözlenirken, tüm diyabetik hastalarda SYA'nin baskılanmasının sağlıklı kontrol grubuna göre geciktiği saptandı.

Axelsen ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği 1. dereceden yakınlarında diyabet öyküsü olan 13 sağlıklı kontrol ve diyabet öyküsü olmayan 13 sağlıklı kontrol grubuyla oluşturulan bir çalışmada, katılımcılarda oral glukoz tolerans testi ile insülin duyarlılığı değerlendirildi ve mixed meal sonrasında açlık ve tokluk TG, insülin, glukoz ve SYA düzeyleri çalışıldı. Çalışmanın sonucunda, birinci dereceden yakınlarında diyabet olan sağlıklı erkek katılımcılarda insülin direnci saptandı. Çalışmada, 1. dereceden yakınlarında DM öyküsü olan hastalarda insülin direncine bağlı olarak insülin düzeyleri sağlıklı kontrol grubundakilere göre daha yüksek seyretti, insülin düzeyinin pik yaptığı 60. dakikada her iki grupta da (sağlıklı kontrol grubunda daha düşük düzeylerde) SYA düzeyinin baskılandığı gözlemlendi. Gliseminin her iki grupta da 1. saatte pik yaptığı izlendi. İnsülin direnci olan katılımcılarda postprandial TG ve glukoz değişikliği daha belirgindi. Yakınlarında diyabet öyküsü

olan grupta, açlık TG düzeyi normal olmasına rağmen, postprandial TG metabolizma bozukluğuna bağlı postprandial hipertrigliserideminin geliştiği saptandı(135). Çalışmamızda, metformin alan ve hızlı etkili insülin analogu kullanan gruplarda, SYA düzeyinin, TG düzeyinin pik yaptığı 120. dakikada en çok baskılandığı gözlemlendi.

C-peptitin ilk kez bulunmasından sonra, C-peptit insülin yapımını ve salınımını gösteren en yararlı gösterge olmuştur(136). Sağlıklı kişilerde, metformin ve glinid kullanan diyabetik hasta gruplarında insülin ile glukoz ve C-peptit düzeylerinin paralel seyrettiği saptandı. Bu ilişkinin sırasıyla sağlıklı olanlarda, metformin kullananlarda, glinid kullananlara göre daha belirgin olduğu dikkat çekici bulundu.

HbA1c ve fruktozamin, glisemik kontrol hedeflerine ulaşıldığını göstermede yararlı olduğu düşünülen parametrelerdir. HbA1c daha yaygın kullanılsa da, hemoglobinopatisi olan hastalarda, anemisi olan hastalar gibi seçilmiş popülasyonlarda glisemi kontrolünün değerlendirilmesi için fruktozamin kullanılabilir(137). Fruktozamin ölçümü, HbA1c ölçümüne göre daha kolaydır, daha hızlı sonuç verilir(138). Fruktozamin albuminin yarı ömrü nedeniyle son 2-3 haftalık glukoz kontrolünü değerlendirmemizi sağlar. Guillausseau ve arkadaşları tarafından 371 diyabetik ve 122 diyabetik olmayan katılımcı ile yapılan bir çalışmada HbA1c ve fruktozaminin glisemi kontrolünün değerlendirmesinde neredeyse benzer bilgi verdiği, ancak uzun dönemli glisemi regülasyonunun değerlendirilmesi avantajı nedeniyle HbA1c ölçümünün tercih edilmesi gerektiği ve fruktozamin ölçümünün diyabetik hastaların son metabolik değişikliklerin algılanması gereken durumlarda tamamlayıcı olarak kullanılması gerektiği sonucu çıkmıştır(139). Çalışmamızda HbA1c ve fruktozaminin birbirleri ile, insülin düzeyinin artırılmasına bağlı tedaviler olan insülin ve insülin sekretogogu kullanan grupta korele olması dikkat çekiciydi.

Hipertrigliseridemi olan hastalarda hiperinsülinemi ve artmış serbest yağ asitleri nedeniyle hipertansiyon sık görülür. Lipid düşürücü etkileri olan fibratların kan basıncı da düşürdüğü yapılan bir çalışma ile gösterilmiştir. Jonkers ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada hipertrigliseridemik hastalara verilen bezofibratın TG düzeyini düşürmesinin yanısıra insülin, kalp hızı ve kan basıncında da azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu bilgi hipertrigliseridemi ve kan basıncı

arasındaki ilişkiyi dolaylı olarak desteklemektedir(140). Postprandial dönemde belirgin kan basıncı artışı olmasa da, postprandial dönemin karakteristiği olan TG ve glukoz artışı nedeniyle, sağlıklı kontrol grubunda, kan basıncının TG ve glukoz ile pozitif yönde korele saptanması dikkate değer bulundu.

California'daki yükleme sonrasında oluşan izole hiperglisemisi olan yaşlı kadınlarda yapılan bir çalışmada kardiyovasküler mortalitenin iki katından fazla olduğu gösterilmiştir. Yükleme sonrasında oluşan hiperglisemi, ilerleyen yaşlarda açlık glukozuna göre daha büyük oranda artması nedeniyle önemlidir. DECODE popülasyonunda izole yükleme sonrası oluşan hiperglisemi oranı <49 yaş olanlara %0,7 iken, >70 yaş olanlarda bu oran %4,6'ya çıkmaktadır. Bu iki yaş grubunda izole açlık hiperglisemi oranı ise %1,3 ve %2,3, benzerdir. Bu açıdan açlık plazma glukoz konsantrasyonu yaşla artmayan diyastolik kan basıncına benzer, oysa sistolik kan basıncı kardiyovasküler komplikasyonlar için, yükleme sonrası oluşan hiperglisemi veya postprandial hiperglisemi gibi kardiyovasküler komplikasyonlar için daha güçlü bir belirteçtir(42,91,141,142). Gudmundsson ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada postprandial TG artışının endotelial disfonksiyona yol açarak sistolik ve diyastolik kan basıncında artmaya neden olduğu gösterilmiştir. Postprandial hiperglisemi de bu duruma katkıda bulunur(143). İnsülin sekretogogu kullanan hasta grubu haricindeki tüm gruplarda kan basıncı ile TG arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.

Bozulmuş glukoz toleransı, Tip 1 veya Tip 2 diyabeti olanlarda mixed meal alımı sonrasında, sağlıklı kişilere göre TG ve glukoz artışı daha fazla olmakta ve daha uzun süre devam etmektedir. Akut postprandial hiperglisemi ve hipertrigliseridemi birlikteliği daha aterojeniktir, serbest oksijen radikallerinin artışına yol açarak endotel hasarı yapar(100). Sadece insülin kullanan grupta kontrol grubunda olduğu gibi glukoz ile TG arasında pozitif korelasyon saptandı.

Dokulara SYA sağlanması iki lipaz tarafından düzenlenir. Bu enzimlerden ilki olan LPL, dolaşımdaki TG'lerin dokular tarafından alınmasını sağlayan enzimdir.(72) Diğer lipaz ise, yağ dokusunun hücre içi hormona duyarlı lipazdır, bu enzim depo edilmiş TG'lerin gliserol ve serbest yağ asitlerine yıkılmasını katalize eder ve oluşan yağ asitleri dolaşıma geçerler. İnsülin duyarlılığı nedeniyle hormona duyarlı lipaz ismini almıştır. İnsülin adipoz dokudaki lipolizin başlıca regülatörüdür,

absorbif durumda lipoprotein lipaz aktivitesini arttırarak TG'lerin dokular tarafından alınmasını sağlar ve TG'lerin serbest yağ asitlerine hidrolizini sağlayan hormon duyarlı lipazı inhibe eder ve SYA salınımını azaltır(73). Çalışmamızda, kontrol ve insülin sekretogogu kullanan gruplarda SYA düzeyi ile insülin arasında negatif yönde korelasyon saptandı.

Kontrol grubundaki sağlıklı olgularda, postprandial hiperglisemi ile birlikte C-peptit ve insülin düzeyi arttı. Postprandial insülin cevabının yeterli olması nedeniyle hastalarda SYA düzeyi baskılı, gliseminin sağlıklı seyrettiğinin işareti olarak HbA1c düzeyi de beklendiği gibi normal olarak saptandı.

İnsülin sekretogogu grubunda, 60. dakikada ölçülen serbest yağ asiti düzeyinin fruktozamin ve HbA1c ile pozitif yönde, C-peptit ile negatif yönde düşük korelasyonlu, anlamlı düzeyde ilişki gösterdiği saptandı. Sonuçta, insülin sekresyonu ne kadar yeterli ise(C-peptit-60), SYA-60 o kadar baskılı, glisemi regülasyonu o kadar iyi, HbA1c ve fruktozamin o kadar düşük gözlenir. İnsülin sekretogogu kullananlarda insülin rezervinin yeterliliği glisemik kontrolün ve SYA'lerin baskılanmasının belirleyicisidir.

SYA düzeyi insülin ile baskılanır. SYA düzeyi ne kadar baskılı ise hastalarda glisemik kontrolün o kadar iyi sağlandığı düşünülür ve fruktozamin düzeyi düşer. Çalışmamızda bu bilgiyle uyumlu olarak, metformin haricindeki tüm gruplarda serbest yağ asiti ile fruktozamin arasında 60. dakikada, pozitif yönde ilişki saptandı.

Çalışmamızda metformin alan ve hızlı etkili insülin analogu kullanan hasta gruplarında postprandial hiperglisemi ölçümü için optimal zamanın yemeğin bitiminden itibaren 1. saat olduğu saptandı. İnsülin sekretogogu grubu için 60-90-120. dakikalarda ölçülen glisemi değerlerinin benzer olması nedeniyle, postprandial hiperglisemi tepe noktasının tayininde tüm diyabetik hastalar için en uygun zamanın, gestasyonel diyabetli hastalarda önerilen gibi yemeğin bitiminden sonraki 60. dakika olarak standardize etmenin uygun olacağı kanısına varılmıştır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tip 2 DM'li hastalarda açlık ve postprandial glisemi ve insülin sekresyon profili yanısıra trigliserit ve serbest yağ asitlerinin seyrine dayanarak, postprandial hiperglisemi tayini için optimal zamanın belirlenmesinin amaçlandığı çalışmamızda varılan sonuçlar:

1. Sağlıklı kişilerde gliseminin, yeme işleminin tamamlanmasından itibaren postprandial 90. dakikada tepe yaptığı saptanmıştır.
2. Metformin kullanan diyabetiklerde gliseminin, yeme işleminin tamamlanmasından itibaren postprandial 60. dakikada tepe yaptığı saptanmıştır.
3. Glinid kullanan diyabetiklerde gliseminin, yeme işleminin tamamlanmasından itibaren postprandial 90. dakikada tepe yaptığı saptanırken, 60 ve 120. dakikalarda ölçülen plazma glukoz değerlerinin, 90. dakikadaki glukoz değerinden farksız olduğu saptanmıştır.
4. Hızlı etkili insülin analogu kullanan grupta gliseminin, yeme işleminin tamamlanmasından itibaren postprandial 60. dakikada tepe yaptığı saptanmıştır.
5. Tip 2 diyabetiklerde, sağlıklı kişilere göre açlık insülin düzeyleri yüksek bulunmuştur.
6. Postprandial dönemde, sağlıklı kişilerde ve önerilen diyet doğrultusunda beslenmiş olan diyabetiklerde kan basıncı ve kalp hızı artışı saptanmamıştır.
7. Tüm gruplarda sistolik ve diyastolik kan basıncı, açlık ve postprandial dönemin her aşamasında paralel seyir göstermiştir.
8. Diyabetik hastalarda ölçülen bazal SYA ve TG düzeyleri, sağlıklı kişilere göre yüksek olmakla birlikte, istatistiksel açıdan fark göstermemiştir.
9. Sağlıklı kişilerde yeme işleminin tamamlanmasından itibaren postprandial 1. saatte, insülinin tepe yaptığı ve SYA'lerinin en iyi baskılandığı saptanmıştır.
10. Diyabet süresinin daha kısa olduğu, metformin kullanımı ile glisemi kontrolünün sağlanabildiği olgularda, sağlıklı kişilerdeki gibi postprandial 1. saatte insülinin tepe yaptığı ancak SYA'lerinin baskılanmasının geciktiği(120. dakikada) saptanmıştır. Metformin tedavisi altında glisemi regülasyonu sağlanan diyabetiklerde, insülin yanıtının fizyolojik yanıtı benzer olduğu gözlenmiştir.

11. Glinid ile glisemi kontrolü sağlanabilen, diyabet süresinin daha uzun olduğu olgularda postprandial insülinin 90. dakikada tepe yaptığı, SYA'lerinin baskılanmasının sağlıklı kişilerden daha uzun zaman aldığı saptanmıştır.
12. Fizyolojik insülin yanıtına en benzer kinetiği gösterdiği bilinen glinid grubunun sağladığı insülinin hızlı sekresyon yanıtının sağlıklı kişilerdekine göre daha geç ve daha abartılı olduğu ve glisemi kontrol etmede yeterli olduğu belirlenmiştir.
13. Genel olarak diyabetiklerde tedavi tipinden (diyet, metformin, glinid, hızlı etkili insülin analogu) bağımsız olarak SYA'lerinin baskılanmasının sağlıklı kişilere göre geciktiği saptanmıştır.
14. Trigliserit düzeyi postprandial dönemde hem sağlıklı kişilerde hem de tedavi tipinden bağımsız olarak diyabetiklerde 2. saatte tepe noktasına ulaşmıştır.
15. Glinid kullanan diyabetik hastalarda, 60.dakika C-peptit değerinin, 60. dakika SYA, HbA1c ve fruktozamin ile negatif ilişkisinden ve 60. dakika SYA'nin HbA1c ve fruktozamin ile pozitif ilişkisinden yola çıkılarak, insülin sekretogogu kullanan diyabetiklerde postprandial insülin sekresyonunun yeterliliğinin, hem SYA'lerinin baskılanmasının hem de uzun süreli glisemi kontrolünün belirleyicisi olduğu saptanmıştır.
16. Uzun süreli glisemik (HbA1c ve fruktozamin) kontrolü postprandial hiperglisemi belirler.
17. Sağlıklı kişilerde, metformin ve glinid grubu oral antidiyabetik kullananlarda insülin ile glukoz ve C-peptit düzeylerinin paralel seyrettiği, bu ilişkinin sağlıklı kişilerde ve metformin kullananlarda glinid grubu oral antidiyabetik kullananlara göre daha belirgin olduğu belirlendi.
18. Uzun süreli glisemisi kontrolsüz olan hızlı etkili insülin analogu alan grupta, önerilen diyet ve insülin usulüne uygun verildiğinde gliseminin oldukça kabul edilebilir düzeylerde kaldığı saptandı. Bu sonuç, uygulamalı eğitimin yararını doğrulayan bir gösterge olarak değerlendirildi.
19. Fruktozamin ve HbA1c değerlerinin paralel seyrinin, glisemi kontrolünde insülin düzeyinin artırılmasına dayalı, uygulamasında özen gerektiren kuralları kapsayan tedaviler olan glinid ve hızlı etkili insülin analogu kullanan grupta saptanması dikkat çekiciydi.

20. Postprandial dönemde belirgin kan basıncı artışı olmasa da postprandial dönemin karakteristiği olan TG ve glukoz artışı dikkate alındığında, sağlıklı kişilerdeki kan basıncının TG ve glukoz ile pozitif ilişki içinde bulunması anlamlıydı.
21. Kontrol grubu ile insülin sekretogogu kullanan grupta, SYA düzeyi ile insülin arasında negatif yönde korelasyon saptanmıştır.
22. Çalışmamızda metformin alan ve hızlı etkili insülin analogu kullanan hasta gruplarında postprandial hiperglisemi ölçümü için optimal zamanın yemeğin bitiminden itibaren 1. saat olduğu saptandı. İnsülin sekretogogu grubu için 60-90-120. dakikalarda ölçülen glisemi değerlerinin benzer olması nedeniyle, postprandial hiperglisemi tepe noktasının tayininde tüm diyabetik hastalar için en uygun zamanın, gestasyonel diyabetli hastalarda önerilen gibi yemeğin bitiminden sonraki 60. dakika olarak standardize etmenin uygun olacağı kanısına varılmıştır.

**KAYNAKLAR**

1. Lakso M. Epidemiology and diagnosis of Type 2 diabetes. In: Goldstein. BJ, Müler Wieland D, eds. Textbook of Type 2 Diabetes. New York: Martin Dunitz Taylor Francis Group; 2003:1-12.
2. Wild S, Roglic G, Gren A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1047-1054.
3. Satman I, Yılmaz MT, Şengül A et al and The TURDEP Group. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-6.
4. Keleştimur F, Cetin M, Pasaoglu H, Coksevim B, Cetinkaya F, Unluhizarcı K. The prevalence and identification of risk factors for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Kayseri, central Anatolia, Turkey. *Acta Diabetologica* 1999; 36: 85-91.
5. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatrics* 2000; 105: 671-680.
6. Rossetti L, Hawkins M, Shamon H et al. Scientific Sessions of the 60th Annual Meeting of the American Diabetes Association. San Antonio, Tx, June 2000.
7. Akbar DH, sub-optimal postprandial blood glucose level in diabetics attending the outpatient clinic of a University Hospital. *Saudi Med J*. 2003; Vol. 24(10): 1109-1112.
8. Erlinger TP, Brancati FB, Postchallenge Hyperglycemia in a National sample of US Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1734-1738.
9. Ceriello A, The possible role of postprandial hyperglycaemia in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetologia*. 2003,46;M9-16.
10. American Diabetes Association, Postprandial blood glucose. *Diabetes Care*, 2001, 24: 775-778.
11. American Diabetes Association, *Diabetes Care*, Volume 31, supplement 1, January 2009, S13-S61.



12. American Diabetes Association, *Diabetes Care*, Volume 31, supplement 1, January 2008, S55-S60.
13. Porter R. *The Greatest benefit to mankind, a medical history of humanity*. New York: WW Norton, 1997: 71.
14. Sodeman WA, TM: *Sodeman's pathologic physiology mechanisms of disease*. Çevirenleri: V. Cesur, N. Kemal, 1. Baskı Hekimler Birliği Vakfı, Türkiye Klinikleri Yayınevi. Ankara, 1992; Cild 2.
15. Shafrir E. *History and perspective of diabetes illustrated by postage stamps*. Freund Publishing House Ltd, 1999.
16. Yılmaz MT. *Editörden Galenos Aylık Sağlık Meslek Dergisi* 1997; 1: 3.
17. Hatemi H. *Diabetes Mellitusun Tarihçesi*. *Aktuel Tıp Dergisi*. 1996; 7: 497-499.
18. Schade DS, Santiago JV, Skyler JS, Rizza RA. *İntensive insülin therapy*. Princeton NJ: Excerpta Medica, 1983: 1-19.
19. MacFarlane IA, Bliss M, Jackson JGL, Williams G. *The History of Diabetes Mellitus*. In: Pickup JC, Williams G eds, editors. *Textbook of Diabetes*. Second edition. Blackwell Science Ltd; 1997;1-21.
20. Barnett DM, Kral LP. *The history of Diabetes*. In: Mashimo H, May RJ, Kahn CR eds. Editors. *Joslin's Diabetes Mellitus*. Fourteenth edition. A Wolters Kluwer Company; 2005.p.1-17.
21. Monnier L, Lapinski H, Colette C. *Contributions of Fasting and Postprandial Plasma Glucose Increments to the Overall Diurnal Hyperglycemia of Type 2 Diabetic Patients*. *Diabetes Care*. Volume 26; 2003: 881-885.
22. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. *N Eng J Med*. 1993; 329: 977-986.
23. Harris MI. *Diabetes in America*. In: ADA, ed. *Annual Review of Diabetes*. Washington DC: ADA, 1999; 23-7.

24. Buse JB, Polonsky SK, Burant CF. Type 2 Diabetes Mellitus. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS eds, editors. Williams Textbook of Endocrinology Tenth Edition. Elsevier Science: 2002; 1427-1484.
25. Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ eds, editors, Joslin's Diabetes Mellitus. Fourteenth edition, Lippincott Williams & Wilkins Ltd 2008; 1035-1049.
26. Brown FM, Allison BG. Diabetes and Pregnancy. In Mashimo H, May RJ, Kahn CR eds, editors. Joslin's Diabetes Mellitus. Fourteenth edition. A Wolters Kluwer Company: 2005; 887-900.
27. Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA. Current Medical Diagnosis and Treatment 44th. Lange Medical Books/ McGraw-Hill, 2007.
28. Abdel AMY, Ben GO, Mohamed K, Muchaneta EC, El Nahas AM. VEGF and diabetic microvascular complications. Nephrol Dial Transplant. 1997; 24: 1538.
29. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. JAMA, 2002; 15: 287(19): 2570-81.
30. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. J Am Coll Cardiol, 2004; 4: 44(3): 720-32.
31. Nesto RW. Correlation between cardiovascular disease and diabetes mellitus: current concepts. Am J Med. 2004; 8; 116 Suppl 5A: 11S-22S.
32. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998; 12; 352(9131): 837-53.
33. Roffi M, Topol EJ. Percutaneous coronary intervention in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J, 2004; 25(3): 190-8.

34. Beatt KJ, Morgan KP, Kapur A. Revascularisation in diabetics with multivessel coronary artery disease. *Heart*, 2004; 90(9): 999-1002.
35. Klein L, Gheorghide M. Coronary artery disease and prevention of heart failure. *Med Clin North Am*. 2004; 88(5):1209-35.
36. Hasegawa G, Yamamoto Y, Zhi JG, Yamasaki M et al. Daily profile of plasma %CoQ10 level, a biomarker of oxidative stress, in patients with diabetes manifesting postprandial hyperglycaemia. *Acta Diabetol* (2005) 42: 179-181.
37. Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R et al. Effect of Postprandial Hypertriglyceridemia and Hyperglycemia on Circulating Adhesion Molecules and Oxidative Stress Generation and Possible Role of Simvastatin Treatment. *Diabetes*. Vol 53, March 2004, 701-710.
38. Riddle MC. Evening insulin strategy. *Diabetes Care*. June 1990; 13: 676-686.
39. Haller H. The clinical importance of postprandial glucose. *Diabetes Res Clin Pract*. 1998; 40: S43-S49.
40. The DECODE study group on behalf of the Europe an Diabetes Epidemiology Group, Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. *The Lancet*. 1999; Aug 21; 354(9179): 617-21.
41. Park YW, Chang Y, Sung KC, et al. The sequential changes in the fasting plasma glucose levels within normoglycemic range predict type 2 diabetes in healthy, young men. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2006; 73: 329-335.
42. Selvin E, Coresh J, Golden SH et al. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch. Intern. Med*. 2005; 165: 1910-1916.
43. Shaw JE, Hodge AM, de Courten M, Chitson P, Zimmet PZ. Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia*. 1999; 42(9): 1050-4.

44. Tominaga M, Equchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sakikawa A. Impaired Glucose Tolerance Is a Risk Factor for Cardiovascular Disease, but Not Impaired Fasting Glucose. *Diabetes Care*. 1999; 22(6): 920-4.
45. Qiao Q, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K. Post-challenge hyperglycaemia is associated with premature death and macrovascular complications. *Diabetologia*. (2003) 46(suppl 1): M17-M21.
46. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyorala K, Forhan A, Eschwege E. High Blood Glucose Concentration Is a Risk Factor for Mortality in Middle-Aged Nondiabetic Men. *Diabetes Care*. 1998; 21(3): 360-7.
47. Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated Postchallenge Hyperglycemia and the Risk of Fatal Cardiovascular Disease in Older Women and Men. *Diabetes Care* 1998; 21(8): 1236-9.
48. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R. Regression of Carotid Atherosclerosis by Control of Postprandial Hyperglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2004; 110: 214-219.
49. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F et al. Activation of Oxidative Stress by Acute Glucose Fluctuations Compared With Sustained Chronic Hyperglycemia in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2006; 295: 1681-1687.
50. Scognamiglio R, Negut C, Kreutzenberg SVD, Tiengo A, Avogaro A, Postprandial Myocardial Perfusion in Healthy Subjects and in Type 2 Diabetic Patients. *Circulation*. 2005; 112: 179-184.
51. Woerle HJ, Neumann C, Zschau S, Tenner S et al. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes. Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA1c levels. *Diabetes Research and Clinical Practice* 77: (2007); 280-285.
52. Ceriello A, Faletti E, Motz E, Hyperglycemia-induced circulating ICAM-1 increase in diabetes mellitus: the possible role of oxidative stress. *Horm Metab Res*. 1998; 30(3): 146-9.
53. Ceriello A, Quagliano L, Catone B et al. Role of Hyperglycemia in nitrotyrosine postprandial generation. *Diabetes Care*. 2002; 25: 1439-1443.

54. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: Is it time to treat? *Diabetes*. 2005; 54:1-7.
55. Lam TK, van de Werve G, Giacca A. Free fatty acids increase basal hepatic glucose production and induce hepatic insulin resistance at different sites. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003; 284: E281-90.
56. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest*. 2002 Jun; 32 Suppl 3: 14-23.
57. Mero N, Syväne M, Taskinen MR. Postprandial lipid metabolism in diabetes. *Atherosclerosis*. 1998 Dec;141 Suppl 1: 53-5.
58. Boden G. Effects of free fatty acids (FFA) on glucose metabolism: significance for insulin resistance and type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003 May; 111(3):121-4.
59. Boden G. Fatty acids and insulin resistance. *Diabetes Care*. 1996 Apr; 19(4): 394-5.
60. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*. 1997 Jan; 46(1): 3-10.
61. Grill V, Qvigstad E. Fatty acids and insulin secretion. *Br J Nutr*. 2000 Mar; 83 Suppl 1: 79-84.
62. Boden G. Free fatty acids, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Proc Assoc Am Physicians*. 1999 May-Jun; 111(3): 241-8.
63. Eleftheriadou I, Grigoropoulou P, Katsilambros N, Tentolouris N. The effects of medications used for the management of diabetes and obesity on postprandial lipid metabolism. *Curr Diabetes Rev*. 2008 Nov; 4(4): 340-56.
64. Boden G. Free fatty acids-the link between obesity and insulin resistance. *Endocr Pract*. 2001 Jan-Feb; 7(1): 44-51.
65. Valdemar Grill, Elisabeth Qvigstad. Fatty acids and insulin secretion. *British Journal of Nutrition*. 2000; 83, Suppl. 1: 79-84.

66. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocrin Rev.* 2002; 23: 201-29.
67. Jensen MD. Assessment of free fatty acid metabolism. In: Draznin B, Rizza R, eds. *Clinical research in diabetes and obesity: methods, assessment and metabolic regulation.* Totowa, NJ: Humana Press, 1997; 125-136.
68. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 473-481.
69. Fielding BA, Frayn KH. Lipoprotein lipase and the disposition of dietary fatty acids. *Br J Nutr.* 1998; 80: 495-502.
70. Hellerstein MK, Christiansen M, Kaempfer S et al. Measurement of de novo hepatic lipogenesis in humans using stable isotopes, *J Clin Invest.* 1991; 87: 1841-1852.
71. Romanski SA, Nelson RM, Jensen MD. Meal fatty acid uptake in adipose tissue: gender effects in nonobese humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000; 279: 455-462.
72. Roust LR, Jensen MD. Postprandial free fatty acid kinetics are abnormal in upper body obesity. *Diabetes* 1993; 42: 1567-1573.
73. Jensen MD, Caruso M, Heiling V et al. Insulin regulation of lipolysis in nondiabetic and NIDDM subjects. *Diabetes* 1989; 38: 1595-1601.
74. Miedema K. Monitoring of diabetes mellitus. *eJIFC.* vol 13(5), 2002 <http://www.ifcc.org/ejifcc/vol13no5/1305200216.html>.
75. Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Myers GL, Sacks DB, Goldstein DE. The national glycohemoglobin standardization program(NGSP): a five-year progress report. *Clin Chem.* 47: 1985-1992, 2001.
76. Kricka LJ, Phil D, Path FRC. *İmmunokimyasal tetkiklerin ilkeleri.* İç: Burtis CA, Ashwood RE editor. *Tietz Klinik Biyokimyada Temel Tetkikler.* Palme Yayıncılık; 2005; 56-213.

77. Evenson MA. Spektrofotometrik tetkikler. İç: Burtis CA, Ashwood RE editor. Tietz Klinik Biyokimyada Temel Tetkikler. Palme Yayıncılık.2005; 56-213.
78. Kahn CR, Weir CG, King LG, Jacobson MA, Smith JR. Joslin's Diabetes Mellitus. Fourteenth Edition. Lippincott Williams&Wilkins 2005; 331-338.
79. Guideline For Management Of Postmeal Glucose, International Diabetes Federation, 2007.
80. DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. Arch Intern Med. 2001; 161(3):397-405.
81. Nakagami T, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Tajima N, Hu G et al. Screen-detected diabetes, hypertension and hypercholesterolemia as predictors of cardiovascular mortality in five populations of Asian origin: the DECODA study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2006; 13(4): 555-561.
82. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. Arch Intern Med. 2004; 164(19): 2147-2155.
83. de Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG, Stehouer CDA et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn Study. Diabetologia. 1999; 42: 926-931.
84. Lowe LP, Liu K, Greenland P, Metzger BE et al, Diabetes, asymptomatic hyperglycemia and 22 year mortality in black and whitw men: The Chicago Heart Association Detection Project in Industry study. Diabetes Care. 1997; 20: 163-169.
85. Countinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95 783 individuals followed for 12,4 years. Diabetes Care. 1999; 22: 233-240.
86. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J et al. The DIS Group: Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11 year follow up. Diabetologia. 1996; 39: 1577-1583.

87. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O. Hyperglycemia Rapidly Suppresses Flow-Mediated Endothelium-Dependent Vasodilation of Brachial Artery. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34: 146–54.
88. Marfella R, Nappo F, Angelis L et al. Hemodynamic Effects of Acute Hyperglycemia in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care.* 2000, 23: 658-663.
89. Miller JA, Floras JS, Zinman B et al, Effect of hyperglycaemia on arterial pressure, plasma renin activity and renal function in early diabetes. *Clin Sci (Lond)* 1996 Mar; 90(3): 189-95.
90. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R et al. Elevated Circulating Free Fatty Acid Levels Impair Endothelium-Dependent Vasodilation, *J. Clin. Invest.* 1997; 100: 1230-1239.
91. Guidelines Subcommittee, World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J. Hypertens.* 1999; 17: 151-183.
92. Grekin RJ, Vollmer AP, Sider RS. Pressor effects of portal venous oleat infusion. A proposed mechanism for obesity hypertension, *Hypertension.* 1995; 26: 193-198.
93. Stepniakowski KT, Goodfriend TL, Egan BM. Fatty acids enhance vascular alpha-adrenergic sensitivity. *Hypertension.* 1995; 25(4): 774-778.
94. Giugliano D, Marfella R, Coppola L. Vascular Effects of Acute Hyperglycemia in Humans Are Reversed by L-Arginine Evidence for Reduced Availability of Nitric Oxide During Hyperglycemia. *Circulation.* 1997; 95: 1783-1790.
95. Teno S, Uto Y, Nagashima H et al. Association of Postprandial Hypertriglyceridemia and Carotid Intima-Media Thickness in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2000; 23: 1401–1406.
96. Tentolouris N, Stylianou A, Lourida E et al. High postprandial triglyceridemia in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *J. Lipid Res.* 2007; 48: 218–225.



97. Ridker PM. Fasting versus Nonfasting Triglycerides and the Prediction of Cardiovascular Risk: Do We Need to Revisit the Oral Triglyceride Tolerance Test? *Clinical Chemistry*. 2008; 54: 111–13.
98. Eberly L, Stamler J, Neaton JD. Relation of Triglyceride Levels, Fasting and Nonfasting, to Fatal and Nonfatal Coronary Heart Disease. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 1077-1083.
99. Oka R, Kobayashi J, Miura K et al. Difference between Fasting and Nonfasting Triglyceridemia; the Influence of Waist Circumference. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2009; 16: 633-640.
100. Rebolledo OR, Actis Dato SM. Postprandial hyperglycemia and hyperlipidemia-generated glycoxidative stress: its contribution to the pathogenesis of diabetes complications. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2005 Jul-Aug; 9(4):191-208.
101. Emral R. Diabetes Mellitus ve Hiperlipidemi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 2008; Cilt 1, sayı1
102. The Coronary Drug Project Research Group. The coronary drug project. Design, methods and baseline results. *Circulation* 1973; 47(3 suppl): 11-50.
103. Onat A, Örnek E, Şenocak M ve ark. Türkiye’de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 6. Diyabet ve obesite. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 1991; 19: 178-85.
104. Bo S, Gentile L, Cavallo-Perin P. Sex and BMI related differences in risk factors for coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 1999 Sep; 36(3): 147-53.
105. Wilding JPH. Obesity and nutritional factors in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. In: Pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of Diabetes*. Oxford: Blackwell Science. 2003; Ch 21: 21.1-21.16.
106. White MF. Insulin receptor signalling and regulation. In: Pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of Diabetes*. Oxford: Blackwell Science. 2003; Ch.14: 14.1-14.17.

107. Yki-Jaervinen H. Insulin resistance in type 2 diabetes. In: Pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of Diabetes*. Oxford: Blackwell Science. 2003; Ch.22: 22.1-22.19.
108. Özkan Y, Akbulut M, Koç Z ve ark. Hipertansiyon ve Tip 2 Diabetes Mellitus. *T Klin Kardiyoloji*. 2002; 15: 394-398.
109. Jonathan HP, Vidya MA, Denver AE, Foster C et al. Insulin resistance, insulin, proinsulin, and ambulatory blood pressure in type II Diabetes. *Hypertension*. 1994; 24: 362-367.
110. Ferrannini E, Andrea N, Brunella C, Lehtovirta M et al. Insulin Resistance, Hyperinsulinemia, and Blood Pressure Role of Age and Obesity. *Hypertension*. 1997; 30: 1144-1149.
111. Nawfal WI, Plaisted CS, Bistrrian BR, Blackburn GL. Insulin Resistance Versus Insulin Secretion in the Hypertension of Obesity. *Hypertension* 1992; 19: 385-392.
112. Ferrannini E, Natali A. Essential hypertension, metabolic disorders an insulin resistance. *Am Heart J*. 1991 Apr; 121(4 Pt 2): 1274-82.
113. Ferrannini E. Insulin and blood pressure: possible role of hemodynamics. *Clin Exp Hypertens A*. 1992; 14(1-2): 271-84.
114. Banerji MA, Lebowitz J, Chaiken RL, Gordon D, Kral JG, Lebowitz HL. Relationship of visceral adipose tissue and glucose disposal is independent of sex in black NIDDM subjects. *Am J Physiol*. 1997; 273: 425-32.
115. Boden G, Jadali F, White J, et al. Effects of fat on insulin stimulated carbohydrate metabolism in normal men. *J Clin Invest*. 1991; 88: 960-66.
116. Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW et al. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes*. 1999; 48: 1270-4.
117. Lebovitz HE (ed). *Insulin Resistance*. London: Science Press; 2002.

118. Borkman M, Storlien LH, Pan DA, Jenkins AB, Chisholm DJ, Campbell LV. The relation between insulin sensitivity and the fatty acid composition of skeletal- muscle phospholipids. *N Engl J Med.* 1993; 328: 238-44.
119. Boden G, Lebed B, Schatz M, Homko C, Lemieux S. Effects of acute changes of plasma free fatty acids on intramyocellular fat content and insulin resistance in healthy subjects. *Diabetes.* 2001; 50: 1612-17.
120. Rendell MS, Jovanovic L, Targeting postprandial hyperglycemia. *Metabolism*, 2006; Volume 55, Issue 9, 1263-1281.
121. Tirosh A, Shai I, Bitzur R, Kochba I et al, Changes in Triglyceride Levels over Time and Risk of Type 2 Diabetes in Young Men. *Diabetes Care.* 2008; 31: 2032–2037.
122. UKPDS. Overview of 6 years therapy of type II diabetes: a progressive disease (UKPDS 16). *Diabetes.* 1995; 44: 1249–1258.
123. Verges BL. Dyslipidemia in diabetes mellitus. Review of the main lipoprotein abnormalities and their consequences on the development of atherogenesis. *Diabetes Metab.* 1999 Jun; 25 Suppl 3: 32-40.
124. Bastyr E, Stuart C, Brodows R et al. Therapy Focused on Lowering Postprandial Glucose, Not Fasting Glucose, May Be Superior for Lowering HbA1c. *Diabetes Care.* 2000; 23: 1236-1241.
125. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of Fasting and Postprandial Plasma Glucose Increments to the Overall Diurnal Hyperglycemia of Type 2 Diabetic Patients Variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care.* 2003; 26: 881–885.
126. Avignon A, Radauceanu A, Monnier L. Nonfasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1997 Dec; 20(12): 1822-6.
127. El-Kebbi I, Ziemer DC, Cook CB et al. Utility of Casual Postprandial Glucose Levels in Type 2 Diabetes Management. *Diabetes Care.* 2004; 27: 335-339.

128. Woo V, Shestakova MV, Orskov C, Ceriello A. Targets and tactics: the relative importance of HbA1c, fasting and postprandial plasma glucose levels to glycemic control in type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2008 Dec; 62(12):1935-42.
129. Leiter LA, Ceriello A, Davidson JA, Hanefeld M et al. Postprandial glucose regulation: new data and new implications. *Clin Ther*. 2005; 27 Suppl: S42-56.
130. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D for the A1c-Derived Average Glucose (ADAG) Study Group. Translating the hemoglobin A1c assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008; 31: 1473-8.
131. Pilz S, Marz W. Free fatty acids as a cardiovascular risk factor. *Clin Chem Lab Med*. 2008; 46(4): 429-434.
132. Boden G. Obesity and Free Fatty Acids (FFA). *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008 September; 37(3): 635-46.
133. Boden G. Effects of Free Fatty Acids (FFA) on Glucose Metabolism: Significance for Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003; 111:121-124.
134. Santomauro ATMG, Boden G, Silva MER, Rocha DM, Santos RF et al. Overnight lowering of free fatty acids with Acipimox improves insulin resistance and glucose tolerance in obese diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes* 1999; 48: 1836-1841.
135. Axelsen M, Eriksson JW, Taskinen MR et al. Postprandial Hypertriglyceridemia and Insulin Resistance in Normoglycemic First-Degree Relatives of Patients with Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med*. 1999; 131: 27-31.
136. Hills CE, Brunskill NJ. Cellular and physiological effects of C-peptide. *Clin Sci (Lond)*. 2009 Apr; 116(7): 565-74.
137. Narbonne H, Renacco E, Pradel V et al. Can fructosamine be a surrogate for HbA(1c) in evaluating the achievement of therapeutic goals in diabetes? *Diabetes Metab*. 2001 Nov; 27(5 Pt 1): 598-603.

138. Hindle EJ, Rostron GM, Clark SA et al. Serum fructosamine and glycated haemoglobin measurements in diabetic control. *Arch Dis Child*. 1986 Feb; 61(2): 113-7.
139. Guillausseau PJ, Charles MA, Godard V. Comparison of fructosamine with glycated hemoglobin as an index of glycemic control in diabetic patients. *Diabetes Res*. 1990 Mar; 13(3): 127-31.
140. Jonkers IJ, de Man FH, van der Laarse A et al. Bezafibrate reduces heart rate and blood pressure in patients with hypertriglyceridemia. *J Hypertens*. 2001 Apr; 19(4): 749-55.
141. Barret-Connor E, Ferrara A. Isolated post-challenge hyperglycemia and the risk of fatal CVD in older Women and men. *Diabetes Care*. 1998; 21:1236-1239.
142. Zimmet P. Epidemiology of diabetes and its macrovascular complications in Pacific populations: The medical effect of social progress. *Diabetes Care*. 1979; 2: 144-153.
143. Gudmundsson GS, Sinkey CA, Chenard CA et al. Resistance vessel endothelial function in healthy humans during transient postprandial hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol*. 2000 Feb 1; 85(3): 381-5.