

**T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI  
İSTANBUL ŞİŞLİ ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
AİLE HEKİMLİĞİ KOORDİNATÖRLÜĞÜ**

**Koordinatör: Doç. Dr.Yüksel ALTUNTAŞ**

**SİGARA ALIŐKANLIĐININ TİP 2 DİABETİKLERDE DİABET TEDAVİ SEYRİ  
ÜZERİNE ETKİLERİNİN İRDELENMESİ**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**Dr. ÜNSAL DURUPUNAR**

**İSTANBUL- 2007**

## İÇİNDEKİLER

|  |    |
|--|----|
| 1. Teşekkür .....                                  | 3  |
| 2. Kaynaklar .....                                 | 4  |
| 3. Giriş ve Amaç .....                             | 5  |
| 4. Genel Bilgiler .....                            | 6  |
| 1. Diabetes Mellitus'un Tarihçesi .....            | 6  |
| 2. Diabetes Mellitus'un Tanım ve Sınıflaması ..... | 8  |
| 3. Diabetes Mellitus'un Patogenezi .....           | 12 |
| 3.1. Beta Hücre Fonksiyon Bozukluğu .....          | 12 |
| 3.2. İnsülin Direnci .....                         | 19 |
| 3.3. Hepatik Glukoz Üretim Artışı .....            | 32 |
| 5. Sigara ve Diabetes Mellitus ilişkisi .....      | 34 |
| 6. Materyal ve Metod .....                         | 37 |
| 7- İstatistiksel Analizler ve Bulgular .....       | 38 |
| 8. Tartışma .....                                  | 49 |
| 9. Özet.....                                       | 54 |
| 10. Kaynaklar .....                                | 55 |

## TEŞEKKÜR

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Asistanlığı eğitim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım 2.Dahiliye Klinik Şefi ve Aile Hekimliği Koordinatörü Doç. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ'a; Psikiatri Klinik Şefi Doç.Dr.Oğuz KARAMUSTAFALIOĞLU'na; 1. Kadın Hastalıkları Şefi Op.Dr. Nimet GÖKER'e; 1. Genel Cerrahi Klinik Şefi Prof.Dr. Adil BAYKAN'a; 2. Çocuk Hastalıkları Klinik Şefi Prof.Dr. Asiye NUHOĞLU'na; 3. Çocuk Hastalıkları Klinik Şefi Doç. Dr. Feyzullah ÇETİNKAYA'ya; 1.Çocuk Hastalıkları Klinik Eski Şefi Doç.Dr. Ayşe PALANDÜZ'e; 4. Çocuk Hastalıkları Eski Klinik Şefi Dr. Tülay OLGUN'a; Tez Danışmanım Uzm.Dr.Tijen YEŞİM'e; Hipertansiyon ve Lipid Polikliniği Eski Sorumlu Hekimi Uzm. Dr. Levent N. AYDIN'a; asistanlık eğitimine başladığımda ilk tanıştığım, tanışmaktan ve birlikte çalışmaktan memnuniyet duyduğum Uzm. Dr. Ali Osman ÖZTÜRK'e; tanışmaktan onur duyduğum Uzm. Dr. Ahmet VAROLAN'a; çalıştığım birimlerdeki tüm uzmanlara, asistan arkadaşlarıma ve yardımcı sağlık personeline;

Ayrıca bu günlere gelmemde büyük emekleri olan anneme, babama, kardeşlerime; yorucu geçen asistanlığım esnasında her türlü fedakarlığı yapan, gece gündüz demeden Oğuz ve Elif Naz'ın her türlü sorunuyla ilgilenen sevgili eşim Müsemma DURUPINAR'a; eve yorgun gittiğimde gülümsemeleriyle yorgunluğumu gideren, beni de gülümseten çocuklarım Oğuz DURUPINAR'a ve Elif Naz DURUPINAR'a sonsuz teşekkür ederim.

## **KISALTMALAR**

DM: Diabetes Mellitus

NIDDM: Non independent diabetes mellitus

IDDM: İnsülin dependent diabetes mellitus

ADA: American Diabetes Association

IFG: Impaired Fasting Glycemia (Bozulmuş Açlık Glukozu)

IGT: Impaired Glucose Tolerance (Bozulmuş Glukoz Tolerans›)

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young

WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

VKİ: Vücut Kütle İndeksi

HLA: Human leukocyte antigen

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

NGT : Normal glukoz tolerans›

## GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus, bütün dünyada ve bütün yaş gruplarında en sık görülen endokrin hastalıktır (1). Tip 2 diabet; diabet vakalarının yaklaşık %80-90'nı oluşturan ve tipik olarak ileri yaşlarda ortaya çıkan bir hastalıktır(2). Fakat son dönemlerde genç erişkinlerde ve çocukluk çağında da görülmeye başlanmıştır (3).Dünyada şu anda 140 milyon diabet hastası vardır ve 2025 yılında bu sayının 300 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir (4). Tip 2 diabet hastalığı olan populasyonda yaşa göre düzeltilmiş mortalite hızı diabeti olmayan populasyona göre yaklaşık iki kat artmış ve ortalama yaşam beklentisi ise 5-10 yıl kısalmıştır. ABD'de 1980'den 1996'ya kadar diğer multifaktöriyel hastalıklardan; yaşa göre düzeltilmiş mortalite hızları düşme eğilimi sergilerken veya en azından artış gözlenmezken, aynı dönem de diabete bağlı ölümler %30 oranında bir artışla ölüm sebepleri arasında yedinci sırada yer almıştır (5, 6).Lipid, protein ve karbonhidrat metabolizma bozukluklar ile seyreden kompleks metabolik bir hastalık olan tip 2 diabetin komplikasyonları; retinopati, nefropati, nöropati, kalp hastalıkları, hipertansiyon, gebelik komplikasyonları, periodontal hastalık v.b. çok geniş bir yelpaze çizer (5). Diabet tanısı konulduğu esnada bu hastalarda bazı diabetik komplikasyonlar gelişmiş durumdadır. Bu bilgilerle değerlendirildiğinde tip 2 diabet, bir toplumda halk sağlığı durumunu ortaya koymak için kullanışlı bir parametre olabilir (5,7).

Tip 2 diabet patogenezi oldukça karmaşıktır ve birçok yönden halen tartışma konusudur. Kalıtım poligeniktir ve çevresel faktörlerle güçlü bir ilişkisi mevcuttur. Bozulmuş insülin sekresyonu ve bozulmuş insülin sensitivitesi söz konusudur. Hastaların çoğu obezdir ve özellikle abdominal obezite tip 2 diabetle ilişkilidir (2,8,9). Tip 2 diabet için risk faktörleri ise birkaç çok iyi incelenmiş ve tanımlanmış durumun yanı sıra oldukça tartışmalı olan birçok çevresel faktörü içerir. Risk faktörlerinin, özellikle değiştirilebilir risk faktörlerinin belirlenmesi tip 2 diabet önleyici müdahale programlarında, hedef grupların ve müdahale yöntemlerinin belirlenmesi açısından oldukça önemlidir.

Sigara, tip 2 diabet için tartışmalı risk faktörlerinden birisidir. Son on yılda sigaranın tip 2 diabet için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren sonuçlar içeren araştırma makalelerinin sayısı artmıştır (137,139). Sigara içen diabetiklerde glukoz düzeylerinin yükseldiği ve glisemik kontrolün bozulduğu bildirilmiştir. (152,154) Biz bu çalışmada sigara ve tip 2 diabet ilişkisini inceleyerek, sigaranın tip 2 diabetik hastalarda, diabet başlangıç yaşına etkisini, insüline geçiş hızına etkisini, glisemik kontrol ve tedavi üzerindeki etkisini araştırmayı hedefledik.

## GENEL BİLGİLER

### 1-DİABETES MELLİTUS'UN TARİHÇESİ

Diabetes eski Yunanca'da "sifon" anlamına gelir ve aşırı idrar yapımını anlatır. Mellitus ise yine Yunanca'da "bal" anlamına gelen "mel" kelimesinden geliştirilmiştir (10). Diabetes mellitus kanda glikoz seviyesinin artması ve glikozüri ile karakterize kronik bir hastalıktır. Sebebi endojen insülinin mutlak veya göreceli eksikliği veya periferik etkisizliğidir. Bunun sonucu olarak hiperglisemi, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış arteriosklerozis oluşur. Bu hastalarda en özgün klinik semptomlar polidipsi, polifaji ve poliüridir. Bazı hastalarda izah edilemeyen kilo kaybı, bazılarında da kronik komplikasyonlara bağlı göz, merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem veya ürogenital sistemle ilgili yakınmalar ön planda olabilir (11,12,13,14).

Diabetes mellitus poliüri, polifaji, polidipsi gibi kardinal belirtileri, zayıflama, çevre organlarda trofik bozukluklar ve enfeksiyonlar ile bir araya getiren bir hastalık olduğundan eski hekimlerin de gözünden kaçmamıştır. Mısır uygarlığında, M.Ö. 1500 yılına ait Ebers papirüsünde diabetten söz edilmektedir. Eski Hint Uygarlığında, "Charak samhira" adlı tıp kitabında, M.Ö. 600 yılında diabetin yeri üriner hastalıklar arasında'dır. M.Ö. 400 yılında eski Hint hekimleri, bu hastaların idrarlarına karınca ve sineklerin üşüştüğünü görerek idrarın tatlı olduğundan şüphelenmişler ve bu hastalığa tatlı idrar anlamına gelen "madhumeh" adını vermişlerdir.

M.Ö. 150 yıl önce, Kapadokya'da Areteus, ilk defa "diabetes" adını kullanmıştır (15,16). M.S. 9. y.y.'da İslam hekimi Razi ve 10-11. y.y. İslam hekimi İbn-i Sina, bu hastaların idrarının tatlı olduğundan ve susuzluk hissinden söz etmişlerdir. 18. y.y.'da William Cullen "Diabetes" kelimesinin yanına, tatlı veya ballı anlamına gelen "Mellitus" u ekledi. 1815'de Chevreul idrardaki bu şekerin "glikoz" olduğunu açıkladı. 19. y.y.'da Claude-Bernard glikozun karaciğerde glikojen olarak depolandığını tespit etti. 1869'da Paul Langerhans pankreastaki adacık hücrelerini tanımladı. 19. y.y.'ın son kısmında Kussmaul komanın klinik belirtilerini tanımlamış ve "asidoz" terimini yerleştirmiştir. 1889'da Oskar Minkowski deneyleri ile Diabetes Mellitus'da sorumlu organın pankreas olduğunu kanıtladı. 1921 yılında Banting ve Best insülini keşfettiler. 1936'da Kimmelstiel ve Wilson'un "interkapiller glomeruloskleroza" tarif etmeleriyle albuminüri, hipertansiyon ve retinopatiji bir araya getiren "Diabetik nefropati" tablosu tanınmış oldu. 1955'de diabet tedavisinde oral antidiabetik ilaçlar kullanıma girdi (tolbutamid). 1973'te

Danimarka'da Nova ve Leo firmaları saflaştırılmış ve antikor oluşturmayan insülin tiplerini geliştirdiler. Günümüzde "Recombinant DNA" teknolojisini ile tamamen sentez ürünü olan insan insülini üretilmiştir (12,16,17).

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO) bozulmuş glikoz toleransı ve Diabetes Mellitus tanı kriterlerini 1980 yılında tanımlamıştır. American Diyabet Cemiyeti (American Diabetes Association-ADA) 1997, 1999 ve 2004'te bu kriterleri yeniden gözden geçirmiş ve yeni diabetes mellitus tanı kriterlerini yayınlamıştır (17).

## 2-DİABETES MELLİTUS'TA TANI VE SINIFLAMA

Diyabet tanısı için kan glikoz ölçümü ve Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) en sık kullanılan testlerdir. Früktozamin ve HbA1c değerleri takip açısından değerlidir.

Laboratuvarlarda kullanılan otomatik analiz cihazları plazma ve serum ile çalışmakta olduğundan kan glikozu yaygın olarak plazma ve serum örneklerinde ölçülmektedir. Plazma ve serumdaki kan glikozu, tam kan glikozu değerinden %5 kadar fazladır.

### ADA'nın 1997 ve 2004 WHO'nun 1999 yılı raporlarındaki kriterlere göre:

1. Günün herhangi bir saatinde, aç veya tok olunmasına bakılmaksızın ölçülen plazma glikoz düzeyinin 200 mg/dl (11.1 mmol/L)'ye eşit veya üzerinde olması ve beraberinde poliüri, polidipsi, glikozüri, ketonüri ve açıklanamayan ağırlık kaybı gibi diyabet semptomlarının bulunması,
2. En az 8 saatlik tam açlık sonrası, açlık plazma glikoz düzeyinin 2 kez 126 mg/dl (7,0 mmol/L)'ye eşit veya üzerinde olması,
3. 75 g'lık oral glikoz tolerans testi sırasında 2. saat plazma glikoz düzeyinin 200 mg/dl'ye eşit veya üzerinde olması Diabetes Mellitus tanısı için yeterli bulunmaktadır.

Hipergliseminin ve metabolik dengesizliğin belirgin olmadığı durumlarda testler tekrar edilmelidir. 3. kriter olan OGTT'nin rutin olarak uygulanması önerilmemektedir. Diyabet için yüksek risk taşıyan bireyler, tanı amaçlı olarak OGTT ile değerlendirilmelidir (18,25).

Tip 2 diyabet'in yüksek risk grupları: (21,22,26))

1. Soygeçmişinde diyabet öyküsü
2. Obezite (BKD  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, bel/kalça oranı  $> 1.0$  ve/veya android obez)
3. Yaş  $\geq 45$
4. Irk, etnisite (Hispanik Amerikalılar, Pasifik adaları, vs.)
5. Gestasyonel diyabet veya makrozomi öyküsü ( $\geq 4$  kg)
6. Glikozüri
7. Diyabetojenik ilaç kullanımı
8. Sekonder diyabete yol açabilecek hastalığı olanlar
9. Polikistik over sendromu
10. Daha önce IFG veya IGT tanısı alanlar
11. Hipertansiyon (Kan basıncı  $\geq 140/90$  mmHg)
12. HDL kolesterol değeri 35 mg/dl'den az ve/veya trigliserid değeri 250 mg/dl'den fazla olanlar.

**Tablo 1 ADA 1997, 2004 ve WHO 1999 raporlarına göre bozulmuş glukoz metabolizma kriterleri (20)**

|        |              | ADA(1997)     | ADA(2004)     | WHO(1999)     |
|--------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| DİABET | AÇLIK        | ≥ 126mg/dl    | ≥ 126 mg/dl   | ≥126 mg/dl    |
|        | OGTT 2.SAAT  | ≥ 200mg/dl    | ≥200 mg/dl    | ≥200 mg/dl    |
| IFG    | AÇLIK        | 110-125 mg/dl | 100-125 mg/dl | 100-125 mg/dl |
|        | OGTT 2. SAAT |               |               | <140 mg/dl    |
| IGT    | AÇLIK        |               |               | <126 mg/dl    |
|        | OGTT 2. SAAT | 140-199 mg/dl | 140-199 mg/dl | 140-199 mg/dl |

ADA, 1997 yılında açlık plazma glikoz düzeyinin sınır değerinde bir değişiklik yaparak 140 mg/dl yerine 126 mg/dl değerini diyabet tanısı için sınır değer olarak kabul etmiştir. 2004 yılında yeni bir değişiklikle açlık glukoz değeri alt sınır 100 mg/dl'ye indirilmiştir. Açlık plazma glikoz düzeyi artık 100 mg/dl'nin altında ise normal kabul edilir. Ayrıca ADA, 1997 kılavuzunda, açlık plazma glisemisinin 110 mg/dl ile 126 mg/dl arasındaki değeri için Bozulmuş Açlık Glikozu (IFG) adını verdiği yeni bir tanımlama önermiştir. OGTT ile 2. saat plazma glikoz düzeyinin 140-200 mg/dl arasında saptanmasına IGT veya Bozulmuş Glikoz Toleransı adı verilir (24).

**ADA kararlarına göre OGTT kriterleri: (27)**

Glikoz sonrası 2. saat < 140 mg/dl: normal glikoz toleransı

Glikoz sonrası 2. saat > 140 mg/dl ve < 200 mg/dl: bozulmuş glikoz toleransı

Glikoz sonrası 2. saat ≥ 200 mg/dl: diyabet

Standart OGTT protokolü: (22)

Testten önce en az 3 gün > 200 g karbonhidrat içeren diyet alınmalı

Enfeksiyon, diğer akut hastalıklar, ağır stres, uzun sürmüş inaktivite, aşırı fizik aktivite bulunmamalı

Kortikosteroidler, diüretikler, oral kontraseptifler, difenilhidantoin, psikotrop ajanlar, tiroksin, b-blokerler, nikotinik asit gibi ilaçlar testten en az 1 hafta önce kesilme

Malabsorbsiyonlarda, ağır karaciğer ve böbrek yetersizliklerinde, hipopotasemi durumunda, Addison Hastalığı, Cushing Sendromu, hipertiroidi, akromegali, feokromositoma gibi hastalıkların aktif dönemlerinde test ertelenmelidir.

#### OGTT uygulanması: (22)

1-9-16 saatlik açlık sonrası sabah saat 8.00'da teste başlanır. (Açlık periyodunda sadece su içilmesine izin verilir.)

2-300 ml suda eritilmiş 75 g glikoz 5 dakikada içirilir.

3-0, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda glikoz ölçümü için kan alınır. Plazmada glikoz ölçümleri glikoz oksidaz metodu ile çalışılır.

4-Glisemi tayini hemen yapılmayacak ise, kan örnekleri sodyum flüorid (1 ml kan için 6 mg) içeren tüplerde toplanarak santrifüje edilir, plazması ayrılır ve glikoz ölçümüne kadar dondurucuda saklanır.

5-OGTT esnasında idrarda glikoz bakmaya gerek yoktur.

6- Test süresince sigara içilmemeli, dolaşımamalı ve tam bir inaktivite sağlanmalıdır.

#### Standart OGTT testinin endikasyonları (27):

Diyabet ve gestasyonel glikoz intoleransının araştırılması amacı ile

Obez ve ailede diyabet öyküsü bulunan bireylerde

Ailesinde MODY tipi diyabet bulunanlarda

İri bebek doğuran kadınlarda (4000 g)

Açıklanamayan nöropati, retinopati, erken ateroskleroz, koroner damar hastalığı veya periferik damar hastalığı olanlarda

Operasyon, stres, travma, enfarktüs, diyabetojenik ilaç kullanımı veya gebelik esnasında hiperglisemi ya da glikozüri saptanan vakalarda bu olaylar geçtikten sonra

Metabolik sendrom düşünülen vakalarda reaktif hiperglisemiye uygun yakınmaları olan kişilerde uygulanmalıdır.

#### OGTT Kontrendikasyonları(27):

Klinik olarak açlık ve random glisemi değerlerinin yeterince yüksek olduğu durumlarda OGTT uygulanması anlamsızdır.

Kronik malnütrisyonlu olgular

Akut tıbbi ya da cerrahi stres altındaki olgularda yalancı(+) neden olabilir.

Üç günden fazla yatağa bağlı olanlarda immobilité yalancı (+) neden olabilir.

Açlık plazma glikoz değerleri 2 kez 126 mg/dl üzerinde ç>karsa diyabet tan>s> için OGTT yapmaya gerek yoktur (27).

Diyabet tanısının basitleştirilmesi ile hatasız bir şekilde diyabet tanısı konulan bireylerin say>s>n> arttırmak mümkün olabilir (28). Bu hastalığın ileri döneminde gelişebilecek mikro ve makro vasküler komplikasyonların daha iyi önlenmesi tan>n>n erken konulmas> ve metabolik kontrolün iyi yapılmas> ile mümkün olacaktır. Yapılan çeşitli çalışmalarda, bozulmuş glikoz toleransı olan hastalarda diyabetin kardiyovasküler komplikasyonlar>n>n görülme riskinin %26, 10 yıl içinde diyabet geliştirme riskinin ise %30 civarında olduğu gösterilmiştir. Bu dönemin de, tanıdan 2-12 yıl önce oluştuğu bildirilmektedir (19). O halde, diyabetin komplikasyonlar>, klasik semptomların ortaya çıkmasından yıllar önce oluşmaya başlamaktadır. Erken tanı ve erken tedaviyi mümkün kılacak parametreler ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır (20,22,23).

### 3-İNSÜLİNE BAĞIMLI OLMAYAN DİABETİN PATOGENEZİ

Heterojen bir hastalık olan insüline bağımlı olmayan diabetin patogenezinin beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glukoz üretimi artışı gibi üç ana metabolik bozukluk sorumludur.

Hepatik glukoz üretimi artışının primer defekt olduğunu gösteren bulgular azdır. İnsülin eksikliği ve/veya insülin direnci ise asıl nedeni oluşturur. Fakat NIDDM'un ortaya çıkışında insülin eksikliği ile seyreden beta hücre fonksiyon bozukluğundan (29,30) veya insülin direncinden hangisinin primer olarak sorumlu olduğu güncel bir tartışma konusudur(31,33). Bunun yanında beta hücre fonksiyon bozukluğu ve insülin direnci arasında karşılıklı bir etkileşimin olduğu ve her ikisinin de patogeneizde birlikte rol aldığı da ileri sürülmektedir (34,35).

NIDDM'taki primer patolojinin beta hücre fonksiyon bozukluğu veya insülin direnci olmasında yaşın, etnik farklılıkların, şişmanlığın ve diabetin heterojenitesinin kısmen de olsa belirleyici olduğu ileri sürülmektedir (36).

Yukarıda belirtilen tartışmalardan ayrı olarak son yıllarda NIDDM'in oluşmasında dördüncü bir görüş olarak primer defektin hiperinsülinemi olduğu ve insülin direncinin hiperinsülinemiye bağlı olarak oluştuğu hipotezi ortaya atılmıştır (37). Bu hipoteze göre merkezi sinir sisteminde ventromedial hipotalamus, median eminence ve henüz tanımlanmayan bazı alanlardaki değişiklikler gıda alımı, termogenez ve sempatik sinir sistem aktivitesinin düzenlenmesinde rol alan neuropeptid Y ve/veya diğer nöroregulator peptidlerin üretimini artırarak vagus sinirini uyarmakta ve bu da insülin salgılamasını uyarmaktadır.

Ayrıca normal sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda kronik fizyolojik öglisemik hiperinsülineminin insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir (38). Hiperinsülineminin nonoksidatif glukoz kullanımı veya glikojen sentezini bozarak tıpkı NIDDM'de olduğu gibi insülin direncine yol açabileceği ileri sürülmektedir.

Fakat tüm bunlara karşın NIDDM'in oluşmasında en önemli iki patogenetik faktör insülin eksikliği ve insülin direncidir.

#### 3.1. BETA HÜCRE FONKSİYON BOZUKLUĞU

Normal glukoz toleransından bozulmuş glukoz toleransına ve hafif NIDDM'e geçildiğinde hiperinsülinemi oluşur. Açlık glukoz düzeyi 80 mg/dl'den 140 mg/dl'e yükseldiğinde insülin düzeyi normal sağlıklı bireylere göre 2-2.5 kat artar. Açlık glukoz düzeyi 140 mg/dl'i geçtiğinde ise beta hücreleri insülin salgılanması daha fazla artamaz ve açlık hiperglisemisi arttıkça insülin salgılanması da kademeli olarak azalmaya başlar. İnsülin salgısının azalmaya başladığı bu sırada hepatik glukoz üretimi

artmaya başlayarak açlık glisemisinin yükselmesine büyük katkıda bulunur (39). 250-300 mg/dl arasındaki açlık glisemi düzeyinde ise insülin salgılanması ciddi olarak azalır. İnsülin salgısındaki bu değişime Starling eğrisi adı verilmektedir.

İnsülin direnci ile birlikte olsun veya olmasın eğer mutlak bir insülin eksikliği varsa NIDDM kaçınılmazdır. İnsülin salgılanmasında bozukluğa yol açan etyolojik faktörler aşağıda sıralanmıştır:

İnsülin salgısında kantitatif bozukluklar

İnsülin salgısında kalitatif bozukluklar

Birinci faz insülin salgısının bozulması

Pulsatil insülin salgılanmasının bozulması

Proinsülin salgılanmasında anomaliler

Düşük doğum ağırlığı (Thrifty fenotip hipotezi)

Glukoz toksisitesi

Amilin (Adaptif amiloid polipeptid)

Calcitonin-Gen-Related-Peptid (CGRP)

İnkretinler (Glucagon like peptid-1, GIP, Galanin)

Lipotoksosite

İnsülin salgılanma bozukluğunda genetik nedenler

### **İnsülin salgısında kantitatif bozukluklar**

NIDDM'un prelinik döneminde var olan insülin direncinin normale göre daha fazla insülin salınarak aşılmaya çalışılmasıyla normal glikoz toleransı sürdürülür. Bu dönemde öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği ile yapılan çalışmalar periferik insülin direncinin varlığını kanıtlamaktadır. Açlık glikoz düzeyi 80 mg/dl'den 140 mg/dl'e yükseldiğinde artan insülin düzeyi 140 mg/dl'den sonra hiperglisemiye bağlı olarak gittikçe azalır.

### **İnsülin salgısında kalitatif bozukluklar**

NIDDM'lu hastalarda insülin salgısının azalması yanında hedef dokuda insülinin etkisini potansiyalize eden insülinin salgı kinetiğinde de belirgin değişiklikler oluşur. Bunlar birinci faz insülin salgısının kaybolması ve pulsatil insülin salgılanması bozukluklarıdır.

### **Birinci faz insülin salgısının bozulması**

Intravenöz glikoz verilmesini izleyen ilk 10 dakikada insülin salgılanmasında hızlı bir artış olur. İlk 2-4 dakikalar arasında zirve yapan insülin salgılanması 6.dakikadan sonra bu hızını kaybeder. Birinci faz insülin salgılanması adı verilen bu 10 dakikalık dönemden sonra insülin salgısı giderek azalmakta olup bu süreçte de ikinci faz insülin salgılanması adı verilir. Birinci faz insülin salgılanması insülinin hedef bölgelerdeki etkisini potansiyalize eder. NIDDM gelişecek olanlarda birinci faz insülin

salgıların kaybolması erken saptanabilen bir bulgudur. Bu defekt açlık plazma glukozu 115-120 mg/dl'i geçmedikçe oluşmaz (40).

Burada ayrıca gecikmiş ikinci faz da mevcuttur. Birinci faz insülin salgısının kaybolması ile glukagonun hepatik glukoneogenezi artırıcı etkisi belirginleşir. İkinci faz insülin salgılanmasının azalması ile de hepatik glukoz üretimi üzerindeki baskılayıcı etki azalır. Fakat 1.faz insülin salgı defektinin insülin direncinin patogenezinde de rol oynadığı ileri sürülmüştür. Yapılan birçok çalışmada IGT'den NIDDM'e geçildiğinde insülin sensitivitesinde azalma ile birlikte 1. Fazı da içeren insülin salgılanmasında karşıt olarak artış görülmüştür (41,42). Ayrıca sıkı metabolik kontrolün 1. Faz insülin salgısını düzeltmesi bu defektin glukoz toksisitesi sonucu olduğunu düşündürmektedir.

### **Pulsatil insülin salgılanmasının bozulması**

Normalde insülin her 5-15 dakikada bir periyodik olarak salgılanır. Salgılanma hızlı ve kısa süreli dalgalanmalar şeklinde olup glukagon düzeyi ile senkronizedir. Bu pulsatil salgılanma biçimi hedef dokularda insülin reseptörlerinin down-regulasyonunu önleyerek insülin sensitivitesinin normal sınırlarda kalmasını sağlar. Pulsatil olmayan sürekli insülin salgılanması ise reseptörlerde down-regulasyona yol açarak insülin direncine yol açar.

NIDDM veya IGT'li bireylerde ve NIDDM'lu bireylerin birinci derecede yakınlarda bu hızlı ve kısa süreli dalgalanmalar yerine düzensiz ve daha kısa süreli dalgalanmaların oluşması karakteristiktir. NIDDM'lu obez hastalarda insülinin pulsatil salgılanmasındaki defektler kilo verilmesi ve sıkı metabolik kontrol ile büyük bir oranda düzelmekle birlikte tamamen normalleşmemektedir.

### **Proinsülin salgılanmasında anomaliler**

Proinsülin insülinin ancak %5'i kadar biyolojik etkiye sahip olup insülin immünoreaktivitesinin normal bireylerde %2-4'ünü, NIDDM'lu bireylerde ise %8-10'unu oluşturur. Proinsülinin %70'ini 32-33 split (kırılmış) proinsülin oluşturur. Proinsülin ve split proinsülinlerin klirensleri yavaş olduğundan ve de insülin ölçümünde kullanılan rutin RIA yöntemleri insülinin yanında proinsülinleri de (sağlam ve kırılmış) ölçtüğünden insülin düzeyleri olduğundan yüksek bulunur. NIDDM'de açlık total immünoreaktif insülin artışı ortaya çıkar bu da normal insülin düzeyleri üzerine eklenmiş olan artmış proinsülin düzeyinin bir sonucu olarak hiperinsülinemi gösterir. Gerçekte bu hiperinsülinemi olmayıp artmış proinsülin/insülin oranı göz önüne alındığında bir insülinopenidir (43,44).

Proinsülinin parçalanmasında PC3 (proalfa -C) (tip 1) endopeptidaz, PC2 (tip 2) endopeptidaz ve karboksipeptidaz H olmak üzere 3 enzim rol oynamaktadır. PC 3 ve karboksipeptidaz H proinsülini 32-33 kırılmış proinsüline ve daha sonra da insülin ve

C-peptide dönüştürmektedir. Hiperglisemi proinsülin ve PC3 sentezi için güçlü bir uyarandır. PC2 ve karboksipeptidaz H'nin sentezi ise glukoz tarafından düzenlenmemektedir.

İnsülin direnci ve kronik hiperglisemi sonucu beta hücrelerinin sürekli uyarılması PC3 aracılığı ile olan proinsülin sentezini artırarak 32 ve 33. aminoasitler arasından kırılmış proinsülin/insülin oranının artmasına yol açar (45). Dolayısı ile sürekli aratan glukoz konsantrasyonlarında daha fazla proinsülin sentezlenecek ve proinsülini 32-33 kırılmış proinsüline dönüştürme yeteneğinde kompensatuar bir artış olmasına rağmen insüline dönüştürmede bir artış olmayacaktır. Buradan yola çıkarak plazmadaki sağlam ve 32-33 kırılmış proinsülin konsantrasyonlarının ölçümünün (çift işaretli immünoimetrik yöntemler ile) insülin direncine veya beta hücre salgılama kapasitesine ya da her ikisine bağlı olarak beta hücresinde oluşan fonksiyon bozukluğunu yansıtabileceği ileri sürülmektedir. Nitekim son yapılan bir çalışmada açlık 32-33 kırılmış proinsülin konsantrasyonlarının NIDDM'i insülin veya proinsülininden daha güçlü olarak belirlediği gösterilmiştir (46).

#### **Düşük doğum ağırlığı (Thrifty-idareli fenotip hipotezi)**

Thrifty (idareli) fenotip hipotezi sadece beta hücre yetmezliği olan bireylerin tip 2 diabete yakalanacağını öne süren bir hipotez olmakla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalar düşük doğum ağırlığı ile erişkin yaşta ortaya çıkan IGT ve NIDDM arasında böyle bir bağıntının olabileceğini göstermektedir (47,48). Bu hipoteze göre fetüs ve bebeğin gelişimindeki yetersizliğin fetüs ve bebeğin yeterince beslenmemesine bunun da annenin yetersiz beslenmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu şekilde inutero malnütrisyonu maruz kalan fetüs aldığı nütrisyonu idareli kullanmak için birtakım stratejiler geliştirerek beyin gibi hayati organlara öncelik vererek karaciğer ve pankreas gibi daha az hayati organların daha az beslenmesine yol açar. Sonuçta pankreas ve beta hücrelerinin yetersiz gelişimi düşük doğum ağırlığı ile sonlanır. Fötal gelişim sırasında sağlanan bu adaptasyon programı erişkin yaşamda beta hücresi için ek risk faktörlerinin eklenmesi ile bozulabilmektedir. Fetal nütrisyonun bozulması sonucu oluşan insülin sekresyonunda veya beta hücre kitlesinde azalmanın üzerine kalıtımsal olarak belirlenmiş olan insülin direncinin eklenmesi ile erişkin yaşta NIDDM'un oluşabileceği düşünülmektedir. Böylece normal yaşlanma süreci, obezitenin başlaması veya insülin direncinin genetik komponentlerinin kötüleşmesi gibi faktörler ile beta hücresi insülin salgısını artırmaya başladığında eğer beta hücre kitlesi fetal hayatta gördüğü zarardan dolayı azalmışsa insülin salgısındaki artış yeterince olamayacağından relatif bir hipoinsülinemi oluşur ve IGT veya Tip 2 diabet süreci başlar. İnsülin-signaling yolundaki proteinleri ve leptini kodlayan ve bu şekilde hipotezin genotipik temelini oluşturacak birkaç aday gen tanımlanmıştır. Bundan yola çıkarak thrifty genotipi ile

konjenital lipoatrofik diabetin birbirlerinin ayna hayali olduğu (mirror image) düşünölmektedir (49).

### **Glukoz toksisitesi**

Hipergliseminin kendisi hem beta hücreleri üzerine etki ederek insölin salgılanmasında baskılar hem de periferik dokularda insölinin kullanılması azaltır. Hipergliseminin beta hücreleri üzerine olan bu olumsuz etkisine glukoz toksisitesi adı verilmektedir (50,52). Hiperglisemi durumunda sıkı metabolik kontrol ile (diyet, sulfonilüre ve insölin tedavisi ile) insölin salgılanmasının düzeldiğinin gözlenmesi hipergliseminin kendisinin insölin salgılanması üzerine baskılayıcı bir etkisinin olabileceğini düşöndürmüştür.

Ayrıca yüksek glukozla sürekli maruz kalan beta hücrelerinde insölin gen transkripsiyonunun bozulduğu bunun da insölin sentezi ve sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir (53).

### **Amilin (Adacık amiloid polipeptid)**

Amilin veya adacık amiloid polipeptid (IAPP) beta hücrelerindeki insölin salgı granüllerinde insölin ile birlikte üretilip beraberce salgılanan bir hormondur. Normalde bu hormon akut hiperglisemi sırasında veya diğer uyarılara karşı insölin ile birlikte salgılanır. Amilinin kanda insölinin 1:10-50 gibi çok daha düşük bir seviyede bulunmasına rağmen insölinin etkisine karşı etkide bulunabileceği ya da insölinin etkisini inhibe edebileceği düşünölmektedir. Plazma amilin düzeyi obez glukoz intoleransı olan bireylerde, NIDDM'lu hastaların birinci derece glukoz intoleransı olan yakınlarında ve diyabetik hayvan modellerinde yüksek olarak bulunmuştur.

Adacık amiloid depositleri tip 2 diyabetik hastaların büyük çoğunluğunda gösterilmiştir. Bu amiloid depositlerinden en önemlisi adacık amiloid polipeptid (IAPP) olup ilk kez 1987 yılında tanımlanmıştır. Amilinin calcitonin gene-related peptid ile moleküler olarak % 46 benzerliği bulunmaktadır. Adacık amiloidinin apo E ve heparan sulfat proteoglycan perlecan olmak üzere iki önemli kısım vardır. Amilinin (IAPP) hücre dışında beta hücrelerine bitişik olarak birikmeye başlayarak nütrientlerin plazmadan beta hücrelerine girişini engellediği ve sonuçta beta hücrelerinin ölümüne yol açtığı ileri sürölmektedir (53,54). Son yapılan bir çalışmada biriken bu IAPP agregatlarından özellikle küçük moleküllu IAPP depositlerinin olgun büyük moleküllu IAPP depositlere göre daha fazla sitotoksik oldukları gösterilmiştir (55). Human-IAPP solusyonu verilen sağlam adacıklarda da 24-48 saat içersinde apoptozis ve nekroz ile hücre ölümü olmaktadır (56).

Hipergliseminin kendisi de IAPP biyosentezini uyarak adacıklarda amiloidin daha da artmasına yol açar ve bu şekilde bir kısır döngüye sebep olur (57). Ayrıca

hiperglisemik ortamda IAPP nin glycation'unun da amiloid fibril oluşumunu artırdığı ileri sürülmektedir (58).

Transgenik farelerde yapılan ilginç bir çalışmada beslenmede artmış yağ alımının adacık beta hücrelerinde amiloid birikimine neden olabileceği bunun da insülinin sentez ve salgılanmasını bozarak diabete yol açacağı hipotezi ortaya atılmıştır (59). Ayrıca diyetdeki yağın apoE biyosentezini artırarak amiloid fibrillerinin parçalanmasını azalttığı da gösterilmiştir (60). Fakat tip 2 diabetin patogeneğinde amiloid birikiminin erken veya geç oluştuğu konusunda kesin bir kanıt bulunamamıştır.

Tip 2 diabetli hastaların yaklaşık %100'ünde diabet olmayan yaşlıların da %10-20'sinde pankreaslarında amiloid birikimine rastlanmaktadır. İmmüno histokimyasal ve insitu hibridizasyon teknikleri kullanılarak diabetiklerin çoğunda ve nondiyabetik kontrollerin %40'nda pankreatik dokudaki amiloid materyallerinden IAPP mRNA gösterilmiştir. Amilin bu amiloid artıklarının en önemli bileşeklerinden biridir. Bu veriler kronik hiperglisemi varlığında beta hücreleri içindeki amilin konsantrasyonunun arttığını ve amiloid birikiminin oluşma olasılığını göstermektedir. Bu tür birikimlerin oluşumu, insülin ve amilin salgılanmasını inhibe edebilir ve böylece beta hücrelerinin fonksiyonları durduruncaya kadar sürebilecek bir negatif "feed back" döngüsü devreye girebilir.

IAPP geninde NIDDM ile ilgili herhangi bir mutasyon bildirilmemiştir(61). İnsülinin hipersekresyonuna paralel olarak artan IAPP insülin reseptör antikörlerine bağlı olarak oluşan ağır insülin direncinde yaygın adacık amiloidozuna neden olmaktadır.

Sonuç olarak tüm bunlara karşın amilinin NIDDM'ta beta hücre defektinden primer sorumlu olması kesin olarak gösterilememiştir.

### **Calcitonin gene related peptid (CGRP)**

Amilinin calcitonin gene-related peptid ile moleküler olarak %46 benzerliği bulunmakla birlikte sıçanlara intravenöz olarak verildiğinde insülin salgılanması üzerine herhangi bir etkisi görülmemiştir.

### **İnkretinler (GLP-1,GİP ,Galanin)**

Oral glikoz verildiğinde insülin sekresyonun artmasına neden olan faktörlere "inkretin" denir. Bunlar Glucagon-like peptide 1 (GLP-1), kolesistokinin ve gastrik inhibitör polipeptid (GİP) dir. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) ince bağırsakta sentez edilen potent insülin salgılatıcıdır. Alınan besin maddeleri ile uyarılarak beta hücresi üzerindeki spesifik reseptörüne bağlanır ve adenilat siklazı uyarır bu da protein kinaz A'yı uyararak insülin salgılanmasına yol açar.

NIDDM'lu hastalarda GLP-1'in glukoinkretin etkisi azalmakla beraber (62,63) GLP-1 düzeyinin normal veya artmış olarak bulunması GLP-1'e karşı beta hücre

rezistansı olduğunu göstermektedir. Farmakolojik dozda GLP-1'in NIDDM'li hastalarda postprandial insülin salgısını artırarak glisemiye normal düzeylere yaklaştırır. Fakat GLP-1'in NIDDM'teki azalmış insülin salgısının patogeneziindeki rolü için daha fazla araştırmalara gereksinim vardır.

Güçlü bir glukozla bağılı insülin salgılatıcı olan gastrik inhibitör polipeptid (GIP) farmakolojik dozda verildiğinde postprandiyal insülin salgılanması üzerine herhangi bir etkisi görülmemiştir.

NIDDM'ta insülin salgısının bozulmasından en yeni olarak suçlanan hormon galanindir. Nöral uyarılara bağılı olarak pankreastaki sempatik sinir uçlarından salgılanan galaninin hayvanlarda bazal ve öğün sonrası insülin salgısını inhibe ettiği gösterilmiştir. Domuz galaninin insalara verilmesinden sonra glukoz ile uyarılmış insülin salgısı üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Yine yeni olarak sentezi yapılan insan galaninin hiperglisemik klempe esnasında glukozla uyarılmış insülin salgısı üzerine bir etkisi gözlenmemiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak galaninin beta hücre fonksiyonlarının bozulmasında herhangi bir rolünün olmadığı düşünülmektedir.

### **Lipotoksisite**

Son yıllarda IGT'den NIDDM'e geçişte beta hücre fonksiyonlarında ilerleyici azalmayı açıklamak için lipotoksisite gibi lipotoksisite kavramı ortaya atılmıştır.

Lipid metabolizmasındaki değişikliklerin glukoz ile uyarılmış insülin salgılanması üzerine önemli rolleri vardır. Sitozolik uzun zincirli yağ asidi acil-CoA esterleri insülin salgılanmasında tetiği çekici sinyal görevini üstlenirler. Serbest yağ asitleri (sFFA), fatty acid binding protein 2 aracılığı ile beta hücrelerine taşınarak sitozolde fatty acyl-CoA ürünlerine çevrilirler. Daha sonra yağ asidi acil-CoA molekülleri karnitine palmitoyl transferaz 1 (CPT-1) yardımı ile mitokondriye taşınarak krebs siklusuna girerler ve burada beta oksidasyona maruz kalırlar. Kan şekeri yükseldiğinde bu süreç inhibe edilerek sitozolik uzun zincirli fatty acyl-CoA konsantrasyonu yükselir ve bu da insülin salgısını uyarır.

Artmış glukoz metabolizmasının bir sonucu olarak oluşan malonyl-CoA, karnitine palmitoyl transferaz 1 (CPT-1)'i inhibe ederek sitozolik uzun zincirli fatty acyl-CoA'yı artırır. Uzun zincirli yağ asidi acil-CoA ürünleri spesifik protein kinaz C 'yi direkt olarak aktive eden fosfatidik asid ve diacylglycerol oluşmasını artırır. Protein kinaz C de insülinin ekzositozunu artırır. Uzun zincirli yağ asidi acil-CoA esterleri K-ATPaz kanallarının kapanması da uyararak insülin salgılanmasına yol açarlar (64).

Yüksek düzeyde serbest yağ asitlerine maruz kalma sonucunda beta hücresinde trigliserid birikerek apoptozise yol açmaktadır (65,66). Yakın zamanda yağ asitlerinin, proinsulinin insüline çevrilmesinde (ve pro-IAPP'nin IAPP ye çevrilmesinde) rol alan

PC1/3 ve PC2 endoproteazlarının posttranslational işlemini azalttıkları bildirilmiştir (67) Sonuç olarak glukoz ve FFA insülin salgılanmasında artırmakta fakat bir süre sonra uzun zincirli yağ asidi acil-CoA'ya artarak down-regulasyona yol açmakta ve/veya Randle siklusu yolu ile insülin salgılanmasını inhibe etmektedir. Bu şekilde beta hücrelerinin artmış FFA düzeylerine uzun süre maruz kalması olarak adlandırılan lipotoksisite insülin salgı bozukluğunun önemli sebepleri arasında gösterilmektedir.

### **İnsülin salgılanma bozukluğunda genetik nedenler**

Glukozun beta hücresi tarafından tanınmasında, insülinin sentez ve salgılanmasında rol oynayan spesifik proteinlerdeki mutasyonlar beta hücresi disfonksiyonundan sorumlu olabilmektedirler. Şimdiye dek glukokinaz geni, mitokondriyal DNA geni, insülin geni ve insülin sürecindeki enzimlere ait genlerde mutasyonlar tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar oldukça nadir olup tüm NIDDM'lerin %1-2 'sini oluştururlar. Glukokinaz geninde çeşitli defektlerin gösterildiği üç ayrı MODY tipi tanımlanmıştır.

Mitokondriyal DNA gen mutasyonunda miyopati, sağırılık ve nörolojik anomaliler olup maternal olarak geçer. Bunlarda insülin salgılanması bozulmakla beraber mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Beta hücrelerinin glukozu tanımasını kolaylaştıran ve böylelikle insülin salgılanmasını sağlayan GLUT 2 proteininin de bir mutasyon gösterilememiştir. İnsülin ve glukokinaz genlerindeki mutasyonların sonucunda beta hücre fonksiyonunda oluşan kısmi bozukluk NIDDM gelişimine katkıda bulunabilir. İnsülin genindeki mutasyonlar biyolojik aktivitesi bozulmuş insülin sentezine yol açarken, glukokinaz genindeki mutasyonlar beta hücrelerinin glukozu tanıma fonksiyonunu bozmaktadır. Beta hücresindeki glukokinaz gen promoter değişikliklerinin insülin salgılanmasında bozukluğa yol açtığı gösterilmiştir (68). Bu genlerdeki mutasyonlar heterozigot durumlarında saptanmış olup bu durumda beta hücre fonksiyonları yarı yarıya korunur. Bu nedenle genlerinden herhangi birinde mutasyon olan bireyler %50 oranında hafif diabet riski taşırlar.

### 3.2 İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması başka bir anlatımla glukoz kullanımını uyarma etkisinin azalmasıdır. İnsülin direnci primer olabileceği gibi başlangıçta azalmış insülin salgılanmasına sekonder olarak gelişen bir hiperinsülinemiye bağlı olabilir.

İnsülin direnci NIDDM ve kardiyovasküler hastalıkların önemli bir klinik göstergesi sayılmaktadır. Normalde insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glukoz supresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile olan glukoz kullanımı azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilir. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgılamaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normallere göre 1.5-2.0 kat yüksek bir seviye oluşur (69). Bu hiperinsülinemik kompensasyon sürecindeki beta hücrelerinde başlangıçta herhangi bir bozukluk yoktur. Fakat beta hücresinde fonksiyon kaybı başladığında insülin salgısı da giderek azalmakta ve diabetes ortaya çıkmaktadır. Prospektif çalışmalar insülin direnci olan bireylerde sonunda glukoz intoleransı veya insüline bağımlı olmayan diabetesin geliştiğini göstermektedir.

İnsülin direnci tip 2 diabetes ve obezitede sık görülmeyle birlikte obez olmayan ve normal OGTT'si olan sağlıklı bireylerin %25'inde (70) ve esansiyel hipertansiyonlu hastaların da %25'inde insülin direnci saptanmıştır (71).

1936'da Himsworth insüline duyarlı ve insüline duyarlı olmayan iki tip diabetik hastanın bulunduğunu ileri sürerek insülin direnci kavramını ilk kez gündeme getirmiştir. Daha sonra 1988'de Reaven şişmanlık, diabetes, hipertansiyon, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının tesadüften öte bir sıklıkta aynı hastada bulunmalarını gözlemleyerek bunların aynı metabolik bozukluktan kaynaklandığını ileri sürerek insülin direnci, hiperinsülinemi, obezite, glukoz tolerans bozukluğu, hipertrigliseridemi, azalmış HDL-kolesterol konsantrasyonu, hipertansiyon ve koroner hastalıktan oluşan insülin direnci sendromunu tarif etmiştir (72). Bunlar arasında özellikle insüline bağımlı olmayan diabetes, esansiyel hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı önemi giderek artan morbidite ve mortaliteden sorumlu olmakla birlikte (71) yine de insülin direnci ile bunlar arasındaki bağıntıya ilişkin bir çok konu henüz açıklığa kavuşmamıştır (72). Sözgelimi relatif hiperinsülinemi ve insülin direnci

sendromuna ilişkin diğer özellikler sağlıklı görünümdeki kişilerin bir bölümünde belirlenebilirken (73) insülin rezistansının prevalansı bilinmemektedir.

İnsülin rezistansının iyi bir şekilde tanımlanmamış oluşu klinikte kullanımını sınırlamaktadır (74). İnsüline karşı duyarlılık, normal glukoz toleransı ve görünürde sağlıklı insanlarda bile çok geniş bir aralıkta (üç kat ile dört kat) dalgalanmaktadır (71). Ayrıca insülin duyarlılığının önemli bir belirleyicisi olan vücut yağı olguların sadece üçte birinde insülin direnci ile ilişkili bulunurken intra abdominal yağ dokusu olguların büyük bir çoğunluğunda insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur. Bir çok kalıtsal ve edinilmiş faktör insülin duyarlılığını etkileyebilir (75). Bunlardan bazıları örneğin cinsiyet kaçınılmazdır. Yine de bölgesel adipozite, iskelet kası kitlesi ve fizik kondisyon durumu ile bağıntılı bazı faktörler potansiyel olarak modifiye edilebilecek özelliklerdir. Puberte ve gebelik (ikinci ve üçüncü trimestreler) ile ilişkili hormonal değişimler insülin gereksiniminde sıklıkla önemli artışlara neden olurlar. Yaşlanmanın insülin duyarlılığı üzerine etkisi tartışmalıdır (76).

## **DIABET'TE İNSÜLİN DİRENCİNİN GELİŞİMİ**

İnsülin direncine göre diabetes gelişimi 4 dönemde incelenebilir.

### **1. Preklinik diabetes dönemi** (Normoglisemik hiperinsülinemik dönem )

Tip 2 diabetesin henüz klinik belirti vermediği bu dönemde beta hücre fonksiyonları nisbeten normaldir fakat mevcut olan periferik insülin direnci normale göre daha fazla insülin salgılamak için çalışır ve bu şekilde açlık ve postprandiyal kan şekeri normal sınırlar içerisinde tutulur. Açlık ve postprandiyal insülin düzeyleri ise yüksek bulunur. Bu döneme NIDDM'ların birinci derece normoglisemik ancak insüline dirençli akrabalarında tanımlandığından prediabetik dönem adı da verilmektedir. Bu nedenle preklinik evre diabetesin sık görüldüğü ailelerin sağlıklı bireylerinde araştırılabilir. Amerikadaki Pima yerlilerinde ve Meksikalı Amerikalılarda bu dönemdeki insülin direnci belirgin bir şekilde gösterilmiştir .

### **2. Glukoz intolerans dönemi** (Postprandiyal hiperglisemik hiperinsülinemik dönem)

Diabetes açısından genetik yüküklük ve şişmanlık gibi yüksek risk grubunda olan bireylerde periferik insülin direncini aşmak için pankreas beta hücreleri üzerinde oluşan aşırı yük zamanla beta hücre bitkinliğine ve insülin salgısında azalmaya neden olunca glikoza intolerans başlar ve bu durumda açlık glisemisi normal olduğu halde postprandiyal glisemi yükselir. Bu dönemde genellikle hiperinsülinemi devam etmekle birlikte periferdeki direnci aşabilecek düzeyde insülin salgınamamaktadır. Bu dönemde postprandiyal insülin düzeyleri sağlıklı bireylere göre hala yüksek olsa bile birinci döneme göre bir hayli azalmıştır.



## 1. İNSÜLİN DİRENCİNİN HÜCRESEL SINIFLAMASI

### A. PRERESEPTÖR DÜZEYDE İNSÜLİN DİRENCİ

Üç başlık altında sınıflanabilir.

Anormal beta hücre salgı ürünleri

Dolaşan insülin antagonistleri

İskelet kası morfolojisi ve kan akımında ve kapiller endotel hücrelerde bozukluklar

İnsülin geninde yapısal mutasyonlar sonucu anormal defektif insülin molekülleri oluşur. Ayrıca proinsülin molekülünde proteolitik parçalanma bölgesindeki yapısal anomaliye bağlı olarak proinsülin-insülin dönüşümü tam olmaz. Bu şekildeki anormal beta hücre salgı ürünleri fazla salgılansa bile sağlam insülin nispeten az olacağından doku düzeyinde istenen sonuç sağlanamaz.

Kortizol, büyüme hormonu, glucagon, katekolamin, serbest yağ asitleri, antiinsülin antikolar ve insülin reseptör antikolar gibi insülin antagonistleri de insülin direncine katkıda bulunur.

Prereseptör düzeydeki insülin direncinden asıl sorumlu olan patoloji iskelet kası morfolojisi ve fizyolojisindeki değişikliklerdir.

İskelet kası gibi hedef dokulara yetersiz kan sağlanması bu dokulardaki kapiller dansitenin azalması ile belirlenir. Yapılan son çalışmalar iskelet kası kapiller dansitesi ve fiber tipinin insülin sensitivitesi ile çok yakın ilişki göstererek [50] tip 2 diabetiklerde insülin direncine katkıda bulunduğunu işaret etmektedirler. Tip 1 fiberler yavaş-seğirmeli oksidatif kas fiberleri olup insüline duyarlıdır. Tip 2b fiberler ise hızlı-seğirmeli glikolitik kas fiberleri olup insüline duyarlı değildir. Böylelikle tip 1 fiberlere göre daha az kapillerlere sahip olan tip 2b kas fiberlerinin insülin direncine yol açtığı gösterilmiştir (78). Bu konu ile ilgili olarak yapılan başka bir çalışmada ise zayıf sağlıklı bireyler, normal glikoz toleranslı obezler, bozulmuş glikoz toleranslı bireyler, zayıf ve şişman tip 2 diabetikler arasında kas fiber kompozisyonu bakımından bir farklılığın olmadığı ileri sürülmüştür (79).

İnsüline duyarlı hedef dokuların fonksiyonel kan gereksinimindeki bozukluklar da insülin etkisi için önemli sayılmaktadır. Fizyolojik hiperinsülineminin sağlıklı non-obez bireylerde (80), tip 2 diabetiklerde (81) ve obezlerde (82,83) kas kan akımını artırdığı ve vazodilatasyona yol açtığı ve bunun da dokularda glikoz kullanımını artırdığı çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Kan akımındaki bu artış daha önce kapalı olan vasküler yatağın açılmasına, yeni kas fiberlerinin devreye girmesine ve kas glikoz kullanımının artmasına neden olur. Fakat kan akımındaki bu artışın dokulardaki glikoz kullanımında önemli bir artış sağlamadığını gösteren çalışmalar da vardır (84).

İnsülinin vasküler endotelial hücrelere taşınmasında önemli bir bozukluk gösterilmemiştir.

### **B. RESEPTÖR DÜZEYİNDE İNSÜLİN DİRENCİ**

İnsülin reseptörü 300-400 kilodalton büyüklüğünde bir glikoprotein olup birbirlerine disülfid bağı ile bağlı alfa ve beta olmak üzere iki alt üiteden oluşur. 130 bin dalton ağırlıklı alfa alt ünitesi hücre dışına oturmuştur ve insülini bağlar. 90 bin dalton ağırlıklı olan beta alt ünitesi sitoplazmada yerleşmiş olup insüline duyarlı protein kinaz aktivitesine sahiptir. İnsülin reseptöre bağlandığında önce alfa alt üiteyi bu da beta alt üiteyi uyarır. Beta alt üitedeki tirozin kinaz aktive olarak kendi kendisini fosforilize eder ve sonuçta metabolik uyarı-ileti sistemleri faaliyete geçer (85,87).

Reseptör düzeyindeki insülin direncinden reseptör sayısında azalma ve reseptör mutasyonları sorumludur. Tip 2 diabetiklerde reseptör afinitesinde herhangi bir değişiklik olmaksızın insülin reseptör sayısında azalma söz konusudur (88,92). Ayrıca insülin reseptör internalizasyonu ve işlenmesinde de çok sayıda defektler tanımlanmıştır (93).

İnsan insülin reseptör geninin klonlanması ile çok sayıda nokta mutasyonları tanımlanmıştır (94). Bu mutasyonların her biri insülin reseptör fonksiyonlarındaki spesifik defekt ile ilişkili, birkaçı ise bozulmuş insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesi ile karakterizedir (95). Fakat yine de tip 2 diyabetiklerde insülin reseptör sayısında dolayısı ile insülin bağlanmasıdaki azalma tek başına insülin direncini açıklayamamaktadır (96,99).

### **C. POSTRESEPTÖR DÜZEYİNDE İNSÜLİN DİRENCİ**

Son yıllarda insülin direncinin oluşmasında en önemli katkıyı postreseptör düzeydeki defektlerin sağladığı ileri sürülmektedir. Bunlar;

İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması

Reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler

Glukoz transportunda azalma

Glikoz fosforilasyonunda azalma

Glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma

Glikolizis/glikoz oksidasyonunda defektler

### **İnsülin reseptör Tirozin Kinaz Aktivitesinin Azalması:**

İnsülin reseptörlerine bağlandığında ortaya çıkan sinyallerin iletiminde reseptördeki tirozin kinazın önemli bir rolü vardır. Tip 2 diyabetiklerde reseptör tirozin kinaz aktivitesinin reseptör sayı ve bağlanması azalmasından ayrı olarak azaldığı gösterilmiştir (92,100,102). İlginç olarak hipergliseminin normoglisemik sınırlara çekilmesi ile tirozin kinaz aktivitesinin normale yakınlığı gösterilmiştir (100). Kilo verme ve diğer tedavi yöntemleri ile insülin direncinde sağlanan düzelmelerin tirozin kinaz aktivitesinin normalleştirilmesi tirozin kinaz aktivitesinin edinsel bir patolojiden kaynaklandığını bu durumun da insülin direncinin bir nedeni değil de sonucu olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak tip 2 diabette insülinin reseptör tirozin kinaz aktivitesini uyarmanın bozulmuş ve buna bağlı olarak da reseptördeki bu kinazın otofosforilasyonunun uyarılması azalmıştır.

### **Reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler:**

İnsülinin reseptöre bağlandıktan sonra oluşan uyarıların (sinyallerin) iletiminde rol alan hücre içi araç substratların son yıllarda önemi giderek artmaktadır. Bunlardan en önemlisi insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) olup diğerleri Fosfatidil İnozitol 3-kinaz (PI-3 kinaz) ve Rad (Ras associated with diabetes)'dir.

İnsülinin reseptöre bağlanması ile insülin reseptöründeki tirozin kinaz aktive olarak IRS –1'deki spesifik tirozin kalınları fosforlar ve bunun sonucunda da insülin sinyalleri oluşur. Oluşan bu sinyaller de hedef hücre membranlarına glikozun transportu için gerekli uyarıyı sağlar. Tip 2 diyabetiklerde bu uyarı bozulmuştur.

Son yıllarda insülin uyarı-ileti yolundaki önemli substratlardan IRS-1'geninde mutasyonlar saptanmakla beraber bu durumun insülin direncini açıklamadığı düşünülmektedir (103). Hem IRS-1 fosforilasyonu ve hem de insülin ile uyarılmış PI3-kinaz aktivasyonlarının azalması insülin sinyal ileti yolundaki major anomalilerden sayılmakta ve buradaki iletinin azalmasının insülin direncine katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir.

### **Azalmış glukoz transportu:**

Glukoz transporteri adı verilen spesifik proteinler insülinin reseptöre bağlanması ile oluşan uyarıyı sitozolden membrana doğru hareket ettirir. İnsülin direncinde hedef hücrelere yönelik bu glikoz taşınması spesifik transporter proteinlerinin doğrudan azalmasına bağlı olarak bozulmuştur (104).

Hemen hemen tüm hücrelerde glikoz uptake'i plazma membranlarında glikozun çift yönlü difüzyonunu gerçekleştiren glikoz transporter (GLUT) proteinlerince

yönlendirilir. Çeşitli dokulara yayılmış en az 5 farklı transporter tanımlanmıştır (Tablo 2).

**Tablo 2 Glikoz transporter ve hegzokinaz aktivitesinin sınıflaması.**

| Organ       | Glikoz transporter | İlgili hegzokinaz  | Sınıflama         |
|-------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| Beyin       | Glut 1             | HK I               | Glikoz dependent  |
| Eritrosit   | Glut 2             | HK I               | Glikoz dependent  |
| Adiposit    | Glut 4             | HK II              | İnsülin dependent |
| Kas         | Glut 4             | HK II              | İnsülin dependent |
| Karaciğer   | Glut 2             | HK IV <sub>L</sub> | Glikoz hassas     |
| B-hücre     | Glut 2             | HK IV <sub>B</sub> | Glikoz hassas     |
| İnce barsak | Glut 3             | -                  | Sodyum dependent  |
| Böbrek      | Glut 3             | -                  | Sodyum dependent  |

Yapılan çok sayıda çalışmada hem yağ dokusunda [77] hem de kas dokusunda [78] glikoz transport aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir. Hem yağ dokusunda hem de kas dokusunda major transporter olan GLUT 4 ekspresyonu azalmas› insülin direncine yol açmaktadır. İn vivo şartlarda insülin ile yönlendirilen glikoz kullanımının %5-20'sinden yağ dokusu % 80'inden ise iskelet kası sorumlu olduğundan iskelet kas›ndaki GLUT 4 transporterin önemi açıktır (104). Fakat yapılan çalışmalarda GLUT 4 transporter genindeki mutasyonların insülin direncine yol açmadığı gösterilmiştir (103). Yapılan son bir çalışmada reseptör tirozin kinaz aktivitesindeki defekt sonucu sinyal peptidlerinin fosforlanmas›nın azaldığı bunun da glikoz transportunun bozulmasından kısmen sorumlu olabileceği gösterilmiştir (107).

#### **Glikoz Fosforilasyonu azalması:**

Glikozun hücre içine transportundan sonraki aşama glikoz fosforilasyonudur. İlk önce hegzokinaz izoenzimleri (HKI-HKIV) ile glikoz glikoz-6-fosfata dönüşür. Hegzokinaz I,II ve III'ün glikoza yüksek afinitesi olup glikoz 6 fosfat tarafından inhibe edilirken glukokinaz olarak da bilinen Hegzokinaz IV'ün glikoza afinitesi düşüktür ve G-6-P tarafından da inhibe edilmezler.

Hegzokinaz II'in insülin sensitif dokularda bulunduğu ve transkripsiyonunun insülin tarafından düzenlendiği gösterilmiştir. Tip 2 diabetiklerde hücre içi glikoz fosforilasyonu bozulmuştur ve bu erken bir defekt olarak göze çarpar. Hegzokinaz II'in aracılık ettiği bu bozulmuş glikoz fosforilasyonu insülin etkisi için hızla bir adımdır (104)

### **Glikojen Sentezinde bozulma:**

Glikoz hücre içinde oksidasyon ve glikojen oluşumu yolu ile olmak üzere başlıca iki şekilde kullanılır. İnsülin klempt'i ile ölçülen glikoz kullanım oranından indirekt kalorimetre ile ölçülen glikoz oksidasyon oranı çıkartıldığında bulunan fark glikoz depolanması veya non-oksidatif glikoz kullanımını göstermektedir. Non-oksidatif glikoz kullanım glikojen sentezini yansıtmaktadır. (Lipide çevrilen %5-10 ve kaslar tarafından tutulan çok küçük miktarlardaki glikoz kullanımını ihmal edilirse)

Hem obezitede hem de tip 2 diabetiklerde insülinin glikoz depolanmasını (glikojen sentezlenmesini) stimüle etmesi bozulmuştur. Yapılan birçok çalışma da ileride diabet gelişecek normal glikoz toleranslı bireylerde insülin direncinden sorumlu en erken saptanabilen metabolik defektin bozulmuş glikojen sentezi olduğu gösterilmiştir (108,109).

Glikojen sentetaz kasta glikojen oluşumunu insüline bağlı olarak düzenleyen bir enzimdir. İnsülin fosforilasyon-defosforilasyon reaksiyon döngüsünü stimüle ederek protein fosfataz tip 1 (PP1) aktivasyonuna yol açar. Tip 2 diabetiklerde total Glikojen sentetaz (GS) aktivitesi azalmış ve insülinin GS'yi aktive etme gücü ciddi olarak bozulmuştur. GS aktivitesindeki azalma glikojen oluşumunu gösteren insülin ile uyarılmış non-oksidatif glikoz kullanımındaki defekt ile yakından ilişkilidir.

Tip 2 diabetiklerde insülinin kas glikojen sentetaz mRNA düzeyini artırma etkisi ciddi olarak bozulmuş olup GS protein içeriği üzerine herhangi bir etkisi olmamaktadır. Ayrıca glikojen sentetaz geninde herhangi bir mutasyon bildirilmemiştir (104).

### **GLİKOLİZİS/GLİKOZ OKSİDASYONU**

İnsülin aracılığıyla olan glikoz kullanımındaki diğer majör yol glikolizis/glikoz oksidasyonu olup bu diabetiklerin çoğunda bozulmakla beraber (110) bir kısım diabetiklerde sağlam kalmıştır. Fakat bozukluk olanların da insülin direncine de katkısı azdır. Bu defekt gözlemlendiğinde ise bunun artmış FFA/lipid oksidasyonuna sekonder olarak edinilmiş olduğu düşünülmektedir.

### **İNSÜLİN DİRENCİNİN ANATOMO-PATOLOJİK SINIFLAMASI**

İnsülin aracılığı ile olan glikoz kullanımında defekt veya insülin direnci başlıca üç dokuda oluşur. Bunlar iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğerdir. İnsülin kas ve yağ dokusunda glikozun uptake'ini, depolanmasını ve kullanılmasını uyarır. Karaciğerde ise

glikojen oluşumunu ve depolanmasını sağlayarak ve de glikoneogenez ve glikojenolizis inhibe ederek glikoz üretiminin azalmasına yol açar.

### **A. İSKELET KASINDA İNSÜLİN DİRENCİ**

Sağlıklı insanlarda glukoz kullanımının %75-80'inden iskelet kasının sorumlu olduğunu göstermiştir. Yapılan bir çok çalışmada da NIDDM'lu hastalarda insülin ile uyarılmış glikoz kullanımında defektin en fazla olduğu yerin iskelet kası olduğu gösterilmiştir [43,46,47]. Özellikle beslenme sonrasında insülin direncinin primer yeridir. İskelet kasında insüline bağlı glikoz kullanımında defekt tip 2 diabetikler dışında non-diabetiklerde de görülmektedir (69).

İnsülin sinyal sisteminde çok sayıda defekt tanımlanmasına rağmen insülin direncinde kastaki primer biyokimyasal defekt hala tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. İnsülin reseptör bağlanmasında herhangi bir major bozukluk olmaması ve reseptör tirozin kinaz aktivitesinde minör azalmanın olması reseptörlerdeki bu değişikliklerin muhtemelen sekonder olarak geliştiğini göstermektedir. Bu nedenlerle kastaki insülin direnci post reseptör düzeydedir.

İnsülinin glikojen sentetazı aktive etmesi (111) ve öğün sonrası glikoz oksidasyonu bozulmuştur (112). İnsüline bağlı glikoz uptake'i ve glikoz fosforilasyonunun ve heksokinaz II ekspresyonunun uyarılması azalmış olup bu durumun muhtemelen glikoz toksisitesine bağlı olduğu düşünülmekle (113) beraber biyokimyasal defekt tam olarak bilinmemektedir.

İnsülin dirençli kimselerde iskelet kası kapiller dansitenin azalması, beyaz kas fiberlerin oranında artma (beyaz fiberler kırmızı fiberlere göre daha fazla insüline dirençlidirler) gibi değişik morfolojik özellikler gösterir.

### **B. YAĞ DOKUSUNDA İNSÜLİN DİRENCİ**

Yağ dokusundaki hormon sensitif lipaz trigliseridleri esterleşmemiş yağ asidi (NEFA) ve gliserola parçalar. Bu işlem normalde insülin tarafından inhibe edilir. Bu yüzden yağ dokusundaki lipolizis insüline çok hassastır. NIDDM ve şismanlıkta ise insülinin antilipolitik bu etkisine karşı direnç gelişmektedir (114,115). Bundan dolayı insülin direnci veya insülin eksikliği ormon sensitif lipazın aktivitesinde artışa yol açarak NEFA salınmasına arttırır (116). İnsülin en önemli etkilerinden biri lipolizisi baskılamak böylelikle de yağ asidi substratlarının okside olmasını önlemektir. Şişmanlarda lipolizisin baskılanmasının sağlıklılara göre daha az olduğu (114,119) keza artan NEFA düzeylerinin de NIDDM gelişimi için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (118). Ayrıca artan NEFA düzeyleri diabetiklerde hipergliseminin daha da artmasına açar. Büyük miktarlarda artan plasma NEFA konsantrasyonları insülin ile

uyarılmış glikoz uptake'ini azaltmaktadır (119). Daha da önemlisi karaciğere gelen artmış NEFA düzeyleri hem hepatik NEFA oksidasyonu hem de hepatik glikoz üretimini uyarmaktadır. Randle siklusu olarak da bilinen bu glikoz-fatty acid siklusunda glikoneogenezin uyarılması yanında insülinin portal dolaşımında ekstraksiyonu azalmaktadır. Üstelik kronik olarak yükselmiş bu NEFA düzeyleri beta hücrelerinin insülin salgılanması üzerine olumsuz etkide bulunmaktadır (120). Bu fenomen tıpkı glikoz toksisitesinde olduğu gibi lipotoksiste olarak adlandırılmaktadır. Yağ dokusundaki insülin direnci postreseptör düzeyde olup kesin nedeni tam olarak belli değildir.

### **C. KARACİĞERDE İNSÜLİN DİRENCİ**

Açlık durumunda insülin direncinin primer yeri karaciğerdir. Hepatik glukoz üretimindeki artış açlık kan şekerinin artmasına yol açar. Hatta açlık hiperglisemisinin tamamının karaciğer glukoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Karaciğerden glikoz yapımı glikojenolizis veya glikoneogenez yolu ile olur. Hepatik glikoneogenezdeki artışın kesin mekanizması bilinmemekle beraber hiperglukagonemi ve laktat, alanin ve gliserol gibi glikoneojenik prekürsörlerin artışı söz konusudur. Yapılan çalışmalarda, hepatik glukoz çıkışının, diabetik olmayanlara göre 2-3 kat daha yüksek olduğu ve açlık plazma glukoz konsantrasyonunu doğrudan artırdığı ileri sürülmüştür (113,121). Bununla birlikte, bu sonuçlar, glukoz-klemp çalışmaları sırasında hepatik glukoz çıkışının izotopik dilüsyon hesaplamalarından elde edilmişlerdir. Metodolojik problemler yüzünden, NIDDM'de glukoz yapımının artışı, yanlış hesaplanabilmektedir. Bunun en büyük nedeni NIDDM'lilerdeki birçok klemp çalışmalarının eşit olmayan (non-equilibrium) koşullarda yapılması (113) ve 2 saat ömürü olan 3 değerli glukoz kullanımınıdır. NIDDM'de çok geniş çaplı glukoz havuzu ele alındığında, izotopik denge koşullarına bu periyod boyunca ulaşılmaktadır. Sonuçta, hepatik glukoz yapımı yanlış hesaplanmakta ve açlık plazma glukoz konsantrasyonu yükselirken bu hata daha da artmaktadır. Bu olumsuzluğu giderip standart eşitliğe getirme çabaları yetersiz kalmaktadır.

Birçok denge durumunda, izotopik ölçümler kullanılmı [94], normal ve NIDDM hastalarındaki açlık plazma glukoz konsantrasyonu ve hepatik glukoz üretimi arasında düz bir plato ilişkisinden ziyade daha bariz, daha sıkı bir ilişki göstermektedir. Plazma glukozu çok yüksek hastalarda bile, hepatik glukoz üretimindeki artış, önceden rapor edildiği gibi % 200-300 artışlardan temel olarak çok daha azdır. NIDDM hastaları açlık plazma glukozlarına göre ayrıldığında orta derecede hiperglisemili hastalarda (açlık glukoz <180 mg/dl), hepatik glukoz üretimi kontrol grubuna göre daha fazla değildir. Oysa, giderek artan tarzda açlık glukoz seviyeleri yüksek olan hastalar [180-234 mg/dl ve >234 mg/dl] srasıyla % 20 ile %30 artışlar göstermektedir. Bu çalışmalar NIDDM'li

hastalarda, hiperglisemi patogenezisinde karaciğerin rolünü ortaya koymaktadır. Hepatik glukoz üretimi çok bariz bir şekilde yükselmekte ve özellikle hafif-orta derecedeki hiperglisemili hastalardaki açlık hiperglisemiyi tek başına açıklayamamaktadır. Yinede, çok ağır hiperglisemili hastalardaki hepatik glukoz çıkışında orta derecedeki artışlar, kandaki glukozun yükselmesine katkıda bulunacaktır, çünkü üretilen glukoz, özellikle normal olarak periferik dokular tarafından kullanılamamaktadır. Ayrıca, NIDDM'li hastalardaki normal hepatik glukoz çıkışı karaciğerin normal bir aktivitesi olduğunu göstermemektedir, çünkü hiperglisemi normal olarak hepatik glukoz üretimini baskılar, böylece glukoz hiperglisemi ile karşılaşınca uygunsuz bir şekilde yüksek kalmaktadır. Karaciğer seviyesinde insülin direnci, açkca postreseptör birçok mekanizmaları ilgilendirmektedir. En azından bir kısmı belki visceral yağ dokusu tarafından üretilen, NEFA' nın taşınımının artışı ile açıklanabilmektedir. Şu ana kadar ikna edici bir şekilde NIDDM'a eğilimi artıracak ve karaciğerde metabolizmayı regüle edecek aday bir gen olmamakla beraber karaciğerde glucokinaz promoter geninde saptanan değişikliklerin insülin direncine katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir (121).

### **İNSÜLİN DİRENCİNDE GENETİK ÖZELLİKLER**

İnsülin duyarlılığının belirleyicileri arasında genetik faktörler önemli bir yer tutmaktadır. NIDDM prevalansının çeşitli ırklar ve etnik gruplar (örneğin, Pima yerlileri) arasında belirgin farklılıklar göstermesi, sağlıklı zayıf kişiler arasında insülin duyarlılığın değişken olması ve NIDDM'ın klinik öncesi döneminde insülin direncinin belirmesi genetik faktörlerinin de en azından belirleyici olabileceğini göstermektedir. Hatta tip 2 diyabetiklerin birinci derece akrabalarında yakın zamanda yapılan çalışmalarda insülin direncini belirleyen tek bir otozomal codominant genin olabileceği ileri sürülmüştür (123).

İnsülin reseptör genine ait mutasyonların insülin direncinde önemli bir yeri yoktur. İnsülin reseptörü gen mutasyonları sadece ağır insülin direnci sendromlarına neden olabilir. Çok rastlanan NIDDM'li hastalarda ise reseptör gen mutasyonları çok nadirdir. Buna rağmen insülin reseptör mutasyonları, insanlarda insülin direncinin açık bir şekilde tanımlanmış tek genetik sebebidir.

Son yıllarda insülin sinyalini ileten araçlar ve periferik glikoz metabolizmasında rol alan enzimleri kodlayan bazı genler klonlanabilmiştir. Dolayısıyla son yıllarda dikkatler GLUT 4 glikoz transporteri, hexokinase II ve glikojen sentaz gibi molekülleri kodlayan genler üzerine çevrilmiştir. Fakat glukoz transport proteinlerine ait gen mutasyonlarına bağlı insülin direnci nadir görülmektedir. Ayrıca GLUT transporter genindeki mutasyonların insülin direncine yol açmadığı gösterilmiştir (100). Glikojen sentetaz geninde mutasyon bildirilmemiştir. Bir grup

Finli NIDDM hastasında glikojen sentetaz geninde XbaI polimorfizmi gösterilmiştir. Bu polimorfizm Fransız ve Japon popülasyonunda da NIDDM ile ilişkili bulunmuştur.

Genetik kökenli insülin direncinin en sık rastlanan şekli glikojen sentetaz geni mutasyonudur.

İnsülin Reseptör Substrat-1 (IRS-1), protein fosfotaz-1'in regülâtör alt ünitelerini kodlayan genlerin bazı mutasyonları NIDDM ile ilişkili bulunmuştur. Bu tür defektler teorik olarak NIDDM'a yatkınlığın poligenik kalıtsal özelliğine katkıda bulunmasına rağmen etyolojik önemi tam ortaya konulamamıştır.

Ayrıca Fatty acid binding protein 2 (FABP-2) Pima yerlilerinde insülin direnci ile ilişkili bulunmakla beraber beyaz ırkta bu ilişki saptanamamıştır. Lipoprotein lipaz geni lokalizasyonunda genetik varyasyon olmasının insülin direnci sendromunun özellikleri (yüksek insülin ve trigliserid düzeyleri ve düşük HDL- kolesterol) ile ilişkili olmakla beraber bu gende mutasyonlar henüz tanımlanamamıştır.

Son yıllarda insülin direncine yol açan önemli faktörlerden biri olan obesitenin de kalıtsal bir temeli olduğu düşünülmektedir. Her ne kadar insandaki obezitenin spesifik genetik sebebi tam olarak bulunamamışsa da bu konudaki iki gelişme son yıllarda ilgi çekmeye başlamıştır. Bunlardan biri insandaki ob geni olan leptin, bir diğeri ise lipoliz ve termogenezde önemli rol oynayan ve NIDDM ve obeziteye yatkınlık oluşturan B3-adrenerjik reseptör genindeki mutasyondur (124).

### **İNSÜLİN EKSİKLİĞİ VE İNSÜLİN DİRENCİ ARASINDAKİ ETKİLEŞİM**

İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellituslu hastaların çoğunda hem insülin eksikliği hem de insülin direnci bulunmaktadır. Bununla birlikte bu defektlerden hangisinin hastalığın primer nedeni olduğu son derece tartışmalıdır. Bu karışıklığa yol açan en büyük nedenler obezitenin varlığı ve tip 2 diabetin hetorejenitesidir. Gerçekten de obezitenin kendisi oluşturduğu insülin direnci ve hiperinsülinemi ile beta hücre fonksiyonları olumsuz olarak etkileyebilmektedir. Yine insülin eksikliği veya insülin direncinin ön planda olduğu birtakım alt tiplerin tanımlanmasından dolayı diabetin hetorejen bir hastalık olduğunun gösterilmesi de bu karışıklığı büsbütün artırmaktadır. Bu yüzden tip 2 diabetin oluşmasında insülin direnci ve genetik olarak programlanmış pankreatik beta hücresi disfonksiyonunun birlikte rol aldığı ve böylelikle aralarındaki karşılıklı etkileşimin daha önemli olduğu birçok araştırmacı tarafından yoğun olarak araştırılmıştır (125,126).

Birinci faz insülin salgısının kaybı ve insülin pulzatilitesinin bozulması gibi insülin salgısında kalitatif anomaliler insülinin dokularda oluşturacağı etkiyi bozarak doğrudan insülin direncine yol açabilir. Ayrıca insülin eksikliği altta yatan insülin direncini şiddetlendirmektedir.

İnsülin direnci de insülin eksikliğine yol açabilmektedir. Uzun süreli belirgin hiperglisemi sonrası oluşan glukoz toksisitesinin beta hücre fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi sonucu insülin salgı azalmaktadır. Plazma glukoz düzeylerindeki ilerleyici artışın, hiperglisemi sırasında kolayca gösterilen beta hücre fonksiyonundaki ilerleyici bozulmanın sonucu olduğu düşünülmektedir. İntensif bir insülin tedavisi ile in vivo olarak insülin duyarlılığının belirgin şekilde düzeltilmesi bunu kanıtlamaktadır.

Moleküler genetikten elde edilen sonuçlar da insülin eksikliği veya insülin direncinden sadece birisinin primer bir neden olabileceği konusunda belirsizlik göstermektedir. Sözelimi insülin reseptörü ve insülin reseptör substrat-1 gibi genlerdeki mutasyonlar insülin direncine, insülin ve glukokinaz gibi genlerdeki mutasyonlar ise insülin eksikliğine yol açıyor gibi görünmektedir. Tüm bu gen mutasyonları aynı hastada da olabileceğinden NIDDM'in oluşmasında birden fazla primer neden olabileceği düşünülmektedir.

### **3.3. HEPATİK GLUKOZ ÜRETİMİ ARTIŞI**

Tip 2 diyabetin patogenezindeki üçüncü ana metabolik bozukluk artmış hepatik glikoz üretimidir. Hepatik glukoz üretimindeki artış açlık kan şekerinin artmasına yol açar. Hatta açlık hiperglisemisinin tamamının karaciğer glukoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Artmış hepatik glikoz üretimi açlık glikoz düzeyi ile pozitif ilişkilidir. (127).

Karaciğerden glikoz yapımı glikojenolizis veya glikoneogenez yolu ile olur. Hepatik glikoneogenezdeki artışın kesin mekanizması bilinmemekle beraber insülin eksikliği, hepatik insülin direnci, hiperglucagonemi laktat, alanin, gliserol gibi glukoneogenetik prekürsörlerin artışı glukoneogenezini artırır.

Glukoneogenik enzimleri kodlayan genlerin diabet patogenezindeki rollerini araştırmak için yeni olarak birçok çalışma başlatılmıştır. Glukoneogenezdeki önemli enzimlerden phosphoenolpyruvate carboxykinase gen promoter'inde herhangi bir polimorfizme rastlanılmamıştır (128). Hepatik glukoz üretiminde glukoz-6- fosfataz da önemli rol oynar. Glukoz-6- fosfatazın aktivitesi çeşitli hormonlar tarafından düzenlenir. İnsülin glukoz-6- fosfatazın katalitik subüitesinin mRNA miktarını azaltarak aktivitesini baskılar (129). Yapılan genetik çalışmalarda glukoz-6- fosfataz gen promoterinde herhangi bir mutasyon/polimorfizme rastlanılmamıştır. Glucagon ve kortikosteroidler bu enzimin aktivitesini artırır (130). Hepatik glukoneogenez artışının diabetiklerde primer defekt olduğunu gösteren pek az bulgu vardır. Bu faktörün sekonder olay olduğu ancak glukoz toksisitesini daha da artırdığı düşünülmektedir.

## **NIDDM'DE ADACIK HÜCRESİNDE DEĞİŞİKLİKLER**

NIDDM da insülin salgılanmasındaki defekt fonksiyonel olarak ciddi olmasına rağmen anatomik olarak orta derecede olup beta hücre kitlesinde % 30-40 azalma bulunur. Fakat şişman diabetiklerde beta hücre kitlesi zayıflara göre % 20 daha fazla bulunmuştur.

Adacık hücrelerindeki en belirgin histolojik değişiklik ise diabetiklerin %96'sında görülen amiloid birikimidir. Beta hücre membranlarına bitişik olan amiloid birikimlerinin amiloid fibrilleri biçiminde membrana doğru girintiler yaparak beta hücre fonksiyonlarını bozduğu ileri sürülmektedir. Beta hücre kitlesi azalırken glukagon salgılayan alfa hücre kitlesi ya değişmemiştir ya da hafif olarak artmıştır. Glukagon artışıdaki neden tam olarak bilinmemektedir. Normalde insülin glukagonu inhibe etmektedir. Fakat insülin eksikliğinde glukagon artmakla beraber insülin tedavisi ile normoglisemi sağlanmasına rağmen hiperglukagonemi devam etmektedir. Bu durum diğer hücre tiplerinde olduğu gibi alfa hücrelerinin insüline karşı bir direnci olarak görülmektedir. Hiperglukagonemi hipergliseminin devamlılığında önemli olup özellikle gece boyu hepatik glukoz artışından sorumludur.

Somatostatin salgılayan delta hücre kitlesi de hafif olarak azalmıştır. Bazal somatostatin düzeyleri yükselmekte fakat glukoz ve aminoasid verilmesini izleyerek somatostatin düzeyleri azalmaktadır.

## TİP 2 DİABET SİGARA İLİŞKİSİ

Hollanda’da, 841 orta yaşta erkeğin 25 yıl süreyle izlendiği Zutphen Çalışması’nda sigara tip 2 diabet gelişimi açısından risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışma sigara ve tip 2 diabet arasında pozitif bir ilişki olabileceğini düşündüren ilk çalışmadır (132).

Japonya’da 40 yaş ve üzeri 265.118 (122261 erkek, 142857 kadın) kişinin yaşam sitali ve sonuçları bakımından değerlendirildiği bir çalışmada günlük içilen sigara adedine göre hesaplanan tip 2 diabet rölatif riski s›ras›yla erkeklerde; günde 1–9 adet sigara içenlerde 0.69, 10-19 adet sigara içenlerde 1.16, 20-29 adet sigara içenlerde 1.14, 30-39 adet sigara içenlerde 1.81, 40 adet ve üzeri sigara içenlerde 2.70 ( $p=0.0004$ ) ve kad›nlarda; 1-9 adet sigara içenlerde 1.03, 10-19 adet sigara içenlerde 1.26, 20 adet ve üzeri sigara içenlerde 1.39 şeklinde tespit edilmiştir. Günde 2 paket ve üzeri sigara içen erkeklerde sigara – diabet ilişkisinin kuvvetle pozitif olduğunu ortaya koyan bu çalışmada, kanser hariç tutulduğunda sigaraya bağlı hastalık listesinde tip 2 diabet beşinci sırada yer almış (133).

Rimm (134) ve arkadaşları tarafından ABD’de ülke çap›nda 114247 hemşirenin (bayan) 12 yıl boyunca izlendiği Hemşire Sağlık Çalışması”nda veriler obesite ve diğer risk faktörlerine göre düzeltildikten sonra günde 25 ve üzeri sigara içenlerde içmeyenlere göre hesaplanan rölatif diabet riski 1.42 olarak tespit edilmiştir.

ABD’de ülke çap›nda, yaşları 40-75 arasında değişen 41810 erkek sağlık çalışanının 6 yıl süreyle izlendiği bir prospektif çalışmada, veriler bilinen diğer risk faktörlerine göre düzeltildikten sonra günde 25 veya üzeri sigara içenlerde, içmeyenlere göre rölatif diabet riski 1.94 olarak hesaplanmıştır (131).

Japonya’da bir elektrik şirketinde çalışan 2312 erkeğin katıldığı bir prospektif çalışmada, 8 yıl›k izlem sonucunda günde 16-25 aras› sigara içenlerde içmeyenlere göre diabet riski 3.27 kez daha yüksek bulunmuş, diabet risk artışı için günlük içilen sigara adedi kadar sigaraya başlama yaş›n›nda önemli olduğu ifade edilmiştir (136)

Finlandiya’da yapılan bir retrospektif analizde sigaranın bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diabet riskini arttırdığı gösterilmiştir (137).

Japonya’da kat›lımc›lar›n 1981 yılından başlayarak izlendiği ve yaşları 60-95 arasında değişen 6250 erkeğin son olarak değerlendirildiği “Osaka Sağlık Çalışması”nda günlük içilen sigara adedine göre hesaplanan relatif diabet riski sırasıyla 1-20 adet için 1.40, 21-30 adet için 1.40, 30+ adet için 1.73 ( $p = 0.026$ ) olarak hesaplanmıştır (138).

Keleştimur ve arkadaşları tarafından yapılan bir prevalans çalışmasında 30 yaş üstü 1774 kişi değerlendirilmiş ve tip 2 diabet prevalansı sigara içen grupta daha yüksek ( $p<0.05$ ) bulunmuştur. Japonya'da 49-56 yaşları arasında 2407 erkeğin dahil edildiği bir çalışmada sigara içenler de bozulmuş glukoz tolerans riski 1.6 ve tip 2 diabet riski 4.1 olarak hesaplanmıştır (139).

ABD'de "Doktor Sağlık Çalışması"nda günde 20 veya üzeri sigara içenlerde içmeyenlere göre relatif diabet riski 2.1 olarak tespit edilmiştir (140).

35-56 yaşları arasında 3128 erkek katılımcının değerlendirildiği kesitsel bir çalışmada günde 25 veya üzeri sigara içenlerde tip 2 diabet için ORs 2.6 olarak hesaplanmış ve tütün kullanımının düşük insülin cevabı ve artmış tip 2 diabet riski ile birlikte olduğu belirtilmiştir (141).

Japonya'da ofis çalışanı 1266 erkek 5 yıl süreyle izlenmiş ve günde içilen sigara adedine göre hesaplanan relatif diabet riski; 1-20 adet için 1.88, 21-30 adet için 3.20, 31+ adet için 4.09 olarak bulunmuştur (142).

Dört ayrı çalışmada tip 2 diabet ve sigara arasında pozitif ilişki tespit edilmemiştir (144-147). Bu çalışmalardan en çok üzerinde durulan İngiltere'de yapılan ve 1995'de yayınlanmış olan bir çalışmadır (144). 40-59 yaş arası 7735 erkeğin 12.8 yıl süreyle izlendiği bu çalışmada veriler yaşa ve vücut kitle indexine göre düzeltildikten sonra halen sigara içenlerde, hiç içmemiş olanlara göre diabet riski %50 artmış olarak hesaplanmış (ORs = 1,5;  $p = 0.004$ ) fakat doz yanıt ilişkisi gösterilmemiştir. Sigarayı bırakmış olanlarda diabet riski hiç içmeyenlerle benzer olarak bulunmuştur. Araştırmacılar, bu çalışmanın sigara ve tip 2 diabet arasındaki ilişkiyi ölçme gücü olduğunu belirttikten sonra bu çalışmada ulaşılan bulgulara bakarak tip 2 diabet gelişiminde sigaranın bağımsız ve önemli bir rolü olduğunun söylenemeyeceği kanaatini dile getirmişlerdir. İstatistiksel olarak anlamlı bir sigaraya bağlı risk artışı tespit edilmiş olmasına rağmen, böyle bir yorumun temel hareket noktası doz-yanıt ilişkisinin gözlenmemiş olmasıdır. Ayrıca belirtmek gerekir ki bu makale 1995 yılında yayınlanmış, pozitif sonuç yayınlayan makalelerin çoğunluğu ise bu tarihten sonraki dönemlerde yayınlanmıştır. Hesaplanan rölatif risk artışlarında alt sınırın 1'e çok yakın olması, hatta bazen 1'in altında olması bu sonuçları tartışmalı kılan bir diğer durumdur. Özellikle çalışmaların birçoğunda sosyo-ekonomik düzeyin çok değişkenli analizlerde yer almamış olması böyle bir durumda daha da önem kazanmaktadır. Çünkü tip 2 diabet için güçlü risk faktörleri sosyo-ekonomik düzeyle yakından ilişkilidir.

İngiltere'de yapılan iki çalışmada düşük sosyoekonomik düzeyin yüksek sigara içme ve obezite oranları ile birlikte olduğu gösterilmiştir (148)

Tip1 diabetik, yaşları 15-44 arasında olan 943 hastada, sigara içme ve zayıf glisemik kontrolün mikroalbuminüriye etkisinin incelendiği çalışmada, sigara içimi ve HbA1c >%8'in mikroalbuminüri için yüksek risk faktörü olduğu saptanmıştır(149).

İtalya'da yapılan bir çalışmada, sigara içimi ve transdermal nikotin dağıtım sisteminin tip 2 diabet hastalarında glukoregülasyon üzerindeki etkisi karşılaştırılmış, sigara içimi ile transdermal nikotin dağıtımının etkileri benzer bulunmuştur(151)

İspanya'da 1379 kömür ocağı çalışanı üzerinde yapılan çalışmada tütünün açlık plazma glukozu ve HbA1c üzerine kötü etkileri belirgin bulunmuştur (152).

Meksika'da yapılan bir çalışmada sigara içmenin, glukoz toleransı ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerine akut etkisinin bakıldığı çalışmada, sigara içiminin; glukoz tolerans, insülin sensitivitesi, serum kolesterol ve trigiserit seviyesi, kan basıncı ve kalp hızını artırdığı, dolayısıyla sigaranın kardiyovasküler risk faktörü olduğu görülmüştür (153).

Sigara içiminin; sağlıklı insanlarda karbonhidrat metabolizması üzerine etkisinin incelendiği başka bir çalışmada sigara içenlerde diastolik kan basıncı anlamlı yüksek bulunmuş, ancak trigliserid, kolesterol, total lipid, beta-lipoprotein seviyelerinde anlamlı yükseklik saptanmamıştır. Sigara içen ve içmeyen grup arasında glisemi profili ve bazal glukoz seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklık saptanmamıştır (154).

Amerika'da non-diabetiklerde sigara içiminin HbA1c üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada; sigara içen non-diabetiklerde ortalama HbA1c %6.82 (SD=%1.06), sigara içmeyen non-diabetiklerde %5.63 (SD=%0.49) (p:0.001) bulunmuştur (155).

Hindistan'da, 18-40 yaş arası asemptomatik adolesanlarda, sigara içmenin insülin rezistans ve lipid profili üzerine kısa etkisinin araştırıldığı çalışmada, sigara içenlerde açlık plazma glukozu, serum insülini ve HOMA index anlamlı yüksek bulunmuştur. İnsülin rezistansı ve lipid profili açısından her iki grup arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (156).

Ülkemizde yapılan TURDEP çalışmasında tip 2 DM prevalansı %7.2 olduğu, 2000 yılı nüfus sayısına göre 4.9 milyon diyabetli hasta olduğu tespit edilmiştir. Türkiye'de bozulmuş Glikoz Tolerans (IGT) %6.7 olarak bildirilmektedir. Türkiye'de 2.6 milyon diyabetli, 1,6 milyon prediyabetli birey vardır. Yani hastaların 1/3'ü diyabetli olduklarını bilmemektedirler(177). Diyabet sıklığı, 60 yaş üzerinde %20'yi aşmaktadır

## MATERYAL VE METOD

Çalışmaya 2007 yılında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diabet Polikliniğinde Tip 2 diabetes mellitus tan›s› ile takip edilen toplam 470 hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri :

Tip 2 diabetes mellitus tan›s› ile tedavi görüyor olmak

Çalışmadan dışlanma kriterleri :

- 1-Tip 1 diabetes mellitus tan›s› alm›ş olanlar
- 2- Çalışma öncesi OAD ile diyabeti regüle iken, travma, operasyon, akut enfeksiyon vd nedeni ile insüline geçen hastalar
- 3- Gebelik ve gestasyonel diabet
- 4- Eşlik eden solunum sistemi hastalığı nedeniyle tedavi altında olanlar
- 5- Karaciğer ve/ veya böbrek hastalığı nedeniyle insülin alanlar
- 6- Steroid tedavisi alanlar
- 7- Bilinen malignitesi olan hastalar

Çalışmaya dahil edilen hastalara çalışmanın amacı anlatılarak sözlü onayları alın›d›, hastalarla yüz yüze görüştü, boy ve kiloları ölçüldü, HbA1c değerleri dosyalar›ndan ve hastane laboratuvar›ndan bilgisayar ortam›nda alın›d›.

Plazma glukoz düzeyleri ile, HbA1c düzeyleri PRIMUS Ultra II cihaz› kullan›larak yüksek performanslı likit kromatografi (HPLC) yöntemi ile ölçüldü. Hastalar›n sigara kullan›m› paket/ yıl cinsinden ifade edildi. Beden/ kütle indeksi kg/ m<sup>2</sup> cinsinden ifade edildi.

Sonuçlar SPSS programı kullanılarak kategorik değişkenler için Ki-kare, heterojen dağılımlı kantitatif değişkenler için Mann- Whitney U, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında ANOVA, kantitatif ve homojen dağılımlı değişkenler için student t testi, heterojen dağılımlı değişkenler için Kruskal Wallis testi, kategorik değişkenler arasındaki korelasyonlar için Spearman, kantitatif değişkenler için Pearson korelasyonu ile değerlendirildi. p< 0,05 anlamlı kabul edildi.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZLER VE BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 470 hastanın 226'sı (%48.1) sigara içmiş veya halen içmekteydi. Bunlardan 133'ü (% 28.3) sigarayı bırakmıştı. 93'ü (%19.8) halen sigara içmekteydi. Hiç sigara içmemiş olan hasta sayısı 244 (%51.9) idi. (Tablo 3)

|                     | Sayı | Yüzde |
|---------------------|------|-------|
| Sigara içenler      | 93   | 19.8  |
| Sigarayı bırakanlar | 133  | 28.3  |
| Sigara içmeyenler   | 244  | 51.9  |
| Toplam              | 470  | 100.0 |

Hastaların 228'i erkek (%48.5), 242'si kadındı (%51.5).

Sigara içen hastaların 55'i (%59.1) erkek, 38'i (%40.9) kadındı.

Sigarayı bırakanların %80.5'i erkek, %19.5'i kadındı.

Sigarayı bırakanların 107 (%80,5) erkek, 26 (%19,5) kadındı.

Hiç sigara içmeyenlerin 66'sı (%27) erkek, 178 (%73) kadındı. Sigara içme oranları erkeklerde anlamlı derecede yüksekti. Ki-kare testi ( $p<0.001$ ).

Hastaların yaş ortalaması  $57.1(\pm 10,6)$  idi.

Yaş ortalaması sigara içenlerde  $53.2 (\pm 10,7)$ , bırakanlarda  $58,3 (\pm 10,1)$  hiç sigara içmeyenlerde  $57.9 (\pm 10,6)$  du. Sigara içenler ve içmeyenler One Way ANOVA testi ile karşılaştırıldığında sigara içenlerle hiç içmeyenler ve sigara içenlerle bırakanlar arasında yaş açısından anlamlı fark vardı( $p<0.001$ ), ancak sigarayı bırakanlar ve hiç içmeyenler açısından anlamlı fark yoktu. ( $p:960$ )

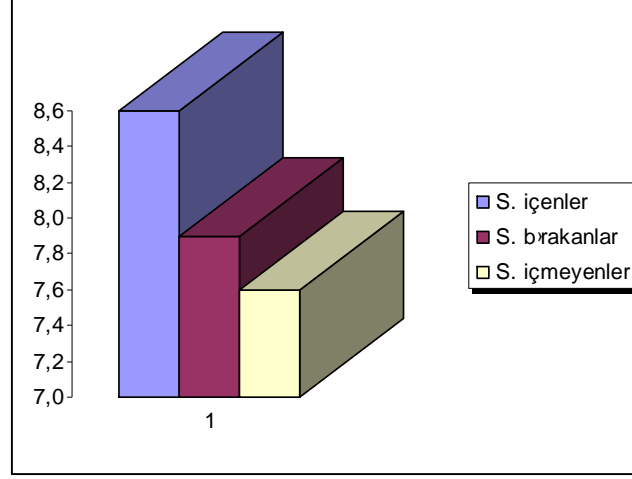
Diabet başlangıç yaşı tüm gruplarda ortalama  $48.8 (\pm 10,3)$  yıl, sigara içenlerde  $46.7(\pm 8,7)$  yıl, sigarayı bırakanlarda  $49.8(\pm 11,3)$  yıl, hiç içmeyenlerde  $49.1(\pm 10,3)$  yıl olup One Way ANOVA testi ile karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu. ( $P:0.068$ )

Sigara içmiş olanlarda ortalama diabet başlangıç yaşı  $48.5 (\pm 10,4)$  yıl, hiç içmemiş olanlarda  $49.1(\pm 10,3)$  yıl olup Student t testi ile değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı. ( $p:0.535$ )

Tüm grupların ortalama HbA1c değerleri  $7.9 (\pm 2.1)$  idi.

HbA1c değerleri sigara içenlerde ortalama  $8.6(\pm 2,4)$ , sigarayı bırakanlarda  $7.9(\pm 1,9)$ , hiç sigara içmeyenlerde  $7.6(\pm 2,0)$  olup Kruskal Wallis Testi ile değerlendirildiğinde HbA1c değerleri sigara içenler adına anlamlıydı. ( $p<0.001$ )

HbA1c değerleri sigarayı bırakanlarda %7,9( $\pm$ 1,9) ve hiç içmeyenlerde %7,6( $\pm$ 2,0) olup, sigarayı bırakanlarda daha yüksek olmasına rağmen, aradaki fark Mann-Whitney U testi ile değerlendirildiğinde anlamlı değildi. (p:0.052).Şekil 1.



HbA1c değerleri, sigara içenlerde %8.6( $\pm$ 2,4), sigarayı bırakanlarda %7.9( $\pm$ 1,9) olup, Mann-Whitney U testi ile değerlendirildiğinde sigara içenlerde HbA1c değerlerindeki yükseklik anlamlı idi.(p:0.024).

Sigara içmiş olanlarda ortalama HbA1c değerleri %8.2 ( $\pm$ 2,1) hiç içmemiş olanlarda 7.6( $\pm$ 2,0) olup. Mann-Whitney U testi ile değerlendirildiğinde sigara içmiş olanlar adına anlamlı fark tespit edildi (p<0.002).

Hastaların eğitim durumlarında incelendiği araştırmada hastaların 86 (%18.3)'sı okur yazar değildi. 37 (%7.9)'si okur yazar, 236 (%50.2)'sı ilkokul mezunu, 40 (%8.5)'u ortaokul mezunu, 42 (%8.9)'si lise mezunu, 29 (%6.2)'u üniversite mezunu idi.(Tablo 4)

|                 | Sayı | Yüzde |
|-----------------|------|-------|
| Okuryazar değil | 86   | 18.3  |
| Okuryazar       | 37   | 7.9   |
| İlkokul         | 236  | 50.2  |
| Ortaokul        | 40   | 8.5   |
| Lise            | 42   | 8.9   |
| Üniversite      | 29   | 6.2   |
| Toplam          | 470  | 100.0 |

Eğitim durumları ile sigara içme arasındaki ilişki açısından bakıldığında,

Sigara içenlerin 11'i (%11.8) okur yazar değil, 7'si (%7.5) okur yazar, 49'u (52.7) ilkokul mezunu, 121'i (12.9) ortaokul mezunu, 9'u (%9.7) lise mezunu, 5'i(%5.4) üniversite mezunu idi.

Sigaray› bırakanların 6's› (%4.5) okur yazar değil, 6's› (%4.5) okur yazar, 76's› (57.1) ilkokul mezunu, 12'si (%9) ortaokul mezunu, 17'si (%12.8) lise mezunu, 16's› (%12) üniversite mezunu idi.

Hiç sigara içmeyenlerin 69'u (%28.3) okur yazar değil, 24'ü (%9.8) okur yazar, 111'i (%45.5) ilkokul mezunu, 16's› (%6.6) ortaokul mezunu, 16's› (%6.6) lise mezunu, 8'i (%3.3) üniversite mezunu idi.

Eğitim düzeyi yüksek olanlarda sigara içme ve sigarayı bırakma oranları anlaml› derecede yüksekti. Ki-kare testi ( $p<0.001$ )

Sigara içmiş olanlara baktığımızda 17 (%7.5) kişi okur-yazar değil, 13 (%5.8) kişi okur yazar, 125 (%55.3) kişi ilkokul mezunu, 24 (%10.6) kişi ortaokul mezunu, 26 (%11.5) kişi lise mezunu, 21 (%9.3) kişi üniversite mezunu idi.

Hiç sigara içmeyenlerle, sigara içmiş olanlar karşılaştırıldığında eğitim durumu yüksek olanlarda sigara içmiş olma Ki-kare testi değerlendirildiğinde anlaml› olarak daha yüksekti. ( $p<0.001$ )

Hastaların 397 (%84.5)'i evli, 8 (%1.7)'si bekar, 65 (%13.8)i duldu.

Medeni durumun sigara içme ile ilişkisi incelendiğinde;

Sigara içenlerin 76 (%81.7)'si evli, 4 (%4.3)'ü bekar, 13 (%14)'ü duldu.

Sigaray› bırakanların 122 (%91.7)'si evli, 2 (%1.5)'i bekar, 9 (%6.8)'i duldu.

Hiç sigara içmeyenlerin 199 (%81.6)'s› evli, 2 (%0.8)'i bekar, 43 (%17.6)'s› duldu.

Bekarlarda sigara içme, evlilerde sigaray› bırakma oranları. Ki-kare testi ile değerlendirildiğinde anlaml›yd› ( $p:0.010$ )

Sigara içmiş olanlarla, hiç sigara içmemiş olanlar karşılaştırıldığında, evlilerde ve bekarlarda, sigara içmiş olma durumu, dullara göre anlaml› yüksekti ( $p:0.017$ ).

Diabet yaşı açısından karşılaştırıldığında tüm grupların ortalama diabet yaşı 8.3 ( $\pm 6,8$ ) y›ld›. Sigara içenlerde 6.5 ( $\pm 5,7$ )y›l, sigaray› bırakanlarda 8.5 ( $\pm 6,7$ ) y›l, sigara içmeyenlerde 8.9 ( $\pm 7,1$ )y›ld›.

Sigara içenlerde diabet yaşı ortalaması Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildiğinde anlaml› olarak daha düşüktü. ( $p:0.006$ ).

Sigara içenler ve bırakanlar arasında Mann-Whitney U testi ile değerlendirildiğinde diabet yaşı açısından anlamlı fark yoktu ( $p:0.027$ ). \*Bonferroni düzeltmesi ile anlamlılık düzeyi (0.050/karşılaştırma sayısı) 0.016 alınmalıdır.

Sigara içenler ve içmeyenler diabet yaşı açısından Mann-Whitney U testi ile değerlendirildiğinde fark anlamlıydı ( $p<0.001$ ).

Sigarayı bırakanlar ve hiç içmeyenler arasında Mann-Whitney U testi ile değerlendirildiğinde diabetes yaşında anlamlı fark yoktu. (p:0.493).

Sigara içmiş olan grupta diabetes yaşı ortalaması 7.7 ( $\pm 6,4$ ) yıl, hiç içmemiş olan grupta 8.9 ( $\pm 7,1$ ) yıl olup, Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldığında sigara içmiş olan grupta diabetes yaş ortalaması anlamlı düşüktü. (p:0.027)

Diabetes başlangıcından itibaren insüline başlama zamanını insüline geçiş hızı diye adlandırdık.

İnsülin kullanan 281 hastalarda ortalama insüline geçiş hızı 6.9 ( $\pm 6,2$ ) yıldır.

Tablo 5'te insüline geçiş hızını karşılaştırdık; sigara içenlerde ortalama 5.3( $\pm 4.5$ ) yıl, sigarayı bırakanlarda 6.2( $\pm 5.5$ ) yıl, hiç sigara içmeyenlerde 8.1( $\pm 7,1$ ) yıldır. Sigara içen ve sigarayı bırakmış olan grup, hiç sigara içmeyen grupla Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldığında sigara içmiş olan grupta insüline erken başlanması anlamlıydı. (p:0.010)

Sigara içenler ve sigarayı bırakanlarda insüline geçiş hızı açısından, Mann-Whitney U testi ile anlamlı fark saptanmadı (p:0.512). Sigara içenler ve hiç içmeyenler arasında Mann-Whitney U testi ile anlamlı fark mevcuttu. (p:0.006). Sigarayı bırakanlar ve hiç içmeyenler arasında fark bulundu, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p:0.025) \*Bonferroni düzeltmesi ile anlamlılık düzeyi (0.050/karşılaştırma sayısı) 0.016 alınmalıdır.

Tablo 5. Sigara içen, bırakan ve içmeyenlerde insüline geçiş hızı

|               | Sayı | Ort. insüline geçiş hızı | Min-max |
|---------------|------|--------------------------|---------|
| Tüm grup      | 281  | 6.9 $\pm$ (6.2)          | 1-43    |
| S. içenler    | 57   | 5.3 $\pm$ (4.5)          | 1-21    |
| S. bırakanlar | 95   | 6.2 $\pm$ (5.5)          | 1-24    |
| S. içmeyenler | 129  | 8.1 $\pm$ (7.1)          | 1-43    |

| Test                 | P     |
|----------------------|-------|
| Kruskal-Wallis testi | 0.010 |

İnsülin kullanan hastalarda; sigara içmiş 152 hastayla insüline geçiş hızı 5.9 ( $\pm 5.2$ ) yıl olup hiç sigara içmemiş olan 129 hastada insüline geçiş hızı 8.1 ( $\pm 7.1$ ) yıldır. Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldığında, sigara içmiş olan grupta ortalama insüline geçiş hızı anlamlı olarak daha düşüktü. (p:0.003). Tablo 6.

Tablo 6. Sigara içenlerde ve içmeyenlerde insüline geçiş hızı

|              | Say> | Ort.insüline geçiş hızı | Min-max |
|--------------|------|-------------------------|---------|
| Tüm grup     | 281  | 6.9±(6.2)               | 1-43    |
| S. içenler   | 152  | 5.9±(5.2)               | 1-24    |
| S. içmeyenle | 129  | 8.1±(7.1)               | 1-43    |

Tüm grupların ortalama HbA1c değerleri %7.9 (±2.1) idi.

HbA1c değerleri sigara içenlerde ortalama %8.6(±2,4), sigarayı bırakanlarda %7.9(±1,9), hiç sigara içmeyenlerde %7.6(±2,0) olup Krustel Wallis Testi ile değerlendirildiğinde HbA1c değerleri sigara içenler adına anlamlıydı. (p<0.001)

HbA1c değerleri sigarayı bırakanlarda %7,9(±1,9) ve hiç içmeyenlerde %7,6(±2,0) olup, sigarayı bırakanlarda daha yüksek olmasına rağmen, aradaki fark Mann-Whitney U testi ile değerlendirildiğinde anlamlı değildi. (p:0.052).

HbA1c değerleri, sigara içenlerde %8.6(±2,4), sigarayı bırakanlarda %7.9(±1,9) olup, Mann-Whitney U testi ile değerlendirildiğinde sigara içenlerde HbA1c değerlerindeki yükseklik anlamlı idi.(p:0.024).

Sigara içmiş olanlarda ortalama HbA1c değerleri %8.2 (±2,1) hiç içmemiş olanlarda 7.6(±2,0) olup. Mann-Whitney U testi ile değerlendirildiğinde sigara içmiş olanlar adına anlamlı fark tespit edildi (p<0.002).

İnsülin kullanan tüm hastalar da ortalama insülin kullanım süresi 3.3 (±3.4) yıl olup, Sigara içenlerde 2.9 (±3.0) yıl, sigarayı bırakanlarda 3.6 (±4.0) yıl, sigara içmeyenlerde 3.3 (±3.2) yıldır. Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildiğinde insülin kullanım süresi açısından, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. (p:0.578)

Paket /yıl açısından bakıldığında, sigara içenlerle ortalama sigara kullanım 28.5 (±22.0) paket/yıl, sigarayı bırakanlarda ortalama 30.9 (±28.9) paket/yıl olup, sigarayı bırakanlarda paket /yıl olarak sigara kullanım daha fazla olmakla birlikte Mann-Whitney U testi ile değerlendirildiğinde anlamlı fark yoktu. testi (p:0.977).

Sigarayı bırakanların 62 (%46.6) tanesi 0-5 yıldır, 22 (%16.5)'si 6-10 yıldır, 12 (%9)'si 11-15 yıldır, 15 (%11.3)'i 16-20 yıldır, 22 (%16.5)'si 20 yılın üzerinde sigara içmiyordu.

Sigarayı bırakma süresi ortalama 10.5 (±9.7) yıldır. Tablo 7.

| Say> | Sigarayı bırakma süresi | Min-max |
|------|-------------------------|---------|
| 133  | 10.5±(9.7)              | 1-40    |

Tablo 8. Yıll olarak sigarayla bırakma oranları

|                 | Sayı | Yüzde |
|-----------------|------|-------|
| 0-5 yıl arası   | 62   | 46.6  |
| 5-10 yıl arası  | 22   | 16.5  |
| 10-15 yıl arası | 12   | 9.0   |
| 15-20 yıl arası | 15   | 11.3  |
| >20 yıl         | 22   | 16.5  |
| Toplam          | 133  | 100.0 |

Hastaların alkol alma durumları değerlendirildiğinde:

33 (%24.8) hasta sosyal içici olup alkolü bırakmış

36 (%27.1) hasta sosyal içici

17 (%12.8) hasta aktif olarak alkol alıyor

16 (%12.1) hasta aktif olarak alkol alıyormuş bırakmış

368 (%278.3) hasta hiç alkol almamış, 102 (%77.3) hasta hayatının bir döneminde alkol almış veya halen almaktaydı.

Alkolün sigara ile ilişkisi incelendiğinde ;

Sigara içenlerin 61 (%45.8)'i hiç alkol almamış, 8 (%6.0)'i sosyal içiciymiş bırakmış, 15 (%11.3)'i sosyal içici, 4 (%3.0)'ü aktif alkol alıyor, 5 (%3.8)'ü aktif alkol içiyormuş bırakmış.

Sigarayı bırakanların %57.1'i hiç alkol almamış, %17,3'ü sosyal içiciymiş bırakmış, %10.5'i sosyal içici, %7.5'i aktif alkol alıyor, %7.5'i aktif alkol içiyormuş bırakmış.

Hiç sigara içmeyenlerin %94.7'si hiç alkol almamış, %0.8'i sosyal içiciymiş bırakmış, %2.9'u sosyal içici, %1.2'si aktif alkol alıyor,%0.4'ü aktif alkol alıyormuş bırakmış.

. Ki-kare testi ile değerlendirildiğinde alkol alma oranları: sigara içenlerde ve bırakmış olanlarda hiç sigara içmeyenlere göre anlamlı yüksekti. (p<0.001)

Hastalar aldığı tedaviye göre değerlendirildiğinde;

97 (%73.7) hasta tek OAD, 78 (%59.4) hasta ikili OAD, 16 (%12.1) hasta üçlü OAD,

105 (%79.0) hasta OAD+ insülin, 94 (%71.4) ikili insülin, 80 (%60.1) dördü insülin kullanılmaktaydı.

Sigara içen hastaların 36 (%38.7)' si oral anti diabetik, 57 (%61.3)'ü insülin kullanmaktaydı.

Sigarayı bırakan hastaların 39 (29.3)'ü oral anti diabetik, 94 (%61.3)'ü insülin kullanmaktaydı.

Hiç sigara içmeyen hastaların 116 (%47.5)'i oral anti diabetik, 128 (%52.5)'i insülin kullanmaktaydı.

Ki-kare testi ile değerlendirildiğinde sigarayı bırakanlarda ve içmiş olanlarda insülin kullanımı anlamlı olarak yüksek bulundu.(p:0.002)

191 (%40.6) hasta oral antidiabetik, 279 (%59.4) hasta insülin kullanmaktaydı. Tablo 9.

|               | Sayı | Yüzde |
|---------------|------|-------|
| 1 OAD         | 97   | 20.6  |
| 2 OAD         | 78   | 16.6  |
| 3 OAD         | 16   | 3.4   |
| OAD + İnsülin | 105  | 22.3  |
| 2'li insülin  | 94   | 20.0  |
| 4'lü insülin  | 80   | 17.0  |
| Toplam        | 470  | 100.0 |

|                        | Sayı | Yüzde |
|------------------------|------|-------|
| İnsülin kullanmayanlar | 191  | 40.6  |
| İnsülin kullananlar    | 279  | 59.4  |
| Toplam                 | 470  | 100.0 |

Hastaların sigara içme durumu ve kilolarının karşılaştırıldığı çalışmada;

Tüm hastaların ortalama kilosu 79.9 ( $\pm$ 13.6) kg.

Sigara içenlerde 78.9 ( $\pm$ 14.7) kg.

Sigarayı bırakanlarda 83 ( $\pm$ 12.6) kg.

Sigara içmeyenlerde 78.6 ( $\pm$ 13.4) kg.d.

Hastaların VKİ'lerinin karşılaştırıldığı çalışmada;

Tüm hastaların ortalama VKİ'i 30.4 ( $\pm$ 5.1),

Sigara içenlerin VKİ'i 29.5 ( $\pm$ 5.3),

Sigarayı bırakanların VKİ'i 29.8 ( $\pm 4.4$ ),

Hiç sigara içmeyenlerin VKİ'i 31.1 ( $\pm 5.2$ )'du.

OneWay ANOVA testi ile değerlendirildiğinde sigara içmeyenlerin VKİ'i anlamlı olarak yüksekti.(p:0.009)

Post-hoc testi ile değerlendirildiğinde sigara içenlerle, sigarayı bırakanlar arasında VKİ açısından fark anlamlı değildi.(p:0.941)

Sigara içenlerle, hiç sigara içmeyenler açısından anlamlı fark vardı. (p:0.031)  
Sigarayı bırakanlarla, hiç sigara içmeyenler arasında da anlamlı fark mevcuttu. (p:0.039)

Sigara içmiş olanlarda ortalama VKİ 29.7 ( $\pm 4.8$ ), hiç sigara içmeyenlerde 31.1 ( $\pm 5.2$ ) olup Student t testi ile değerlendirildiğinde hiç sigara içmeyenlerde VKİ anlamlı olarak yüksekti. (p:0.002)

Yüz yüze yapılan görüşmede; hastaların 273'ü (%58.1) diyet yaptığını, 81'i (%17.2) diyet yapmadığını, 116'sı (%24.7) düzensiz diyet yaptığını ifade etti.

Sigara içme ile diyete uyma durumunun değerlendirilmesinde;

Sigara içenlerin; 56 (%60.2)'si diyete uyduğunu, 18 (%19.4)'ü diyet yapmadığını, 19 (%20.4)'ü düzensiz diyet yaptığını ifade etti. Sigarayı bırakanların; 72 (%54.1)'i diyete uyduğunu, 16 (%12)'si diyet yapmadığını, 45 (%33.8)'i düzensiz diyet yaptığını ifade etti. Hiç sigara içmeyenlerin; 145 (%59.4)'i diyete uyduğunu, 47 (%19.3)'si diyet yapmadığını, 52 (%21.3)'si düzensiz diyet yaptığını ifade etti. Ki-kare testi ile değerlendirildiğinde sigarayı bırakanlarda diyet uyumu daha kötüydü. (p:0.045)

### **Spearman korelasyonu;**

#### **sigara içenlerde:**

HbA1c ile; VKİ arasında ki ilişki anlamlıydı. (p:0.001)

Diabet yaşı ile; İnsüline geçiş hızı arasındaki ilişki anlamlıydı. (p:<0.001)

#### **Sigarayı bırakanlarda:**

Medeni durum ile; Diabet yaşı (p:0.039) ve insüline geçiş hızı. (p:0.013) arasındaki ilişki anlamlıydı

Diabet yaşı ile; Medeni durum (p:0.039) ve insüline geçiş hızı. (p:<0.001) arasındaki ilişki anlamlıydı

İnsüline geçiş hızı ile; Medeni durum (p:0.013) ve diabet yaşı (p:<0.001) arasında anlamlı ilişki anlamlıydı.

#### **Sigara içmeyenlerde:**

HbA1c ile; Diabet yaşı arasındaki ilişki anlamlıydı. (p:<0.001)

VKİ ile; Eğitim durumu (p:<0.001) ve diabet yaşı (p:0.001) arasındaki ilişki anlamlıydı.

Eğitim durumu ile; VKİ ile arasındaki ilişki anlamlıydı. (p<0.001)

Medeni durum ile;. Diabet yaşı (p:0.002) ve insülin başlangıç hızı (p:<0.001) arasındaki ilişki anlamlıydı.

Diabet yaşı ile; HbA1c (p:<0.001), VKİ (p:0.001), medeni durum (p:0.002), ve insülin başlangıç hızı (p:<0.001) arasında anlamlı ilişki mevcuttu.

İnsüline geçiş hızı ile; Medeni durum (p0.030) ve diabet yaşı (p:<0.001) arasında anlamlı ilişki mevcuttu.

#### **Pearson korelasyonunda ;**

#### **Sigara içenlerde:**

HbA1c ile; VKİ ile arasında anlamlı fark mevcuttu. (p<0.001)

Medeni hal ile: diabet yaşı arasında anlamlı fark mevcuttu. (p:0.001)

Diabet yaşı ile: medeni hal (p:0.001) ve insüline geçiş hızı (p<0.001) arasında anlamlı fark mevcuttu.

İnsüline geçiş hızı ile: diabet yaşı arasında anlamlı fark mevcuttu.(p<0.001)

#### **Sigaray› b›rakanlarda:.**

Medeni durum ile; Diabet yaşı (p:0.011) ve insüline geçiş hızı (p:0.011) arasında anlamlı ilişki saptandı.

Diabet yaşı ile; Medeni durum (p:0.011) ve insüline geçiş hızı arasında (p<0.001) anlamlı ilişki saptandı.

İnsüline geçiş hızı ile; medeni durum ve diabet yaşı arasında anlamlı ilişki mevcuttu.

#### **Sigara içmeyenlerde:**

HbA1c ile: Diabet yaşı arasında anlamlı ilişki mevcuttu.(p:0.006)

VKİ ile: Eğitim durumu (p<0.001), diabet yaşı (p<0.001) ve insüline geçiş hızı (p:0.035) arasında anlamlı fark mevcuttu.

Medeni durum ile: diabet yaşı (p:0.003) ve insüline geçiş hızı (p:0.032) arasında anlamlı fark mevcuttu.

Diabet yaşı ile; HbA1c (p:0.006), VKİ (p<0.001), medeni durum (p:0.003) ve insülin başlangıç hızı (p<0.001) arasında anlamlı ilişki mevcuttu.

. İnsülin başlangıç hız› ile; VKİ (p:0.035), medeni hal (p:0.032), diabet yaşı (p<0.001) arasında anlamlı ilişki mevcuttu.

Tablo 10. Genel İstatistiksel Analizler

|                             | sigara içenler | sigaray› bırakanlar | sigara içmeyenler | p      |
|-----------------------------|----------------|---------------------|-------------------|--------|
| Yaş (yıl)                   | 53.2           | 58.3                | 57.9              | <0.001 |
| Cinsiyet K/E%               | 59.1/40.9      | 80.5/19.5           | 27.0/73.0         | <0.001 |
| Diabet yaşı (yıl)           | 6.5            | 8.5                 | 8.9               | 0.006  |
| D.başlangıç yaşı (yıl)      | 46.7           | 49.8                | 49.1              | 0.068  |
| M.durum<br>(evli/bekar+dul) | 81.7/18.3      | 91.7/8.3            | 81.6/18.4         | 0.010  |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> )    | 29.5           | 29.8                | 31.1              | 0.009  |
| İnsüline geçiş süresi (yıl) | 5.3            | 6.2                 | 8.1               | 0.010  |
| HbA1c                       | 8.6            | 7.9                 | 7.6               | <0.001 |
| Tedavi (OAD/insülin)        | 38.7/61.3      | 29.3/70.7           | 47.5/52.5         | 0.160  |
| Eğitim süresi (yıl)         | %72 0-5 y›l    | %66.1 0-5 y›l       | %78.6 0-5 y›l     | <0.001 |
|                             | %22.6 5-8 y›l  | %21.8 5-8 y›l       | %13.2 5-8 y›l     |        |
|                             | %5.4 ≥9 y›l    | %12 ≥9 y›l          | %3.3 ≥9 y›l       |        |

Tablo 11.Spearman korelasyonu

|                     |                     |   | HbA1c  | BMI    | Eğitim durumu | Medeni hal | Diyabet yaşı | İnsüline geçiş hızı |
|---------------------|---------------------|---|--------|--------|---------------|------------|--------------|---------------------|
| Sigara içenler      | HbA1c               | r | 1.000  | -0.336 | -0.103        | -0.126     | 0.107        | -0.081              |
|                     |                     | p | -      | 0.001  | 0.325         | 0.230      | 0.307        | 0.548               |
|                     | BMI                 | r | -0.336 | 1.000  | -0.136        | 0.132      | -0.058       | -0.116              |
|                     |                     | p | 0.001  | -      | 0.194         | 0.208      | 0.583        | 0.390               |
|                     | Eğitim durumu       | r | -0.103 | -0.136 | 1.000         | -0.069     | -0.073       | 0.062               |
|                     |                     | p | 0.325  | 0.194  | -             | 0.511      | 0.488        | 0.648               |
|                     | Medeni hal          | r | -0.126 | 0.132  | -0.069        | 1.000      | 0.158        | 0.134               |
|                     |                     | p | 0.230  | 0.208  | 0.511         | -          | 0.129        | 0.322               |
|                     | Diyabet yaşı        | r | 0.107  | -0.058 | -0.073        | 0.158      | 1.000        | 0.868               |
|                     |                     | p | 0.307  | 0.583  | 0.488         | 0.129      | -            | <0.001              |
|                     | İnsüline geçiş hızı | R | -0.081 | -0.116 | 0.062         | 0.134      | 0.868        | 1.000               |
|                     |                     | p | 0.548  | 0.390  | 0.648         | 0.322      | <0.001       | -                   |
| Sigaray› bırakanlar | HbA1c               | r | 1.000  | -0.066 | 0.002         | -0.149     | 0.154        | 0.085               |
|                     |                     | p | -      | 0.450  | 0.978         | 0.088      | 0.077        | 0.411               |
|                     | BMI                 | r | -0.066 | 1.000  | 0.005         | 0.143      | -0.002       | -0.024              |
|                     |                     | p | 0.450  | -      | 0.953         | 0.099      | 0.980        | 0.815               |
|                     | Eğitim durumu       | r | 0.002  | 0.005  | 1.000         | -0.038     | 0.160        | 0.199               |
|                     |                     | p | 0.978  | 0.953  | -             | 0.662      | 0.067        | 0.053               |
|                     | Medeni hal          | r | -0.149 | 0.143  | -0.038        | 1.000      | 0.180        | 0.255               |
|                     |                     | p | 0.088  | 0.099  | 0.662         | -          | 0.039        | 0.013               |
|                     | Diyabet yaşı        | r | 0.154  | -0.002 | 0.160         | 0.180      | 1.000        | 0.867               |
|                     |                     | p | 0.077  | 0.980  | 0.067         | 0.039      | -            | <0.001              |
|                     | İnsüline geçiş hızı | r | 0.085  | -0.024 | 0.199         | 0.255      | 0.867        | 1.000               |
|                     |                     | p | 0.411  | 0.815  | 0.053         | 0.013      | <0.001       | -                   |
| Sigara içmeyenler   | HbA1c               | r | 1.000  | 0.064  | -0.059        | -0.021     | 0.259        | 0.031               |
|                     |                     | p | -      | 0.318  | 0.358         | 0.740      | <0.001       | 0.729               |
|                     | BMI                 | r | 0.064  | 1.000  | -0.269        | -0.015     | -0.213       | -0.158              |
|                     |                     | p | 0.318  | -      | <0.001        | 0.820      | 0.001        | 0.073               |
|                     | Eğitim durumu       | r | -0.059 | -0.269 | 1.000         | 0.008      | -0.020       | -0.031              |
|                     |                     | p | 0.358  | <0.001 | -             | 0.897      | 0.751        | 0.724               |
|                     | Medeni hal          | r | -0.021 | -0.015 | 0.008         | 1.000      | 0.193        | 0.192               |
|                     |                     | p | 0.740  | 0.820  | 0.897         | -          | 0.002        | 0.030               |
|                     | Diyabet yaşı        | r | 0.259  | -0.213 | -0.020        | 0.193      | 1.000        | 0.840               |
|                     |                     | p | <0.001 | 0.001  | 0.751         | 0.002      | -            | <0.001              |
|                     | İnsüline geçiş hızı | r | 0.031  | -0.158 | -0.031        | 0.192      | 0.840        | 1.000               |
|                     |                     | p | 0.729  | 0.073  | 0.724         | 0.030      | <0.001       | -                   |

## TARTIŞMA

Diabetes mellitus, bütün dünyada ve bütün yaş gruplarında en sık görülen endokrin hastalıktır (1). İleri yaşlarda sık görülmesine rağmen son dönemlerde genç erişkinlerde ve çocukluk çağında da görülmeye başlanmıştır (3). Lipid, protein ve karbonhidrat metabolizma bozuklukları ile seyreden kompleks metabolik bir hastalık olan tip 2 diabetin komplikasyonları; retinopati, nefropati, nöropati, kalp hastalıkları, hipertansiyon, gebelik komplikasyonları, periodontal hastalık v.b. çok geniş bir yelpaze çizer (5). Tip 2 diabet patogenezi oldukça karmaşıktır ve birçok yönden halen tartışma konusudur. Kalıtım poligeniktir ve çevresel faktörlerle güçlü bir ilişkisi mevcuttur. Tip 2 diabet için risk faktörleri ise birkaç çok iyi incelenmiş ve tanımlanmış durumun yanı sıra oldukça tartışmalı olan birçok çevresel faktörü içerir. Risk faktörlerinin, özellikle de değiştirilebilir risk faktörlerinin belirlenmesi tip 2 diabet önleyici müdahale programlarında, hedef grupların ve müdahale yöntemlerinin belirlenmesi açısından oldukça önemlidir. Sigara, tip 2 diabet için tartışmalı risk faktörlerinden birisidir. Son on yılda sigaranın tip 2 diabet için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren sonuçlar içeren araştırma makalelerinin sayısı artmıştır (137,139). Sigara içen diabetiklerde glukoz düzeylerinin yükseldiği ve glisemik kontrolün bozulduğu bildirilmiştir. (152,154) Biz bu çalışmada sigara ve tip 2 diabet ilişkisini inceleyerek, sigaranın tip 2 diabetik hastalarda diabet başlangıç yaşına etkisini, insüline geçiş hızına etkisini, glisemik kontrol ve tedavi üzerindeki etkisini araştırdık.

Sigara içmeyenler ve sigarayı bırakmış olan hastalar arasında yaş farkı bulunmazken, sigara içenlerin bu gruplara göre anlamlı olarak daha genç olması, sigaranın diabet başlangıcını hızlandırması ile açıklanabilir. Diabet başlangıç yaşının; sigara içenlerde, sigarayı bırakan ve içmeyenlere göre istatistiksel olarak olmasa da daha düşük olması, sigara içiminin diabet gelişim riskini artırdığı fikrini vermektedir. Birçok çalışma sigara içme ile diabet gelişim riskinin arttığını göstermekte olup bizim çalışmamız da bunu doğrulamaktadır. (132,133,137,138,140,141,142)

Sigara içenlerde insüline geçiş süresinin kısa, HbA1c'nin yüksek, diabet başlangıç yaşının erken, insülin kullanım oranlarının yüksek olması sigara içiminin tip 2 diabette glisemi kontrolünü bozduğunun belirtisi olarak değerlendirilebilir (150,152,153,155).

Sigara içenlerde diabet yaş ortalamasının düşük, HbA1c ortalamasının daha yüksek olması sigaranın tip 2 diabette kötü glisemik kontrole katkıda bulunduğu fikrini desteklemektedir.(150,152,153,155)

Sigara içmeyen hastalarda VKİ'nin, sigara içmiş olanlara göre yüksek olması, buna rağmen HbA1c'nin düşük, insüline geçiş hızının daha geç, insülin kullanım

oranlarının düşük, diabet başlangıç yaşının daha geç olması ile birlikte değerlendirildiğinde, sigara içiminin glisemi kontrolünü kötü yönde etkilediğinin başka bir kanıt olarak değerlendirilebilir (150,152,153,155). VKİ yüksek olan hastalarda diabet seyrinin kötü olması beklenirken, bizim çalışmamızda sigara içmeyen hastalarda diabet seyrinin daha iyi ancak VKİ'lerinin daha yüksek olması böyle bir değerlendirmeye olanak vermektedir. Ayrıca sigara içmeyen hastalarda, okur-yazarlık oranı düştükçe VKİ'nin anlamlı artışı mevcuttu.

İngiltere'de yapılmış bir çalışmada sigaray› bırakanlarla, sigara içmeyenler arasında diabet gelişim riski açısından fark gözlenmemiş, ancak doz-yanıt ilişkisi değerlendirilmemiştir (144). Bizim çalışmamızda da sigarayı bırakanlarla, sigara içmeyenler arasında; yaş, diabet başlangıç yaşı, diabet yaşı, insülin kullanım süresi arasında anlamlı fark saptanmadı. İnsüline geçiş hızı sigarayı bırakanlarda daha erken, HbA1c daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgular değerlendirildiğinde sigarayı bırakmanın glisemi kontrolünde önemli bir faktör olduğu fikrini vermektedir.

Ancak sigaray› bırakanlarda; insülin kullanan hasta sayısı, halen sigara içen ve sigara içmeyenlere göre anlamlı olarak daha fazladır. Ortalama sigaray› bırakma süresinin 10.5 yıl olduğu çalışmada, sigaray› bırakan hastalarda, sigara içmeye devam eden hastalara göre paket/yıl açısından sigara içme değerleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksekti, bu da bize sigaray› bırakan hastaların, sigara içtikleri dönemde, günlük olarak içtikleri sigara adedinin daha fazla olduğunu göstermektedir. Sigaray› bırakanlarda insülin kullanan hasta sayısının fazla olması, paket/yıl olarak sigara kullanımının fazla olması, insülin kullanım endikasyonu olan diğer sistemik hastalıklardan, kardiyovasküler hastalıklardan ve diabet komplikasyonlarından kaynaklanıyor olabilir. Nitekim Frati ve arkadaşları tarafından Meksika'da yapılan bir çalışmada sigara içiminin kardiyovasküler risk faktörlerini artırdığı tespit edilmiştir.(153) Ya da bu hastalarda gelişen kardiyovasküler hastalıklar, diabet komplikasyonları veya insülin kullanan hasta olmak sigaray› bırakmalarında rol oynamış olabilir.

Yapılan birçok çalışma günlük içilen sigara miktarı arttıkça diabet gelişim riskinin arttığını göstermiştir (133,135,136,138,140,141,142,). Bizim çalışmamızda doz yanıt ilişkisi değerlendirilmediği ve tüm hastaların diabetik olmasından dolayı, sigaranın diabet gelişimine ne gibi bir katkısının olduğundan çok, diabetik hastalarda sigara içiminin glisemi kontrolünü nasıl etkilediği araştırıldı.

Sigara içiminin diabetik ve non-diabetiklerde kan glukoz seviyesi üzerine etkisinin incelendiği 26 diabetik, 24 non-diabetik hastanın katıldığı çalışmada, sigara içmeden önce, 2 adet sigara içtikten, 15-30-60 dakika sonra bakılan kan glukoz seviyesi

her 2 grupta da artış göstermiş, bununla birlikte diabetik hasta grubunda daha fazla artış görülmüştür(150).

İspanya'da kömür ocağı çalışanlarında yapılan çalışmada tütünün HbA1c'yi yükselttiği gösterilmiştir.(152).

Amerika'da non-diabetiklerde yapılmış çalışmada sigara içenlerde ortalama HbA1c değerleri daha yüksek bulunmuştur (155). Bizim çalışmamızda da sigara içenlerde HbA1c değerleri daha yüksekti.

Hong Kong'da yapılan çalışmada ve birçok istatistiksel verilerde kadınlarda sigara içme oranlarının erkeklere oranla düşük olduğu zaten bilinmektedir.(143). Bizim çalışmamız da bunu desteklemektedir.

İngiltere'de yapılmış bir çalışmada düşük sosyoekonomik düzeyin sigara içme ve obezite ile ilişkili olduğunu göstermektedir.(148) Bizim bulgularımız literatürle uyumlu değildi. Ancak kadın hastalarımızın %73'ünün sigara içmediği ve eğitim düzeylerinin kadın hastalarda daha düşük olduğu göz önüne alınmalıdır. Düşük eğitim düzeyinin obezite ile ilişkili olduğu bizim çalışmamızda da görülmüştür.

Çalışmamızda insüline geçiş hızını etkileyen en önemli faktörlerin sigara içenlerde diyabet yaşı, sigarayı bırakanlarda sırasıyla diyabet yaşı, medeni hal ve eğitim durumu, sigara içmeyenlerde ise diyabet yaşı ve medeni hal ve çok anlamlı olmamakla birlikte VKİ olduğu görüldü. Diyabet yaşını etkileyen faktörler ise VKİ ve medeni durumdu.

Benzer doz-yanıt ilişkisi yaşam boyu maruziyeti ortaya koyan paket/yıl baz alınarak yapılan hesaplamalarda teyit edilmiştir. 2001 yıl Nisan ayı içinde yayınlanan, Hong-Kong'da 3718 Çinli (3.003 kadın, 715 erkek) katılımcının değerlendirildiği bir çalışmada sigara içen erkeklerde tip 2 diyabet için hesaplanan ORs = 1.75 olarak belirtilmiştir. Kadınlarda ise sigara içme oranları çok düşük olduğu için (%2.7) kadınlarda tip 2 diyabet ve sigara ilişkisi ile ilgili bir sonuç belirtilmemiştir (143). Bizim çalışmamızda sigara içen kadınların oranı daha fazlaydı.

Japonya'da Hirayama ve arkadaşları tarafından 40 yaş ve üzeri 265118 hasta üzerinde yapılan çalışmada günlük içilen sigara miktarının tip 2 diyabet gelişiminde etkili olduğu, 10 adetten az içilen sigaranın tip 2 diyabet gelişim riskini azalttığı, günlük içilen sigara miktarı arttıkça diyabet gelişim riskinin de arttığı belirtilmiştir(133). Bizim çalışmamızda içilen sigara miktarı ile tip 2 diyabet gelişimi ve glisemi kontrolü yapılmamıştır.

Simon ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 9435 beyaz ırk yaşlı kadından toplanan veriler sigara içme, bel-kalça oranı ve tip 2 diyabet arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere analiz edilmiştir. Diyabet prevalansı günde 10 adetten fazla sigara içenlerde hafifçe artmış (ORs = 1.38), günde 10'dan az sigara içenlerde ise hafifçe

azalmış (ORs = 0.57) olarak tespit edilmiştir. Halen sigara içenlerde ve daha önce sigara içmiş olanlarda daha yüksek bel-kalça oranı tespit edilmiş ve artmış bel-kalça oranlarının günde 10 adetten fazla sigara içenlerde artmış olan diyabet riskine aracılık ediyor olabileceği belirtilmiştir (135). Ancak bizim çalışmamızda sigara içen ve sigaraya bırakılan hastalarda VKİ, sigara içmeyenlere göre daha düşüktü.

Sigaranın tip 2 diyabet gelişiminde nasıl bir mekanizma ile rol oynadığı ise açık değildir (6). Sigara indirekt olarak obezite üzerinden tip 2 diyabet gelişiminde rol oynuyor olabilir (157). Ayrıca insülin sekresyonu ve insülin rezistansı ile ilişkili fizyolojik mekanizmalar üzerinden direkt etkileri de olabilir. Sigara genellikle VKİ ile ya ilişkisizdir ya da ters ilişkilidir. Bizim çalışmamız da bunu doğrulamakta olup sigara içmeyen hastalarda VKİ daha yüksek saptandı. İncelenen çalışmaların bazılarında günlük 10 adetten az sigara içenlerde ortaya konan düşük diyabet riski, sigaranın kilo almayı engelleyici etkisine bağlı olarak tartışılmıştır. Fakat günlük içilen sigara adeti arttıkça sigaranın vücut yağ dağılımını üst vücut bölümü lehine değiştirme etkisi ortaya çıkıyor olabilir (157). Bu etkinin klinik sonucu artmış bel-kalça oranıdır. Artmış bel-kalça oranı, günlük tıbbi uygulamada insülin rezistansı için bir muayene bulgusu olarak değerlendirilmektedir ve aynı zamanda oral glukoz tolerans testi sonrası yüksek kan glukoz düzeyleri ile birlikte (161-162).

İncelenen çalışmalardan birisinde, günde 10 adetten fazla sigara içenlerde hem artmış bel-kalça oranı hem de artmış diyabet riski tespit edilmiş ve artmış bel-kalça oranının artmış diyabet riskine aracılık ediyor olabileceği belirtilmiştir. Abdominal obezite vücut kitle indeksinden bağımsız olarak tip 2 diyabetle ilişkilidir (163). Bu durum göz önünde bulundurulursa sigara, obezite, diyabet ilişkisinde ilk bakışta ters gibi görünen sürecin aslında doğrusal bir ilişki olduğu anlaşılabilir görünmektedir. Ayrıca sigara içenlerde ve uzun dönem nikotin sakızı kullananlarda artmış leptin düzeyleri tespit edilmiş ve leptin düzeyinin direkt ve indirekt mekanizmalarla insülin sensitivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (164, 165). Obesitede sıklıkla sebep leptin yetmezliği değil, leptin rezistansıdır ve yükselmiş leptin düzeyleri tespit edilir (166). Son dönemde, tip 2 diyabet ve obezite arasındaki ilişkiye aracılık eden, adipoz dokuda sentezlenerek dolaşıma geçen, mRNA tabiatında olan, insülin rezistansına sebep olduğu için “resistin” olarak isimlendirilen yeni bir hormon ile ilgili bilgiler yayınlanmıştır (167). Bu konuda gelecekte yapılacak çalışmalar, tip 2 diyabet, obezite, insülin rezistansı, sigara arasında karşılıklı etkileşimlerin mekanizma ve sonuçlarını ortaya koymak açısından oldukça önemli olabilecektir. İnsülin rezistansı, insülin sekresyon bozukluğu ile birlikte tip 2 diyabet gelişiminde temel fizyolojik basamaktır (2, 168). Sigara hem akut hem de kronik kullanım sürecinde insülin rezistansı ile ilişkilidir.

“Öglisemik Hiperinsülinemik Klamp Testi (ÖHKT)” sonrasında ise sigara içenler sigara içmeyenlere göre daha yüksek insülin rezistansına sahiptir (160, 169).

Deneysel bir çalışmada benzer; yaş, vücut kitle indexi ve aile diyabet öyküsüne sahip sigara içen 20 kişi ve sigara içmeyen 20 kişi ile karşılaştırılmıştır. Glukoz yüklemesi sonrasında sigara içenlerde içmeyenlere göre daha yüksek insülin konsantrasyonu ve sabit miktarda ve sabit hızda insülin infüzyonu esnasında sigara içenlerde içmeyenlere göre daha yüksek kan glukoz düzeyleri tespit edilmiştir (160).

Sigara içen tip 2 diyabet hastaları, sigara içmeyen tip 2 diyabet hastalarına göre önemli ölçüde artmış insülin rezistansına sahiptir (162). Uzun dönem nikotin sakızı kullananlarda artmış insülin rezistansı ve hiperinsülinemi tespit edilmiştir (170). Eğer sigara insülin rezistansını arttırıyorsa, sigaray bırakanlarda belli bir süre sonra yapılan yükleme testlerinde insülin ve glukoz düzeylerinin hiç sigara içmeyenlerin düzeyine dönmesi beklenir. Nitekim Jansen ve arkadaşları oral glukoz yükleme testleri sonrası sigaray bırakanların kan glukoz düzeylerinin hiç içmeyenlerle halen içenler arasında bir yerde olduğunu gösterdiler (6). Sigara dumanı ile vücuda alınan metabolik olarak aktif temel madde olan nikotinin metabolik etkilerinin çoğunluğu sempatik sistem aktivasyonu ve katekolaminler üstünden gerçekleşir. Bu etkilerden biriside lipoliz ve plazmaya serbest yağ asidi salınmasıdır. Sonuçta dolaşımda serbest yağ asidi ve gliserol miktarı artar. Bu durum bir yönüyle plazma lipid profilinin aterojenik yönde değişmesini başlatırken bir başka yönden insülin rezistansı ile sonuçlanıyor olabilir (171). Artmış plazma serbest yağ asidi düzeylerinin insülin rezistansına sebep olduğu ve insülin aracılıklı glukoz dağılımını bozduğu yönünde bulgular mevcuttur. Bazı çalışmalarda sigara içenlerde hem insülin rezistansı hem de lipid intoleransı olduğu tespit edilmiştir (172-173). Sigaranın ayrıca kortikosteroidler, katekolaminler gibi kontr-regülatuar hormonların salgılanmasını arttırarak kan glukoz düzeylerinde bir miktar artışa sebep olduğu bilinmektedir (174). Sigara dumanında bulunan nikotin, karbonmonoksit ve diğer maddeler arteriel spazma ve ateroskleroza sebep olarak çizgili kas kan akımını düşürürler, endotel fonksiyonunu bozarak madde alışverişini olumsuz yönde etkilerler. Dolayısıyla kaslarda insülin aracılıklı glukoz dağılımı bozulmuş olabilir (159,175).

Sigara pankreas dokusuna karşı direkt toksik etkilere de sahip olabilir (6). Sigara içen erkeklerde beta hücre fonksiyonunun bozuk olduğunu düşündüren bulgular mevcuttur (176). Ayrıca toksisite için indirek bir bulgu olarak yorumlanabilecek bir bilgi sigara içenlerde ve diyabetiklerde pankreas kanseri riskinin artmış olduğudur (6). Daha önce literatürde yer almış, kesin olmayan bazı araştırma bulgularına dayanarak ortaya atılmış bütün bu spekülatif mekanizmalara rağmen sigara dumanı ile vücuda alınan maddelerin hangilerinin, nasıl bir mekanizma ile bu süreçte rol aldığı kesin

olarak belli değildir. Genel bir yaklaşımla, şu söylenebilir; sigara kısa dönemde insülin sensitivitesini, uzun dönemde insülin sekresyonunu bozarak tip 2 diabet gelişiminde rol oynuyor olabilir (6).

Bizim çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde; sigaranın, tip 2 diabet gelişimini hızlandığı, glisemi kontrolünü bozduğu, insülin kullanım oranlarını artırdığı, insüline geçiş hızını artırdığı tespit edilmiş olup, sigarayı bırakmanın glisemi kontrolüne olumlu yönde katkı sağladığı, hiç sigara içmemenin ise glisemi kontrolünü kolaylaştırdığı tespit edilmiştir.

## ÖZET

Çalışmamızda, sigara içen Tip 2 Diabetik hastaların yaş ortalaması, diabet yaş ortalaması daha düşük olmasına rağmen HbA1c ortalamaları, insülin kullanım oranları daha yüksek, insüline geçiş hızları yıl olarak daha düşüktü. Tip 2 Diabet'te obezitenin bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda sigara içmeyen hastaların VKİ daha yüksek olmasına rağmen, glisemi kontrollerinin sigara içenlere göre daha iyi olması, sigaranın Tip 2 diabetik hastalarda glisemi kontrolü üzerine olumsuz etki gösterdiğinin kanıtı olarak değerlendirilebilir.

Sonuç olarak tip 2 diabet gelişimi ve glisemik kontrolün bozulması açısından sigara, bağımsız ve değiştirilebilir bir risk faktörü olabilir, ancak bu konuda kesin bir sonuç belirtmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Fakat yine de tip 2 diabet müdahale programlarında kilo verme ve fiziksel aktivitenin artırılması yanında sigaranın bırakılması veya en azından günlük içilen sigara miktarının önemli ölçüde azaltılması hedeflenmelidir.

## KAYNAKLAR

- 1- Mandrup – Poulsen T. Recent advances. Diabetes. BMJ 1998; 316: 1221-25.
- 2- Gerich JE. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: Impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. Endocrine Rev 1998; 19 (4): 491-503.
- 3- Campagna FA, Imperatore G. Type 2 Diabetes in children. BMJ 2001; 322: 377-78.
- 4- Hopkins JT. Diabetes a growing problem in United States. BMJ 2001; 322: 194.
- 5- Mc Kinlay J, Marceau L. US public health and the 21 st century: Diabetes mellitus . Lancet 1992; 356: 757-61.
- 6- Rimm EB, Chan J, Stamper JM, Colritz GA, Willett CW. Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. BMJ 1995; 310: 555-59.
- 7- Wareham JN, O'Rhailly S. The changing classification and diagnosis of diabetes. BMJ 1998; 317: 359-60.
- 8- Mahler JR, Adler LM. Type 2 diabetes mellitus: Update on diagnosis, pathophysiology and treatment. J Clin Endoc Met 1999; 84: 1165-71.
- 9- DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes. Reanalysis of European Epidemiological Data. BMJ 1998; 317: 371-75.
10. 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.
11. Blom, A. And Ireland, J: Diabet Atlası 1982.
12. Watkins PJ., Drury PL., Howell SL.: Diabetes and its management 5th ed. Blackwell Co p:3 1996.
13. Tanyeri F.: Diabetes Mellitusun sınıflandırılması ve Prevelansı. Aktüel Tıp Dergisi, 7: 500 – 503 1996.
14. International diabetes federation Triennial report (1991-1994) and directory 1984- IDF, 4 D Rue Washington 1050 Brussels Belgium.
15. Yılmaz M.T.: Editörden Galenos Aylık Sağlık Meslek Dergisi 1:3 1997.78
16. Hatemi H.: Diabetes Mellitusun tarihçesi. Aktüel Tıp Dergisi 7: 497 – 499 1996.
17. Erdoğan G.: Diabetes Mellitusun tedavisi 1. Baskı, Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara, 1997.
18. American Diabetes Association: Screening for Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2004; 27 Suppl1: S11-S14.
19. Centers for Disease Control and Prevention: National Estimates on Diabetes; 2003. www.cdc.gov.
20. Reaven G, Strom T, Tip 2 Diyabet Sorular ve Cevaplar, Çev. ed: Satman İ, Merit Publishing International; 2003: 17-35.
21. İmamoğlu S. Diabetes Mellitus. Ed. Dolar E, İç Hastalıkları, Nobel&Günes Tıp Kitabevi İstanbul; 2005: 692-719.
22. Altuntaş Y. Diabetes mellitus'un tanımı, tanısı ve sınıflaması. İn: Yenigün M, Altuntaş Y, editörler. Her yönüyle diabetes mellitus. 2inci baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi, 2001;51- 62 .
23. İmamoğlu S, Yılmaz MT, Yılmaz C. Diabetes Mellitus 2000, Mayıs 2000 İstanbul: 37-47.
24. The Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20: 1183-1197.
25. Orhan Y. Diabetes Mellitus, Endokrinoloji Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. Ed: Sencer E, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2001: 247-286.
26. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Diabetes Mellitus. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, 15. edisyon. Çev. ed: Sağlıker Y. Nobel Tıp Kitabevleri 2004; 2: 2109-2138.
27. Yılmaz C, Yılmaz MT, İmamoğlu S. Diabetes Mellitus 2000, Mayıs 2000 İstanbul: 17-27.

28. Reaven G, Strom T, Tip 2 Diabet Sorular ve Cevaplar. Çev. ed:Satman İ, Merit Publishing International, 2003; 35-46.
29. Engl J Med 1992;326:22-29.
30. Efendic S, Östenson C. Hormonal responses and future treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus. J Intern Med 1993;234:127-38.
31. De Fronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. Diabetes Care 1992;37:667-98.
32. Reaven GM. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37 : 1595-1607.
33. Porte D Jr. Beta cells in type II diabetes mellitus. Diabetes 1991;40:166-80.
34. Kahn SE, Prigeon RL, Mcculloch DK et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and B- cell function in human subjects: evidence for a hyperbolic function. Diabetes 1993;42:1663-72.
35. Turner RC, Holman RR, Mathews DR, Hoskaday TDR, Peto J. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal insulin and glucose concentrations. Metabolism 1979;28:1086-1096.
36. Groop LC, Widen E, Ferrannini E. Insulin resistance and insulin deficiency in pathogenesis of type 2 diabetes: errors of metabolism or of methods. Diabetologia 1993;36:1326-31.
37. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H (eds). International Textbook of Diabetes Mellitus. John Wiley & Sons Ltd. 1997; 31: 635-89.
38. Del Prato S, Leonetti E, Simonson DC, Sheehan P, Matsuda M, DeFronzo RA. Effect of sustained physiologic hyperinsulinemia and hyperglycemia on secretion and insulin sensitivity in man. Diabetologia 1994;37:1025-35.
39. De Fronzo RA, Ferrannini E, Simonson DC. Fasting hyperglycemia in noninsulin dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. Metabolism 1989;38:387-95.
40. Polonsky KS. Lilly Lecture 1994. The beta cell in diabetes: from molecular genetics to clinical research. Diabetes 1995;44:705-17.
41. Cerasi E. Insulin deficiency and insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM: is a divorce possible? Diabetologia 1995;38:992-97.
42. Lillioja S, Mott DM, Howard BV et al. Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action. Longitudinal and cross-sectional studies in Pima Indians. N Engl J Med 1988;318:1217-25.
43. Gumbiner B, Van Cauter E, Beltz WF, et al. Abnormalities of insulin pulsatility and glucose oscillations during meals in obese non-insulin-dependent diabetic patients: effects of weight reduction. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:2061-68.
44. Reaven GM, Chen YD, Hollenbeck CB, Sheu WH, Ostrega D, Polonsky KS. Plasma insulin, C-peptide and proinsulin concentrations in obese and non-obese individuals with varying degrees of glucose tolerance. J Clin Endocrinol Metab 1993;76:44-48.
45. Hales CN. The pathogenesis of NIDDM. Diabetologia 1994;37 (suppl 2):S162-68.
46. Wareham NJ, Day NE, Byrne CD, Hales CN, Williams R. Fasting proinsulin concentrations predict the development of type 2 diabetes. Diabetes Care 1999;22:262-70.
47. Hales CN, Barker DJP, Clark PM et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64 years. BMJ 1991;303:1019-22.
48. Eriksson UJ. Life long consequence of metabolic adaptations in utero? Diabetologia 1996;39:1126-30.
49. Joffe B, Zimmet P. The thrifty genotype in type 2 diabetes: an unfinished symphony moving to its finale? Endocrine 1998;9(2):139-41.

50. Yki-Jarvinen H. Glucose toxicity. *Endocrinol Rev* 1992;13:415-31.
51. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. . Glucose toxicity .*Diabetes Care* 1992;15:442-55.
52. Marshak S, Leibowitz G, Bertuzzi F, Socci C, Kaiser N, Gross GJ, Cerasi E, Melloul D. Impaired beta cell functions induced by chronic exposure of cultured human pancreatic islets to high glucose.*Diabetes* 1999;48:1230-36.
53. Robertson RP, Olson IK, Zhang H-J. Differentiating glucose toxicity from glucose desensitization: a new message from the insulin gene. *Diabetes* 1994;43:1085-89.
54. Hartter E, Svoboda T, Ludvik B et al. Basal and stimulated plasma levels of pancreatic amylin indicate its co-secretion with insulin in humans. *Diabetologia* 1991;34:52-54.
55. Eriksson J, Nakazato M, Miyazato M, Shiomi K, Matsukura S, Groop L. Islet amyloid polypeptide :plasma concentrations in individuals at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992;35:292-93.
56. Janson J, Ashley RH, Harrison D, McIntyre S, Butler PC. The mechanism of islet amyloid polypeptide toxicity is membrane disruption by intermediate-sized toxic amyloid particles. *Diabetes* 1999;48:491-98.
57. Mulder H, Ahren B, Sundler F. Islet amyloid polypeptide and insulin gene expression are regulated in parallel by glucose in vivo in rats. *Am J Physiol* 1996;271:E1008-E1014.
58. Kapurmiotu A, Bernhagen J, Greenfield N, Al-Abed Y, Teichberg S, Frank RW, Voelter W, Bucala R. Contribution of advanced glycosylation to the amyloidogenicity of islet amyloid polypeptide. *Eur J Biochem* 1998;251:208-216.
59. Kahn SE, Andrikopoulos S, Verchere CB. A long-recognized but underappreciated pathological feature of type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:241-53.
60. Srivastava RA. Regulation of the apolipoprotein E by dietary lipids occurs by transcriptional and post-transcriptional mechanism. *Mol Cell Biochem* 1996;155:153-62.
61. Sakagashira S, Sanke T, Hanabusa T, Shimomura H, Ohagi S, Kumagaye KY, Nakajima K, Nanjo K. Missense mutation of amylin gene (S20G) in Japanese NIDDM patients. *Diabetes* 1996;45:1279-81.
62. Thorens B, Waber G. Glucagon like peptide-1 and the control of insulin secretion in the normal state and in NIDDM. *Diabetes* 1993;42:1219-25.
63. Suzuki S, Kawai K, Ohashi S, Mukai H, Murayama Y, Yamashita K. Reduced insulinotropic effect of glucagon like peptide-1 ( 1-36)-amide and gastric inhibitory polypeptide in isolated perfused diabetic rat pancreas. *Diabetes* 1990;39:1320-25.
64. Prentki M, Corkey BE. Are the beta cell signaling molecules malonyl-CoA and cytosolic long- chain acyl-CoA implicated in multiple tissue defects of obesity and NIDDM? *Diabetes* 1996;45:273-83.
65. Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM: genetic and clinical implications. *Diabetes* 1995;44:863-70.
66. Shimabukuro M, Zhou YT, Levi M, Unger RH. Fatty acid induced beta cell apoptosis: a link between obesity and diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:2498-2502.
67. Furukawa H, Carroll R, Steiner DF. Long term elevation of free fatty acids leads to delayed processing of proinsulin and prohormon convertases 2 and 3 in the pancreatic beta cell line MIN6. *Diabetes* 1998;47(Suppl.1):A262.
68. Stone LM, Kahn SE, Fujimoto WY, Deeb SS, Porte Jr D. A variation at position-30 of the beta cell glucokinase gene promoter is associated with reduced B cell function in middle-aged Japanese –American men. *Diabetes* 1996;45:422-28.
69. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1169-73.
70. Ferranini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-57.

71. Reaven GM. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37 : 1595-1607.
72. Bell PM. Clinical significance of insulin resistance. *Diabetic Med* 1996;13:504-509.
73. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglio E, Luchetti E, Buonanno G, et al. Risk factors for coronary heart disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989;320:702-6.
74. Kahn R. Insulin resistance insensitivity and insulin unresponsiveness. A necessary distinction. *Metabolism* 1987;27(suppl 2): 1893-1902.
75. Yki-Jarvinen H. Role of insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM. *Diabetologia* 1995;38:1378-88.
76. Ferrannini E, Vichi S, Beck-Nielsen H, Laakso M, Paolisso G, Smith U. European group for the study of Insulin resistance (EGIR). Insulin action and age. *Diabetes* 1996;45:947-53.
77. DeFronzo RA. Lilly Lecture 1987. The triumvirate: beta cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988;37:667.
78. Krotkiewski M, Siedell JC, Bjorntorp P. Glucose tolerance and hyperinsulinemia in obese women: role of adipose distribution, muscle fiber characteristics and androgens. *J Intern Med* 1990; 228; 385-92.
79. Garvey WT, Maianu L, Hancock JA, Golichowski AM, Baron A. Gene expression of Glut 4 in skeletal muscle from insulin-resistant patients with obesity, IGT, GDM and NIDDM. *Diabetes* 1992; 41: 465-79.
80. Baron AD. Hemodynamic action of insulin. *Am J Physiol* 1994; 267; E 187-202.
81. Baron AD, Laakso M, Brechtel G, Edelman SV, Reduced capacity and affinity of skeletal muscle for insulin – mediated glucose uptake in non-insulin-dependent diabetic subjects effects of insulin therapy. *J Clin Invest* 1991; 87: 1186-94.
82. Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man. A novel mechanism for insulin resistance. *J Clin Invest* 1990; 85; 1844-52.
83. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel A, Baron AD, Obesity / insulin resistance is associated with endothelial dysfunction implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; 97: 2601-10.
84. Nuutila P, Raitakari M, Laine H et al. Role of blood flow in regulating insulin-stimulated glucose uptake in humans. *J Clin Invest* 1996; 97: 1741-7.
85. King GL, Johnson SM. Receptor-mediated transport of insulin across endothelial cells. *Science* 1985; 227: 1983-6.
86. Prakash S, Moskhagundam L, Peiris AN, Stagner J I, Gingerich RL, Samols E. Interstitial insulin during euglycemic-hyperinsulinemic clamp in obese and lean individuals. *Metabolism* 1996; 45: 951-6.
87. Kutlu M. İnsulin reseptör Tayini ve Reseptör Dinamiğinin İncelenmesi. Kitap: Diabetolojiye giriş. Editörler: Büyükdevrim S, Yılmaz T, Satman İ, Dinççağ N, Karşıdağ K, Altuntaş Y. Fatih Ofset, İstanbul, 1996: 67-68.
88. Olefsky JM. Insulin resistance and action. An in vitro and in vivo perspective. *Diabetes* 1981; 30: 990- 95.
89. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Mechanism and significance of insulin resistance in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1981; 30: 990- 5.
90. Caro JF, Ittoop O, Popries WJ et al. Study on the mechanism of insulin resistance in the liver from humans with non-insulin dependent diabetes. Insulin action and binding in isolated hepatocytes, insulin receptor structure and kinase activity. *J Clin Invest* 1986; 78:249-58.
91. Comi RJ, Grunberger G, Gorden P. Relationship of insulin binding and insulin-stimulated tyrosine kinase activity is altered in type II diabetes. *J Clin Invest* 1987; 79: 453-62.
92. Thies R, Molina JM, Ciavaldi TP, Friedenbergr GR, Olefsky JM. Insulin receptor autophosphorylation and endogenous substrate phosphorylation in human adipocytes from control, obese and NIDDM subjects. *Diabetes* 1990; 39: 250-58.

93. Trichitta V, Brunetti A, Chiavetta A, Benzi L, Papa V, Vigneri R. Defects in insulin-receptor internationalization and processing in monocyte of obese subjects obese NIDDM patients. *Diabetes* 1989; 38: 1579-84.
94. Seino S, Seino M, Bell GI. Human insulin-receptor gene. *Diabetes* 1990; 39: 129-33.
95. Kadowaki T, Kadowaki H, Rechler MM et al. Five mutant alleles of the insulin receptor gene in patients with genetic forms of insulin resistance. *J Clin Invest* 1990; 86: 254-62.
96. Olefsky JM, Reaven GM. Insulin binding in diabetes. Relationships with plasma insulin levels and insulin sensitivity. *Diabetes* 1997; 26: 680- 88.
97. Arner P, Einarsson K, Ewerth S, Livingstone J. Studies on the human liver insulin receptors in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1986; 77: 1716-18.
98. Groop LC, Bonnadonna RC, Del Prato S et al. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *J Clin Invest* 1989; 84: 205-15.
99. Firth R, Bell P, Rizza R. Insulin action in non-insulin dependent diabetes mellitus: the relationship between hepatic and extrahepatic and insulin resistance and obesity. *Metabolism* 1987; 36: 1091-5.
100. Freidenberg GR, Reichart D, Olefsky JM, Henry RP. Reversibility of defective adipocyte insulin receptor kinase activity in non-insulin diabetes mellitus. Effect of weight loss. *J Clin Invest* 1988; 82: 1398-406.
101. Maegwa H, Shigeta Y, Egawa K, Kobayashi M. Impaired autophosphorylation of insulin receptors from abdominal skeletal muscles in non-obese subjects with NIDDM. *Diabetes* 1993; 40: 813-19.
102. Nolan JJ, Freidenberg G, Henry R, Reichart D, Olefsky JM. Role of human skeletal muscle insulin receptor kinase in the in vivo insulin dependent diabetes and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 471-7.
103. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H (eds). *International Textbook of Diabetes Mellitus*. John Wiley & Sons Ltd. 1997; 31: 635-89.
104. Karşıdağ K. İntraselluler glukoz transporterleri ölçüm metodolojisi ve Klinik önemi. Kitap: Diabetolojiye giriş. Editörler: Büyükdeirim S, Yılmaz T, Satman İ, Dinççağ N, Karşıdağ K, Altuntaş Y. Fatih Ofset, İstanbul, 1996: 79-86.
105. Kashiwagi A, Verso MA, Andrews J, Vasquez B, Reaven G, Foley JE. In vitro insulin resistance of human adipocytes isolated from subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1983; 72: 1246-54.
106. Zierath JR, Galuska D, Nolte LA, Thorne A, Kristensen JS, Wallberg-Henrissson H. Effects of glycaemia on glucose transport in isolated skeletal muscle from patients with NIDDM: in vitro reversal of muscular insulin resistance. *Diabetologia* 1994; 37: 270-77.
107. Carey JO, Azevedo JL Jr, Morris PG, Pories WJ, Dohn GL. Okadaic acid, vanadate and phenylarsine oxide stimulate 2-deoxyglucose transport in insulin resistant human skeletal muscle. *Diabetes* 1995; 44: 682-8.
108. Gulli G, Ferrannini E, Stern M, Haffner S, DeFronzo RA. The metabolic profile of NIDDM is fully established in glucose-tolerant offspring of two Mexican-American NIDDM parents. *Diabetes* 1992; 41: 1575-86.
109. Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A et al. Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin dependent diabetes. *N Engl J Med* 1989; 321: 337-43.
110. Avogaro A, Toffolo G, Miola M et al. Intracellular lactate and pyruvate interconversion rates increased in muscle tissue of non-insulin dependent diabetic individuals. *J Clin Invest* 1996; 98: 108-15.
111. Shulman G, Rothman D, Jue T, Stein P, DeFronzo RA, Shulman R. Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin dependent diabetes by C-nuclear magnetic resonance spectroscopy. *N Engl J Med* 1990; 322: 223-8.
112. Kelley D, Mitrakou A, Marsh H et al. Skeletal muscle glycolysis, oxidation and storage of an oral glucose load. *J Clin Invest* 1988; 81: 1563-71.
113. Yki-Jarvinen H, Williams G. Insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. In: Pickup JC, Williams G, Eds. *Textbook of diabetes*. Blackwell Science Ltd. Osney Mead, Oxford, UK. 1997; 20: 21-24.

114. Groop LC, Bonadonna RC, Simonson DC, et al. Effect of insulin on oxidative and non-oxidative pathways of free fatty acid metabolism in human obesity. *Am J Physiol* 1992;263:E79-84.
115. Boden G. Fatty acids and insulin resistance. *Diabetes Care* 1996;19:391-395.
116. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes. *Curr Opin Lipidol* 1994;5:216-220.
117. Korugan Ü, Altuntaş Y, Hekim N. Can insulin mediated suppression of FFA and Glycerol be used to evaluate the lipolytic activity during IV insulin tolerance test. *Diabetologia* 1997; 40:A245.
118. Swislocki ALM, Chen Y-DI, Golay A, Chang MO and Reaven GM. Insulin suppression of plasma FFA concentration in normal individuals and patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 1987;30:622-626.
119. Bonadonna RC, Groop LC, Zych K, Shank M, DeFronzo RA. Dose-dependent effect of insulin on plasma free fatty acid turnover oxidation in humans. *Am J Physiol* 1990;259:E736-E750.
120. Zhou Y-P, Grill VE. Long term exposure of rat pancreatic islets to fatty acids inhibits glucose-induced insulin secretion and biosynthesis through a glucose fatty acid cycle. *J Clin Invest* 1994;93:870-6.
121. Firth RG, Bell PM, Marsh HM, Hansen I, Rizza RA. Postprandial hyperglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1986;77:1525-32.
122. Yki-Jarvinen H, Consoli A, Nurjhan N, Young AA, Gerich JE. Mechanism for underestimation of isotopically determined glucose disposal. *Diabetes* 1989;38:744-51.
123. Chiu KC, McCarthy JE. Promoter variation in the liver glucokinase is a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:614-18.
124. Perseghin G, Ghosh S, Gerow K, Shulman GI. Metabolic defects in nondiabetic offspring of NIDDM parents: a cross-sectional study. *Diabetes* 1997;46:1001-9.
125. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and B-cell function in human subjects: evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 1993;42:1663-72.
126. Turner RC, Holman RR, Mathews DR, Hockaday TDR, Peto J. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal insulin and glucose concentrations. *Metabolism* 1979;28:1086-96.
127. DeFronzo RA, Ferrannini E, Simonson DC. Fasting hyperglycemia in non-insulin dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism* 1989;38:387-95.
128. Ludwig DS, Vidal Puig A, O'Brien RM, et al. Examination of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene promoter in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:503-6.
129. Mithieux G, Vidal H, Zitoun C, Bruni N, Daniele N, Minassian C. Glucose-6-phosphatase mRNA and activity are increased to the same extent in kidney and liver of diabetic rats. *Diabetes* 1996;45:891-96.
130. Yoshiuchi I, Shingu R, Nakajima H, Hamaguchi T, Horikawa Y, Yamasaki et al. Mutation/polymorphism scanning of glucose-6-phosphatase gene promoter in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1016
- 131- Rimm EB, Chan J, Stamper JM, Colritz GA, Willett CW. Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *BMJ* 1995; 310: 555-59.
- 132- Feskens EJ, Kromhout D. Cardiovascular risk factors and the 25-year incidence of diabetes mellitus in middle-aged men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 1101-8.
- 133- Hirayama T. Japanese study confirms findings. *BMJ* 1995; 311: 188.
- 134- Rimm EB, Manson JE, Stamper MJ, Colditz GA, Rosner B. Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *Am J Public Health* 1993; 83: 211-14.
- 135- Simon JA, Selyy DG, Lipschutz RC, Browner WS. The relation of smoking to waist-to-hip ratio and diabetes mellitus among elderly women. *Prev Med* 1997; 26: 639-44.

- 136- Kawakami N, Tatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. Effects of smoking on the incidence of non insulin dependent diabetes mellitus. Replication and extension in a Japanese cohort of male employees . *Am J Epidemiol* 1997; 145: 103-9.
- 137- Qiao Q, Valle T, Nissinen A, Tuomiletho J. Smoking and the risc of diabetes in elderly Finnish men. Retrospective analysis of data from a 30-year fallow-up study. *Diabetes Care* 1989; 22: 1821-26.
- 138- Uchimoto S, Tsumura K, Hayashi C, Suematsu C, Endo G, Okada K. Impact of cigarette smoking on the incidence of type 2 diabetes in middle aged Japanese men: The Osaka Health Survery. *Diabet Med* 1999; 16: 951-5.
- 139- Keleştimur F, Çetin M, Pasaoglu H, Coksevim B, Çetinkaya F, Unluhizarci K, Unal S, Koker AH. The prevalence and idetification of risc factors for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Kayseri, central Anatolia, Turkey. *Acta Diabetol* 1999; 36: 85-91.
- 140- Todoroki I, Shinchi K, Kono S, Imanishi K. Lifestyle and glucose tolerance: a cross – sectional study of Japanese men. *Ann Epidemiol* 1994; 4: 363-8.
- 141- Manson JE, Ajani UA, Nethan DM, Hennekes CH. A prospective study of cigarette smoking and the incidence of diabetes mellitus among US male physicians. *Am J Med* 2000; 109: 538-42.
- 142- Perrson PG, Carlson SV, Svanstrom L. Cigarette smoking or a moist snuff use and glucose tolerance. *J Int Med* 2000; 248: 103-10.
- 143- Nakanishi N, Nakamura K, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. Cigarette smoking and risk for impaired fasting glucose and type 2 diabetes in middle aged Japanese men: *Ann Int Med* 2000; 133: 183-91.
- 144- Ko GT, Chan JC, Tsang LW, Critchley JA, Cockram CS. Smoking and diabetes in Chinese men. *Post Grad Med* 2001; 77: 246-53.
- 145- Perry I, Shaper AG. Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men. *BMJ* 1995; 310: 560-4. Tip 2 Diabet İçin Bağımsız Bir Risk Faktörü: Sigara 214
- 146- Wilson PW, Anderson KM, Kannel WB. Epidemiology of diabetes mellitus in the elderly. The Framingham study *A J Med* 1986; 80: 3-9.
- 147- Butler WJ, Ostrander LD Jr, Carman WJ, Lamphiear DE. Diabetes mellitus in Tecumseh, Michigan Prevalence, incidence and associated canditions. *Am Epidemiol* 1982; 116: 971-80.
- 148- Medalie JH, Papier CM, Goldbourt V, Herman JB. Major factors in the development of diabetes mellitus in 10.000 men. *Arch Intern Med* 1975; 135: 811-7.
- 149- Laura J. Scott,1,2,4 James H. Warram,1,2 Linda S. Hanna,1 Lori M. B. Laffel,1,4 Louise Ryan,3 and Andrzej S. Krolewski1,2,4 A Nonlinear Effect of Hyperglycemia and Current Cigarette Smoking Are Major Determinants of the Onset of Microalbuminuria in Type 1 Diabetes *DIABETES, VOL. 50, DECEMBER 2001*
150. Bomemisza P, Suciú I. Effect of cigarette smoking on the blood glucose level in normals and diabetics. *Med Interne*. 1980 Oct-Dec;18(4):353-6.
151. Epifano L, Di Vincenzo A, Fanelli C, Porcellati F, Perriello G, De Feo P, Motolese M, Brunetti P, Bolli GB. Effect of cigarette smoking and of a transdermal nicotine delivery system on glucoregulation in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;43(3):257-63.
152. Gutiérrez Ganzarain A, Playán Usán J, Rubio Aranda E, Castro Ascaso MC, Herrero Garcáa T, Acha J. Effect of the smoking habit on carbohydrate metabolism *An Med Interna*. 1993 Dec;10(12):583-6.
153. Frati AC, Iniestra F, Ariza CR. Acute effect of cigarette smoking on glucose tolerance and other cardiovascular risk factors *Diabetes Care*. 1996 Feb;19(2):112-8.
154. Zukowska-Szzechowska E, Grzeszczak W, Urban M, Kucharski P [Effect of cigarette smoking on carbohydrate metabolism of healthy subjects] *Pol Arch Med Wewn*. 1994 Jan;91(1):27-32.
155. Urberg M, Shammas R, Rajdev K. The effects of cigarette smoking on glycosylated hemoglobin in nondiabeti individuals. *J Fam Pract*. 1989 May;28(5):529-31.
156. Gupta V, Tiwari S, Agarwal CG, Shukla P, Chandra H, Sharma P.

- "Effect of short-term cigarette smoking on insulin resistance and lipid profile in asymptomatic adults". *Indian J Physiol Pharmacol.* 2006 Jul-Sep;50(3):285-90.
- 157- Rimm EB, Manson JE, Stampher MJ, Coldtitz GA, Rosner B. Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *Am J Puplic Health* 1993; 83: 211-14.
- 158- Rimm EB, Manson JE, Stampher MJ, Coldtitz GA, Rosner B. Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *Am J Puplic Health* 1993; 83: 211-14.
- 159- Qiao Q, Valle T, Nissinen A, Tuomiletho J. Smoking and the risc of diabetes in elderly Finnish men. Retrospectiveanalysis of data from a 30-year fallow–up study. *Diabetes Care* 1989; 22: 1821-26.
- 160- Connolly V, Kelly W. Risc Factors for diabetes in men. *BMJ* 1995; 311: 188.
- 161- Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen YD, Reaven GM. Insülin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 1992; 339: 1128-30.
- 162- Shulman IG. Celluar mechanisms of insülin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 171-6.
- 163- Targher G, Albercihe M, Zenere BM, Banadonna CR, Muggeo M, Bonora E. Cigarette smoking and insülin resistance in patients with non – insülin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endoc Metab* 1999; 82: 3619-24.
- 164- Despres JP, Lemieux I, Pruchhomme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 2001; 322: 716-20.
- 165- Eliasson B, Smith U. Leptin levels in smokers and long – term users of nicotine gum . *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 145-52.
- 166- Zimmet P, Hodge A, Nicolson M, Staten M, Courten de M, Moore J, et al. Serum leptin concentration, obesity and insülin resistance in Western Samoans; cross – sestional study. *BMJ* 1996; 313: 965-9.
- 167- Chirtos S, Mantzoros MD. The role of leptin in human obesity and disease A Review of curnent evidence . *Ann Int Med* 1999; 130: 671-80.
- 168- Berger A. Resistin: a new hormone that links obesity withy type 2 diabetes. *BMJ* 2001; 322: 193.
- 169- Ferrannini E. Insülin resistance versus insülin deficiency in non-nsülin dependent diabetes mellitus: problems and prospects. *Endocrine Reviews* 1998; 19: 477-90.
- 170- Attaval S, Fowelin J, Lager I, Von Schenck H, Smith U. Smoking Induces insülin resistance. A potential link with the insülin resistance syndrome. *J Intern Med* 1993; 233: 327-32.
- 171- Eliason B, Taskinen MR, Simith U. Long – term use of nicotine gum is associated with hiperinsülinemia and insülin resistance. *Circulation* 1996; 94: 878-81.
- 172- Benowitz LN. Nicotine safety and toxicity. Oxford University Press, New York, 1998. p: 11, 12, 41, 42.
- 173- Elliason B, Mero N, Taskinen MR, Simith U. The insülin resistance syndrome and postprandial lipid intolerance in smokers. *Atherosclerosis* 1997; 129: 79-88.
- 174- Mikhailidis DP, Papadakis JA, Ganotakis ES. Smoking, diabetes and hyperlipidemia. *JR Soc Health* 1998; 118: 91-3.
- 175- Chiodera P, Volpi R, Cpretti L, Speroni G, Necchi – Ghiris S, Caffari G, Colla R, Coiro V. Abnormal effecet of cigarette smoking on pituitary horman secretions in insülin dependent diabetes. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 3251-7.
- 176- Vogel AR. Coranary risc factors, endotelial function, and atherosclerosis: A Review. *Clin Cardiol* 1997; 20: 426-32.
- 177- Satman I, Y>lmaz MT, and TURDEP group. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25:1551-1556

