

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. LÜTFİ KIRDAR KARTAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK BİYOKİMYA BÖLÜMÜ
Şef. Dr. Asuman KAPTANAĞASI ORÇUN

TİP II DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA
SERUM ANDROJEN DÜZEYLERİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Fatime Filiz ERYARSOY TURAN

İstanbul-2006

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübeleriyle bize en iyi eğitimi vermeye çalışan ve her konuda bizlerden yardımını esirgemeyen değerli hocam Sn. Şef. Dr. Asuman Kaptanağası Orçun'a sonsuz teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Herzaman bize destek olan şef yardımcımız Sn. Uzm. Ecz. Mualla Ayyıldız'a ,

Asistanlık eğitimim süresince ilgi ve yardımlarını esirgemeyen başasistanımız Uzm. Dr. Nazan Çamursoy'a, şu anda aramızda olmayan Uzm. Dr. Gülcan Baloğlu, Uzm. Dr. İnci Küçükercan'a teşekkür ederim.

Asistanlığımı birlikte geçirdiğim değerli arkadaşlarım Uzm. Vet. Hek. Yıldız Balcı, Dr. Lale Zengin, Dr. Lale Dağdelen, Biyolog Neslihan Sağlam, Tıbbi Biyolog Özlem Hürmeydan, Vet. Hek. Yüksel Akın, Dr. Sehavet Tezcan, Dr. Tunay Kandemir, Dr. Yalçın Önder'e ve uzmanlık eğitimlerini tamamladıkları için şu an aramızda olmayan Uzm. Dr. Hatice Gözaydın, Uzm. Dr. Buket Tekçe, Uzm. Dr. Nuray Kolcu, Uzm. Dr. Özlem Madenci, Uzm. Dr. Gülşen Şahin'e ve Uzm. Dr. Serap Kant'a teşekkürlerimi sunarım .

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım teknisyen ve hemşire arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Sevgisi ve her türlü desteğiyle her zaman yanımda olan değerli eşim Dr. Selçuk Turan'a, varlığıyla hayatımıza renk katan ve hayata daha fazla bağlanmamıza sebep olan biricik kızımız Rümeysa Betül'e ve hem tıp eğitimim hem de asistanlığım süresince yanımda olan değerli aileme sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatime Filiz Eryarsoy Turan

KISALTMALAR

- ADA : Amerikan Diabet Birliği (American Diabetes Association)
- WHO : Dñnya Sağlık Teşkilatı
- EASD: Avrupa Diyabet Araştırma Birliği (European Association for the Study of Diabetes)
- IDF : Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation).
- D.M : Diabetes Mellitus
- NIDDM: İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus.
- IDDM : İnsüline bağlı diabetes mellitus.
- TURDEP: Türkiye diyabet epidemiyoloji projesi.
- MODY: Gençlerin erişkin tip diyabeti. (Maturity Onset Diabetes Of the Young)
- MHC : Major histokompatibilite kompleksi.
- OGTT : Oral glukoz tolerans testi.
- IFG : Bozulmuş açlık glukozu.
- IGT : Bozulmuş glukoz toleransı.
- GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus.
- HbA1c: Glikolize hemoglobin (HemoglobinA1c)
- AAH : Albümin atılım hızı.
- PKC : Proteinkinaz C.
- AGEs: Gelişmiş glikolizillenme son ürünleri.
- DHT : Dihidrotestosteron.
- DHEA: Dehidroepiandrosteron.
- DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sülfat.
- SHBG : Seks hormonu bağlayıcı globülin.
- WHR : Bel çevresi/kalça çevresi oranı.
- VKİ : Vücut kütle indeksi.
- CPE : C peptid.
- GOD : Glukoz oksidaz

İÇİNDEKİLER

1- GİRİŞ VE AMAÇ	1
2- GENEL BİLGİLER	2
2.1. Diabetes Mellitusun Tanımı ve Tarihçesi.....	2
2.2. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi.....	3
2.3. Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması ve Etyopatogenezi.....	4
2.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitusun Etyopatogenezi.....	7
2.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitusun Etyopatogenezi.....	11
2.4. Tip 2 Diabetes Mellitusta Risk Faktörleri ve Evreleri.....	12
2.4.1. Tip 2 Diabetes Mellitusun Risk Faktörleri.....	12
2.4.2. Tip 2 Diabetes Mellitusun Evreleri.....	13
2.5. Diabetes Mellitusun Tanısı.....	14
2.6. Gestasyonel Diabetes Mellitus.....	15
2.7. Diyabetik Hastalarda Uzun Dönem Glisemik Kontrolün Göstergeleri.....	16
2.7.1. Glikolize Hemoglobin (Hemoglobin A1c).....	16
2.7.2. Früktozamin.....	18
2.8. Diyabette Mikroalbüminuri ve Patofizyolojisi	18
2.9. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları.....	20
2.10. Androjenler.....	22
2.10.1. Androjenlerin Biyokimyası.....	24
2.10.2. Androjenlerin Fizyolojik Etkileri.....	25
2.10.3. Yaşlılık, Diyabet ve Obesitede Androjen Düzeylerindeki Değişiklikler.....	25
3- MATERYAL-METOD	28
4- BULGULAR	33
5- TARTIŞMA VE SONUÇ	54
6- ÖZET	57
7- SUMMARY	59
8- KAYNAKLAR	61

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması ve Glukoz Tolerans Bozukluğunun

Kategorileri.

Tablo 2: Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması.

Tablo 3: Tip 1 Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması.

Tablo 4: Diyabetik Hasta ile Yakınlık Derecesine Göre Tip 1 Diyabet Geliştirme Riski.

Tablo 5: ADA 2003 Kriterlerine Göre Diyabet Tanısı ve Bozulmuş Glukoz Toleransının Derecelendirilmesi.

Tablo 6: Üriner Albümin Atılma Kategorilerinin Tanımları

Tablo 7: Cinsiyetlerdeki Demografik Özelliklerin Gruplara Göre Değerlendirmesi.

Tablo 8: Tüm Olgularda Parametrelerin Dağılımı.

Tablo 9: Kontrol Grubu Olgularında Parametrelerin Cinsiyetlere Göre Değerlendirilmesi

Tablo 10: Kadınlarda Biyokimyasal Parametrelerin Gruplara Göre Değerlendirilmesi.

Tablo 11: Erkeklerde Biyokimyasal Parametrelerin Gruplara Göre Değerlendirilmesi.

Tablo 12: Çalışma Grubunda Cinsiyetlere Göre Bel Çevresi / Kalça Çevresi Oranı İle İlgili Değerlendirmeler.

Tablo 13: Çalışma Grubunda Glukoz İle İlgili Değerlendirmeler.

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1:Tip 1 Diyabetin Gelişim Evreleri

Şekil 2:Glikolize Hemoglobin(HbA1c) Oluşumu

Şekil 3:Diabetes Mellitus Komplikasyonlarının Mekanizması.

Şekil 4: Androjenlerin Biyosentezi.

Şekil 5:Yaş Ortalamalarına Göre Dağılım Grafiği

Şekil 6:Kadın Olgularda Gruplara Göre Bel Çevresi /Kalça Çevresi Oranı(WHR)

Dağılımı

Şekil 7:Glukoz Düzeylerinin Gruplara Göre Dağılımı.

Şekil 8:HbA1c düzeylerinin gruplara göre dağılımı.

Şekil 9: Testosteron, C peptid ve serbest testosteron ölçümlerinin gruplara göre dağılımı.

Şekil 10: DHEA-S ölçümlerinin gruplara göre dağılımı.

Şekil 11: Kadın olgularda gruplara göre glukoz düzeyi dağılımı.

Şekil 12: Kadın olgularda Gruplara göre HbA1c düzeyi dağılımı.

Şekil 13: Kadın olgularda gruplara göre CPE dağılımı.

Şekil 14: Erkek olgularda gruplara göre glukoz düzeyi dağılımı.

Şekil 15: Erkek olgularda gruplara göre HbA1c düzeyi dağılımı.

Şekil 16: Erkek olgularda gruplara göre testosteron düzeyi dağılımı.

Şekil 17: Erkek olgularda gruplara göre DHEA-S Düzeyi dağılımı.

Şekil 18: Erkek olgularda gruplara göre serbest testosteron dağılımı.

Şekil 19: Erkek olgularda bel Çevresi /kalça çevresi oranı ile insülin düzeyi korelasyon grafiği.

Şekil 20: Kadın olgularda glukoz düzeyi ile HbA1c düzeyi korelasyon grafiği

Şekil 21: Erkek olgularda glukoz düzeyi ile testosteron korelasyon grafiği.

Şekil 22: Erkek olgularda glukoz düzeyi ile serbest testosteron korelasyon grafiği.

Şekil 23: Erkek olgularda glukoz düzeyi ile HbA1c düzeyi korelasyon grafiği

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (D.M) kan glukoz konsantrasyonunun kronik olarak yüksek olduğu bir durumdur. Bu duruma sebep olan mutlak veya rölatif insülin yokluğudur. Diyabetin iki ana tipi, Tip 1 ve Tip 2 diyabettir. Tip 2 diyabet en çok görülen diyabet türü olup, çoğu beyaz toplumlar ve batılı ülkelerdeki olguların % 85'ini oluştururken, gelişmekte olan ülkelerdeki diyabetin % 95'inden fazlasından sorumludur.

Tüm diyabet formlarının en önemli klinik özelliklerinden biri, ciddi doku komplikasyonlarıyla birlikte olmalarıdır. Bu, komplikasyonlar diyabet başlangıcından uzun yıllar sonra ortaya çıkar ve göz, böbrek, sinirlerdeki küçük damarları etkiler (mikroanjyopati). Diyabetik retinopati, batı dünyasında çalışma yaşındaki grupta körlüğün en sık sebebidir. Periferik ve otonom nöropati, ayak ülserleri, empotans, diyare, postural hipotansiyon ve diğer hastalıklara katkıda bulunurken, diyabetik nefropati böbrek yetersizliğinin başlıca sebebidir. Diyabetik hastalarda arteriyel hastalık da (ateroskleroz veya makroanjyopati) belirgin olarak artmıştır.(1)

Diyabet akromegali, cushing sendromu, glukagonoma, feokromasitoma, tirotoksikoz gibi birçok endokrin hastalıkla birlikte olacağı gibi, kendisinin de endokrin fonksiyon üzerine etkileri vardır. Endokrin fonksiyon üzerine olan etkilerinin başlıcaları büyüme, tiroid, adrenal, kardiyovasküler hormonlar ve gonadal fonksiyon üzerine olan etkileridir.(2)

Biz de bu çalışmamızda Tip 2 diyabetik hastalarda endokrin fonksiyon da oluşan değişikliklerden birini, androjen seviyelerinde olan değişiklikleri ve androjenlerin Tip 2 diyabet için bir belirteç olup olmayacağını araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitusun Tanımı Ve Tarihçesi

Diabetes mellitus, pankreasın insülin salgısının mutlak veya göreceli yetersizliği veya insüline periferik dokuların direnci sonucu oluşan karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki bozukluk ile kendini gösteren hiperglisemik metabolik bir hastalıktır. Tüm dünyada en sık görülen endokrin hastalıktır. (3, 4)

Diabetes eski yunancada “sifon” anlamına gelir ve aşırı idrar yapımını anlatır. Mellitus ise yine yunancada “bal” anlamına gelen “mel” kelimesinden geliştirilmiştir (5).

Diyabetin tarihçesi çok eskilere dayanır. Mısır uygarlığında, milattan önce 1500 yılına ait Ebers papiruslerinde fazla idrar yapılan, idrar yolu ile şeker kaybedilen bir hastalık olarak tanımlanmış, milattan 150 yıl önce de Kapadokya’da Areteus, ilk defa “Diabetes” terimini kullanmıştır.(6,7). Milattan önce 9.yüzyılda Razi ve 10-11. yüzyılda İbn-i Sina, bu hastaların idrarının tatlı olduğundan ve susuzluk hissinden söz etmişlerdir. 18.yüzyılda John Rollo hastalık için, Yunanca ve Latince “bal” anlamına gelen “mellitus” takısını ilk kullanan kişi oldu. 1815’de Chevreul idrardaki bu sekerin “Glukoz” olduğunu açıkladı. 19. yüzyılda Claude-Bernard karaciğerde glikojen olarak depolandığını tespit etti. 1869’da Paul Langerhans pankreastaki adacık hücrelerini tanımladı. 1889’da Oskar Minkowski deneyleri ile Diabetes mellitustan sorumlu organın pankreas olduğunu gösterdi. 1921 yılında Banting ve Best insülini keşfettiler. 1955 yılında oral antidiyabetik ilaçlar (Tolbutamid) kullanıma girdi. 1973’de saflaştırılmış ve antikor oluşturmayan insülin tipleri geliştirildi. Günümüzde “Rekombinant DNA” teknolojisi ile tamamen sentez ürünü olan insan insülini üretilmiştir.(6,8,9)

2.2. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Diabetes mellitus, bütün toplumlarda ve ırklarda görülen bir hastalıktır. Dünyanın bazı yörelerinde görülme sıklığı daha azdır. Gronland ve Alaska eskimolarında Diabetes mellitus (D.M) prevalansı çok düşüktür ve saptanan

olguların çoğu insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM)'dur. Buna karşılık Amerikada yaşayan Pima kızıl derililerinde prevalans % 55`den fazladır ve dünya üzerindeki en yüksek prevalans bu ırktadır.(10,11) Diyabetin dünyada görülme sıklığı % 1-3`tür.(12) Ülkemizde 1999 yılında tamamlanan dünya sağlık örgütü destekli Türkiye diyabet epidemiyoloji projesinde (TURDEP) % 7.2 oranında diyabet saptanmıştır. Ülkemizde tip II diabet sıklığı % 2.5-6 civarındadır. Tip II diabetik hastalarda bilinen diabetlilerin bilinmeyenlere oranınının 1/3 dolayında olduğu ve % 2.3 oranında da henüz tanı konmamış diyabetik bulunduğu tahmin edilmektedir.(13)

Epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki geleneksel yaşam tarzından batılı yaşam tarzına geçilmesi obezite, egzersizte azalma, beslenmede belirgin değişiklikler ve son olarak Tip 2 diyabet gibi sonuçlara yol açmaktadır. Gelecekte dünya çapında bir diyabet epidemisinin ortaya çıkma potansiyelinin altı çizilmiştir. 1970`den beri yapılan pek çok çalışma tip 2 diyabetin, çoğu gelişmiş ülkede, epidemik oranlarda seyrettiğini göstermiştir. Tip 1 diyabet hastaların sayısında önemli artış beklenmektedir, ancak diyabet hastalarının sayısının önümüzdeki on yılda ikiye katlanması tip 2 diyabet hastalarının sayısındaki aşırı miktardaki artış sonucu olacaktır. Bu nedenle diyabetle ilgili komplikasyonlar dünya çapında ana sağlık problemi olma yolunda ilerlemektedir. Diyabet şimdiden çoğu ülkede ilk beş ölüm nedeninden biridir.(14).

2.3. Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması ve Etiyopatogenez

Diabetes mellitusun bütün tipleri hiperglisemi ile karakterizedir. Ancak hipergliseminin ortaya çıktığı patogenetik mekanizma farklılık gösterir. Diabetes mellitusun bazı formları mutlak insülin yetersizliği veya insülin sekresyonunda kusura yol açan genetik bir bozukluk ile karakterize iken diğer bazı formlarında insülin direnci sözkonusudur.(15)

Başlangıçta diyabet oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile sınıflanmaktaydı. 1979`da Ulusal Diabet Veri Grubu (National Diabetes Data Group)nun bir çalışma grubu modifiye tanı kriterlerini önermiştir. Bu sınıflandırma şeması Tip 1diyabet

(insüline bağımlı diabetes mellitus =IDDM) veya tip 2 diyabet (insüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus=NIDDM) olmak üzere iki ana form diyabet tanımlanmıştır. Juvenil başlangıçlı diyabet ve erişkin başlangıçlı diyabet terimleri iptal edilmiştir. 1995'te ADA (American Diabetes Association) sınıflandırmayı tedaviden çok etyolojiye dayandırmak için diabetes mellitusun sınıflandırmasını ve tanısını tekrar incelemek üzere bir çalışma grubu kurmuştur. 1997 yılında gözden geçirilen sınıflandırma yayımlanmış, insüline bağımlı ve insüline bağımlı olmayan diyabet terimlerini kaldırmıştır, şimdi sırasıyla tip 1 ve tip 2 diyabet isimleri verilmiştir. Diğer bir değişiklik anormal glukoz toleransı ve potansiyel glukoz tolerans anormalliği kategorilerinin kaldırılmasıdır.(16).

Tablo 1: Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması ve Glukoz Tolerans Bozukluğunun Kategorileri(16)

- A-Tip1 diyabet
 - 1-İmmun aracılı
 - 2-İdiopatik
- B-Tip 2 diyabet
 - 1-Non-obez
 - 2-Obez
 - 3-Mody (Maturity onset diabetes of young)
- C-Diğer spesifik diyabet tipleri
 - 1-Gebelik diabetes mellitusu
 - 2-Bozulmuş glukoz toleransı(IGT)
 - 3-Bozulmuş açlık glukozu(IFG)

Diabetes Mellitus'un daha geniş etyolojik sınıflandırması aşağıdaki tablodaki gibidir.

Tablo 2: Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması:(15 ,17).

- 1- Tip 1 Diyabet (Beta hücre yıkımı genellikle mutlak insülin yetersizliğine yol açar.
 - a- İmmün aracılıklı
 - b- İdiopatikTip 2 Diyabet (Göreceli insülin yetersizliği ile birlikte olabilen ağırlıklı insülin rezistansından sekresyon kusuruna kadar değişebilir).
- 2- Diğer spesifik tipler
 - A-Beta hücre fonksiyonunda genetik defektler
 - 1-Kromozom 20, hepatosit nükleer transkripsiyon faktörü, HNF -4a (MODY 1)
 - 2-Kromozom 7, glukokinaz (MODY 2)
 - 3-Kromozom 12, HNF1a (MODY 3)
 - 4-Mitokondriyal DNA
 - 5-İnsülin promotor faktor (IPF) MODY 4
 - 6-HNF 1b (MODY 5)
 - 7-Proinsülin –insülin konversiyonu
 - B-İnsülin Etkisindeki Genetik Defektler
 - 1-Tip A insülin rezistansı

2- Leprechaunizm

3-Rabson-Mendenhall Sendromu.

4-Lipoatrofik diyabet

C- Ekzokrin pankreas hastalıkları

Pankreatitler, travma, pankreatektomi, neoplazi, kistik fibroz, hemokromatozis, fibrokalkuloz pankreopati.

D-Endokrinopatiler

Akromegali, Cushing sendromu, glukagonoma, feokromasitoma, hipertiroidi, somatostatinoma, aldosterenoma.

E-İlaç ve kimyasal maddeler

Vakor, pentamidin, nikotik asit, glukokortikoidler, tiroid hormonları, diazoksid, beta adrenerjik agonistler, tiazidler, fenitoin, alfa interferon, klozapin, proteaz inhibitörleri

F-İnfeksiyonlar

Konjenital rubella, sitomegalovirus v.b.

G-İmmun aracılıklı diyabetin nadir formları :

Stiff-man sendromu, anti-insulin reseptor antikorları.

H-Diyabetle ilişkili olabilen diğer genetik sendromlar

Down sendromu, Klinefelter sendromu, Turner sendromu, Wolfram sendromu, Prader-Willi sendromu, Friedrich ataksisi, Huntington koresi, Miyotonik Distrofi, Porfiri.

4 - Gestasyonel Diabetes Mellitus.

MODY :Gençlerin Erişkin Tip Diyabeti. (Maturity Onset of Diabetes of the Young.)

2.3.1 Tip 1 Diabetes Mellitus Etyopatogenezi

Tablo 3:Tip 1 D.M.'nin Etyolojik Sınıflaması (18,19):

1 – Pankreas beta hücrelerinin idiopatik otoimmün yıkımı .

2 - Poliglanduler otoimmün sendrom Tip 2 (Schmidt Sendromu)

3 – Viral enfeksiyonların neden olduğu beta hücresi yıkımı :

Konjenital rubella virüsü, koksaki B, Sitomegalovirus,

4 – Akut pankreatit, kronik tekrarlayıcı pankreatit, pankreas kanseri, konjenital pankreas hipoplazisi ve pankreatektomiye bağlı pankreas doku kaybı.

5 – Pankreas beta hücresinde yıkıma neden olan kimyasal ajanlar.

6 – Genetik sendromlar: DIDMOAD Sendromu (Diabetes İnsipidus, D.M., Optik Atrofi ve sağırılık), Friedreich ataksisi.

7 – Kesin olarak tanımlanamayan nedenlerle oluşan insülin salgısının azalması.

En çok rastlanan sebebi beta hücrelerinin idiyomatik otoimmün yıkımıdır ve buna Tip 1 diyabet denir. Beta hücrelerinin % 90'ı harap olduktan sonra ani olarak klinik tablo gelişir. Çok su içme, çok idrara çıkma ve kilo kaybı yakınmalarıyla ve hatta ketoasidoz tablosuyla hasta karşımıza çıkabilir. (18, 19)

Tip 1 diyabet poligenik multifaktöryel kalıtımla geçer. Bir bireyde diyabet geliştirme riski diyabetik hasta ile olan akrabalık derecesine bağlıdır. (20, 21)

Tablo 4 :Diyabetik hasta ile yakınlık derecesine göre Tip 1 Diyabet geliştirme riski (20,21)

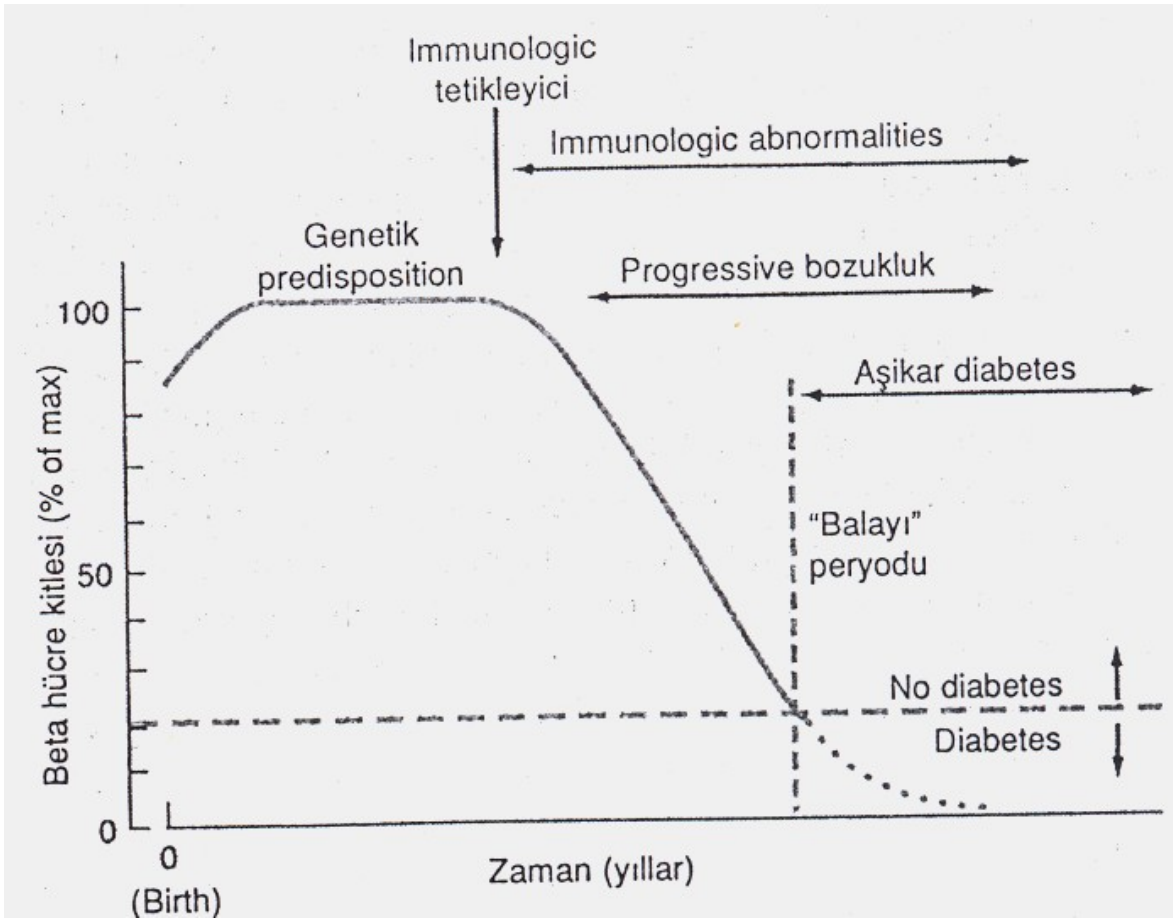
<u>Diyabetik hasta ile yakınlık derecesi</u>	<u>Risk %</u>
Normal bireyler	0.4
Diyabetli hastanın diyabetli olmayan akrabaları	
Anne ve baba	3
Çocuğu	6
Baba hasta ise	8
Anne hasta ise	3
Kardeş	
Aynı yumurta ikizi	33
HLA benzer kardeş	15

Diyabet etyopatogeneğinde rol oynayan birden fazla gen tanımlanmış olup hastalığa yatkınlık ve rezistans 6 numaralı kromozomun kısa kolu üzerindeki major histokompatibilite kompleksinin (MHC) polimorfik, HLA olarak bilinen kısmı ile yakın

ilişkilidir. HLA Class 2 lokusu üzerinde bulunan DR ve DQ alellerinin diyabet gelişimindeki rolü büyüktür. HLA DR antijenlerinden HLA - DR 3 veya HLA- DR 4'un tek başına bulunması Tip 1 diyabet gelişme riskini 2-3 kat arttırmaktadır. Sözü edilen antijenlerin ikisinin birden aynı kişide bulunması hastalık riskini 7-10 kat arttırmaktadır. HLA –DQB zincirinin 57. pozisyonundaki aspartik asitin homozigot yokluğu Tip 1 diyabet gelişimi için yaklaşık olarak 100 kat risk oluşturur. (20, 21, 22, 23) Çeşitli ırklarda Tip 1 diyabete yatkınlık sağlayan antijenin tipi değişiktir. Beyaz ırk için HLA-B8, HLA-B15, HLA-DR3, ve HLA-DR4, Zenci ırk için HLA-DR7, Japonlar için HLA-DR 9 diyabete yatkınlık sağlar. Genetik yatkınlığı olanlarda 5-15 yaşları arasında viral enfeksiyon (kabakulak, konjenital rubella, koksaki B gibi.), toksinler, diyet, stress gibi tetiği çeken olaylarda hastalık hızla gelişir. Genellikle de otoimmüniteyi başlatan faktörün ne olduğu bilinmemektedir. Bu hastalarda klinik yakınmaların başlaması ile beraber dolaşımda adacık hücrelerine karşı otoantikörler yüksek oranda (% 65-85) saptanır. Otoantikörlerin çoğu IgG tipindedir. Tip 1 D.M. ile Tip 2 D.M.'un erken yaşta başlayan formunun ayırıcı tanısında adacık hücre antikoru önemli bir laboratuvar bulgusudur.(15, 19, 24) Tip 1 diyabette glutamik asit dekarboksilaz (GAD), mikobakteriyel ısı şoku protein –65, karboksipeptidaz H, insülin, proinsülin, glukagona karşıda antikörler saptanmıştır. (25, 26)

Bu hastalarda humoral bağışıklıktan başka hücreyel bağışıklığın uyarıldığı ve etyopatogeneizde rol oynadığı bilinmektedir. Hastalığın başlangıcında pankreasın mononükleer hücreler ve özellikle lenfositler tarafından infiltrasyonu olan insülinitis görülür.(25, 26)

Tip 1 D.M. de mortalite hızı diyabetik olmayanlara göre 4-7 kat fazladır. En sık mortalite nedeni de (% 55) son dönem böbrek yetersizliğidir. (27) .



Şekil 1 : Tip I Diyabetin gelişim evreleri.

Genetik predispozisyonu olan bireyler otoimmün süreci başlatan immünolojik tetikleyici bir olaya maruz kalırlar ve bu durum beta hücre kitlesindeki tedrici azalmayla sonuçlanır. Beta hücre kitlesindeki azalma bireyler arasında farklılık gösterir. Beta hücre kitlesinin ~%80'i haraplandığında insülin salınımındaki progressif azalma diyabetle sonuçlanır. Diyabet başladıktan sonraki ilk 1-2 yıl içinde bir balayı dönemi görülebilir ve bu dönemde insülin ihtiyacında azalma olur. (15)

2.3.2 Tip 2 D.M. Etyopatogenezi

Toplumda en sık rastlanan diyabet tipidir. Genellikle 45 yaş üzerinde ilk yakınmalar başlar, kronik seyirli ve sinsi gidişlidir. Hastaların hekime ilk başvurma nedenleri çok su içme, çok idrara çıkma, çok yemek yemeden ziyade görme bozukluğu, el ve ayaklarda uyuşukluk veya fasiyal sinir paralizisi gibi kronik

komplasyonlarla ilgili yakınlardır ve genellikle tanı konulduğunda kronik komplasyonlar mevcuttur. Hastaların çoğu obezdir. Aile öyküsü hemen hepsinde vardır ama, hastalık genetik bir zemine oturtulamamıştır. Bu hastalarda en sık görülen koma yeterli sıvı alınmamasına bağlı oluşan hiperosmolar non-ketotik komadır(28)

Tip 2 diyabet yaygın olarak obezite ile yakından ilişkilidir. Obezite insülin direncini arttırarak hiperglisemiyi ağırlaştırmasına rağmen, obezite olmadanda Tip 2 diyabet gelişir. Bu yüzden obez ve non-obez NIDDM ayırımı etyolojik farklılık oluşturur. Buna göre obez Tip 2 D.M. de insülin direnci önemli iken, non-obez Tip 2 D.M. de sekresyon bozukluğu ön plana çıkar.(29) Bunları ortaya çıkaran etkenler ise yaşlanma, sedanter yaşam, psşik ve fizik stresler, glikokortikoid ve cinsiyet hormonu yapısındaki bazı ilaçlar, akromegali, Cushing Hastalığı ve benzeri endokrinopatiler, gebelik ve genetik yatkınlıktır. (18)

Tip 2 D.M.de beta hücrelerinin kan şeker düzeyine yanıtı anormaldir. Ancak yapılan deneyler hasta beta hücrelerinin nörojenik uyarılara oral antidiyabetiklere ve sekretine karşı insülin yanıtının bozulmamış olduğunu göstermiştir. Tip 2 D.M. özellikle glukozu karşı erken insülin yanıtında bir bozukluk mevcuttur ve beta hücresi glukozu tanımakta güçlük çeker .

MODY ve Tip 2 D.M. li olguların bir kısmında genetik olarak belirlenen glikokinaz enzim eksikliği bu bozukluğa neden olur. Karaciğerde glukoz üretiminin artması kısmen insülin eksikliğinden ve bunun sebep olduğu glukagon fazlalığından kaynaklanır. Bu bozukluğun sonucu olarak açlık hiperglisemisi gelişmektedir. (15, 30, 31).

2.4. Tip II Diabetes Mellitusta Risk Faktörleri ve Evreleri

2.4.1 Tip II Diabetes Mellitusun Risk Faktörleri(15)

- Ailesel şeker hastalığı öyküsü (Ör.Ebeveyn veya çocukta tip II Diabetes mellitus)
- Obezite (Ör.Arzu edilen vücut ağırlığından % 20 fazla olma veya büyük vücut kütle indeksi $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ fazla olması)

- Yaşın 45`den büyük olması
- Irk-Etnisite (Afrikalı Amerikalılar, Hispanik Amerikalılar, yerli Amerikalılar, Asyalı Amerikalılar, Pasifik adalılar)
- Daha önce IFG veya IGT tanısı alanlar
- Gestasyonel diabetes mellitus veya 4 kg`dan fazla bebek doğumu
- Hipertansiyon, kan basıncı 140/90mmhg`dan fazla
- Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL Kolesterol) değeri: 35mg/dl`den az ve/veya Trigliserit değeri 250mg/dl`den fazla)
- Polikistik over sendromu

2.4.2 Tip 2 D.M. Evreleri:(15,31)

Tip 2 D.M.üç evreye ayrılır:

1- Preklinik evre: Beta hücre fonksiyonları nispeten normal olduğundan bu evrede, periferdeki insülin direnci normale göre daha fazla insülin salınarak (hiperinsülinemi) aşılmaya çalışılmakta ve böylece bir süre normal glukoz toleransı sürdürülmektedir. Oral glukoz tolerans testi (OGTT) normaldir.

2-Bozulmuş glukoz toleransı dönemi: Aşırı çalışan beta hücrelerinde salgı yetmezliği gelişir. OGTT patolojik olmuştur. Açlık glisemisi normal olduğu halde OGTT`de ikinci saat değeri 140 mg/dl`nin üstüne çıkmaktadır. Bu dönemde de hiperinsülinemi devam etmekle beraber periferik direnci aşmamaktadır. Özellikle bol karbonhidratlı yemeklerden sonra poliüri ve polidipsi gelişebilir. Bu dönemde koroner arter hastalığı için risk faktörleri olan hipertansiyon, hipertrigliseridemi, HDL-kolesterol düşüklüğü sık görülür. Bu da makrovasküler komplikasyonlara yol açabilir.

3-Aşık diyabet dönemi: Bu döneme geçişte üç önemli mekanizma işler. İlk ve en önemli mekanizma, beta hücre sayı ve salgı fonksiyonunda azalmadır. Bunu genetik belirlese de hiperglisemi ve artmış yağ asitlerinin toksik etkisi de beta hücre fonksiyonlarını bozabilmektedir. İkinci mekanizma, karaciğer glikoz üretiminin artmasıdır ki bu bozulmuş glikoz toleransı döneminde genelde normaldir. Üçüncü mekanizma ise periferik insülin direncinin giderek artmasıdır.

Aşık diyabet döneminin başlangıcında insülin salgı yedeği yeterli olduğu için diyet ve oral antidiyabetikler yeterli olmaktadır. Bu dönem değişken olmakla birlikte uzun yıllar sürer. Beta hücre yedeği zamanla azaldığından insülin tedavisine ihtiyaç duyar. (31)

2.5. Diabetes Mellitusun Tanısı

Diabetes mellitusun tanı kriterleri şunlardır.(32,33)

- 1) En az bir hafta ara ile bakılan, en az sekiz saatlik açlık sonrası venöz plazma glukoz seviyesinin iki ayrı ölçümde 126mg/dl'ye eşit veya yüksek olması durumunda tanı diyabettir.
- 2) Diyabete özgü semptomlar (poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı gibi) varlığında, günün herhangi bir zamanında ölçülen glukoz değerinin 200mg/dl'ye eşit veya yüksek olması veya ;
- 3) 75 gr OGTT sonrası 2. saat plazma glukoz değerinin 200mg/dl'ye eşit veya yüksek olması diyabet tanısı koydurur.

1997 ADA ve WHO 1999 Kriterlerine Göre; (32,33)

*Normal açlık plazma glukozu (Fasting plasma glucose=FPG). 110mg/dl'nin altındaki glukoz değeri olarak tanımlanmıştır.

*Diyabet için risk taşıyan iki ana grup daha tanımlanmıştır. Bunlar:

-Bozulmuş açlık glukozu (Impaired fasting glucose) Açlık plazma glukozu 110 mg/dl ile 126mg/dl arasında ise IFG olarak tanımlanır.

-Bozulmuş glukoz toleransı (Impaired glucose tolerance=IGT) 75 gr OGTT

sonrası ikinci saat plazma glukozu 140mg/dl ile 200mg/dl arasında ise IGT olarak tanımlanmıştır.

2003 yılında ADA IFG'nin alt sınırını 100mg/dl'ye çekmiştir. (34)

Tablo 5: ADA 2003 kriterlerine göre diyabet tanısı ve bozulmuş glukoz toleransının derecelendirilmesi.(34)

KATEGORİ	FPG	2. SAAT PLAZMA GLUKOZU
Normal	<100mg/dl (<5,6mmol/l)	<140mg/dl(<7,8mmol/l)
IFG	100 ile125mg/dl (5,6-6,9mmol/l)	
IGT		140-199mg/dl (7,8-11mmol/l)
DİABETES	≥126mg/dl (≥7mmol/l)	≥200mg/dl (≥11,1mmol/l)

2.6. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

Gestasyonel diabetes mellitus olarak bilinen durum gebelik sırasında başlayan glukoz intoleransı olarak tanımlanır, önceden diyabetik olarak belirlenen gebe kadın bu kategoride yer almaz. Gebelik esnasında anormal glukoz toleransının sıklığı % 1-20 arasında değişir fakat GDM'nin gerçek insidansı % 3-5 arasındadır. (16) Birinci derecede akrabalarda aile öyküsü, obesite, ileri gebelik yaşı, glukozüri, önceki gebelikte kötü gelişmeler (ölü doğum veya makrozomi) GDM için risk faktörleridir. GDM için risk faktörleri aşağıdaki gibi belirlenmiştir. (35)

1- Test gerektirmeyen düşük riskli hasta grubu:

- Yaş <25yaş
- Gebelik öncesinde normal kiloya sahip olunması
- GDM prevalansının düşük olduğu etnik grubun üyesi olmak
- Birinci dereceden akrabalarda diyabet öyküsünün olmaması
- Anormal glukoz tolerans öyküsünün olmaması
- Kötü obstetrik geçmiş olmaması

2- Sınırdaki riskli hastalar (yüksek ve düşük riskli grup arasında kalan bütün hastaları kapsar): Bu hastalara 24-28. haftalar arasında tarama testi yapılmalıdır.

3- Yüksek riskli hasta grubu: Bu hastalara hemen test yapılmalıdır. Bu gruptaki hastalar aşağıdakilerden herhangi birine sahip olmalıdır:

*Belirgin obezite

*GDM hikayesi

*Glukozüri

*Şiddetli ailesel diyabet öyküsü

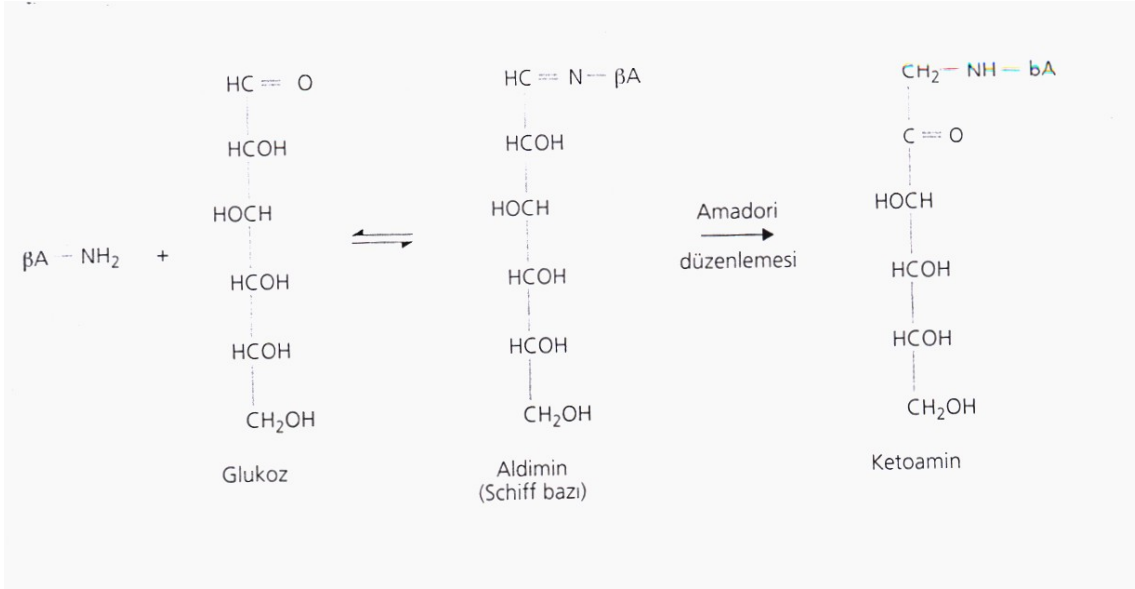
Hiperglisemi yokluğunda sınırdaki ve yüksek riskli hastalara glukoz yükleme testi uygulanır.

2.7. Diyabetik Hastalarda Uzun Dönem Glisemik Kontrolün Göstergeleri

2.7.1 Glikolize Hemoglobin (Hemoglobin A1c=HbA1c):

Diyabetik hastaların hepsinde rutin olarak bakılması gereken ve hastaların uzun dönem glisemik kontrolünün derecesini gösteren bir parametre.glikolize hemoglobin yüzdesi, önceki 6-8 hafta, özellikle son ay boyunca bileşik glisemik kontrolün bir ölçüsüdür. Nonenzimatik olarak glukoz rezidülerinin erişkin hemoglobinine bağlanmasıyla oluşur. Glukozun hemoglobinin beta zincirinin N-terminal ucuna bağlanmasıyla oluşur. HbA1c düzeyi mikroanjiopati gelişimi için bir

risk faktörü olarak kabul edilebilir. % HbA1c için referans aralık % 4-6 arasındadır. ADA'nın önerisine göre diyabetik hastalarda tedavinin primer amacı % HbA1c düzeyini % 7'nin altında tutmak olmalıdır, % HbA1c düzeyi % 8'den fazlaysa tedavi rejimini tekrar değerlendirmek gerekir. (36, 37)



Şekil 2: Glikolize hemoglobin (HbA1c) oluşumu. (36)

2.7.2 Früktozamin:

Serum Früktozamini ise glikolize serum proteinlerinin (çoğunlukla albümin) bir ölçüsü olup, albüminin ömrü kadar olan önceki 2-3 haftalık dönemdeki glisemik kontrolün göstergesidir. (36)

2.8. Diyabette Mikroalbüminüri ve Patofizyolojisi (38)

Glomerüler kapiller lümen ve Bowman kapsülünün üriner boşluğu arasındaki barier porlu membran olarak değerlendirilebilir ve heparan sülfat, sialik asit ve diğer proteoglikanlar gibi moleküller tarafından sağlanan negatif elektriksel yük ile çevrelenmiştir. Böbrek hastalığının erken döneminde, mikroalbüminüri varlığında, albümin, moleküler ağırlığı 69 kDa olan polianyonlar, IgG ve daha büyük (150 kDa) olan nötral moleküllerin renal klirensi az miktarda artmıştır, bu da muhtemelen transglomeruler basıncın artışı nedeniyle. Bu durumda yüklerinden bağımsız olarak protein filtrasyonunu artırır.

Albüminürinin artmasıyla orantısız bir şekilde albümin klirensinde artış görülür, bu da IgG'nin albümin klirensine olan oranının düşmesine yol açar (yüksek selektiviteli proteinüri). Bilinen şu ki albüminürideki bu artış glomeruler bazal membran ve glomeruler ayakları çıkıntılardaki proteoglikan ve glikosialoproteinlerin negatif elektrik yüklerini kaybetmesine sekonder gelişir. Bunlarda hemodinamik anormalliklerin daha da artmasını sağlar. Diyabetin sonraki dönemlerinde persiste ağır makroalbüminüri geliştiğinde şantların oluşmasıyla efektif por ölçülerinin arttığı görülür, bunu da glomeruler filtrasyon bariyerinin molekül büyüklüğüne göre olan seçiciliğini ve düşük selektif proteinürisini kaybetmesi takip eder. Sonunda tubuler hasarın gelişmesiyle renal yetmezliğe ilerler, proteinüri karışık glomeruler ve tubuler orijinli olur. (38)

Diyabetik olmayan sağlıklı kişilerde idrarla 24 saatte atılan albümin miktarının 30 mg'a kadar ($< 20\mu\text{g/dakika}$) olması normal kabul edilir ve bu idrardaki toplam protein miktarının % 10'a varan bölümünü oluşturur. Klinik proteinürisi olanlarda albüminin oranı idrardaki toplam proteinürinin yaklaşık % 50'sidir.

1985'ten beri mikroalbüminüri, 24 saatte idrarla atılan 30-300 mg ($20-200\mu\text{g/dakika}$) arasındaki düşük ancak anormal albümin düzeyleri olarak tanımlanmaktadır. Klinik proteinüri ise albümin atılım hızının (AAH) $200\mu\text{g/dakika}$ ya da $300\text{mg}/24\text{ saat}$ sınırının üzerinde olmasıdır. (39, 40, 41)

Tablo 6: Üriner albümin atılma kategorilerinin tanımları (39, 40, 41)

AAH değerini etkileyen parametreler

AAH üzerindeki etkileri

- | AAH değerini etkileyen parametreler | AAH üzerindeki etkileri |
|---------------------------------------|---|
| • Ayakta durma | Artar (çocuklar erişkinlerden daha fazla etkilenir) |
| • Egzersiz | Artar |
| • Diürez artışı | Artar (geçici) |
| • Protein öğünü | Artar |
| • Günün saati | Gündüz artar |
| • Etnik köken | Afrika-Karayip ve Asya kökenlilerde daha yüksektir |
| • Vücut kütle indeksi (VKI) | Kesin değil, ancak VKI artışıyla artar. |
| • Yaş | Kesin değil, ancak yaş artışıyla AAH artabilir. |
| • Cinsiyet | Kesin değil, ancak erkeklerde daha yüksek olabilir. |
| • İlaç-ACE inhibitörü, NSAİİ | AAH azalır. |
| • Konjestif Kalp yetmezliği | AAH artar. |
| • Ateş | AAH artar. |
| • İdrar yolu enfeksiyonu | AAH artabilir. |
| • Vajinal akıntı | AAH artar. |
| • Akut metabolik kontrol yetersizliği | AAH artar. |

2.9. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları

Diabetes mellituslu hastalarda doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel birtakım değişiklikler meydana gelir. Akut dönemde oluşan metabolik komplikasyonlar yaşam tehdit edecek düzeyde hatta fatal olabilir; fakat bugün için asıl sorun uzun sürede oluşan büyük ve küçük damar hastalığıdır. Oral antidiyabetikler ve insülinle tedavide başarının sağlanması sonucu diyabetli hastaların yaşamının uzaması sonucu mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların görülme sıklığı artmıştır. Öncelikle kalp-damar, göz ve böbrek hastalıkları ve aşağı ekstremitte amputasyonları biçiminde karşımıza çıkan komplikasyonlar, diyabetik hastaların en önemli morbidite ve mortalite nedenleridir. (3, 42, 43, 44)

Diyabet özellikle ekstrasellüler glukoz arttığında, glukoz alımını kısıtlamayan dokuları etkiler ve bu da intrasellüler glukoz konsantrasyonunu artırır. Hiperglisemi dört mekanizmayla komplikasyonlara yol açar. (36)

1- Poliöl yoluyla glukoz akımının artması mekanizmasıdır. Bu yolda hız

(kan akımı değişiklikleri)

Şekil 3:Diabetes Mellitus Komplikasyonlarının Mekanizması(36)

3- Glukozun yaptığı hasarın diğer bir mekanizmasının, gelişmiş glikozillenme son ürünlerinin (AGEs) intrasellüler formasyonun artışı olduğu düşünölmektedir. Erken glikozillenme ürünleri geri dönüşümlüdür ama eninde sonunda çapraz bağlanma yoluyla geriye dönüşümsüz değişikliklere uğrarlar ve bu da proteinin yapısını ve fonksiyonunu bozar.

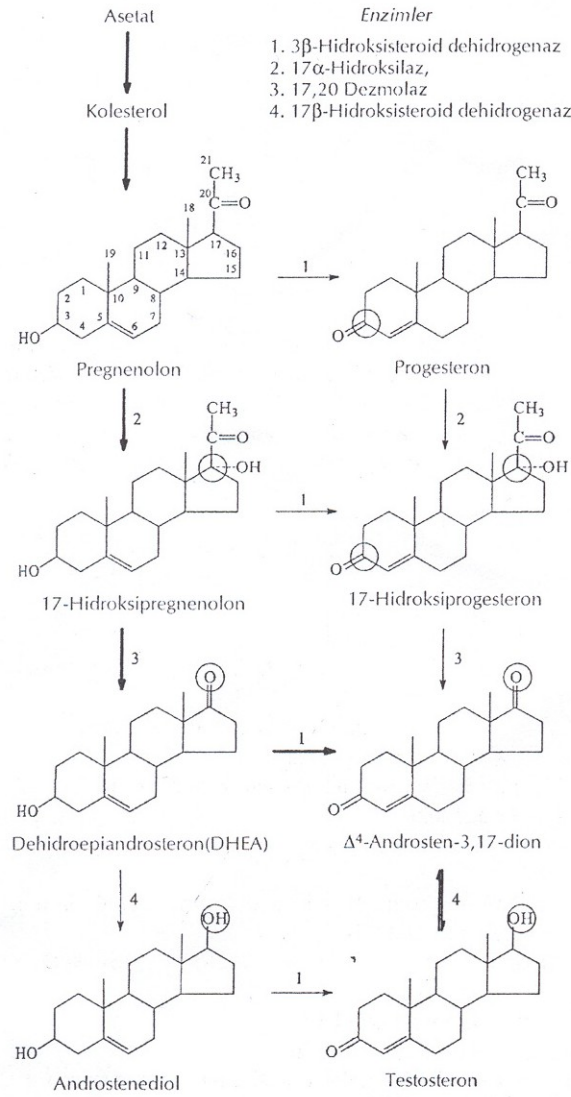
4- Son mekanizma da glikozamin oluşumudur.(36)

Yukarıda anlatılan dört mekanizmanın hepsi, glukozun indüklediği mitokondriyal süperoksit aşırı üretiminin sonucu olabilir. Bu aldoz redüktaz aktivitesini stimüle eder; metilglioksal sentezi ve böylece AGE'yi artırır; diacilgliserol ve PKC aktivasyonunu artırır ve heksozamin yolunu aktive eder.(36)

2.10. Androjenler

Testosteron, androstenodion, dihidrotstosteron (DHT), dehidroepiandrosteron (DHEA) gibi erkek cinsiyet hormonlarını içeren hormon topluluğuna androjenler denir.(45) Androjenler erkek ikincil seks karakterlerinin gelişimi ve genital traktusun maskülinizasyonunu sağlayan 19 karbonlu bir grup steroittir. Androjenler, ayrıca erkeklerde seks performansı ile kas, kemik büyümesine de katkıda bulunurlar. (46)

Androjenler testis, böbrek üstü bezi ve az miktarda overlerde yapılırlar.(47) Androjen sentezi, kolesterol yan zincirini yıkan enzimin etkisiyle kolesterolden pregnenalon oluşumuyla başlar.(46)



Şekil 4: Androjenlerin biyosentezi (46)

Adrenal korteksten sentezlenen en önemli seks steroidleri androstenodion, DHEA ve sülfatize esteri olan DHEA-S dir. Bunlar zayıf androjenik etkiye sahiptir. Fakat testosteron ve DHT gibi potent bir androjene dönüştürülebilirler. Bu hormonların erkeklerde androjenlere katkısı % 5 kadar olup ihmal edilebilir düzeydedir. Erkeklerdeki en önemli androjen testosteron olup, % 95'ten fazlası testiküler leydig hücrelerinden sekrete edilir. Testosterona ek olarak testislerden küçük bir oranda, potent bir androjen olan DHEA ve androstenodion salgılar. (48,50) Kadınlarda androjenlerin kaynağı overler ve adrenallerdir.(48)

2.10.1 Androjenlerin Biyokimyası

Testosteron ve DHT plazma içinde ya serbest olarak (% 2-3) ya da plazma

proteinlerine bağlı olarak bulunur. Bu hormonlar için bağlayıcı proteinler; albümin gibi spesifik olmayan ve seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) gibi spesifik proteinleri içerir. SHBG, steroidler için yüksek afiniteye sahip olmakla birlikte, bu hormonlar için düşük kapasiteye sahiptir. Albümin ise steroidler için yüksek kapasite ve düşük afiniteye sahiptir. Testosteron ve SHBG dolaşımında ritmik değişimler gösterir. Uzun yıllar, testosteronun serbest formunun biyolojik olarak aktif formu olduğu düşünöldü. Günümüzde ise albümine bağlı testosteronun kapillerlerde serbest kaldığı bilinmektedir. Böylece, biyolojik olarak etkili testosteron, serbest testosteron ve albümine bağlı testosteron toplamına eşittir. Albümine bağlı fraksiyon, “non-SHBG-bağlı” fraksiyon veya zayıf bağlı fraksiyon olarak adlandırılır. (46)

Dolaşımdaki testosteron, aktif metabolitler olan DHT ve östrojenin öncölüdür. Testosteron 5-alfa redüktazın etkisiyle DHT'ye çevrilir. Diğer bir yolda testosteron ve androstenedion, aromataz enzimi aracılığıyla östrojenlere çevrilebilir. Periferik aromatzasyon başlıca yağ dokusunda bulunur ve bez dışı östrojen oluşumu vücut yağının artmasıyla artar. DHT, 3-alfa androstenediol ve 3-alfa androstenediol glukronide metabolize olur. Metabolitler periferde DHT yapım belirteci olarak kullanılmıştır. Epitestosteron dışında tüm katabolitler 17-ketosteroidler (17 –KS) olarak bilinir ve % 90'dan fazlası idrarla atılır.(46)

2.10.2 Androjenlerin Fizyolojik Etkileri (50)

- 1- Cinsel farklılaşma
- 2- Spermatogenez
- 3- Sekonder seks organları ve aksesuar yapıların gelişimi
- 4- Anabolik metabolizma ve gen regölasyonu
- 5- Erkek tipi davranış

Androjenler içinde en potent olanı DHT'dur. Etkileri azdan çoğa doğru aşağıdaki gibidir

DHEA < Androstenodion < Testosteron < DHT (47)

2.10.3 Yaşlılık, Diyabet Ve Obezitede Androjen Düzeylerindeki Değişiklikler

a- DHEA düzeylerindeki değişiklikler: Yapılan insan ve hayvan çalışmalarında büyüme hormonu, seks hormonu ve DHEA-S düzeylerinde yaşlanmayla düşüş olduğu saptanmıştır.(51).

DHEA doğumda en yüksek seviyededir, çocukluk süresince düşer ve adrenarşta yükselir. DHEA tekrar 30 yaş civarında pikini yapar ve sonra tekrar büyük bir düşüş gösterir, gençlerdeki maksimum seviyenin 1/5'inden daha az bir seviyeye düşer. (51) DHEA ve DHEA-S (DHEA'nun inaktif formu) insan major adrenal androjenleridir. Hayvan çalışmalarında, diyabetlilerde (Coleman ve ark., 1982, 1984; Pashko ve ark., 1993) obezite üzerinde (Clearly ve ark., 1983; Shephard ve ark., 1984; Mohan ve ark., 1990), atherosklerosis (Gordon ve ark., 1988; Arad ve ark., 1989) immun fonksiyon (Daynes ve ark., 1990; May ve ark., 1990; Blaver ve ark., 1991; Lorial ve ark., 1993; Padget ve ark., 1994) üzerinde faydalı etkileri gösterilmesine rağmen onun fizyolojik fonksiyonları halen açık değildir.(52)

b-Testosteron, serbest testosteron ve SHBG düzeylerindeki değişiklikler: Erkek embriyoda testislerden testosteron üretimi gestasyonun 7. haftasında başlar. Kısa süre sonra, testosteron üretimi geç gestasyonel haftalara kadar devam eder ve yüksek düzeyine ulaşır. Daha sonra plazma testosteron düzeyi düşer ve doğumda kız çocuklara oranla bir miktar fazladır. Doğumdan sonraki yaklaşık 3. aylarda hipofizer gonodotropinlerdeki geçici yükselme plazma testosteron seviyesinde yükselmeye neden olur. Altı ay ile bir yıl sonra plazma testosteron düzeyi tekrar normale döner. Hayatın ilk yılında plazma testosteron seviyesindeki bu yükselişin sebebi belli değildir. Bununla beraber hipotalamo-hipofizo-testiküler aksın neonatal aktivasyonu normal pubertal gelişim için önemlidir. Pubertenin gelişimine kadar testosteron düzeyi biraz düşük seyreder (kızlarda bir miktar

fazladır), pubertenin başlamasıyla artmaya başlar ve 17 yaşında erişkin düzeyine ulaşır. Serbest testosteron düzeyleri 40 yaşına kadar sabit kalır. Testosteron ve serbest testosteron düzeylerinde yaşla birlikte progressif olarak bir düşüş görülür. Bunun sebepleri henüz açık değildir. Yaşlanma yüksek oranda SHBG–bağlı testosteronla ilişkilidir ki bu oldukça yavaş dissosiyeye olur ve böylece dokulara olan etkisi düşer. 40'lı yaşlarda her yıl için serbest testosteron % 1.2 azalır, SHBG ise % 1.2 oranında artar. Gerçek şu ki “bioavailable” (non – SHBG –bound) testosteron ölçülmesiyle yaşlı erkeklerde (>55 yas) testosteron eksikliği prevalansı % 50 kadar yüksek bulunabilir.(53,54)

Testosteronun bütün formlarında (total, biyolojik olarak faydalanılabilir ve serbest) dolaşımdaki konsantrasyonlarında diüurnal ritim tanımlanmıştır, sabah en yüksek seviyede ve geç öğleden sonra en düşük seviyededir.(53).

Erkeklerde yaş ilerledikçe hipogonadizm ve D.M. prevalansının arttığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu durumlar arasında günümüzde büyük dikkat çeken ilişki vardır.(55,56) Massachusetts Male yaşlılık çalışmasında (prospektif olarak yapılan) düşük testosteron ve SHBG'nin insülin rezistansı ve tip II diabetes mellitus gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. (57)

Fizyolojik seviyelerdeki testosteronun da erkeklerde normal insülin duyarlılığının devamında rol oynadığı gösterilmiştir. (58) Orta yaşlı hipogonadal erkeklere testosteron verilmesinin insülin duyarlılığını ve glukoz homeostazisini iyileştirdiği gösterilmiştir. (59, 60)

Erkeklerde düşük plazma testosteronu obezite, artmış yağ dağılımı, artmış glukoz ve artmış insülin konsantrasyonlarıyla koreledir. Kadınlarda ise hiperandrojenizm, Tip 2 D.M. ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir.(61)

Seks hormon bağlayıcı globülin ise androjen durumunun indirekt göstergesidir ve onun miktarı serbest östrojen ve testosteron tarafından belirlenir. Orta yaş ve ileri yaştaki erkeklerde yapılan birkaç prospektif çalışma düşük testosteron ve SHBG değerlerinin Tip 2 D.M. gelişiminin belirteci olduğunu göstermiştir. Kadınlarda ise düşük SHBG ve artmış serbest testosteron düzeyleri Tip 2 D.M. ta görülmüştür. Orta yaşlı erkeklerde düşük SHBG tek başına Tip 2 D.M. gelişimi için önemli değil, buna karşın düşük SHBG değerleri kadınlarda tek başına

Tip 2 D.M. için belirteç olabilir. (61)

Obezitede de tipik androjen değişiklikleri olur. Erkeklerde testosteron seviyeleri ile ters orantılıdır. Obes erkeklerde testosteron seviyeleri normal ağırlığa sahip erkeklerden daha dūşüktür.(62,63) SHBG düzeyleri tipik olarak obez erkeklerde dūşmesine rağmen serbest testosteron düzeyleri de hafif obez erkeklerde dūşük bulunmuştur. (64) Buna karşın sentral obeziteli kadınların daha yüksek serbest testosteron konsantrasyonlarına, fakat normal seviyede total testosteron ve testosteron metabolitlerine sahip olduğu bilinmektedir. (65, 66) Bu bulgular, kadın ve erkekte testosteron ve obezitenin etkilerinin birbirinden farklı mekanizmalarla oluştuğunu gösterebilir..

3. MATERYAL –METOD

Bu çalışma Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya bölümünde, Diyabet kliniği tarafından takip edilen 99 hasta ve 37 kişilik kontrol grubunda 01.09. 2005 ile 30.12.2005 tarihleri arasında yapıldı.

Diyabetik grup, hastanemiz diyabet polikliniği arşivinden Tip 2 diyabet tanısı almış henüz mikro-makrovasküler komplikasyonları oluşmamış, herhangi bir hastalık bulgusu olmayan, sigara ve alkol kullanmayan, oral antidiyabetik alan hastalardan oluşturuldu.

Kontrol grubuna ise herhangi bir şikayeti olmayan; rutin biyokimya testleri, tam kan sayımı, tam idrar analizi sonuçları normal olan; anamnezinde kalp hastalığı, diyabet, hipertansiyon, kanser, böbrek hastalığı gibi kronik hastalığı tanımlamayan; soy geçmişinde diyabet öyküsü olmayan; sigara ve alkol kullanmayan sağlıklı kişiler alındı. Tüm olguların boy ve ağırlıkları ölçülüp vücut kütle indeksi= VKİ (kilogram olarak ağırlığın, metre olarak boyun karesine bölünmesi) hesaplandı. Bütün olguların bel ve kalça çevresi ölçülüp bel–kalça oranı (WHR=Waist to Hip Ratio) hesaplandı. Kontrol grubunun, vücut kütle indeksi (VKİ) ve yaş bakımından hasta grubuyla benzer olmasına dikkat edildi.

Tüm olgulardan glukoz, HbA1c, insülin, Cpeptid (CPE), testosteron, serbest testosteron ve DHEA-S testleri çalışıldı. Bu testlerin çalışılması için 8-14 saatlik bir açlık sonrası, sabah saat 7:30 ile saat 10:00 arasında HbA1c dışındaki testler için antikoagülsüz kuru tüplere, HbA1c için K3EDTA'li tüplere venöz kan alındı. HbA1c dışındaki bütün kan örnekleri 1600 g de 10 dk santrifüj edilerek hücre kısımlarından ayrılarak, serbest testosteron hariç bütün testler aynı gün serumda çalışıldı. Serbest testosteron için ise serumlar çalışılacağı güne kadar minimum 10gün maksimum 30 gün -20 C de saklandı. HbA1c ise K3 EDTA'lı tüplere alınan venöz tam kandan hemolizata hazırlanmış örnekte çalışıldı.

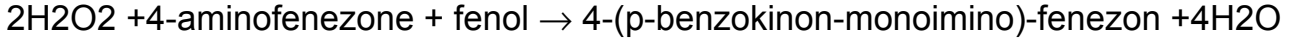
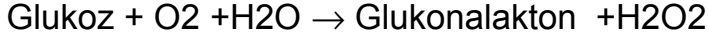
TEST PRENSİPLERİ

Glukoz:

Roche Diagnostics'e ait glukoz kitiyle (katalog no: 11929526-üretici Almanya)

Roche/Hitachi DP Moduler otoanalizöründe enzimatik kolorimetrik olarak alışıldı.

GOD



Glukoz, glukoz oksidaz (GOD) ile atmosferik oksijen varlığında glukonolaktone okside olur. Sonuçta ortaya çıkan H_2O_2 (Hidrojen peroksit), 4-aminofenazon ve fenol ile peroksidaz (POD) varlığında 4-(p-benzokinonmonoimino) fenazona dönüşür ve fotometrik olarak ölçülür.

HbA1c:

Roche Diagnosticse ait HbA1c kitiyle (katalog no: 11822039-üretici Almanya) Roche/Hitachi DP Moduler otoanalizöründe çalışıldı. HbA1c EDTA'lı tüplere alınan tam kan örneğinden hazırlanan hemolizatta türbitimetrik immün inhibisyon ile çalışıldı. Örnekteki HbA1c eklenen anti-HbA1c antikoru ile kompleksler oluşturur ve bu türbidimetrik olarak okunur. Aynı hemolizat örneğinden hemoglobinin (hb) konsantrasyonu saptanır. Serbest hb bikromatik olarak ölçülen absorpsiyon spektrumuna sahip türevlerine dönüştürülür.

HbA1c yüzdesi ADA /EASD/IDF çalışma grubunun raporuna göre aşağıdaki formülle hesaplanır.(67)

$$\% \text{HbA1c} = \left(87,6 \times \frac{\text{HbA1c(g/dl)}}{\text{Hb(g/dl)}} \right) + 2,27$$

İnsülin:

Roche Diagnostics'e ait insülin kitiyle (katalog no: 12017547-üretici Almanya) elektrokemilüminesans immün ölçümle "ECLIA" ile Roche E170 otoanalizöründe çalışıldı. İnsan insülinine karşı geliştirilmiş spesifik antikoruyla sandviç prensibine* göre ölçüm yapılır.

C peptid:

Roche diagnostics'e ait C pepetid kitiyle (katalog no: 03184897-üretici Almanya), Roche Moduler Analytics E 170 otoanalizöründe, sandviç prensibine* göre elektrokemilüminesans immün ölçüm yapıldı.

Testosteron:

Roche Diagnosticse ait testosteron kitiyle (katalog no: 11776061-üretici Almanya) Roche Moduler analytics E 170 otoanalizöründe yarışmalı prensibe göre elektrokemilüminesans ölçüm yapıldı. Bu ölçümde ilk inkübasyonda testosteroon spesifik biyotinlenmiş antikorlar rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş testosteron deriveleri örnek ile inkübe edilir. İşaretli antikorun bağlayıcı bölgesini bir kısmı örnekteki testosteron ile (ki bu onun konsantrasyonuna bağlıdır) ve bir kısmı rutenyum ile işaretli testosteron deriveleri ile immunkompleks oluşturur. II. inkübasyonda ise streptavidin ile çevrelenmiş mikropartiküllerin eklenmesinden sonra kompleks, biyotin-streptovidin etkileşimi ile solid faza bağlı hale gelir. Reaksiyon karışımı mikropartiküllerin elektrot üzerinde magnetik olarak yakalandığı ölçüm hücrelerine aspire edilir. Bağlanmamış kısım yıkanarak ortamdaki uzaklaştırılır. Mikropartiküllere bağlı işaretleyici Elektrokemiluminesans reaksiyona girer ve ışık yayımı fotomultiplier tüple ölçülür.

DHEA –S:

BIO-DPC'e ait, DHEA-S kitiyle (katalog no: LKDS5-üretici ABD), immulite 1000 otoanalizöründe çalışıldı. Kompetitif kemilüminesans enzim immünölçüm yapıldı. Bu yöntemde alkalin fosfatase işaretli poliklonal anti-DHEA-S içeren reaktif ve monoklonal anti-DHEA-S kaplı polisteran boncuklar kullanılır. Boncuklar inkübasyon, yıkama ve sinyal üretimi süreçlerinin geliştiği reaksiyon tüpleri içine aspire edilir. Örnek ile birlikte alkalin fosfatase işaretli poliklonal anti-DHEA-S içeren reaktifinde eklenmesiyle immünolojik reaksiyon gelişir. Antijen ve antikor etkileşimi ve kompleks oluşumu örnekteki DHEA-S ile doğru orantılıdır.

Serbest Testosteron:

DRG serbest testosteron ELISA kitiyle (ref: EIA-2924-üretici ABD) yarışmalı bağlanma prensibinin baz alındığı enzim bağlı immunsorbent ölçüm (ELISA) kullanıldı. Örnekdeki serbest testosteron (antigen) ortama eklenen horshedish peroksidaz ile işaretli testosteron (enzim işaretli antijen) ile mikropaletler üzerinde

sınırlı sayıdaki anti-testosteron (antikor) bölgelerine bağlanmak için yarışır. İlk inkübasyondan sonra bağlanmamış konjugatlar yıkama ile ayrılır. Örnekteki serbest testosteron konsantrasyonu bağlı peroksidaz ile orantılıdır. Substrat solusyonuna eklendiğinde oluşan renk yoğunluğu hasta serumundaki serbest testosteron konsantrasyonu ile orantılıdır.

*** Sandviç prensibine göre elektrokemilüminesans immün ölçüm:**

Konsantrasyonu ölçülecek olan antijenik maddeye karşı geliştirilmiş monoklonal spesifik antikolar ve rutenyum kompleksiyle işaretlenmiş antikolar kullanılır. Bu antikolarla antijenik madde ilk inkübasyonda sandviç kompleksi oluşturur. İkinci inkübasyonda streptavidinle çevrelenmiş mikropartiküllerin ortalama eklenmesinden sonra kompleks streptavidin ve biotinin eklenmesinden sonra solid faza bağlı hale gelir. Reaksiyon karışımı elektrot üzerinde mikropartiküllerin magnetik olarak yakalandığı ölçüm hücre sine aspire edilir. Bağlı olmayan kısım yıkama çözeltisiyle uzaklaştırılır. Mikropartiküllere bağlı işaretleyici elektrokemilüminesans reaksiyona girer ve ışık yayımı bitişik fotomultiplier tüple ölçülür.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken normal dağılım açısından parametreler Kolmogrov smirnov testi ile değerlendirilirken, tanımlayıcı istatistiksel metodlar (Ortalama, Standart sapma, Medyan) kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametreler için student t testi ve normal dağılım göstermeyen parametreler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesinde ise spearman's rho korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma Eylül 2005-Aralık 2005 tarihleri arasında Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde diyabet polikliniğinden takip edilen 99 (% 72.8) diyabetik olgu çalışma grubu şeklinde tanımlanmış olup; 37 (% 27.2) kontrol grubu olguları olmak üzere toplam 136 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların 75'i (% 55.1) kadın, 61'i (% 44.9) erkektir. Kadınların yaş ortalaması 50.60 ± 10.14 ; erkeklerin yaş ortalaması ise 51.03 ± 10.39 'dur.

Tablo 7: Cinsiyetlerdeki demografik özelliklerin gruplara göre değerlendirilmesi

		GRUP				Test Değeri; p
		Çalışma Grubu (n=99)		Kontrol Grubu (n=37)		
		Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	
Tüm olgular	Yaş (yıl)	47,03±7,58	47,00	43,54±8,83	42,00	t: 2,304; p:0,058
	Vücut kütle indeksi (kg/m ²)	28,59±4,17	28,00	28,54±3,20	29,00	t: 0,096; p:0,923
	Bel çevresi/Kalça çevresi (cm)	0,88±0,06	0,88	0,89±0,09	0,89	t: 1,557; p:0,122
Kadın	Yaş (yıl)	46,38±7,72	46,00	43,13±7,90	42,00	t:1,335; p:0,187
	Vücut kütle indeksi (kg/m ²)	29,50±4,33	29,00	29,07±3,49	29,00	Z:-0,140; p:0,889
	Bel çevresi/Kalça çevresi oranı (WHR) cm	0,85±0,04	0,86	0,83±0,08	0,82	Z:-2,064; p:0,039*
Erkek	Yaş (yıl)	48,09±7,35	49,00	43,81±8,26	42,00	t: 1,981; p:0,057
	Vücut kütle indeksi (kg/m ²)	27,20±3,55	27,00	28,18±3,02	29,00	t:-1,208; p:0,227
	Bel çevresi/Kalça çevresi oranı (WHR) (cm)	0,92±0,06	0,93	0,95±0,07	0,92	Z:-0,542; p:0,588

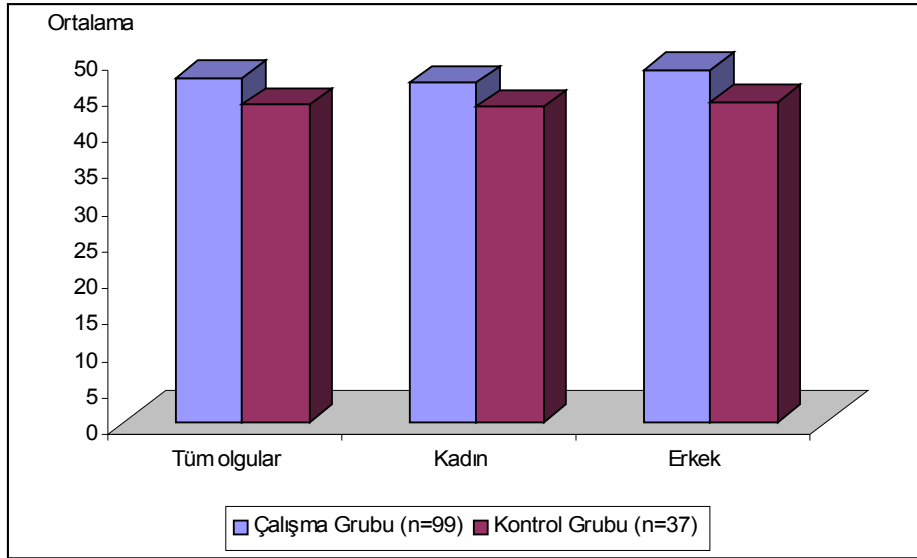
t: Student t testi

Z: Mann Whitney U Testi

* p<0.05 düzeyinde anlamlı

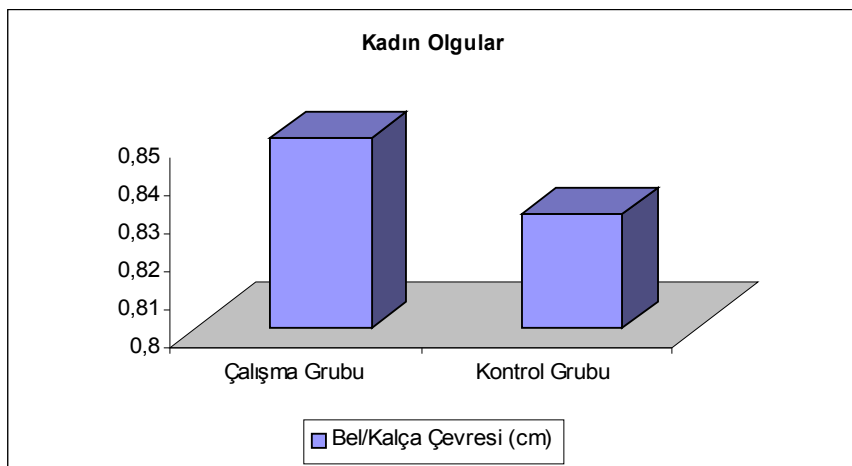
Tüm olgularda yaş ve vücut kitle indeksi değerlendirmeleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05). Çalışma grubu olgularında ve kontrol grubu olgularındaki olguların yaş ortalaması ve vücut kütle indeksi düzeyleri

arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0.05$).



Şekil 5: Yaş ortalamalarına göre dağılım grafiği

Çalışma grubundaki kadın olguların bel-kalça çevresi oranı, kontrol grubundaki kadın olguların bel-kalça çevresi oranından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$). Çalışma grubundaki erkek olguların bel-kalça çevresi oranı ile kontrol grubundaki erkek olguların bel-kalça çevresi oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Şekil 6: Kadın olgularda gruplara göre bel çevresi/kalça çevresi oranı (WHR) dağılımı

Tablo 8 : Tüm olgularda parametrelerin dağılımı

	GRUP				Test Değeri; p
	Çalışma Grubu (n=99)		Kontrol Grubu (n=37)		
	Ort. ±SD	Median	Ort.±SD	Median	
Glukoz (mg/dl)	176,89±60,03	161,00	87,35±8,21	88,00	t:9,021; p:0,001**
HbA1c (%)	7,28±1,44	6,96	5,61±0,33	5,64	t:6,979; p:0,001**
İnsülin (µU/ml)	14,00±9,80	10,68	9,97±3,93	10,14	Z:-1,682; p:0,093
Testosteron (ng/ml)	1,80±1,99	0,44	3,31±2,45	3,83	Z:-3,088 p:0,002*
DHEA-S (µg/dl)	121,30±78,38	106,00	168,27±108,49	172,00	Z:-2,159; p:0,031*
CPE (ng/ml)	3,37±1,77	2,85	2,63±0,81	2,35	Z:-2,326; p:0,020*
Serbest Testosteron (pg/ml)	2,60±2,83	1,00	4,87±4,29	3,00	Z:-2,711; p:0,005**

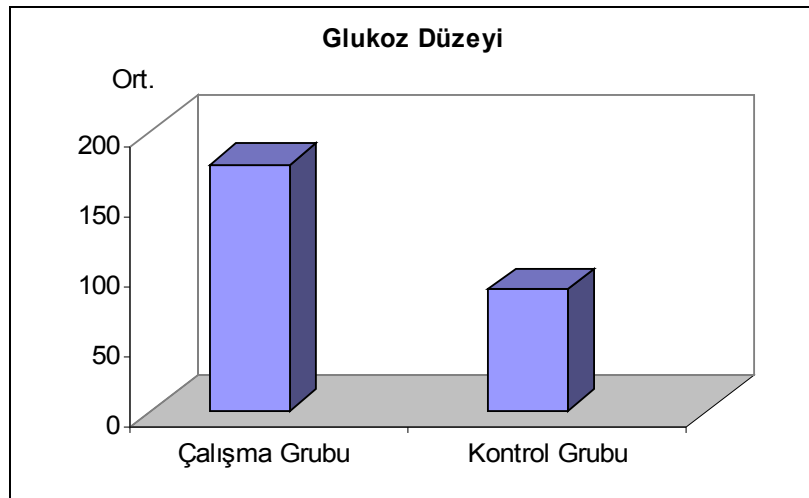
t: Student t testi

Z: Mann Whitney U Testi

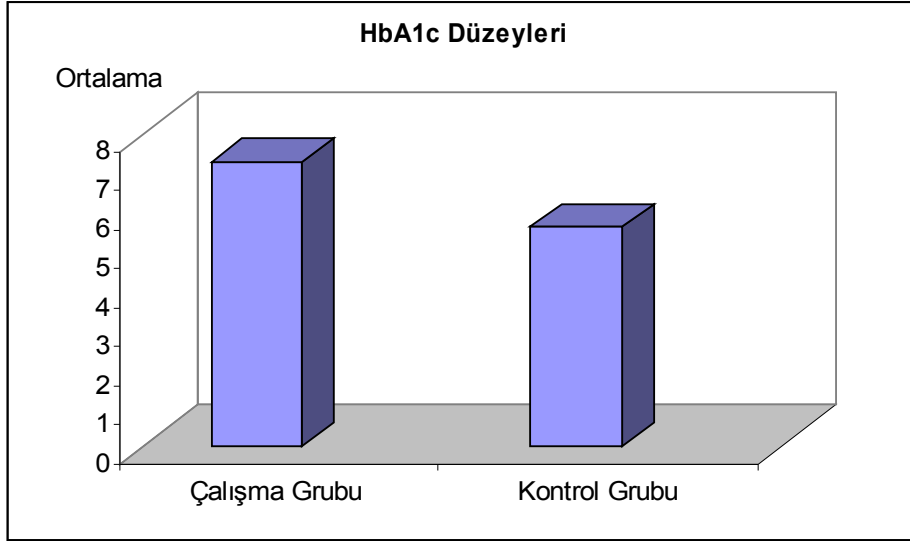
* p<0.05 düzeyinde anlamlı

** p<0.01 ileri düzeyde anlamlı

Çalışma grubu olgularının glukoz düzeyi ortalaması, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (p<0.01). HbA1c ortalamaları da çalışma grubu olgularında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0.01).

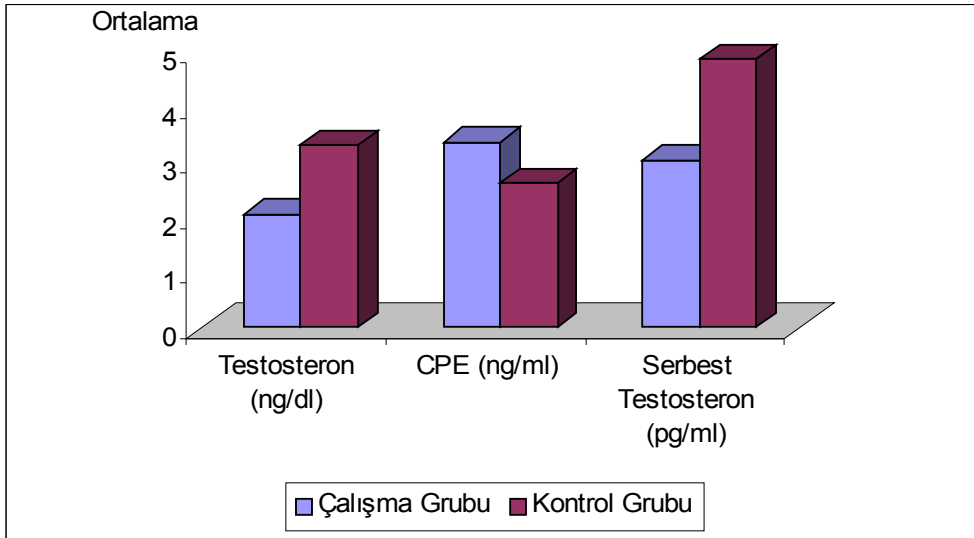


Şekil 7: Glukoz düzeylerinin gruplara göre dağılımı

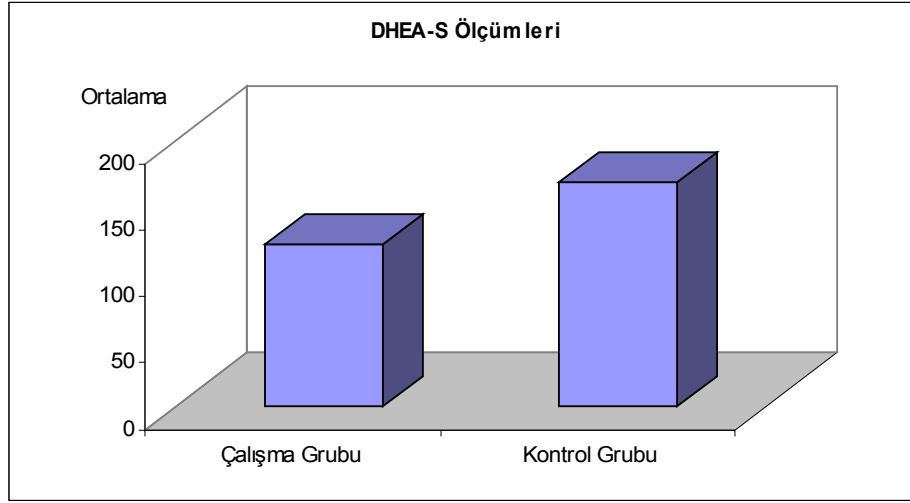


Şekil 8: HbA1c düzeylerinin gruplara göre dağılımı

İnsülin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken ($p>0.05$); testosteron çalışma grubu olguların ileri düzeyde anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.05$); DHEA-S ölçümleri de çalışma grubu olgularında anlamlı derecede düşüktür ($p<0.05$); CPE düzeyleri çalışma grubu olgularında anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$). Serbest testosteron ölçümleri çalışma grubu olgularında anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.01$)



Şekil 9: Testosteron, CPE ve serbest testosteron ölçümlerinin gruplara göre dağılımı



Şekil 10 : DHEA-S ölçümlerinin gruplara göre dağılımı

Tablo 9: Kontrol grubu olgularında parametrelerin cinsiyetlere göre değerlendirmesi

	GRUP				Test Değeri; p
	Kadın (n=15)		Erkek (n=22)		
	Ort. ±SD	Median	Ort.±SD	Median	
Yaş (yıl)	43,13±9,90	42,0	43,81±8,26	42,0	t:0,228; p:0,821
Vücut kütle indeksi (kg/m ²)	29,07±3,49	29,0	28,18±3,01	29,00	t:0,821; p:0,471
Bel çevresi/ Kalça Çevresi (cm)	0,83±0,08	0,82	0,94±0,07	0,92	Z:-4,09; p:0,001**
Glukoz (mg/dl)	87,60±6,04	88,00	87,18±9,55	84,5	t:0,163; p:0,871
HbA1c (%)	5,71±0,41	5,94	5,54±0,26	5,55	Z:2,226; p:0,023*
İnsülin (µU/ml)	9,37±4,27	9,19	10,39±3,73	10,46	Z:-0,928; p:0,353
Testosteron (ng/ml)	0,81±1,07	0,38	5,10±1,27	5,30	Z:-4,990 p:0,001**
DHEA-S (µg/dl)	123,81± 115,2	76,10	198,59± 94,63	200,50	Z:-2,413; p:0,016*
CPE (ng/ml)	2,34±0,75	2,26	2,83±0,80	2,72	Z:-1,795; p:0,073
Serbest Testosteron (pg/ml)	1,09±1,04	0,71	7,45±3,71	7,00	Z:-4,998; p:0,001**

t: Student t testi

* p<0.05 düzeyinde anlamlı

Z: Mann Whitney U Testi

** p<0.01 ileri düzeyde anlamlı

Yaş ve vücut kitle indeksi cinsiyetlere göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$). Bel çevresi/kalça çevresi oranı ise erkek olgularda beklenildiği gibi anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.01$).

Kontrol grubu olgularının glukoz düzeyleri cinsiyetlere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Kontrol grubunda HbA1c düzeyi kadın olgularda anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Kontrol grubu olgularının insülin düzeyleri ve CPE düzeyleri erkek olgularda daha yüksek bulunmakla beraber cinsiyetlere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Kontrol grubu olgularında erkeklerin testosteron düzeyleri kadınlara göre ileri derecede anlamlı yüksek bulundu ($p<0.01$).

Kontrol grubu olgularında erkeklerin DHEA- S düzeyleri kadınlara göre ileri derecede anlamlı yüksek bulundu ($p<0.01$).

Kontrol grubu olgularında erkeklerin serbest testosteron düzeyleri kadınlara göre ileri derecede anlamlı yüksek bulundu ($p<0.01$).

Tablo 10: Kadınlarda biyokimyasal parametrelerin gruplara göre değerlendirmesi

		GRUP				Test Değeri; p
		Çalışma Grubu (n=50)		Kontrol Grubu (n=15)		
		Ort.±SD	Media n	Ort.±SD	Media n	
Kadı n	Glukoz (mg/dl)	178,77± 59,75	162,00	87,60±6,04	88,00	t:11,585; p:0,001**
	HbA1c (%)	7,41±1,45	7,08	5,71±0,41	5,94	t:7,792; p:0,001**
	İnsülin(µU/ml)	13,94±9,77	10,80	9,37±4,27	9,19	Z:-1,666; p:0,096
	Testosteron (ng/ml)	0,34±0,16	0,32	0,81±1,08	0,38	Z:-1,263; p:0,207
	DHEA-S (µg/dl)	110,78± 78,77	91,65	123,81± 115,20	76,10	Z:-0,278; p:0,781
	CPE (ng/ml)	3,37±1,88	2,79	2,35±0,76	2,26	Z:-2,528; p:0,011*
	Serbest- Testosteron (pg/ml)	0,73±0,97	0,29	1,09±1,03	0,71	Z:-1,362; p:0,173

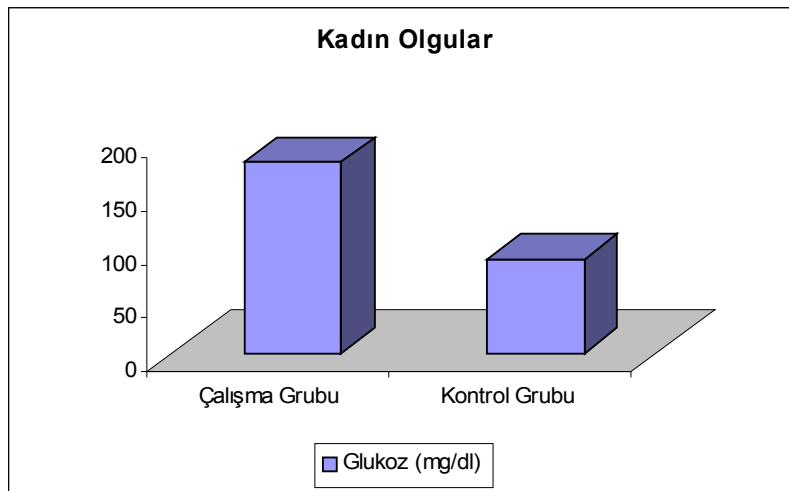
t: Student t testi

* p<0.05 düzeyinde anlamlı

Z: Mann Whitney U Testi

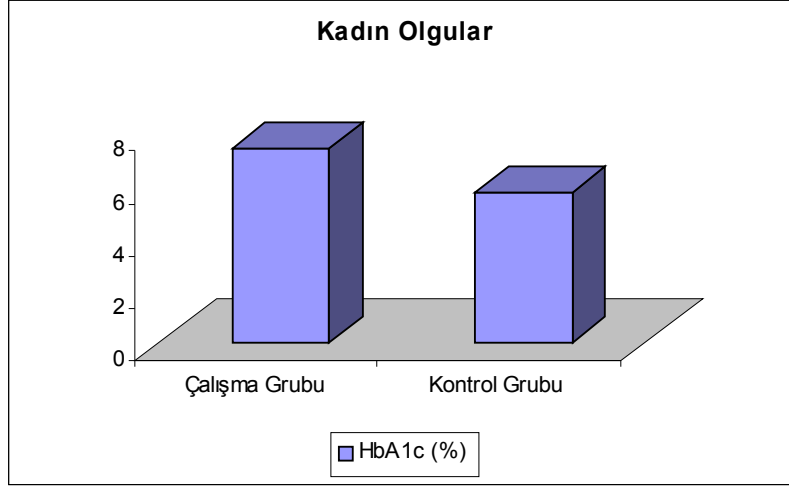
** p<0.01 ileri düzeyde anlamlı

Çalışma grubundaki kadın olguların glukoz düzeyi ortalaması, kontrol grubundaki kadın olguların glukoz düzeyi ortalamasından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (p<0.01).



Şekil 11: Kadın olgularda gruplara göre glukoz düzeyi dağılımı

Çalışma grubundaki kadın olguların HbA1c düzeyi ortalaması, kontrol grubundaki kadın olguların HbA1c düzeyi ortalamasından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).



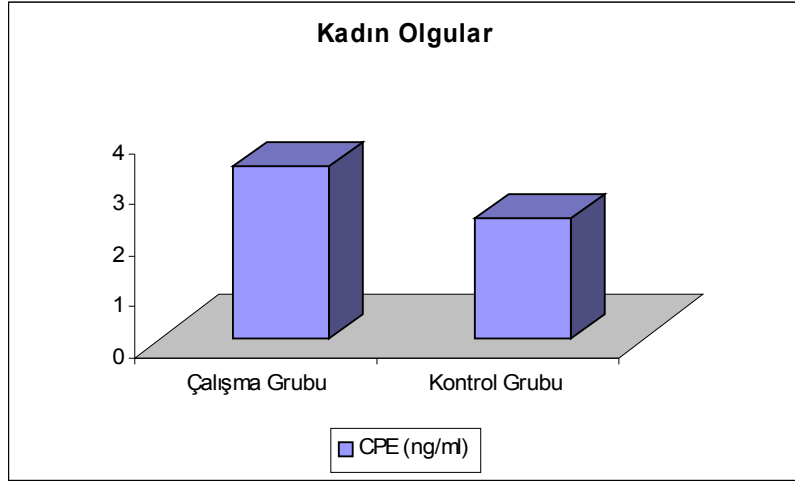
Şekil 12: Kadın olgularda gruplara göre HbA1c düzeyi dağılımı

Çalışma grubundaki kadın olguların insülin düzeyi ile kontrol grubundaki kadın olguların insülin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Çalışma grubundaki kadın olguların testosteron düzeyi ile kontrol grubundaki kadın olguların testosteron düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Çalışma grubundaki kadın olguların DHEA-S düzeyi ile kontrol grubundaki kadın olguların DHEA-S düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Çalışma grubundaki kadın olguların CPE düzeyi, kontrol grubundaki kadın olguların CPE düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).



Şekil13: Kadın olgularda gruplara göre CPE düzeyi dağılımı

Çalışma grubundaki kadın olguların serbest testosteron düzeyi ile kontrol grubundaki kadın olguların serbest testosteron düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 11: Erkeklerde biyokimyasal parametrelerin gruplara göre değerlendirilmesi

	GRUP				Test Değeri; p
	Çalışma Grubu (n=49)		Kontrol Grubu (n=22)		
	Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	

Erkek	Glukoz (mg/dl)	174,03± 61,14	154,00	87,18±9,55	84,50	t:6,594; p:0,001**
	HbA1c (%)	7,10±1,44	6,76	5,54±0,26	5,55	t:5,035; p:0,001**
	İnsülin (µU/ml)	14,08±9,97	10,34	10,39±3,73	10,46	Z:-0,811; p:0,417
	Testosteron (ng/ml)	4,05±1,29	4,51	5,10±1,27	5,30	Z:-2,290 p:0,005**
	DHEA-S (µg/dl)	137,48± 75,95	123,00	198,59± 94,64	200,50	Z:-2,366; p:0,018*
	CPE (ng/ml)	3,38±1,64	2,89	2,83±0,80	2,72	Z:-1,074; p:0,283
	Serbest Testosteron (pg/ml)	5,45±2,32	5,30	7,45±3,71	7,00	Z:-2,388 p:0,021*

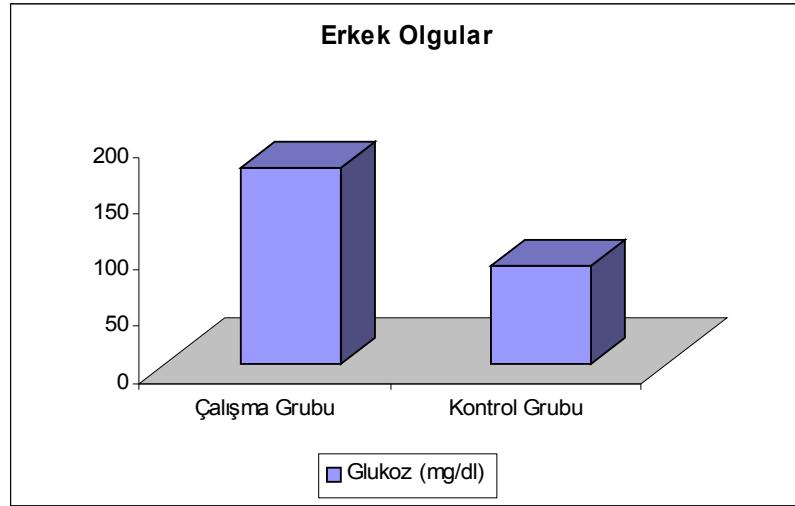
t: Student t testi

* p<0.05 düzeyinde anlamlı

Z: Mann Whitney U Testi

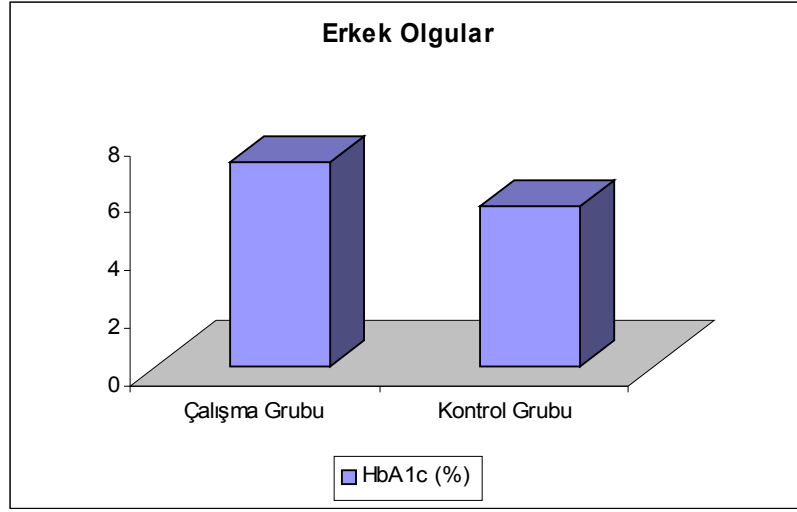
** p<0.01 ileri düzeyde anlamlı

Çalışma grubundaki erkek olguların glukoz düzeyi ortalaması, kontrol grubundaki erkek olguların glukoz düzeyi ortalamasından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (p<0.01).



Şekil 14: Erkek olgularda gruplara göre glukoz düzeyi dağılımı

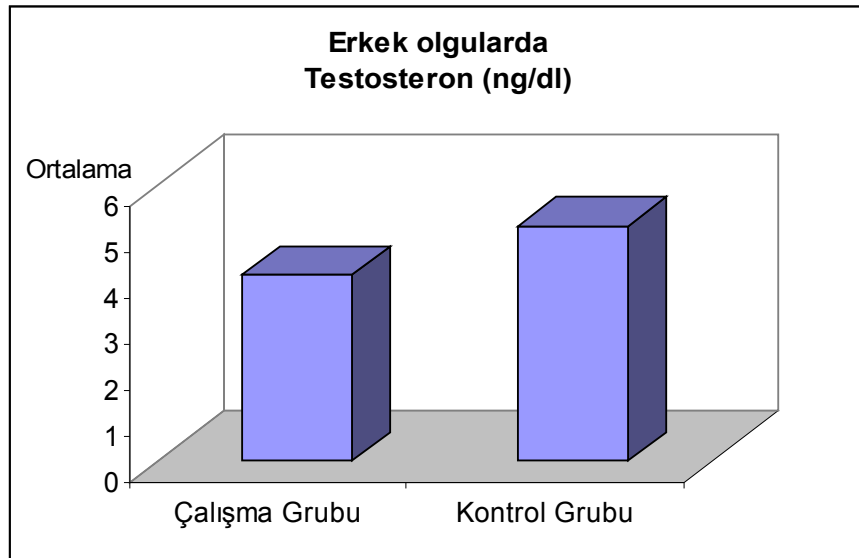
Çalışma grubundaki erkek olguların HbA1c düzeyi ortalaması, kontrol grubundaki erkek olguların HbA1c düzeyi ortalamasından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (p<0.01).



Şekil 15: Erkek olgularda gruplara göre HbA1c düzeyi dağılımı

Çalışma grubundaki erkek olguların insülin düzeyi ile kontrol grubundaki erkek olguların insülin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

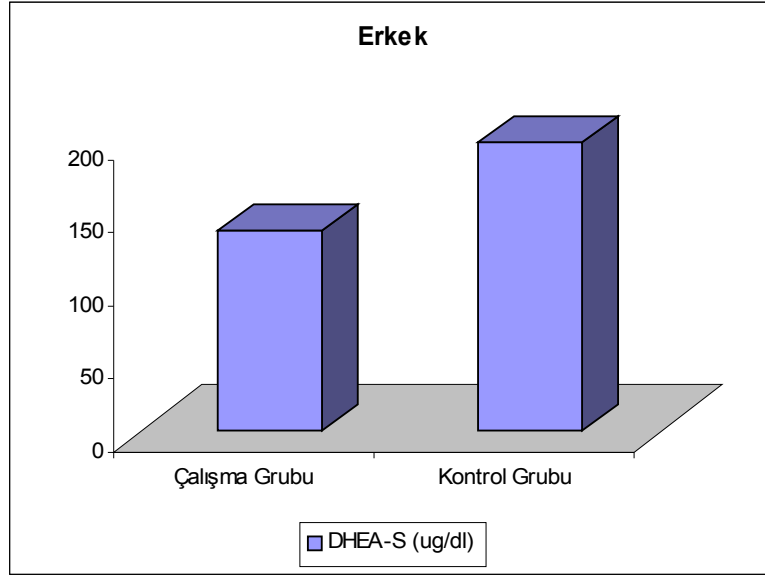
Çalışma grubundaki erkek olguların testosteron düzeyi ile kontrol grubundaki erkek olguların testosteron düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.01$).



Şekil 16: Erkek olgularda gruplara göre testosteron düzeyi dağılımı

Çalışma grubundaki erkek olguların DHEA-S düzeyi, kontrol grubundaki

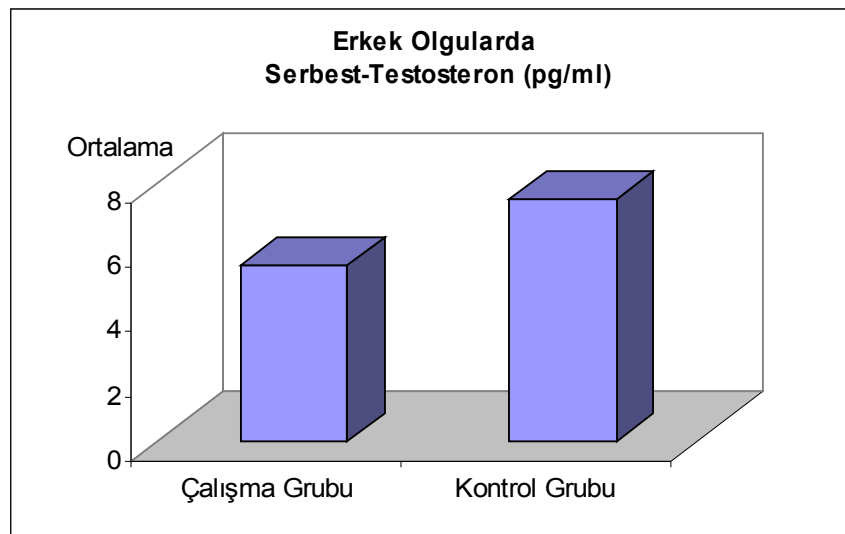
erkek olguların DHEA-S düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0.05$).



Şekil 17: Erkek olgularda gruplara göre DHEA-S düzeyi dağılımı

Çalışma grubundaki erkek olguların CPE düzeyi ile kontrol grubundaki erkek olguların CPE düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Çalışma grubundaki erkek olguların serbest testosteron düzeyi ile kontrol grubundaki erkek olguların serbest testosteron düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük olarak bulunmuştur ($p<0.05$).



Şekil 18: Erkek olgularda gruplara göre serbest testosteron düzeyi dağılımı

Tablo 12: Çalışma grubunda cinsiyetlere göre Bel çevresi/kalça çevresi oranı ile ilgili değerlendirmeler

		Bel çevresi/Kalça çevresi oranı (WHR) (cm)	
		<i>r</i>	<i>p</i>
Kadın	Testosteron (ng/ml)	-0,078	0,590
	Serbest Testosteron (pg/ml)	-0,059	0,682
	DHEA-S (µg/dl)	-0,110	0,448
	HbA1c (%)	0,263	0,065
	Glukoz (mg/dl)	0,089	0,537
	İnsülin (µU/ml)	-0,049	0,734
Erkek	Testosteron (ng/ml)	0,058	0,685
	Serbest Testosteron (pg/ml)	0,032	0,822
	DHEA-S (µg/dl)	-0,173	0,305
	HbA1c (%)	0,203	0,229
	Glukoz (mg/dl)	0,134	0,430
	İnsülin (µU/ml)	0,434	0,007**

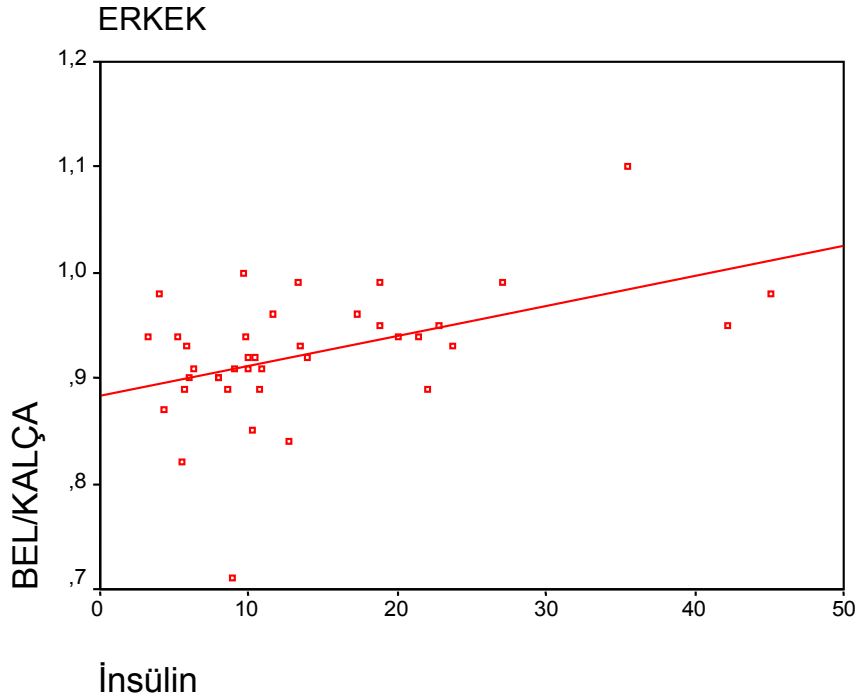
r: Spearman's rho korelasyon testi

** $p < 0.01$ ileri düzeyde anlamlı

Çalışma grubundaki kadın olguların Bel çevresi/kalça çevresi oranları ile testosteron, serbest testosteron, DHEA-S, HbA1c, glukoz ve insülin düzeyleri

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Çalışma grubundaki erkek olguların Bel çevresi/kalça çevresi oranları ile testosteron, serbest testosteron, DHEA-S, HbA1c ve glukoz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmazken ($p>0.05$); erkek olguların Bel çevresi/Kalça çevresi oranları ile insülin düzeyi arasında pozitif yönde, % 43.4 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı korelasyon bulunmaktadır ($p<0.01$).



Şekil 19: Erkek olgularda Bel çevresi/Kalça çevresi oranı ile insülin düzeyi korelasyon grafiği

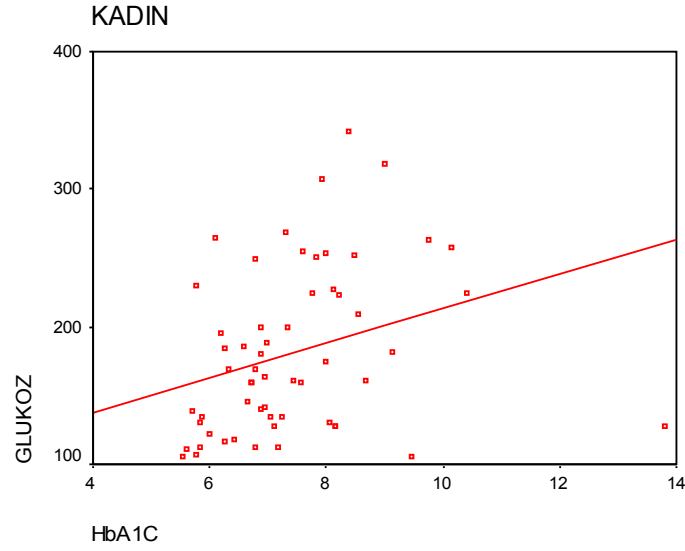
Tablo 13: Çalışma grubunda glukoz ile ilgili değerlendirmeler

		Glukoz (mg/dl)	
		r	p
Kadın	Bel çevresi/Kalça çevresi oranı (WHR) (cm)	0,089	0,537
	Testosteron (ng/ml)	-0,035	0,812
	Serbest Testosteron (pg/ml)	0,038	0,794
	DHEA-S (µg/dl)	-0,085	0,556
	HbA1c (%)	0,374	0,007**
	İnsülin (µU/ml)	0,166	0,249
Erkek	Bel çevresi/Kalça çevresi oranı (WHR) (cm)	0,134	0,430
	Testosteron (ng/ml)	-0,413	0,002**
	Serbest Testosteron (pg/ml)	-0,332	0,016*
	DHEA-S(µg/dl)	-0,125	0,460
	HbA1c (%)	0,682	0,001**
	İnsülin (µU/ml)	0,066	0,698

r: Spearman's rho korelasyon testi

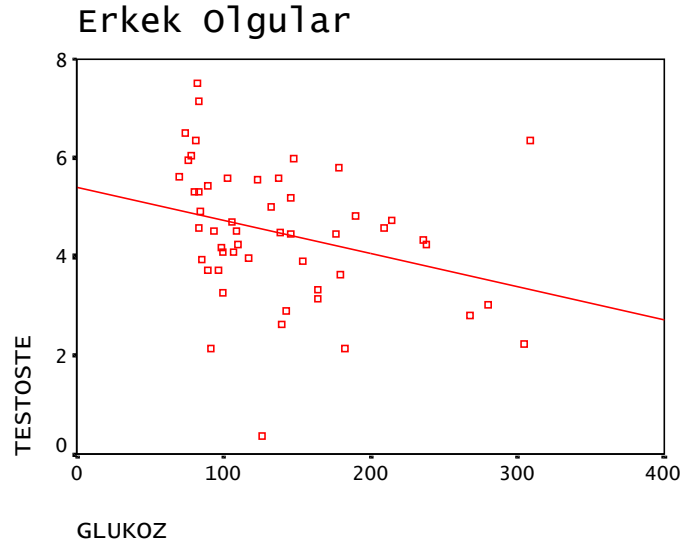
** p<0.01 ileri düzeyde anlamlı

Çalışma grubundaki kadın olguların glukoz düzeyleri ile Bel çevresi/kalça çevresi oranı, testosteron, serbest testosteron, DHEA-S ve insülin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmazken ($p>0.05$); kadın olguların glukoz düzeyleri ile HbA1c düzeyi arasında pozitif yönde, % 37.4 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı korelasyon bulunmaktadır ($p<0.01$).

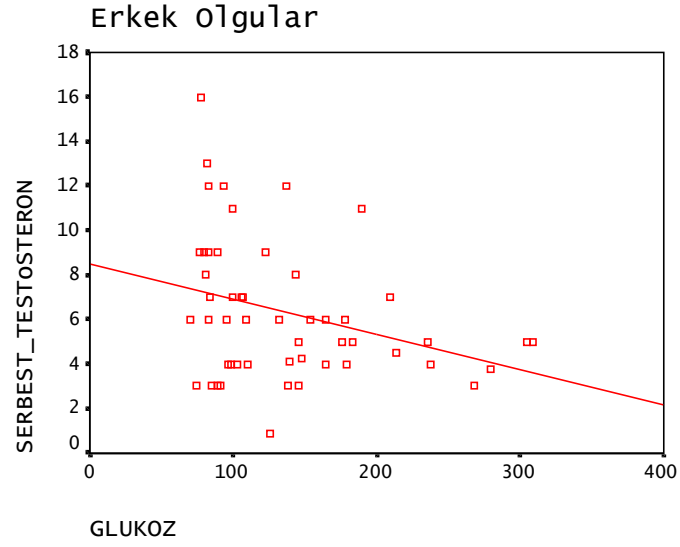


Şekil 20: Kadın olgularda glukoz düzeyi ile HbA1c düzeyi korelasyon grafiği

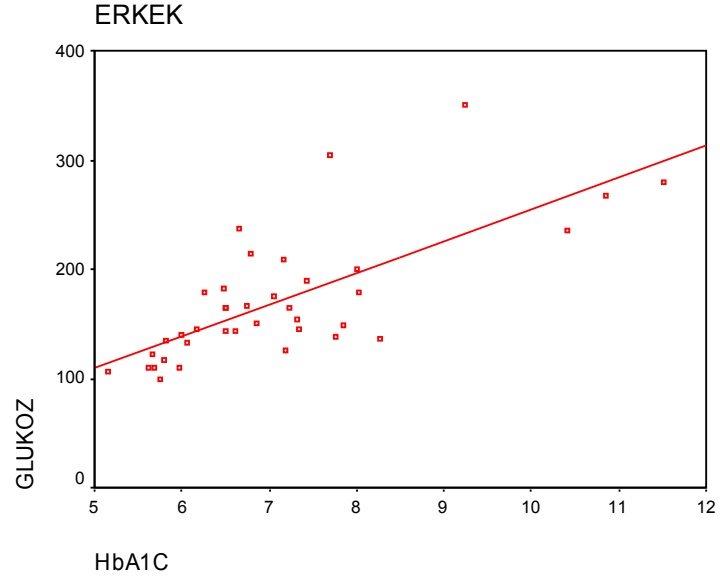
Çalışma grubundaki erkek olguların glukoz düzeyleri ile Bel çevresi/kalça çevresi oranı, DHEA-S, ve insülin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmazken ($p>0.05$); erkek olguların testosteron düzeyleri ile glukoz düzeyleri arasında negatif yönde, % 41.3 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı korelasyon bulunmaktadır ($p<0.01$). Serbest testosteron düzeyleri ile glukoz düzeyleri arasında negatif yönde, % 33.2 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmaktadır ($p<0.05$); HbA1c düzeyleri ile glukoz düzeyleri arasında pozitif yönde, % 68.2 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı korelasyon bulunmaktadır ($p<0.01$).



Şekil 21: Erkek olgularda glukoz düzeyi ile testosteron düzeyi korelasyon grafiği



Şekil 22: Erkek olgularda glukoz düzeyi ile serbest testosteron düzeyi korelasyon grafiği



**Şekil 23: Erkek olgularda glukoz düzeyi ile HbA1c düzeyi
korelasyon grafiği**

5- TARTIŞMA VE SONUÇ

Tip 2 D.M. hem genetik hem de çevresel faktörler varlığında klinik olarak ortaya çıkan heterojen bir hastalıktır. Tip 2 diyabette meydana gelen hipergliseminin temelinde mutlak ya da rölatif insülin eksikliği ya da insülin rezistansı bulunur. İnsülin rezistansına değişik genetik ve metabolik faktörler yol açar. Sıklıkla insülin rezistansının oluşumunda en yaygın faktör sentral obesitedir. (68)

İnsülin rezistansı glukoz intoleransı, hipertansiyon, dislipidemi, prokoagulan durum ve makrovasküler hastalık içeren birçok metabolik bozuklukla ilişkilidir.(68)

İnsülin rezistansının Tip 2 D.M.'li erkeklerde düşük serum testosteron konsantrasyonlarıyla ilişkili olduğu bazı deneysel çalışmalarda rapor edilmiştir. (69-74) Bunu takiben testosteron üzerinde yapılan çalışmalarda, testosteron verilmesinin insülin sensitivitesini iyileştirdiği bulunmuştur. Multipl risk faktör araştırmasında (The Multipl Risk Factor Intervention Trial=MRFIT) (75) Rancho Bernardo çalışmasında (61), Massachusetts Male yaşlanma çalışmasında (Massachusetts Male Aging study)(57), Gothenburg ve İsveç erkekleri üzerinde yapılan çalışmalarda düşük testosteron seviyelerinin (total veya biyolojik olarak etkili fraksiyonlar) Tip 2 D.M. için bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir. Yine de testosteronla insülin rezistans markerları veya diyabet riski arasındaki ilişkinin gücünde her çalışmada çalışmanın prensip farklılıklarından, populasyon karakteristiklerinden, testosteron ölçüm metodundan kaynaklanan farklılıklar çıkabilir. Androjen düzeyinin indirekt belirteci olan SHBG düzeylerindeki düşüşün ise erkeklerde bağımsız olarak artmış diyabet riskiyle ilişkili olduğundan (57,76), bir çalışmada bu ilişkinin sınırdaki olduğundan (76) San Antonio Heart çalışmasında (77) ise diyabet gelişme riskiyle SHBG arasında ilişki olmadığından bahsedilmiştir. Biz de bu çalışmamızda Diyabetik gruptaki erkek olguları BMI (kg/m²) (p:0.227) ve yaş (yıl) (p:0.057) bakımından benzer olan kontrol grubundaki erkek olgularla karşılaştırdığımızda diyabetik çalışma grubundaki testosteron düzeyini (4.05±1.29 ng/ml); Kontrol grubundaki olguların testosteron düzeyinden(5,10±1,27 ng/ml) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulduk (p:0.005). Diyabetik gruptaki erkek olguların serbest testosteron düzeyleri (5.45±2.32 pg/ml) kontrol grubundaki

serbest testosteron düzeylerinden (7.45 ± 3.71 pg/ml) istatistiksel olarak anlamlı düşük bulduk ($p:0.021$). Yamuchi ve ark., 1996'da hiperglisemi durumunda DHEA düzeylerinde düşüş olabileceğini rapor etmişlerdir. Bu çalışmada serum DHEA ve DHEA-S düzeylerinde, non-hiperinsülinemik diyabetik hastalar ile normal kişiler arasında önemli bir farklılık bulunmazken, hiperinsülinemik diyabetik hastalar non-hiperinsülinemik diyabetik hastalardan daha düşük DHEA düzeylerine sahip olarak ve onların glukoz konsantrasyonlarda buna uygun olarak bulundu. Bu serum insülinin DHEA üzerindeki düzenleyici etkisinin glukozdan daha kuvvetli olduğunu gösterir. (52) Barrett-Connor (1992) DHEA ile DM arasındaki ilişkiyi, NIDDM'li erkek hastalarda insülinle olan ilişkilerine bakılmaksızın bazal serum DHEA düzeylerindeki düşüklüğü göstererek rapor etmişlerdir. (52) Bu çalışmamızda diyabetik erkek olgularda DHEA- S düzeylerini (137.48 ± 75.95 ug/dl), kontrol grubundaki DHEA-S düzeylerinden (198.59 ± 94.64 ug/dl) düşük bulduk ($p:0.018$). Diyabetik gruptaki erkek olguların insülin düzeyleri (14.08 ± 9.97 uU/ml), kontrol grubundaki erkek olguların insülin düzeylerinden (10.39 ± 3.73 uU/ml) yüksek bulundu ($p:0.417$). Diyabetik erkek olgulardaki insülin düzeyiyle bel çevresi/kalça çevresi oranı karşılaştırıldığında pozitif yönde ($r=0.434$) istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı korelasyon bulundu ($p:0.007$). Bu durum erkeklerde insülin düzeylerinin sentral obesite ile ilişkili olduğunu gösterebilir.

B.Anderson ve ark. yaptıkları çalışmada NIDDM'li kadın ve erkeklerde testosteron, serbest testosteron, SHBG düzeylerine bakmışlar. NIDDM'li kadınlarda benzer VKİ'ne sahip kontrol grubuna göre insülin düzeylerini yüksek, SHBG düzeylerini düşük, serbest testosteron düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Erkeklerde ise diyabetli grupta, kontrol grubuna göre insülin düzeyleri yüksek, SHBG ve serbest testosteron düşük bulunmuştur.(78).

Bizim çalışmamızda diyabetik kadın olgular ve kontrol grubundaki kadın olgular VKİ (kg/m^2) ($p:0.889$) ve yaş (yıl) ($p: 0.187$) benzer olarak alındı. Diyabetik kadın çalışma grubunun insülinleri (13.94 ± 9.77 uU/ml) ile kontrol grubu insülinlerinden (9.37 ± 4.27 uU/ml) yüksek olduğu dikkat çekerken, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p:0.096$). Diyabetik kadın çalışma grubunda DHEA-S (110.78 ± 78.77 ug/dl), kontrol grubundaki kadınlardan (123.81 ± 115.20 ug/dl) düşük bulundu, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p:0.781$).

Diyabetik kadın olgularla kontrol grubundaki kadın olgular karşılaştırıldığında testosteron (p:0.207), serbest testosteron (p:0.173) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Hasta grubunda glukoz düzeyleri ile androjen düzeylerinin korelasyonuna bakıldığında kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmazken erkek olguların testosteron düzeyleri ile glukoz düzeyleri arasında negatif yönde (r=-0.413) korelasyon bulundu (p<0.01). Erkek olgularda serbest testosteron ile glukoz düzeyleri arasında negatif yönde (r=-0.332) korelasyon bulundu (p:0.05).

Sonuç olarak, NIDDM'li erkek hastalarda testosteron, serbest testosteron, DHEA-S düzeylerinde düşüş meydana geldiğini gözlemledik. NIDDM'li kadın çalışma grubu ile kontrol grubu arasında androjen düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı. Sonuçta; düşük testosteron, serbest testosteron, DHEA-S düzeylerinin tip 2 diyabet gelişimi için kadınlardan farklı olarak, erkeklerde bağımsız bir risk oluşturabileceği söylenebilir.

6. ÖZET

Biz bu çalışmamızda androjen düzeylerinin Tip 2 Diyabet için bir risk faktörü olup olamayacağını araştırdık.

Bu amaçla 01.09.2005-30.12.2005 tarihleri arasında Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi diyabet polikliniği tarafından takip edilen, poliklinik arşivlerinden mikro ve makrovasküler komplikasyonu olmadığını öğrendiğimiz herhangi bir hastalık bulgusu olmayan, sigara ve alkol kullanmayan, oral antidiyabetik tedavi alan 99 diyabetik hasta alındı. Kontrol grubuna ise herhangi bir şikayeti olmayan, rutin kan ve idrar analizi sonuçları normal olan, anamnezinde herhangi bir hastalık tanımlamayan, sigara ve alkol kullanmayan, çalışma grubu ile benzer VKİ ve yaş ortalamasına sahip 37 kişi alındı.

Bütün olguların VKİ, WHR değerleri hesaplandı, glukoz, HbA1c (%), insülin, Cpeptid, DHEA-S, testosteron, serbest testosteron düzeyleri çalışıldı.

Tüm olgular cinsiyet ayrımı yapmadan çalışma grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, glukoz ve HbA1c (%) düzeyleri çalışma grubunda yüksek ($p<0.01$), testosteron düzeyi ($p<0.05$) ve serbest testosteron ($p<0.01$) düzeyi ise düşük bulundu.

Bütün parametreler kontrol grubu olgularında cinsiyet ayrımı yapılarak incelendiğinde kadınlarda erkeklere göre WHR ($p<0.01$), testosteron ($p<0.01$), serbest testosteron ($p<0.01$) ve DHEA-S ($p<0.05$) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. HbA1c (%) değerlerinde $p<0.05$ düzeyinde kadınlarda yükseklik saptandı. Bu nedenle tüm parametrelerin cinsiyet ayrımı yapılarak istatistiksel değerlendirmelerinin yapılmasına karar verildi.

Kadınlarda, çalışma grubunda kontrol grubuna göre glukoz ($p<0.01$), HbA1c (%) ($p<0.01$), Cpeptid ($p<0.05$) düzeyleri yüksek bulundu. Testosteron, serbest testosteron ve DHEA-S düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmadı.

Erkeklerde çalışma grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında glukoz ($p<0.01$) ve HbA1c (%) ($p<0.01$) düzeyi yüksek; testosteron ($p<0.01$), serbest testosteron ($p<0.05$) ve DHEA-S ($p<0.05$) düzeyleri düşük bulundu.

Çalışma grubunda WHR ile diğer parametrelerin korelasyonuna baktığımızda

erkeklerde WHR ile insülin arasında pozitif yönde ($r=0.434$) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu. ($p<0.01$).

Çalışma grubunda glukoz ile diğer parametrelerin korelasyonuna baktığımızda; kadınlarda glukoz ile HbA1c (%) arasında ($p<0.01$) düzeyinde pozitif yönde ($r=0.374$) korelasyon saptandı. Erkeklerde ise, testosteron ile glukoz arasında ($p<0.01$) düzeyinde negatif yönde ($r=-0.413$); serbest testosteron ile glukoz arasında ($p<0.05$) düzeyinde ($r=-0.332$) negatif yönde; glukoz ve HbA1c (%) arasında $p<0.01$ düzeyinde, ($r=0.682$) pozitif yönde korelasyon saptandı.

Sonuç olarak; bu çalışmamızda kadınlarda diyabetik gruba kontrol grubu arasında androjenlerde anlamlı farklılık bulmadık. Buna karşın erkeklerde diyabetik çalışma grubunda kontrol grubuyla karşılaştığımızda androjen seviyelerini hipergliseminin derecesiyle ters orantılı olarak düşük bulduk. Bu durum bize androjenlerin özellikle erkeklerde glukoz homeostazisinde rol oynadığını ve Tip 2 diyabet için bir risk faktörü olarak ele alınabileceğini gösteriyor.

7. SUMMARY

In this study, we investigated that if the androgen levels would be a risk factor for type II diabetes.

For this purpose, 99 diabetic patients who have been followed by Diabetes Policlinic of Dr. Lütfi Kırdar Kartal Training and Research Hospital between September 1st, 2005-December 30th, 2005 were included into the study. The inclusion criteria were as following: not having micro and macrovascular complication, any disease symptom, not smoking, not consuming alcohol and taking oral antidiabetic treatment according to the policlinic records. 37 healthy controls who having no complaint with normal routine blood and urine analysis results, not describing any disease in their stories, not smoking, not consuming alcohol, similar BMI and age means with study group were included into the control group. The BMI and WHR values of all cases were calculated and glucose, HbA1c (%), insulin, Cpeptide, DHEA-S, testosterone, free testosterone levels of all cases were studied.

When all cases were compared without sex discrimination as study group versus control group, in study group glucose and HbA1c (%) levels ($p<0.01$) were found to be high and testosterone levels ($p<0.05$) and free testosterone levels ($p<0.01$) were found to be low.

In the control group cases, when all the parameters were investigated with sex discrimination, WHR ($p<0.01$), testosterone levels ($p<0.01$), free testosterone levels ($p<0.01$) and DHEA-S levels ($p<0.05$) were found to be lower in the women than men and this was statistically significant. HbA1c (%) levels were determined as to be higher in the women with $p<0.05$ significance value. Therefore, it was decided to conduct the statistical evaluation of all parameters with sex discrimination.

In the women, glucose ($p<0.01$), HbA1c (%) ($p<0.01$), Cpeptide ($p<0.05$) levels were found to be higher in the study group than control group. No significant differences were found between testosterone, free testosterone and DHEA-S levels.

In the men, when the study group and control group was compared, glucose ($p<0.01$) and HbA1c (%) ($p<0.01$) levels were found to be higher; testosterone ($p<0.01$), free testosterone ($p<0.05$) and DHEA-S ($p<0.05$) levels were found to be lower.

In the study group, when we evaluated the correlation of WHR with the other parameters we found positively statistically significant correlation ($r=0.434$) between WHR and insulin in the men ($p<0.01$).

In the study group, when we evaluated the correlation of glucose with the other parameters we found positively statistically significant correlation ($r= 0,374$) between glucose and HbA1c (%) in the women ($p<0.01$). In the men, negative correlation ($r=-0.413$) between testosterone and glucose ($p<0.01$); negative correlation ($r=-0.332$) between free testosterone and glucose ($p<0.05$) and positive correlation ($r=0.682$) between glucose and HbA1c (%) ($p<0.01$) were determined.

In conclusion, in this study we did not find any significant differences between diabetic group and control group in the women. Although, when we compared diabetic study group and control group in men, we found androgen levels inversely lower with the severity of the hyperglycemia. This shows us that the androgens play a role in glucose homeostasis especially in men and these can be considered as a risk factor for type II diabetes.

8. KAYNAKLAR

- 1- Gareth Williams, John C. Pickup. Handbook of Diabetes. Türkçe editör: Prof. Dr. Kubilay Karşıdağ. Çevirenler: T. Toktaş, M. E. Altunöz. 3. baskı çevrisi, Diyabet El Kitabı, S:1-4, 2004.
- 2- John C.Pickup & Gareth Williams, Textbook of Diabetes. Effects of Diabetes on endocrine function, third edition, volume 1, p:27.13-17.
- 3- Garber A.J: Diabetes Mellitus "internal medicine, editor: Stein JH, Mosby Year Book, St Lois, Missouri. p: 1391-92", 1994.
- 4- Köloğlu S. Endokrinoloji, Temel ve Klinik, Medical Network, 1. baskı, Köloğlu S. Diabetes Mellitus, p: 367-386. 1996, Ankara.
- 5- Sodeman WA., Sodeman TM: Sodeman Pathologic Physiology Mechanisms of Disease. Çevirenleri: V. Cesur, N. Kemal. 1. Baskı, Hekimler Birliği Vakfı, Türkiye Klinikleri Yayınevi. 1992 Ankara, Cild 2.
- 6- Hatemi H. Diabetes Mellitusun Tarihçesi. Aktüel Tıp Dergisi 7: 497-499, 1996.
- 7- Robert B. Ratter Sall. The History of Diabetes Mellitus In: Textbook of Diabetes, Volume 1. Third Edition. Pickup JC. Williams G. Eds.oxford: Blackwell-science: 1.1-1.21.
- 8-Watkins PJ, Drury PL, Howell SL: Diabetes and its management .5th ed. Blackwell Co p:3, 1996.
- 9- Erdoğan G: Diabetes Mellitus'un Tedavisi. 1. Baskı, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 1993.
- 10-Watkins PJ, Drury PL, Howell SL: Diabetes and its management 5th ed. Blackwell co. 1994, p: 193.
- 11-Benett PH, Burch TA, Miller M. Diabetes Mellitus in American (Piman) Indians. Lancet 1971; p: 128-8.
- 12- Hatemi H. Diyabet Komplikasyonlari İstatistikleri. Folia 2000, 1: 29-35.

13- The TURDEP Group. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey. *Diabetes Care* 25: 1551-1556, 2002.

14 – Barry J. Goldstein, Dirk Muller – Wieland, *Textbook of Type 2 Diabetes*. 1. Baskı çevrisi. Çeviri Editörü: A. Cengiz Akman. Çevirenler: M. Akman, Z. Akdeniz, B. Sucaklı, A. Davas Aksan. *Tip 2 Diyabet*, S: 5-11, 2004.

15- Araz M. *Diabetes Mellitus*. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15. basım çevrisi, çeviri editörü: Sağlık Y. s: 2109-2141, Nobel Tıp Kitabevi, 2004.

16- C. A. Burtis, E. R. Ashwood, D. E. Bruns. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular diagnostics*. Fourth edition. p: 853-855.

17- Yılmaz C., Yılmaz T., İmamoğlu S. *Diabetes 2000*: 13-26, 135-56, İstanbul 2000.

18- Warran JH, Rich SS, Krolewski AS: *Epidemiology and genetics of diabetes mellitus*, editor: Kahn CR, Weir GC, Philadelphia Lea and Febiger 1994, p: 201-205.

19- Yılmaz MT: *Tip 1 diyabetin otoimmün patogenezi*, *Aktüel Tıp Dergisi*, 7: 512-516, 1996.

20- Tezic T. *Ulusal Diyabet Programı. Çocuk ve Adolesan Çağı Diyabeti Tip 1 Diyabet Mellit*. 1997; 1-89.

21- Allen C, Palta M, D'Allesio DJ. Risk of diabetes in siblings and other relatives of IDDM subjects *Diabetes*, 1991; 40-83.

22- Negam GT. A Unified hypothesis for the complex genetic of H (+) association with IDDM. *Diabetes* 1990; 39:1153.

23- Todd JA, Farar IM. Paming for gold: Genome – wide scanning for linkage in Type 1 Diabetes. *Hum. Mol. Genet.*, 1996; 5: 1443.

24- Kabalık T, Tüzün M: *Endokrinoloji el kitabı*, Ege Üniversitesi, İzmir, 1995.

25- Karam JH, Salber PR, Forsham PH: *Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus*, in: Greenspan FS (ed). *Basic and Clinical Endocrinology*, Lange, p: 616, 1991.

26- Fajans SS: Diabetes Mellitus: Classification and testing procedures, in: De Groot LJ (ed). Endocrinology WB Saunders Co: p: 1346, 1996.

27- Anderson AR, Christiansen JS, Anderson JK et al: Diabetic Nephropathy in type 1 Diabetes an epidemiological study. Diabetologia 25: 496-501, 1983.

28- Greene DA: Acute and chronic complications of diabetes mellitus in older patients. Am J Med, 80 (suppl 5A) 39-52, 1986.

29- Yenigün M, Altuntaş Y.: Her yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevi, 2. Baskı, 2001, İstanbul. Bölüm 1: 51-63.

30- Tanyeri F: Diyabetes Mellitusun Sınıflandırılması ve Prevelansı. Aktüel Tıp Dergisi,7: 500-503, 1996.

31-Gündoğdu S, Acbay O.: Tip 2 Diyabetin evreleri ve takip kriterleri. Aktüel Tıp Dergisi 8: 557-559, 1996.

32- Expert 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: 1183-97.

33- World Health Organization Consultion. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications, Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Classification of Diabetes mellitus. Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization, 1999.

34- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow –up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Clinical Diabetes; vol: 22, number: 2, p:71-79, 2004.

35- Metzger BE, Coustan DR. Summury and Recommendations of the fourth International Workshop-Confareence on Gestasyonel Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. Diabetes Care1998; 21: B161-7.

36- Williams G., Pickup JC. Handbook of Diabetes. Türkçe editör. Prof. Dr. Kubilay Karşıdağ. Çevirenler: Toktas T., Altunöz M.E., 3. Baskı, Diyabet El Kitabı s:56-89.

37- Sacks D.B., Bruns D.E., Maclaren N. K., McDonald J.M. & Parrott M.

Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Clinical Chemistry* 48: 3, 436-472, 2002.

38- Williams G., Pickup JC. *Textbook of Diabetes*. Third Edition. Blackwell Science. p: 52.5.

39- Mann JF, Gerstein HC, Yi Q et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-426.

40- Viberti GC, Keen H. The patterns of proteinuria in diabetes mellitus. Relevance to pathogenesis and prevention of diabetic nephropathy. *Diabetes* 1984; 33: 686-692.

41- Chhen DL, Close CF, Viberti GC. The Variability of overnight albumin excretion in insulin dependent diabetic and normal subject. *Diabetic Med* 1987; 4: 437-440.

42- UK Prospective Diabetes Study Group of Characteristic of newly presenting Type 2 Diabetic patients male propondarance and obesity at differen ages. *Diabeted Med* 1988; 5: 154-9.

43- Yenigün M. Mikro ve Makroanjiopatiler: Kardiyovaskuler diyabet. Edt. Yenigün M. I.U Basımevi 1997. s: 150-222.

44- Yenigün M. Diabetes Mellitusun geç komplikasyonları. Her yönüyle Diabetes Mellitus. Editor: Yenigün M. Nobel Tıp Kitabevi. 1995, s: 546-584.

45- Guytun AC., Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*; WB Saunders International Edition, 1996.

46- Haymond S, Gronowski A.M.: Reproductive Related Disorders in: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Moleculer Diagnostics*, forth edition, p: 2097-2104.

47– Bertram G., Katzung, Anthony J. Trevor: *Pharmacology* Appleton and Lange, International Edition, 1995.

48- Braunstein GD. Testes. *Basic and Clinical Endocrinology*, Greenspain FS, Gardner DG (eds), Mcgraw Hill. Companies: Sixth Edition, 2001.

49- Wallach E., Zocur HA. Menopause Overview In: stephanie M(ed). Reproductive Medicine and Surgery. Mosby-Year Book, Newyork 1995, p: 969-981.

50- Granner DK.: Hormones of the Gonades in: Murray RK, Mayes PA, Granner DK Harper Biochemistry, twenty-third edition, Appleton & Lange, 1993, p: 542-556.

51- Roshan S., Nader S., Orlander P. Ageing and hormones. Eur. J. Clin Invest 1999; 29 (3): 210-213.

52- Yamugchi Y., Tanaka S., Yamakawa T., Kimura M., Ulkawa K., Yawada Y., Ishihara M., Shekihara H. Reduced serum dehydroepiandrosterone levels in diabetic patients with hyperinsulinaemia in: Clin. Endocrinology, Vol: 49, p: 377-383, 1998.

53- Michael J., Diver, Imtaz KE., Aftab MA., Vora J.P. & Fraser WD. Diurnal rhytims of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle aged men compared with those in young men. Clinical Endocrinology, 58: 710-717, 2003.

54- Arıdoğan I.A. Testisin Hastalıkları. Braunwald, Faucci, Kasper, Hauser, Longo, Jamesson: Harrison's Principles of Internal Medicine 15. baskı çevrısı. Çeviri edt: Sağlıkler Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri s: 2143-2151, Nobel Tıp Kitabevi 2004.

55- Gapstur SM, Gam PH, Kapp P, Colangelol Langcope C, Liu K. Serum androgen concentrations in young men a longitudinal analysis associations with age, obesity and race. The Cardia Male Hormone Study. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev 2002; 11: 1041-7.

56- Shimokota H. Muller DC., Fleg JL, Sarkin J, Ziembra AW, Anders R. Age as independent determinant of glucose tolarance. Diabetes 1991; 40: 44-51.

57- Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. Testosterone, sex-hormone-binding globulin and the development of type 2 Diabetes in middle aged men. Prospective results from the Massachusetts Male Aging study. Diabetes Care 2000; 23: 490-4.

58- Livingstone C, Callison M. Sex steroids and insulin resistance. Cli lin sci.

(Lond) 2002; 102: 151-66.

59- Marin P, Holmangs S, Jonsson L. et al. The effectes of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle aged obese men. *Int. J. Obes Relat Metab Disord* 1992; 16: 991-7.

60- Boganow MA, Boneva Z, Christov VG. Testosterone supplementation in men with Tip 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male* 2003; 6: 1-7.

61- Oh JY, Baret-Connor E, Wedick NM, Wingard DL.: Endogenous Sex Hormones and the development of Type 2 diabetes in older men and women: The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 25: 55-60, 2002.

62- Haffner SM, Valdez RA, Stern MP, Katz MZ.: Obesity, body fat distribution and sex hormones in men. *Int J Obes* 1993; 17: 643-9

63- Strain GW, Zumaff B, Kream J. et al.: Mild hypogonadotropic hypogonadism in obese men. *Metabolism* 1982; 31: 871-5.

64- Vermeulen A, Kauffmann Jm, Deslypere JP, Thomas G.: Attenuated Luteinizing Hormone (LH) pulse amplitude but normal LH pulse frequency, and its relation to plasma androgens in hypogonadism of obese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76: 1140-6.

65- De Pergda G, Zambani M, Sciaraffia M et al. Body fat accumulation is possibly responsible for lower dehydroepiandrosterone circulating levels in premenopausal obese women. *Int J Obesity.* 1996; 20: 1105-10.

66- Giagulli VA, De Pergola G, Giogino F, Cignarelli M, Abbaticchio G, Vermeulen A, Giorgino R.: Increased free testosterone but normal 5-alfa reduced testosterone metabolites in obese premenopausal women. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 553-8.

67- EASD News Section 5/2004 Report of the ADA/EASD/IDF working group of HbA1c assay.

68- Lebovitz HE. Tip 2 Diabetes Mellitus Overview. *Clin Chem.* aug 1999; 45: 1339-1345.

69- Endre T. Mattiasson I, Berglund G, Hulthen UL: Low testosterone and insulin resistance in hypertension-prone men. *J Hum Hypertens* 10: 755-761, 1996 (medline).

70- Haffner SM, Karhapaa P, Mykkanen L, Laakso M: Insulin Resistance, body fat distribution and sex hormones in men. *Diabetes* 43: 212-219, 1994 .

71- Haffner SM, Valdez RA, Mykkanen L, Stern MP, Katz MS: Decreased testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations in nondiabetic men. *Metabolism* 43: 599-603, 1994.

72- Seidell JC ,Bjorntorp P, Sijostrom L, Kvist H, Sanners tedt R: Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose and testosterone levels. *Metabolism* 39: 897-901; 1990.

73-Simon D, Preziosi P, Baret-Conor E, Roger M, Saint -Paul M, Nahoul K Papoz L: Interrelation between plasma testosterone and plasma insulin in healthy adult men: The Telecom Study. *Diabetologia* 35: 173-177, 1992.

74-Philips GB: Relationship between serum sex hormones and glucose – insulin-lipid defect in men with obesity. *Metabolism* 42: 116-120, 1993.

75– Haffner SM, Shaten J, Stern MP, Smith GD, Kuller L.: Low levels of sex hormone binding globulin and testosterone predict the development of non-insulin dependent diabetes mellitus in men. MRFIT Research Group: Multipl Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol.* 143: 889-897, 1996.

76- Tibblin G, Adler Berth A, Lindstedt G, Bjorntorp P: The Pituatary-gonodal axis and health in elderly men: A study of men born in 1913. *Diabetes* 45: 1605-1609, 1996.

77- Haffner SM, Valdez RA, Morales PA, Hazuch HP, Stern MP: Decreased sex hormone-binding globulin predicts nonisulin-dependent diabetes mellitus in women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab* 77; 56-60, 1993.

78- Anderson B, Marin P, Lissner L, Vermeulen A & Bjorntorp P: Testosterone concentrations in women and men with NIDDM. *Diabets Care*, vol :17 issue 5, 405-411.

