



T.C.

**TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**SERUM ZONULİN DÜZEYLERİ İLE İNSÜLİN DİRENCİ
VE KAN LİPİT PARAMETRELERİNİN İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Esra ARSLAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Zeliha Cansel ÖZMEN

TOKAT

2024

ETİK SÖZLEŞME

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre, Dr. Öğr. Üyesi Zeliha Cansel ÖZMEN danışmanlığında hazırlamış olduğum “Serum Zonulin Düzeyleri ile İnsülin Direnci ve Kan Lipit Parametrelerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi” adlı Yüksek Lisans tezinin bilimsel etik değerlere ve kurallara uygun, özgün bir çalışma olduğunu, aksinin tespit edilmesi halinde her türlü yasal yaptırımını kabul edeceğimi beyan ederim.

.../.../...

Esra ARSLAN

İmza

TEŞEKKÜR

Başta hayatımın her anında maddi manevi destekçilerim olan ve beni bugünlere getiren canım annem ve canım babama, ayrıca her zaman manevi desteğini yanımda hissettiğim sevgili kardeşime,

Yüksek lisans sürecimin her aşamasında bilgi ve önerileriyle beni yönlendiren danışman hocam Sayın, Dr. Öğr. Üyesi Zeliha Cansel Özmen'e

Fiziksel olarak yanımda olamalarda desteklerini hiç esirgemeyen her derdimi, sızlanmamı çekip beni en iyi şekilde motive eden ve pes etmeme asla izin vermeyen sevgili şükran korom Fatma Yaren Erkol ve Şeyma Seyitoğlu'na

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda çok sevgili ve saygı değer hocalarım Doç.Dr. Köksal Deveci, Doç. Dr. Muzaffer Katar,Dr. Öğr. Üyesi Figen Güzelgöl'e,

Tezimin istatistik analizine katkı sağlayan sevgili ve saygı değer hocam Osman Demir'e,

Maddi desteklerinden dolayı Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne,

Koşulsuz desteklerini ve sevgilerini her zaman hissettiğim bütün arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

*Yaşadığım tüm zorluklarda bir adım ötemde olan
her anımda yanımda olup bana destek veren
canım aileme ithaf ediyorum.*



ÖZET**SERUM ZONULİN DÜZEYLERİ İLE İNSÜLİN DİRENCİ VE KAN LİPİT
PARAMETRELERİNİN İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Arslan, Esra

Yüksek Lisans, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Zeliha Cansel ÖZMEN

Ocak 2024, xv+53 sayfa

İnsülin direnci, yeterli insülin üretilmesine ve dolaşımında bulunmasına rağmen biyolojik etkilerini gösterememesi olarak tanımlanır. Kardiyovasküler riskler içeren insülin direnci, bu yönüyle önemle üzerinde durulan bir metabolik hastalıktır. İnsülin direncinden sorumlu olarak fiziksel inaktivite, dengesiz beslenme ve obezite gibi faktörlerin arasına son dönemde yapılan çalışmaların ışığında bağırsak mikrobiyotası da girmiştir. Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler aynı zamanda bağırsak geçirgenliğinde de sorunlara yol açmaktadır. Bu çalışmada; insülin direncinin patofizyolojisinde bağırsak geçirgenliğinin rolünün aydınlatılmasına katkı sağlamak, yeterli ve dengeli bir diyet sonrası bağırsak geçirgenliğinin ve serum zonulin düzeyinde azalma ile insülin direncinde iyileşme olup olmayacağını gözlemlemek amaçlanmıştır. Çalışmamızda insülin direnci olan kadınlar ile sağlıklı kadınların serumları toplanmıştır. Ayrıca insülin dirençli gruptan 6 haftalık diyet tedavisi uygulanan gruptan diyet sonrası için serumları toplanmıştır. Zonulin düzeyleri ELİSA yöntemiyle analiz edilmiştir. Gruplar arasında ve diyet tedavisi uygulanan kadınların diyet öncesi ve sonrasında zonulin düzeylerinde anlamlı fark saptanmıştır. Zonulin ile laboratuvar parametreleri (glukoz, insülin, kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, ALT, AST) ve insülin direncini göstermek için hesaplanmış HOMA-IR indeks değerleri arasında korelasyon analizi yapılmıştır. Zonulin düzeyi insülin dirençli grupta sağlıklı gruptan daha yüksek bulunmuştur. Diyet tedavisi uygulayan insülin dirençlilerde diyet öncesi zonulin düzeyi diyet öncesinden daha yüksek bulunmuştur. Yapılan korelasyon analizinde zonulin; insülin ve HOMA-IR indeksi arasında pozitif yönde kuvvetli derecede korelasyon kilo ve BKİ ile arasında pozitif yönde orta derecede korelasyon, yaş, kalori, trigliserid, ALT ve AST ile arasında pozitif yönde zayıf derecede korelasyon saptanmıştır. Kolesterol,

HDL ve LDL ile bir korelasyon bulunmamıştır. Diyet tedavisinden sonraki korelasyon çalışmasında zonulin ile insülin pozitif yönde kuvvetli derecede, HOMA-IR indeksi ile pozitif yönde orta derecede korelasyon saptanmıştır. Diğer laboratuvar parametreleriyle bir korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamızın sonuçları bize artan zonulin düzeylerinin bağırsak geçirgenliğinin bozulması sonucu insülin direnciyle ilişkili olabileceğini göstermiştir. Bu nedenle zonulinin insülin dirençli hastalarda önemli bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Yeterli ve dengeli diyet sonrası gözlemlenen zonulin seviyesindeki azalmayla beraber insülin direncindeki iyileşme ve insülin direncinin sebep olabileceği DM ve kardiyovasküler hastalıkların gelişme sıklığının azalabileceğini öngörebiliriz.

Anahtar kelimeler: Zonulin, Bağırsak Geçirgenliği, İnsülin Direnci, Patofizyolojisi

ABSTRACT**EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM ZONULIN
LEVELS AND INSULIN RESISTANCE AND BLOOD LIPID PARAMETERS**

Arslan, Esra

Master's Thesis,

Advisor: Assistant Professor Zeliha Cansel ÖZMEN

January 2024, xv+53 pages

Insulin resistance is defined as the inability to show its biological effects despite sufficient insulin being produced and circulating. Insulin resistance, which involves cardiovascular risks, is a metabolic disease that is emphasized in this respect. In the light of recent studies, intestinal microbiota has been included among the factors responsible for insulin resistance, such as physical inactivity, unbalanced nutrition and obesity. Changes in the intestinal microbiota also cause problems in intestinal permeability. In this study; It was aimed to contribute to elucidating the role of intestinal permeability in the pathophysiology of insulin resistance and to observe whether there would be an improvement in insulin resistance with a decrease in intestinal permeability and serum zonulin level after an adequate and balanced diet. In our study, serums of women with insulin resistance and healthy women were collected. In addition, post-diet serum was collected from the insulin-resistant group and the group that received 6-week diet treatment. Zonulin levels were analyzed by ELISA method. A significant difference was detected in zonulin levels between groups and in women who received diet therapy before and after the diet. Correlation analysis was performed between Zonulin and laboratory parameters (glucose, insulin, cholesterol, triglyceride, HDL, LDL, ALT, AST) and HOMA-IR index values calculated to indicate insulin resistance. Zonulin level was found to be higher in the insulin resistant group than in the healthy group. Pre-diet zonulin levels were found to be higher in insulin-resistant patients on diet therapy than before the diet. In the correlation analysis, zonulin; A strong positive correlation was found between insulin and HOMA-IR index, a moderate positive correlation with weight and BMI, and a weak positive correlation with age, calories, triglyceride, ALT and AST. No correlation was found with cholesterol, HDL and LDL. In the correlation study after diet treatment, a strong positive correlation was

found between zonulin and insulin, and a moderate positive correlation with the HOMA-IR index. No correlation was detected with other laboratory parameters. The results of our study showed that increased zonulin levels may be associated with insulin resistance as a result of impaired intestinal permeability. Therefore, we think that zonulin can be used as an important biomarker in insulin resistant patients. We can predict that with the decrease in zonulin level observed after an adequate and balanced diet, the improvement in insulin resistance and the frequency of development of DM and cardiovascular diseases that may be caused by insulin resistance may decrease.

Key words: Zonulin, Intestinal permeability, Insulin resistance, Pathophysiology



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ETİK SÖZLEŞME.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İTHAF (ADAMA).....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
İÇİNDEKİLER.....	x
KISALTMALAR	xii
TABLolar LİSTESİ.....	xiv
EKLER.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İnsülin.....	3
2.1.1. β Hücrelerden İnsülin üretimi.....	4
2.1.2. İnsülinin Etki Mekanizması.....	5
2.2. İnsülin Direnci.....	7
2.2.1.İnsülin Direncinin Moleküler Mekanizması.....	8
2.2.2. İnsülin Direncinin Sebepleri.....	10
2.2.3. İnsülin Direnci Belirtileri.....	10
2.2.4. İnsülin Direnci Teşhisi.....	11
2.2.5. İnsülin Direnci Nasıl Kırılır?.....	12
2.3. Bağırsak Geçirgenliği.....	14
2.3.1. Bağırsak Geçirgenliğini Değerlendiren Yöntemler.....	14
2.3.2. Zonulin.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	18
3.1. Hasta Seçimi.....	18
3.2. Ölçümler.....	18
3.2.1. ELİSA Yöntemi ile Zonulin Ölçümü.....	19
3.3. İstatistiksel Analiz.....	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA.....	33

6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	40
KAYNAKLAR.....	43
EK1 ANKET.....	49
EK 2 BESİN TÜKETİM KAYDI.....	51
EK 3 ETİK KURUL ONAYI.....	52
ÖZGEÇMİŞ.....	53



KISALTMALAR

ADP: Adenozindifosfat
ALT: AlaninAminotransferaz
AST: AspartatTransaminaz
ATP: Adenozintrifosfat
BKİ: Beden Kitle İndeksi
CCP: Tamamlayıcı Kontrol Proteini
CRP: C-Reaktif Protein
DAG: Diaçilgliserol
DM: DiyabetesMellitus
DSÖ, WHO: Dünya Sağlık Örgütü
EGFR: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
ELİSA: Enzyme-LinkedImmunoSorbentAssay
FABP: Yağ Asidi Bağlayıcı Protein
HDL-K: Yüksek DansiteliLipoprotein-Kolesterol
HOMA-IR:Model Assessment-EstimatedİnsulinResistance
IL-6: İnterlökin-6
IP-3: İnositol1,4,5-Trifosfat
IR: İnsülin Direnci
IRS-1: Reseptör Substrat-1
KAH: Koroner Arter Hastalığı
LDL-K: Düşük DansiteliLipoprotein-Kolesterol
MASP: MannoZ Bağlayıcı Lektinleİlişkili Serin Proteaz
MetS: Metabolik Sendrom
OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi
PAR2: ProteinazAktivatör Reseptör 2
PEPCK: Fosfoenolpürivatkarboksikinaz
PI-3-kinaz: Fosfotidlinositol-3-kinaz
PKC: Protein Kinaz C
PKOS: PolikistikOver Sendromu
PPI: Fosfatidilİnositol
TCA: Trikarboksilik Asit

TEER: Transepitelyal Elektrik Direnci

TG: Trigliserid

TJ: TightJunction (hücreler arası sıkı bağlantı bölgeleri)

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör- α

WHR: Bel Kalça Oranı



TABLÖLAR LİSTESİ

- Tablo 1. Grupların demografik verileri ve karşılaştırması
- Tablo 2. Genel sağlık bilgilerinin gruplara göre karşılaştırılması
- Tablo 3. Grupların yaş ortalaması ve antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması
- Tablo 4. Beden kütle indeksi sınıflamasının gruplara göre karşılaştırılması
- Tablo 5. Temel beslenme alışkanlıklarının gruplar arası karşılaştırılması
- Tablo 6. Gruplar arası ortalama su tüketiminin karşılaştırılması
- Tablo 7. Günlük besin tüketim kaydı sonrası hesaplanan kalori miktarının gruplar arası karşılaştırılması
- Tablo 8. Laboratuvar verilerinin gruplar arası karşılaştırılması
- Tablo 9. Serum zonulin düzeyi ile ilaç kullanma, egzersiz varlığı ve menstruasyon düzeni arasındaki ilişki
- Tablo 10. Parametelerin Pearson korelasyon analizi
- Tablo 11. Serum zonulin düzeylerinin diğer parametrelerle korelasyon analizi
- Tablo 12. Diyet tedavisi alan kişi sayısının gruplar arası karşılaştırılması
- Tablo 13. Diyet tedavisi öncesi ve sonrası bireylerin antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması
- Tablo 14. Diyet tedavisi öncesi ve sonrası bireylerin laboratuvar verilerinin karşılaştırılması
- Tablo 15. Diyet tedavisi sonrası serum zonulin düzeylerinin diğer parametrelerle korelasyon analizi

EKLER

EK 1. ANKET

EK 2. BESİN TÜKETİM KAYDI

EK 3. ETİK KURUL ONAYI



1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnsülin direnci, obezite ve Tip 2 diyabet (DM) prevalansı tüm ülkelerde sürekli artmaktadır (Kanazawa ve Sugimoto, 2018). Günümüzde insülin direnci önemli bir sağlık sorunudur. Bunun sebebi insülin direncinin birçok hastalığın olma riskini artırmasıdır bu nedenle de bilim insanları tarafından sürekli bir araştırma konusudur (Bulut, 2015).

İnsülin direnci, kan şekerini düşürmede insülinin daha az etkili hale gelmesidir. İnsülin, hücrelerde reseptörlere zayıf bağlandığından glukozun kandan hücrelere alımını kolaylaştıramaz (Tuomikoski ve Savolainen-Peltonen, 2017). Glukozun hücrelere alınabilmesi için vücut daha çok insülin üretmesi için pankreası uyarır. Dengesizlik insülin üretimindeki artışla başlar (Hyman, 2012).

İnsülin direnci; Tip 2 DM, obezite, metabolik sendrom, polikistik over sendromu (PKOS), non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık gibi birçok hastalık ile ilişkilendirilmektedir. Karışık patogeneze sahip olan insülin direnci, net olarak aydınlatılmamış bu nedenle araştırmalara devam edilmektedir (Savaş ve Gültekin, 2017).

İnsülin direncinin gelişmesinde;genetik faktörler, sağlıklı olmayan beslenme alışkanlıkları ve sedanter yaşam tarzı gibi çevresel faktörler rol oynamaktadır (Kanazawa ve Sugimoto, 2018). Son zamanlarda yapılan çalışmalar ile insülin direncinden sorumlu faktörler arasına bağırsak mikrobiyotasıda girmiştir. Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler ile zamanla bağırsak geçirgenliğinde de değişiklik olmaktadır (Carvalhoand Saad, 2013).

Hücrelerimiz arası oluşumlardan tight junctionlar (sıkı bağlantılar) (TJ), bazı maddelerin ve sıvıların, hücre içinden ve dışından taşınımı sırasında bazı geçiş kuralları belirleyerek,iyon seçiciliğini hücrelerarası geçirgenlik ile organize ederler (Anerson ve Van Hallie,1995). Son zamanlarda çeşitli çalışmalar ile bağırsakların gıdaların alımı ve parçalanması haricinde, çeşitli antijenlerinmukoza bariyerinden girişini sağlamak gibi rolünün olduğu dabilirdirilmiştir (Fasano,2011). Bağırsakta bulunan TJ, büyük moleküllerin hücrelerarası geçişini sağladığı için tanımadığı antijenik maddelere karşı, tolerans ile immün cevap arasındaki dengeden sorumludur (Fasano ve Shea-Donohue,2005).

Zonulin, TJ modüle ederek bağırsak geçirgenliğini geri dönüşümlü olarak düzenleyen bir proteindir. Başta karaciğer olmak üzere bağırsak, yağ dokusu, beyin, kalp, akciğer, böbrek ve deriden de sekrete edilmektedir (Wang, 2000, Vanuytsel ve ark., 2013). Kanda ölçülebilen bu biyobelirtecin, bağırsak geçirgenliği göstergesi olarak kullanılabileceğine dair çalışma ve yayınlar bulunmaktadır. Zonulinin, geçirgenliğin gold standart yöntemi kabul edilen laktuloz-mannitol testi ile ciddi korelasyonları bulunmuştur. Günümüzde nörolojik, metabolik, otoimmün pek çok hastalık, bağırsak geçirgenliği artışıyla ilişkilendirilmeye başlanmıştır (Balkan, 2013).

İnsülin direncinin tespitinde gold standart yöntem olan hiperinsülinemik öglisemik klemp testi gibi karışık olmayan, daha az güvenilir olan ancak uygulanması daha az invaziv ve daha kolay olan HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment for Insulin Resistance) gibi tetkikler geliştirilmiştir. Bu konuda yeni biyobelirteçlere ihtiyaç duyulduğundan insülin direncinin değerlendirilmesini kolaylaştırmak ve iyileştirmek için literatürde çeşitli öneriler vardır (Polak ve ark., 2017).

Çalışmamıza dâhil edilen kadınlar 2 gruba ayrılmıştır.

İnsülin dirençli grup: HOMA-IR indeks değeri $\geq 2,5$ olan kadınlar.

Sağlıklı grup: HOMA-IR indeks değeri $< 2,5$ olan kadınlar.

Çalışmamızda, serum zonulin düzeyleri ile insülin direnci ve kan lipit parametrelerinin ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla öncelikle insülin direnci olan kadınlardaki serum zonulin düzeyi ile sağlıklı kadınlardaki serum zonulin düzeyi arasında bir fark olup olmadığı incelenmiştir. Ayrıca insülin direnci olan ve 6 haftalık diyet tedavisi uygulanan bu hasta grubunun diyetten sonrak serum zonulin düzeyleri ile insülin direnci üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Böylelikle insülin direncinin patofizyolojisinde bağırsak geçirgenliğinin rolünün aydınlatılmasına katkı sağlamak, yeterli ve dengeli bir diyet sonrası bağırsak geçirgenliğinin ve serum zonulin düzeyinin azalmasıyla beraber insülin direncinin iyileşmesini ve insülin direncinin sebep olabileceği DM ve kardiyovasküler hastalıkların gelişme sıklığının azalabileceğini öngörmekteyiz.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. İnsülin

İnsülin; 5,808 Da ağırlığında, aktif işlevsel formda 51 aminoasit kalıntısından oluşmuş polipeptit yapıda bir hormondur (Amilhaesei ve Chelaru, 2014, Brady, 2017). İnsülin, merkezimetabolik düzenleyici olarak işlev görerek hem hücresel düzeyde hem de genel metabolizmada çeşitli metabolik süreçlerde yer almaktadır.

İnsülinin insan metabolizmasına etkileri;

- Adipoz ve kas dokusunda glukoz depolanmasını başlatma (hücrelerinin yaklaşık 2/3'ü),
- Aminoasitlerin hücre içine girişinin kontrolünü sağlayarak protein sentezi ve DNA replikasyonunun uyarımı,
- Bazı enzim modifikasyonlarını sağlamasıdır (allosterik etki) (Moreno-Navarrete ve Fernandez-Real, 2017).

İnsülinin hücreler üzerine etkileri:

- İnsülin, karaciğer ve kaslarda glikojen sentezini artırmaktadır. Glukozun glikojen olarak depolanmasını neden olmakta; insülin düzeyindeki düşmeyle karaciğer hücrelerinin glikojeni glukozla dönüştürerek glukozun kana karışmasına sebep olmaktadır. Bu insülinin dolaşımdaki yüksek glukoz seviyelerini azaltmadaki klinik etkisidir.
- Glukoneogenezi, karaciğerde glukoz üretimini, azaltmaktadır.
- Adipositlerdelipazı baskılamakta, lipolizi inhibe edip lipogenezi artırmaktadır.
- Karaciğerde glukozun yağ asitlerine dönüşümünü uyarmaktadır.
- Proteolizi, proteinlerin parçalanmasını, azaltmaktadır.
- Aminoasitlerin hücreye alımını, dolaşımdaki aminoasit emilimini, artırmaktadır.
- Potasyum alımını, hücrelerin serum potasyum emilimini, sağlamaktadır.
- Özellikle mikro arterlerdeki, arteriyel duvar kasını rahatlatarak kan akışını artırmaktadır (Moreno-Navarrete ve Fernandez-Real, 2017).

İnsülin, organizmadaki genel fonksiyonlarda görevli önemli bir moleküldür. Bununla beraber, insülin fonksiyonlarının temel odağı; glukoz klerensi olarak

isimlendirilen süreçte perifer dokular olan kas ve yağ dokusu içerisine kan dolaşımındaki glukoz alımını uyararak glukoz homeostazını sağlamaktır (Öztağ ve Sikalidis, 2018).

İnsülin pankreasın β -hücreleri tarafından sentezlenmekte ve pankreastan algılanan yüksek glukoz seviyelerine göre kana salgılanmaktadır. β hücrelerinin vasküler sisteme yakın olması, insülinin kan dolaşımına salınımını, hızlı hedeflemenin verimliliğini ve tepki süresini artırmaktadır. İnsülin periferik hücre membranlarındaki insülin reseptörüne bağlanmaktadır. Reseptöre bağlanan insülin daha sonra, glukoz taşıyıcılarının hücre zarına translokasyonunu gerçekleştirmektedir. Glukoz taşıyıcılarının transkripsiyonunu uyararak artmış biyosenteze neden olan fosforilasyon esaslı sinyalleme reaksiyonlarını harekete geçirmektedir (Öztağ ve Sikalidis, 2018).

2.1.1. β -Hücrelerden İnsülin Üretimi

İnsülin, endokrin olarak işlev görmek ve pankreasın β -hücrelerinde kümelenmiş halde bulunmaktadır. İnsülin pankreastaki fonksiyonel birimleri oluşturan Langerhans adacıklarından sentezlenmektedir (Amilhaesi ve Chelaru, 2014, Graves ve ark., 2013).

Birçok proteinde olduğu gibi, insülin fonksiyonel haline gelebilmek için üretim yolu boyunca proteolitik bölünme ile yoğun bir posttranslasyonel modifikasyona uğraması gerekmektedir (Nawaz ve ark., 2017, Graves ve ark., 2013). Hazırlanan insülin, depolama granüllerinde hekzamerik olarak depolanan formasyonlar şeklinde salgılanmayı bekleyerek depolanmaktadır. İnsülinin üretimi, inaktif protein olan preproinsüline çevrilen mesajcı RNA transkripti ile başlamaktadır. Preproinsülin; endoplazmik retikulumdan sentezlenir ve insülinin inaktif hâlidir. Sonraki posttranslasyonel işlem, disülfür köprüleri oluşturmada ve N-terminal sinyal dizisini toplamaktadır. Son olarak; polipeptit, araya giren C zincirini serbest bırakmak amacıyla iki konumdan kırılmaktadır. Sonuç olarak aktif insülin ve bu form, depolanmak amacıyla salgı hücrelerinde paketlenmektedir (Amilhaesi ve Chelaru, 2014, Graves ve ark., 2013).

İnsülinin üretimi ve salınımı birbirinden bağımsız iki süreç şeklindedir. Glukoz klerensini gerçekleştiren kas ve diğer hedef hücrelerdeki insülinin etkisi ile ve pankreasın β -hücrelerinden salgılanan insülinle glukoz dengesi gerçekleşmektedir. Pankreatik β -hücreleri, kan glukoz seviyelerini belirli fizyolojik aralıkta tutabilmek için insülin salgılanmasını doğru bir şekilde düzenlemekte ve glukoz düzeylerine yanıt veren glukoz algılayıcıları olarak işlev görmektedir (Szollosi ve ark., 2007). Glukoz ile uyarılmış insülin

salınımı hakkındaki bulgulara göre, glukoz plazma membranı boyunca dengelenmektedir (Szollosi ve ark., 2007, Maechler,2013). Daha sonra yüksek glukokinaz tarafından fosforilasyonla glukoz-6-fosfata dönüşmektedir. Bu durum β -hücrelerinin sitoplazmalarında glikolizi başlatarak piruvat sentezlemektedir (Meng ve ark.,2017, Maechler,2013). Piruvat geçişli bir molekül olduğundan hücrede birikmemekte, mitokondriye taşınarak aerobik ortamda trikarboksilik asit (TCA) döngüsüne katılmaktadır (Szollosi ve ark., 2007, Maechler ve ark.,2006). TCA döngüsü, mitokondriyal zarın hiper polarizasyonu ile sitozole ve mitokondrinin dışına taşınan adenozintrifosfat (ATP) ünitelerinin üretilmesini sağlayan elektron taşıma zincirine gönderilen indirgeyici ekivalanları üretmektedir. ATP'nin bu akışı, ATP'ye duyarlı K^+ kanallarının kapatılmasına sebep olan sitozolik adenozintrifosfat (ADP) oranını artırmaktadır (Maechler, 2002, Wiederkehr ve Wolheim,2012). Bu durum, K^+ alımına engel olur ve üretilen iyon eksikliğinin telafisinde, voltaj kaplı Ca^{2+} iyon kanalları aracılığıyla Ca^{2+} iyonlarının akışını uyaran plazma membranının depolarizasyonuna sebep olmaktadır. Dolayısı ile Ca^{2+} 'nin sitozolik yoğunluğunu önemli ölçüde artırmaktadır. Böylece insülinin kana salınması ve ekzositozu sağlanmış olmaktadır (Meng ve ark., 2017, Maechler ve ark., 2006, Wiederkehr ve Wolheim,2012).

2.1.2. İnsülinin Etki Mekanizması

İnsülin kendisi hücrenin içerisine girememektedir, fakat plazma zarı reseptöründen sitozolde bulunan insülin duyarlı enzimler ile belli başlı genlerin ifadesini uyardığı ve çekirdeğe uzanan çok dallı yolak boyunca giden sinyali başlatabildiği belirtilmektedir. Yani insülinin görevini gerçekleştiren insülinin kendisi değildir (Yücel, 2019).

İnsülinin sürekli sentezlenip yıkıldığı belirtilmektedir. İnsülin reseptörünün iki alt ünitesi olduğu ifade edilmektedir. α alt ünitesi; tamamen ekstraselüler bir yapıdadır ve sisteinden zengin yerleri bulunur, insüline bağlanan ünitedir ve bu ünite daha büyüktür. β -alt ünitesi; sinyal iletiminde görev alan transmembran proteindir bu ünitenin sitozoldeki kısmı, otofosforilasyon noktasına ve ATP'den belli başlı proteinlere fosfat grubunun aktarımını sağlayan tirozinkinaz aktivitesine sahiptir. α subunit ile β subunit birbirlerine disülfid bağıyla bağlıdırlar. (Hubbard, 2007).

İnsan hücrelerinin birçoğunda insülin reseptörünün bulunduğu ifade edilmektedir. İnsülin reseptörleri insülini yüksek özgüllük ile hızlı ve pikomolar seviyede dahi tanıyarak bağlayabildiği belirtilir. İnsülin, reseptörü ile bağlandıktan sonra β alt birimin otofosforilasyon ve lokal tirozin kinazı aktive ederek fonksiyonlarını gerçekleştirerek sinyal proteinlerin uyarıldığını ifade edilir. İnsülinin belirli genlerin ifadenmesini uyardığı sinyal yolağı, her biri bir diğerinin aktifleşmesine neden olan bir protein kinazlar kademesinden oluşmaktadır. İnsülin reseptörü, sinyal proteinlerinden insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) diye bilinen başka bir grup hücre içi enzimin fosforilasyonuna sebep olmaktadır. IRS-1, insülinin metabolik etkilerinde görevli molekülleri aktive etmektedir. Fosfotidlinositol-3-kinaz (PI-3-kinaz) bu moleküllerden biridir. PI-3-kinazın en önemli görevi intraselüler kısımdan hücre zarına insüline bağımlı glukoz transportunda görevli GLUT-4 translokasyonunu gerçekleştirmektir, böylece hücre içine glukozun alımını artırmaktadır. Böylelikle periferik dokuda GLUT-4 aracılığı ile insülin, glukozun hücre içerisine alınıp kullanılabilmesini sağlamaktadır (Thong, 2005).

İnsan vücudunda serum glukoz düzeyini artıran birçok mekanizma ile hormon vardır. Serum glukoz düzeyini düşürme göreviyse sadece insülin hormonuna aittir. Çoğunlukla karbonhidrat metabolizmasında etkisi olan insülin, başka metabolik olayları da etkilediği belirtilmektedir. İnsülinin etkisini gösterdiği temel hücreler olarak karaciğer, kas ve adipoz doku hücrelerinin olduğu ifade edilmektedir.

İnsülinin kan glukoz seviyesini düşürmesi karbonhidrat metabolizmasındaki etkisinin sonucudur. İnsülinin dolaşıma salgılanması yeterli olmadığında glikozüri ile hiperglisemi gerçekleşmektedir. Karaciğerdeki glukokinaz, insülin, pürivat kinaz ve fosfofruktokinaz gibi anahtar enzimlerin aktivitesini ve miktarını arttırarak glukoz tüketimini ve glikolizi hızlandırmaktadır. Karaciğer ve kasta insülinin glikojen yapımını tetikleyici etkisi bulunmaktadır. Fosfoenolpürivatkarboksikinaz (PEPCK) enzimi glikoneogenezde hız sınırlayıcı basamağı katalizlemekte ve bu enzimin sentezlenmesi insülin tarafından düşürülmekte ve böylece glikoneogenez azalmaktadır. Kan glukoz yoğunluğu azaldığında, insülinin salgılanması da azalmakta ve böylece karaciğer depoladığı glikojeni glukozla çevirip kana bırakmaktadır. Böylelikle kan glukoz düzeyinin normal aralıkta kalmasını sağlanmaktadır (Litwack, 2006).

İnsülinin protein metabolizmasındaki etkisi, protein yıkımını baskılayarak sentezini uyarmaktır. İnsülinle aminoasitlerin hücre içerisine özellikle de kaslara taşınımı kolaylaşmakta, kaslardaki protein sentezi düzenlenmekte, DNA ile RNA sentezi çoğalmaktadır (Yücel, 2019).

İnsülin lipogenik bir hormondur, adipoz ile karaciğer dokusunda glukagon ile epinefrin gibi hormonların etkisiyle hormona duyarlı lipazın aktivitesini azaltarak ve artan doku cAMP düzeylerini baskılayarak lipolizi engellemektedir. Lipolizin engellenmesiyle dolaşıma bırakılan gliserol ve serbest yağ asitlerinin miktarı düşmektedir. İnsülin dokulardaki glukoz tüketimini sağlayarak dokulardaki yağ kullanımını engelleyen bir fonksiyon göstermektedir. Aynı zamanda karaciğer hücrelerinin içerisine, depo edebileceğinden veya tüketebileceğinden çok glukoz girdiğinde, insülin ihtiyaçtan fazla glukozun yağ asitlerine dönüştürülmesini hızlandırmaktadır. Sonrasında triaçilgliserol şeklinde paketlenmekte, kan yoluyla yağ dokusuna taşınıp depolanmaktadır. Yani insülin etkisi ile dolaşımdaki glukozunun fazlası triaçilgliserol ve glikojen şeklinde depolanmaktadır (Yücel, 2019).

2.2. İnsülin Direnci

Dolaşımda olması gereken miktarda bulunan ya da ekzojen verilen insüline karşı azalmış biyolojik cevap şeklinde tanımlanmaktadır. Kısaca ‘hücrelerin insüline duyarsızlaşması’ şeklinde tanımlanabilmektedir. İnsülin üretiminde bir promlem yoktur ancak insüline karşı verilen yanıt sisteminde bozulma olmaktadır. Hücreler yüksek miktarda ve sürekli insülin uyarısına uğradıkları için insüline karşı yanıt vermemeye başlamaktadırlar (Garbossa, 2017, Kasuga, 2006).

Vücudumuzdaki en önemli enerji kaynağı glukozun vücudumuzda kullanılabilmesi için insülin hormonu aracılığı ile hücre içerisine alınması gerekmektedir. İnsülin, bu işlevi yerine getirirken hedef hücrelerin plazma membranında bulunan “insülin reseptörü”ne bağlanarak aktive olduğu belirtilmektedir. Eğer reseptör insüline duyarsızlaşıp bağlanmazsa, kalp ve iskelet kası ile adipoz dokuda GLUT-4 izoformunda defekt olursa ya da başka nedenlerden dolayı (gen mutasyonu vs), glukozun dokulara alınıp kullanılması zorlaşmaktadır (Thong, 2005, Gutch, 2015).

Sağlıklı bir insan metabolizması, glukozu tek bir ünite insülinle normal sınırlarda tutabilmekteyken, insülin dirençli kişilerde vücut daha fazla (2-3) ünite insülin salgılayarak glukozu normal sınırlarında tutmaya çalışmaktadır. İnsüline karşı artan

duyarsızlık, glukozun depolanması ile kullanılmasını bozmakta, serum glukozunu artırmaktadır. Serumdaki glukoz miktarı çoğalınca pankreas insülin salgılanmasını artırmaktadır. Bunun sebebi glukozu hücre içerisine alıp kan glukoz düzeyini azaltmaktır. Ancak insülin direnci başlamış ise bu durum hücre içerisine giremeyen glukoz, glukozu hücre içerisine almaya çalışan ama bunu başaramayan insülin fazlalığıyla sonuçlanır. İnsülin hormonu glukozu hücre içerisine alamayınca yağ olarak depolamaya başlamakta böylece insanların vücudundaki yağlanma artmaktadır. Depolandıkları yerler genel olarak göbek çevresi ve bel etrafında olmaktadır. Sürekli artan glukozsa, endotel fonksiyonunu bozarak, yüksek tansiyon, DM, kardiyovasküler hastalıklar ve Alzheimer'a giden yolculuğu başlatmaktadır (Willette, 2015).

Dokulardaki insülin ya da insülin reseptörü kusuru protein, karbonhidrat ve lipit metabolizmasında anormalliklere sebep olmaktadır. Çoğalan glukoz, hücre dışı sıvılara fazlaca ozmotik basınç uygular, yoğunluğu yüksek miktarlara çıkacak olursa da bu dehidrasyona sebep olabilmektedir. Glukoz seviyesinin aşırı miktarda artması glukozun idrar ile atılmasına neden olmaktadır. İdrar ile atılan glukoz sonucu yaşanan kayıp böbreklerde diürece neden olurken vücuttaki sıvı-elektrolit hemoastazını bozmaktadır. Glukoz seviyesindeki yükselme uzun süre devam ederse, öncelikli olarak endotel doku olmak üzere birçok dokuda hasara neden olabilmektedir.

2.2.1. İnsülin Direncinin Moleküler Mekanizması

İnsülin direncinin moleküler mekanizması hakkındaki bilgiler yeterli değilsede direnç esasında reseptörün bozulmasından ziyade, post reseptör sinyal yollarındaki aksamalardan olduğu düşünülmektedir. Post reseptör insülin direnci; kalp ve iskelet kası ile adipoz dokudaki GLUT-4 izoformundaki mutasyonlardan vesinyal iletim bozuklukları nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Böylelikle insülin hormonu, reseptörüne bağlandığı halde, reseptör bağlantısı sonrasındaki mekanizmalardaki bozukluklar nedeniyle görevini yerin getirememektedir. İnsülin sinyalizasyonunun durdurulması da başlatılması da önemli basamaklardır. Fosfatazlar aracılığı ile inhibasyon gerçekleşir aynı zamanda serin/treonin fosforilasyonunun aktivasyonu da sağlanabilmektedir. İnhibisyonda meydana gelen aksamalar da insülin direncine neden olabilmektedir (Richter, 2013).

İnsülin direncine neden olan mekanizmalardan bir diğeri de serbest yağ asitlerinin fazlaca bulunması, bu sebeple de IRS-1 sinyal iletiminin baskılanmasıdır. Yapılan çalışmalarda, yağ asitlerinin IRS-1'in tirozin fosforilasyonunu bozduğu gösterilmiştir.

Akromegali, fazla kilo kazanımı gibi dolaşımdaki insülin miktarının fazlalaştığı durumlarda insülinin reseptör sayısı ile dokuların insüline duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir (Yücel, 2019).

İnsülin reseptör gen mutasyonları ve reseptör izoform aktivite farklılıkları direncin patogenezinde rol oynayabilmektedir. İnsülin reseptöründe fazlaca mutasyon belirlenmiştir. Nadiren görülen, genellikle tek bir hastada ya da ailede gözlenen bu mutasyonlarda sıkça insülin direncinin geliştiği gözlemlenmektedir (Richter, 2013, Bach, 2005).

İnsülin direnci gelişimini değerlendirirken D vitaminini de unutmamak gerekir. D vitamini, dokuların insüline karşı direncini azaltmakta, böylelikle insülin direnci nedeni ile glukozun artışıyla çoğalan insülin salınımını azaltmaktadır ayrıca dokularda ki insülin duyarlılığını da artırmaktadır. Vücuttaki yetersiz D vitamininin β hücre işlev bozukluğu ve insülin direnciyle olan ilişkisi çalışmalar ile de gösterilmiştir (Cefalo, 2018, Dutta, 2014, Leung, 2016).

Epinefrin hormonu, sempatik sinir sisteminin uyarıldığı stres durumlarında dolaşımda glukoz miktarının yükselmesine neden olur. Epinefrin hormonu başka hormonlardan ayrı olarak hormona duyarlı lipazı aktive ederken aynı zamanda plazma yağ asidi yoğunluğunu artırmaktadır. Epinefrinin, GLUT-4 translokasyonunu, insülinin kendi reseptörüne bağlanmasını ayrıca IRS-1 aktivitelerini durdurarak insülin direnci gelişimini sağladığı ifade edilmektedir (Richter, 2013).

Lipit ve glukoz metabolizmasının kontrolünde işlevi olan krom, insülinin duyarlılığını artırmaktadır. Vücuttaki yetersiz krom nedeniyle insüline direnç oluşabilmekte ve insülin, krom olmadan glukoz düzenleyicisi olarak görevini yapamamaktadır (Yücel, 2019).

Periferik insülin direncinin fizyopatolojisi ve oluşum mekanizmaları hakkında halen bilgiler yetersizdir bu nedenle de bu konudaki çalışmalar sürmektedir. Neden olabilecek aday moleküllerin keşfedilmesi yalnızca insülin direncinin patogenezinin öğrenmede değil, yeni ve doğru tedavi yöntemleri bulmada da önemlidir. Son zamanlardaki yapılan çalışmalarla insülin direnciyle “tumor necrosis factor α ” (TNF- α), plazminojen aktivasyon inhibitörü-1, anjiyotensinojen, kompleman ve leptin gibi peptit mediyatörler arasında bir ilişki olduğu gösterilmektedir (Bach, 2005).

2.2.2. İnsülin Direncinin Sebepleri

İnsülin direncinin nedeni hala tam olarak bulunamamıştır. DSÖ, ailede Tip 2 DM varlığı, hipertansiyon, polikistik over sendromu (PKOS) ve koroner kalp rahatsızlığı varlığının önemli risk faktörlerinden olduğunu vurgulamaktadır. Obezite, D vitamini eksikliği, triaçilgliserol seviyesi yüksekliği, uyku problemleri, hareketsiz yaşam şekli, hormonlar, genetik faktörler, steroid ilaç kullanımı, sigara kullanımı ve ilerleyen yaş da insülin direncine sebep olabilmektedir. BKİ 25 kg/m^2 ve üzerinde olan, bel çevresi erkeklerde 102 cm, kadınlarda ise 88 cm'den fazla olan bireylerde insülin direnci varlığı muhakkak kontrol edilmelidir (Szosland, 2016, WHO, 2008).

Sedanter yaşam tarzı obeziteye ve insülin direncine neden olmaktadır. Dolaşımdaki glukozun çoğunluğunu kas kullanmaktadır. Kas hücreleri, öncelikle depoladığı glukozu kullanmakta, sonrasında dolaşımdaki glukozu depolamak için kullanmakta böylelikle dolaşımdaki glukoz seviyesini olması gereken aralıkta tutmaktadır. Egzersiz ile kaslar güçlenmekte, dolaşımdaki glukozunun kontrolü kolaylaşmakta, insüline karşı duyarlılık artmaktadır (Yücel, 2019).

Artan yaş ile beraber dokuların insüline yanıtının azalması ve/veya insülin sekresyonunda azalma olması, endotel fonksiyonlardaki değişim sonrası glukoz homeostazında bozulma görülmektedir (Yücel, 2019).

2.2.3. İnsülin Direnci Belirtileri

İnsülin direnci belirtileri, neden olduğu rahatsızlıklar direncin aşamasına göre değişiklik göstermektedir. İnsülin direnci olanlar kilo kazanımına yatkın olmaktadır. Aşırı miktarda tatlı isteği ya da karbonhidrat içeren gıdalara düşkünlüğün artması, sürekli acıkma, geç doyma, kilo kontrolünde güçlük, bel bölgesinde kalınlaşma en açık belirtileridir. Yemek yenilmediğinde kişide el titremesi, el-ayak çekilmesi, soğuk terleme ve fenalık-baygınlık hissi gibi reaktif hipoglisemi belirtileri insülin direnci ile beraber gözlenen insülin ve glukoz değerlerindeki dalgalanmanın bir sonucudur. Bunların haricinde karaciğer yağlanması, kasık, boyun ve koltuk altında esmerleşme (akantozis nigrikans), tüylenme, adette düzensizlikler varsa insülin direncinden varlığını düşünmek gerekmektedir (Yücel, 2019).

Kilo fazlalığı var ve özellikle de bu kilolar göbek çevresi ve bel etrafında toplanıyorsa, kolayca kilo alınıyor ancak zor veriliyorsa, sürekli acıkılıyor ve açlığa

tahammül yoksa yemekten sonra uyku geliyorsa, sürekli tatlı ve karbonhidrat içeriği fazla gıdalar tüketilmek isteniyorsa direncin belirtileri başlamıştır (Yücel, 2019).

Direncin başka bir belirtisi olan hipoglisemi atakları sırasında el ayak kesilir, soğuk soğuk terlenir, gözler kararır ve baygınlık hissi oluşur. Vücut çok uzun süreli (8-10 saat) açlıkta dahi kan glukoz düzeyini dengeleyebilecek halde çalışır ancak sistem bozulursa vücut kan glukoz miktarını düzenlemekte zorlanmaya başlar. Sistem bir kere bozulmuşsa kişi artık açlığı tolere edemez duruma gelir (Yücel, 2019).

PKOS son zamanlarda kadınların korkulu rüyası haline gelen ve genellikle peripubertal dönemden başlayan adet düzensizliği, kilo problemi, hiperandrojenizm belirtileri ile ortaya çıkan bir hormonal rahatsızlıktır. PKOS'un prevalansının yaklaşık olarak %6-8 olduğu ifade edilmektedir. PKOS olan kadınlar gebe kalmakta zorlanmaktadır ya da gebe kalsalar dahi gebelikleri düşükle sonlanmaktadır. İnsülin direnciyle beraber hormonal dengedeki bozukluk kadınlık hormonunda düşüşe erkeklik hormonunda ise artışa neden olmaktadır. Ayrıyeten, LH düzeylerinde ve LH/FSH oranında artış olabilmektedir. Hormonal dengedeki bu bozukluk PKOS'tan kısırılığa birçok rahatsızlığa yol açabilmektedir. Kadınların hayatını kâbusa döndüren bu sorunun, yaklaşık olarak %25-60'ında insülin direnci ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. PKOS'un Tip 2 DM oluşumu için risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Bu yüzden PKOS olan hastalar insülin direnci ve DM yönünden de değerlendirilmelidir. PKOS'u tetikleyen faktörler, beslenme yanlışları ve insülin direncidir. Beslenme düzelmeden PKOS tedavi edilemez (Hart, 2015, Legro, 2013).

2.2.4. İnsülin Direnci Teşhisi

İnsülin direnci ölçümünde gold standart yöntem 'hiperinsülinemik öglisemik klemp' metodudur. Testteki temel prensib hiperinsülinemik ortam oluşturup, serum glukoz seviyesini sabit tutmak için değişken glukoz infüzyonu ve sabit insülin infüzyon hızlarını kullanmak ve bu ortamda glukoz seviyesini normal aralığında tutabilmek amacıyla verilen glukozun, kullanılma hızını belirlemeye dayanmaktadır. Bu metodun invaziv ve pahalı olması kullanımını zorlaştırmaktadır. Alternatif olarak, 'HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)' metodu sık kullanılan ve basitleştirilmiş yöntemdir. Bu test ile insülin direncinin varlığı ve varsa bu direncin düzeyini gösterir. Bu metot insülin ve açlık kan glukozu değerleriyle hesaplama yapılması esasına dayanmaktadır. 10-12 saat süren açlıktan sonra alınan kan örneğinde insülin

($\mu\text{IU/mL}$) ve açlık kan glukozu (mg/dL) seviyesi ölçülür. Sonra bu iki değer birbiriyle çarpılarak, 405' e bölünür. Çıkan sonuç 2,5 mg/dL ve üzerindeyse bu kişide insülin direnci var demektir (Deugarte, 2005, Gayoso-Diz, 2013).

$$\text{HOMA IR} = \text{Fasting insülin } (\mu\text{IU/mL}) \times \text{Fasting glucose } (\text{mg/dL}) / 405$$

HOMA-IR indeks değeri ile insülin direnci doğru orantılıdır. Bu rakam ne kadar büyükse direnç de o kadar fazladır.

İnsülin direnciyle ilişkili metabolik durumun değerlendirilmesinde, tokluk ve açlık kan şekerleri ve HbA1c değerlerine bakılmalıdır. Gerekli olan durumlarda şeker yükleme testi (oral glikoz tolerans testi) yapılmalıdır (Yücel, 2019).

2.2.5. İnsülin Direnci Nasıl Kırılır?

İnsülin direnci tedavisinin tek yöntemi ilaç değildir. İnsülin direncinde ve DM tedavisinde ilaç tedavisinin, beslenme ve egzersizin planlanması oldukça önemlidir. Çalışmalar insülin duyarlılığını ya da üretimini iyileştiren ilaçların, düzenli egzersizin ve diyetle kısıtlamanın insülin direncinde ve diyabette bireyin sağlık durumunu düzelteren faktörler olduğunu belirtmektedir. Fakat ilerlemiş evrede dolaşımdaki glukoz seviyesini dengede tutabilmek için insülin etkisini göstermesi gerekmektedir. İnsülin üreten gıdalardan uzak durmak ve sporla insülini harcamak en temel amaç olmalıdır. Miktarı sürekli artırılan ve devam ettirilebilir bir spor programı ile düzenli bir beslenme programıyla insülin direnci kırılabilir. Hastaların porsiyonlarını azaltmak, posa içeriği yüksek, kalorisi düşük, tok tutan, probiyotikli gıdaları tüketmek glisemik indeksi yüksek, kan şekerini hızlı yükselten besinlerden, karbonhidratlardan ve işlenmiş basit şekerlerden uzak durmaları gerekmektedir. Direncin kırılabilmesi için söylenen bu önlemlerin kalıcı olması, yaşam stili haline getirilmesi gerekmektedir. Bu rahatsızlığa sahip olanlar aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom ve DM açısından da sürekli olarak takip edilmesi gerekmektedir. Sağlıklı ve dengeli beslenme için sağlıklı yağlara gereksinim vardır. Bunun sebebi sağlıklı yağlar kilo vermeyi sağlar, uzun süre tok tutar, kan glukoz seviyesini düzenler ve insülin direnci ile savaşır (Yücel, 2019).

Modern çağın beslenme şeklinde çikolatalar, şekerli gazlı içecekler, tatlılar, makarna, ekmek gibi yiyecekler olduğundan insülin direncini kırabilmek fazlasıyla zor olmaktadır. Yüzyıllar boyunca sağlıklı yağlar ile beslenen insanoğlunun şimdiki beslenme şeklinde bu sağlıklı gıdalar bulunmaktadır. 'Tatlı sevmem neden insülin direncim var'

diyen kişiler yedikleri ekmek, pilav ve makarnanın da glisemik indeksi yüksek besinler olduğunu ve dolaşımdaki şeker seviyesini diğer tatlı gıdalar gibi etkileyebileceğini unutmaktadırlar. Bir gıdanın glisemik indeksi ne kadar fazlaysa, bu gıda dolaşımdaki şeker düzeyini o kadar hızla yükseltmektedir (Yücel, 2019).

Karbonhidratdan ve şekerden zengin beslenme şekli, bağırsak florasını bozar. Gelişigüzel alınan antibiyotikler, ticari amaçla üretilip paketlenmiş ve bolca katkı maddesi içeren yiyecekler de bağırsak florası bozukluğunu hızlandırmaktadır. Floradaki bu değişikliklerin, probiyotik kaybının kanserden depresyona birçok hastalığa neden olabilmektedir. Vücuttaki probiyotiklerin kaybedilmesi insülin direnci gelişim riskini de artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda normal sağlıklı kişiler ile Tip 2 DM'li hastaların bağırsak floralarının birbirlerinden farklı olduğunu göstermektedir (Qin, 2012).

Yapılan çalışmalarda fruktoz, glukoz ve mısır şurubu içeren besinlerin tüketiminin artırılmasının insülin direnci oluşumuna neden olduğu, kilo kaybınınsa insülin direncini engelleyebildiği böylelikle diyabet riskinin önlenebileceğini belirtmektedir (Stanhope, 2015).

Eskiden D vitamininin sadece kemik gelişiminde etkili olduğu düşünülmekteydi. Artık yaşamsal fonksiyonların tümünde rol aldığı, eksikliğinin depresyondan kansere kadar birçok hastalığa zemin hazırladığı bilinmektedir. Çalışmalar eksik D vitamininin pre-diyabet ve Tip 2 DM olma riskini artırdığını ifade etmektedir ayrıca D vitamininin, hücrelerin insülin duyarlılığını artırdığı belirtilmektedir. Bu durum insülin dirençli ve pre-diabetli kişilerin tedavisinde D vitamini düzeyinin ölçümünün ve eksikliğinde takviye edilmesi gerektiğini göstermektedir (Clemente-Postigo, 2015, Deluca, 2004).

Antioksidanlar, toksinlere ve oksidantlara karşı savunuculardır. Tüketilen besinlerin antioksidan değerleri bireyler için önem taşımaktadır. İnsülin direncinin kırılmasında yalnızca dolaşımdaki glukoz düzeyini normal aralıkta tutmak değil aynı zamanda serbest radikal hasarını engellemek de önem arz etmektedir (Yücel, 2019).

Bireyleri daha fazla karbonhidrat tüketmeye ve daha az harekete iten, modern çağın getirisi insülin direncini kırmanın yolu doğru beslenmekten ve egzersiz yapmaktan geçmektedir. Kaliteli, sağlıklı bir yaşam için egzersiz, tüketilen besinler ve hormonal dengenin bir düzen içinde olması gerekmektedir. Bunun için özellikle sağlıklı beslenme ve egzersizli yaşam tarzımız haline getirerek kalıcı hale getirmemiz gerekmektedir (Yücel, 2019).

2.3. Bağırsak Geçirgenliği

Bağırsak bariyer fonksiyonu, hücre dışı bariyer bileşenlerinin ve mukozanın, dokular ile bağırsak lümeni arasındaki değişimi önleyebilmesi olarak tanımlanmaktadır. Bağırsaktaki geçirgenlik ise bu değişime izin verme özelliğini belirtmektedir. Gastrointestinal mukoza, immün algılama ve besinlerin emilimi gibi birçok özelliğe sahip yarı geçirgen bariyerdir. Bağırsak bariyeri, potansiyel olarak patolojik mikroorganizmaların ve moleküllerin sistemik dolaşıma geçişini engellemede önemli rol oynamaktadır. Lümeninden bazolateral tabakaya doğru hareket eden bağırsak bariyeri, mukus tabakasını, bağırsak mikrobiyotasını, lamina propriada bulunan bağışıklık hücrelerini ve epitel hücrelerinin tek tabakasını içermektedir. Mukus tabakası, büyük moleküller ve mikrobiyotayı, epitel hücreler ile temastan ayıran fiziksel bariyeri temsil etmektedir, ayrıca küçük moleküllerin geçişi için de kolaylaştırıcı bir görev görmektedir. Sonuçta mukus tabakası, epiteli sindirim enzimlerinden ve asitten korur (Johansson ve ark., 2008).

Sıkı bağlantılar (TJ), doku boyunca potansiyelde bir fark oluşturduğundan ve iyonların geçişini düzenlediğinden, bağırsak epitelini polarize ederek hücrelerin birbiriyle yapışma bileşimini oluşturan ana yapılardır. Diğer yapılar haricinde hemi-dezmozomlar, epitel hücrelerinin lamina propriaya yapışması için de oldukça önemlidir. Ürünler, hidrofobiklik ve büyüklük gibi farklı kimyasal özelliklerine göre farklı yollar kullanarak lümeninden geçebilmektedirler. Hidrofilik, lipofilik ve küçük bileşikler, enterositlerin plazma membranını geçebilmek amacıyla trans-sellüler yolu kullanabilmektedirler. 400 Dalton - 20 kiloDalton arasında olan iyonlar, su ve diğer hidrofilik bileşikler, TJ' ler tarafından düzenlenen enterositler arasındaki hücre dışı yolu kullanarak taşınmaktadır (Farquharan ve Palade, 1963).

2.3.1. Bağırsak Geçirgenliğini Değerlendiren Yöntemler

Bağırsak geçirgenliğini in vivo ve in vitro olarak değerlendirmek amacıyla birçok çeşit teknik kullanılmıştır. Genellikle geçirgenlik, gastrointestinal mukozanın biyopsileriyle ölçülen transepitelyal elektrik direnci (TEER) veya spesifik hücre dizilerinin tek katmanları olarak değerlendirilmiştir. TEER bağırsak bariyer bütünlüğünün nicel bir ölçüsüdür ve genellikle Ohm cinsinden ölçülür. TEER ölçümünde kullanılan klasik kurulum modeli, bazolateral ile apikal boşluk şeklinde bölümlere ayıran yarı geçirgen ek üzerinde kültürlenmiş hücresel tek tabakadan oluşmaktadır. Alt ve üst

bölmeye iki tane elektrot yerleştirilir ve bu sebeple hücre sel tek tabakayla fiziksel olarak ayrılırlar. Direnç, elektrotlara akım voltajı uygulanarak ayrıca aralarındaki gerçek akım ölçülerek hesaplanabilir. Ohm yasasına göre akım ve voltajın oranı olarak hesaplanır. Bu deneyler genelde alternatif akım kullanan epitelyal volt/ohm metre kullanılarak gerçekleştirilmektedir (Srinivasan ve ark., 2015). Geçirgenliği *invivo* ölçebilmek için kullanılan diğer teknikler, benzer kavramdan yararlanan dekstran 4 ya da 40 gibi prob molekülleri kullanmaktadır (Schoultz ve Keita, 2020).

Bağırsak epiteli ni parasellüler yolla geçen sindirilmiş problemlerin (özellikle sakkaritler) idrar ile atılımı, *invivo* yöntemlerin altın standardını oluşturmaktadır. Bunlar glomerül aracılığıyla süzülürler ve tekrardan aktif emilim olmadan idrar ile atılırlar. Bu tekniklerde kullanılan sakkaritlerin birçoğu, gastrointestinal sistem boyunca farklı bölgesel emilimleri yansıtan, farklı idrar atılım zamanlamalarıyla kolon ve ince bağırsaktan emilirler (Camilleri ve Vella, 2021). Her iki şeker de kolonik bakterilerle parçalandığından, laktuloz/mannitol oranı sıklıkla ince bağırsak geçirgenliğini değerlendirmek amacıyla kullanılır (Meddings ve Gibbons, 1998). Sukraloz her iki bağırsak yolu boyunca emilebildiğinden, hem kalın hem de ince bağırsak geçirgenliğinin tahminini sağlayabilir (Bjarnason ve ark., 1995).

Yapılan çalışmalar zonulinin ve yağ asidi bağlayıcı proteinlerin (FABP) serum düzeylerinin, bağırsak geçirgenliği tahminini sağlayabileceğini ileri sürmektedir. FABP, yağ asitlerini taşıyan ve bağırsak, kalp, karaciğer, adiposit ve kas gibi farklı dokularda eksprese edilen ve izotip içeren küçük sitozolik proteinlerdir (Niewold ve ark., 2004). Bağırsak FABP (I-FABP veya FABP-2), olgun ince bağırsak hücrelerinde bulunmaktadır. Ayrıca bağırsak villusları içinde kendine özgü konumu, bağırsak mukozasında bir hasar olduğund adolaşıma sızmasını kolaylaştırmaktadır (Kanda ve ark., 1992). İlk çalışmalar, FABP-2' nin hem insanlarda hem de hayvanlarda bağırsak iskemisinin sonucu olarak idrar veya plazmayla saptanabileceğini doğrulamıştır (Gollin ve ark., 1993, Kanda ve ark., 1996). Benzer olarak zonulin, TJ' nin oluşumunda ve dolayısı ile mukozal geçirgenliğin düzenlenmesinde yer almaktadır (Fasano, 2012).

Artan bağırsak geçirgenliğinin *ex vivo* belirteci olarak fekal kalprotektin kullanılmaktadır (Schoepfer ve ark., 2010, Konikoff ve Denson, 2006). Son zamanlarda, floresan spektroskopisine dayalı yeni, invaziv olmayan bir bağırsak geçirgenliği değerlendirme yöntemi de geliştirilmiştir (Maunice ve ark., 2020).

2.3.2. Zonulin

İnsan serumu proteomik analiz yolu ile iki genetik varyanttan biri olan HP2 için zonulin pre-haptoglobin HP2 molekülü olarak tanımlanmaktadır. Olgun insan HP'leri, kovalent olarak disülfid bağlarıyla bağlanan, yalnızca β zincirinin glikosile edildiği ve 2 polipeptit zincirden oluşan heterodimerik bir plazma glikoproteinleridir. β zinciri (36 kDa) sabittir fakat α zinciri iki formda, 1 (~9 kDa) ve 2 (~18 kDa), bulunur. Zincirlerden bir veya her ikisinin varlığı, üç insan HP fenotipi olan HP1-1 homozigot, HP2-1 heterozigot ve HP2-2 homozigotla sonuçlanır. HP' ler, tamamlayıcı kontrol proteini (CCP) içeren α -zincirleriyle komplemanla ilişkili proteinden (mannoz bağlayıcı lektinle ilişkili serin proteaz, MASP) oluşmuştur, β zinciriye kimotripsin benzeri serin proteazlar ile epidermal büyüme faktörü benzeri motif içerir. Memeli HP mRNA'sının birincil translasyon ürünü, kontranslasyonel şekilde dimerize olan ayrıca endoplazmik retikulumda proteolitik olarak bölünen bir polipeptittir. En yüksek zonulin düzeyini tespit ettiğimiz haptoglobinler, endoplazmik retikulumda proteolitik şekilde işlenmeleri sebebiyle olağandışı bir salgı proteinleridir (Tripathi ve ark., 2020).

Zonulin, pre-haptoglobin 2 şeklinde tanımlanmaktadır ve insan haptoglobinlerinden HP1' le beraber iki varyanttan biri olan HP2' nin inaktif öncüsü olarak bilinmektedir (Tripathi ve ark., 2020). Hücreler arası TJ aracılığıyla intestinal geçirgenliği düzenleyen bir proteindir. İntestinal geçirgenliği düzenleme mekanizması; epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) proteinaz aktivatör reseptör 2 (PAR2) ile harekete geçirir, daha sonra fosfatidil inositol (PPI) hidrolize uğrayarak inositol 1,4,5-trifosfat (IP-3) ile diaçilgliserolü (DAG) serbestleştiren fosfolipaz C2'yi aktifleştirir; protein kinaz C (PKC), DAG veya hücre içindeki kalsiyum IP-3 tarafından serbestleşmesi ile beraber aktif hale geçer; membran ile ilişkili aktive zonula ocludens 1, PKC ve miyozin 1C'yi kapsayan hedefteki proteinlerin fosforillenmesiyle beraber F-aktin'de çözünebilen G-aktin polimerizasyonunu gerçekleştirir; bu birleşim, aktinlerin tekrardan düzenlenmesi ile proteinlerin birleşme kompleksinde yerlerinin değişmesine neden olur. Sonuçta bağırsakta TJ gevşer (Cacina ve Yaylın, 2015).

Zonulin; makromoleküllerin, sıvının ayrıca bağırsak lümeniyle kan akışı arasındaki lökositlerin hareketlerinden sorumlu TJ düzenlemesi gibi birçok işlevde görev almaktadır. Başka bir potansiyel fizyolojik fonksiyonu ise proksimal bağırsak mikroorganizma kolonizasyonundan korumaktır (El Asmar, 2002, Fasano, 2001).

Zonulin, diğ er serin proteazlarına benzer şekilde hedef reseptörlerini aktive eden bir proteazdır. Büyük olasılıkla bağırsağın bağışıklık sistemiyle ilişkilidir ki zonulin up-regülasyonu, birçok otoimmün hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (Wang, 2000, Clemente, 2003). Antijenlerin v coda girişinde muhtemel ana yol gastrointestinal sistem kabul edilmektedir. Birçok otoimmün hastalıkta, bağırsak ge irgenliğı artışı ciddi boyuttadır (Carrutu, 1999).

Yapılan  alışmalar obeziteyle bağırsak ge irgenliğı arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Obez hastalardaki bağırsak ge irgenliğı; metabolik sendrom risk faktörleri, alkolsüz yağı karaciğer ve obeziteye bağılı inflamasyon ile koreledir (Kort ve ark., 2011). Zonulin düzeyleri, obez erişkinlerde visceral yağ içeriğı ve BKİ' yle doğrudan ilişkili görünmektedir (Mkumbuzi ve ark., 2020).

Kan zonulin düzeyi; BKİ, açlık insülini, TG, IL- 6 ve ürik asit düzeyiyle de ilişkili bulunmuştur (Moreno-Navarrate ve ark., 2012).

Zonulinin, otoimmun (Tip 1 DM, multipl skleroz, inflamatuvar bağırsak hastalığı,   lyak hastalığı, bazı kolitler), metabolik bozukluklar (obezite, PKOS, insülin direnci, Tip 2 DM), akciğer hastalığı (akut akciğer yaralanması, astım), nörolojik hastalıklar (Glioma), kalp hastalığı (KAH), sistemik infeksiyon hastalıkları (HIV, sepsisemi), bağırsak hastalıkları ( evresel enteropati,   lyak olmayan gluten duyarlılığı, nekrotizan enterokolit, irritabl bağırsak sendromu,) gibi pek çok kronik inflamatuvar hastalıkta rolü oynadığı bildirilmektedir (Sturgeon ve Fasano, 2016).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.Hasta Seçimi

Çalışmaya insülin direnci olan (TOGÜ hastanesi diyet polikliniğine başvuran insülin dirençli hastalar) 45 kadın hasta ve kontrol grubu olarak insülin direnci olmayan 45 kadın dâhil edilmiştir. İnsülin direnci olma kriteri olarak HOMA-IR skoru $\geq 2,5$ esas alınmıştır. Gebelik ya da emzirme döneminde olan, DM hastası olan, şişmanlığa bağlı kronik karaciğer ve böbrek hastalığı sahip olan, tanı almış beslenme bozukluğu olan, gastrointestinal problemleri olan ve menapoza girmiş kadınlar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Çalışma Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 02.12.2021 Tarihli 2021-21/21-KAEK-258 proje numarası ile onay alınmıştır.

3.2 Ölçümler

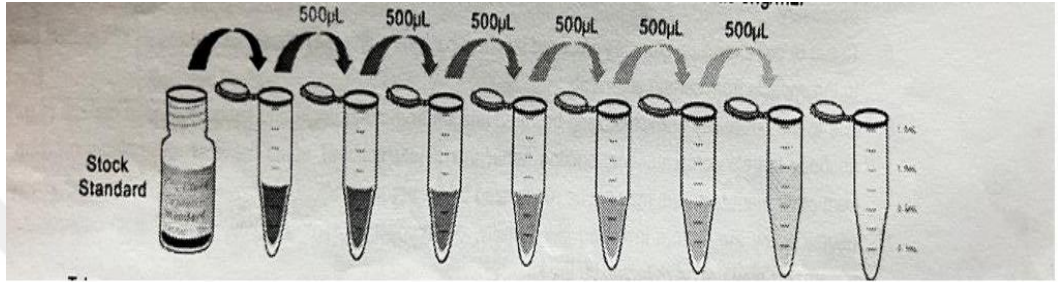
Çalışmaya dâhil edilmiş kişilerden onam aldıktan sonra çalışma için;

- Antropometrik ölçümleri (ağırlık, boy, vücut kitle indeksi (BKİ)) alınmıştır.
- Katılımcıların sosyodemografik özellikleri için bir anket formu doldurtulmuştur.
- Katılımcılardan çalışmaya başlamadan önce 24 saatlik besin tüketim kaydı alınmıştır.
- Çalışmaya dâhil edilen tüm katılımcıların, açlık kan şekeri, açlık insülin, ALT, AST, total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol, değerlerine bakılmıştır. Ayrıca insülin direncini göstermeye yönelik HOMA-IR indeks değerleri hesaplanmıştır. İnsülin direnci olan hasta grubunun açlık kan şekeri, açlık insülin, ALT, AST, total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol parametrelerinin sonuçları TOGÜ Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı otomasyon sisteminden, kontrol grubunun rutin test parametreleri ise aile hekimliğindeki otomasyon sisteminden elde edilmiştir.
- Rutin tetkik amacıyla alınmış kan/serumlardan artan örnekler, serum zonulin analizi için ependorf tüplere ayrılarak analiz gününe kadar -80 °C de muhafaza edilmiştir. Zonulin analizi numuneler çözündükten sonra çalışılmıştır. Serum zonulin düzeyleri TOGÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya araştırma laboratuvarında ELISA yöntemi ile çalışılmıştır.

3.2.1.ELISA Yöntemi ile Zonulin Ölçümü

Zonulin konsantrasyonu ölçümünde Enzim-bağılı immünosorbent ölçüm (ELISA) yöntemi kullanılmıştır. Zonulin konsantrasyonu haptogloblin (Hpt) ELISA kit (USCN, Wuhan, Çin, Ürün No: SEA817Hu) ile ölçülmüştür.

1. Kullanmadan önce tüm reaktifler oda ısısına getirildi
2. Standart solüsyonu belirtilen oranlarda sulandırıldı.



Standart konsantrasyon	Standart no.7	Standart no.6	Standart no.5	Standart no.4	Standart no.3	Standart no.2	Standart no.1
160 ng/mL	40 ng/mL	20 ng/mL	10 ng/mL	5 ng/mL	2,5 ng/mL	1,25 ng/mL	0,625 ng/mL

3. Yıkama solüsyonu hazırlandı.
4. Kuyucuklara; standartlar, blank ve numuneler 100 µL eklenerek plağın üstü şeffaf yapışkan kâğıt (seal) ile kapatıldı ve 37°C' de 60 dakika inkübe edildi.
5. Plaka yıkama tamponuyla 3 kez yıkandı. Yıkama manuel olarak yapıldı. Plaka kâğıt havlu ile kurulandı.
6. Her bir kuyucuğa Detection Reagent A çözeltisinden 100 µL eklenerek plağın üstü şeffaf yapışkan kâğıt (seal) ile kapatıldı ve 37°C' de 60 dakika inkübe edildi.
7. Plaka yıkama tamponuyla 3 kez yıkandı. Yıkama manuel olarak yapıldı. Plaka kâğıt havlu ile kurulandı.
8. Her bir kuyucuğa Detection Reagent B çözeltisinden 100 µL eklenerek plağın üstü şeffaf yapışkan kâğıt (seal) ile kapatıldı ve 37°C' de 30 dakika inkübe edildi.
9. Plaka yıkama tamponuyla 5 kez yıkandı. Yıkama manuel olarak yapıldı. Plaka kâğıt havlu ile kurulandı.

10. Her bir kuyucuğa Substrat çözeltisinden 90 μ L eklenerek plağın üstü şeffaf yapışkan kâğıt (seal) ile kapatıldı ve 37°C' de 20 dakika inkübe edildi. Plakalar mavi renge döndü.
11. Her bir kuyucuğa 50 μ l Durdurma Solüsyonu eklendi. Mavi renk sarı renge dönüştü.
12. Durdurma solüsyonu ekledikten hemen sonra 450 nm'ye ayarlanmış spektrofotomtrede kuyucukların absorbans ölçümü yapıldı.
13. Standart absorbansları ve konsantrasyonları kullanılarak bir standart eğrisi oluşturuldu. Numunelerin konsantrasyonları bu eğrinin denklemi kullanılarak ng/ml olarak hesaplandı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada, iki bağımsız örneklem düzeninde, %80 güç, %5 yanılma payı ve 0,55' lik etki büyüklüğü ile hasta ve kontrol gruplarında 42 şer olmak üzere toplamda minimum 84 kişi ile çalışma yapılması sonucuna varılmıştır. Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Sürekli değişkenlere ait veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde; kategorik değişkenlere ilişkin veriler ise n (%) şeklinde verilmektedir. Nicel değişkenlerin gruplar arasındaki ortalamalarını karşılaştırırken İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testi ve Tek Yönlü Varyans Analizinden yararlanılmaktadır. Nitel değişkenler arasındaki ilişki olup olmadığını değerlendirmek için çapraz tablolardan ve ki-kare testlerinden yararlanılmaktadır. Tekrarlı ölçümler için İki eş arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı. Nicel değişkenler arasındaki ilişki için Pearson Korelasyon katsayısından yararlanılmaktadır. Korelasyon katsayısı (r) 0-0,19 arasında düşük veya önemsiz, 0,2-0,39 arasında zayıf derecede, 0,4-0,69 arasında orta derecede, 0,7-0,89 arasında kuvvetli derecede, 0,9-1 arasında ise çok kuvvetli derecedekorelasyon olarak değerlendirilmiştir. p değerleri 0.05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı kullanılmıştır (SPSS 22.0 Chicago, IL, USA).

4.BULGULAR

Çalışmaya 45 hasta ve 45 kontrol olmak üzere toplam 90 kişi katılmıştır. Grupların demografik özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Grupların demografik verileri ve karşılaştırması

		Hasta (n=45)	Kontrol (n=45)	Toplam (n=90)	χ^2	p
Medeni_hal	Evli	38 (%84,4)	25(%55,6)	63(%70)	8,942	0,003 *
	Bekâr	7 (%15,6)	20(%44,4)	27(%30)		
Eğitim	İlkokul	23 (%51,1)	10(%22,2)	33(%36,7)	15,935	0,001*
	Ortaokul	4 (%8,9)	2(%4,4)	6(%6,7)		
	Lise	12 (%26,7)	10(%22,2)	22(%24,4)		
	Lisans	6 (%13,3)	23(%51,1)	29(%32,2)		
Meslek	Ev hanımı	35 (%77,8)	25(%55,6)	60(66,7)	5	0,025 *
	Çalışan	10 (%22,2)	20(%44,4)	30(%33,3)		

Pearson Ki-kare testi*

Tablo 1’de bireylere ilişkin demografik bilgilere yer verilmiştir. Hasta grubu ve kontrol grubu demografik özellikleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Hasta grubunun %84,4’ ü evli %15,6’ sı bekâr kadınlardan oluşmuştur. Kontrol grubu ise %55,6’ sı evli %44,4’ ü bekâr kadınlardan oluşmuştur.

Katılımcıların tamamının okuryazar olduğu, %36,7’ sinin ilkokul seviyesinde, %6,7’ sinin ortaokul seviyesinde, %24,4’ ünün lise seviyesinde, %32,2’ sinin ise lisans seviyesinde eğitim aldığı belirlenmiştir.

Bireylerin çalışma durumu hasta grubunda %77,8’ i ev hanımı iken %22,2’ si çalışan kontrol grubunda ise %55,6’ sı ev hanımı iken %44,4’ ü çalışan olduğu belirlenmiştir.

Hasta grubu ve kontrol grubunun genel sağlık bilgilerinin karşılaştırılması Tablo 2 ‘de verilmiştir.

Tablo 2.Genel sağlık bilgilerinin gruplara göre karşılaştırılması

		Hasta (n=45)	Kontrol (n=45)	Toplam (n=90)	χ^2	p
Ek hastalık varlığı	Evet	4(%8,9)	1(%2,2)	5(%5,6)	1,906	0,167*
	Hayır	41(%91,1)	44(%97,8)	85(%94,4)		
İlaç kullanım durumu	Kullanır	19(%42,2)	1(%2,2)	20(%22,2)	20,829	0,001*
	Kullanmaz	26(%57,8)	44(%97,8)	70(%77,8)		
Besin takviyesi kullanım durumu	Evet	2(%4,4)	0(%0)	2(%2,2)	2,045	0,153*
	Hayır	43(95,6)	45(%100)	88(%97,8)		
Uyku düzeni	Düzenli	31(%68,9)	36(%80)	67(%74,4)	1,460	0,227*
	Düzensiz	14(%31,1)	9(%20)	23(%25,6)		
Menstruasyon düzeni	Düzenli	23(%51,1)	34(%75,6)	57(%63,3)	5,789	0,016*
	Düzensiz	22(%48,9)	11(%24,4)	33(%36,7)		
Düzenli egzersiz varlığı	Evet	2(%4,4)	11(%24,4)	13(%14,4)	7,283	0,007*
	Hayır	43(%95,6)	34(%75,6)	77(%85,6)		
Defekasyon düzeni	Düzenli	35(%77,8)	35(%77,8)	70(%77,8)	0	1*
	Düzensiz	10(%22,2)	10(%22,2)	20(%22,2)		
Sindirim şikâyeti varlığı	Var	5(%11,1)	1(%2,2)	6(%6,7)	2,857	0,091*
	Yok	40(%88,9)	44(%97,8)	84(%93,3)		
Tüketim sonrası rahatsızlık veren besin varlığı	Var	3(%6,7)	3(%6,7)	6(%6,7)	0	1*
	Yok	42(%93,3)	42(%93,3)	84(%93,3)		

Pearson Ki-kare testi *

Bireylerin genel sağlık durumları incelendiğinde %5,6' sının ek bir hastalığı olduğu %94,4' ünün ise ek bir rahatsızlığı olmadığı saptanmıştır. Ek hastalık varlığı için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

İlaç kullanım durumu için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). Hasta grubunun %42,2'si ilaç kullanırken %57,8' inin ilaç kullanmadığı saptanmıştır. Kullanılan ilaçlar; hipotiroidi tedavisi için kullanılan (levetiron), insülin direncini kırmak ve kilo kaybına yardımcı olmak için kullanılan ilaçlar (glifor, metformin ve thincal) olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunun ise %2,2'si ilaç kullanırken %97,8'inin ilaç kullanmadığı saptanmıştır. Kontrol grubundaki bireyin kullandığı ilaç Hipotiroidi tedavisi için kullanılan (levetiron) ilaç olduğu tespit edilmiştir.

Besin takviyesi kullanım durumu için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bireylerin %97,8'i besin takviyesi kullanmadığını belirtirken %2,2' si besin takviyesi kullandığını belirtmiştir. Besin takviyesi kullananların hepsinin D vitamini kullandıkları saptanmıştır.

Bireylerin hepsi geçmişte ve/veya şuan probiyotik kullanmadıklarını belirtmiştir.

Uyku düzeni için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bireylerin %74,4'ünün uykusu düzenliken %25,6'sı uykusunun düzensiz olduğunu belirtmiştir.

Gruplar arasında menstruasyon düzeni için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,016$). Hasta grubunun %51,1'inin menstruasyonu düzenli iken kontrol grubunun ise %75,6'sının menstruasyonunun düzenli olduğu tespit edilmiştir.

Düzenli egzersiz yapma durumu için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,007$). Hasta grubunun %4,4'ü düzenli olarak egzersiz yaparken kontrol grubunun %24,4'ünün düzenli egzersiz yaptığı saptanmıştır.

Gruplar arasında defekasyon düzeni için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bireylerin %77,8'i defekasyonunun düzenli olduğunu belirtirken %22,2'si defekasyonunun düzensiz olduğunu belirtmiştir.

Gruplar arasında sindirim şikâyetleri ve tüketim sonrası rahatsızlık veren besinler için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hasta grubu ve kontrol grubunun yaş ortalamaları, antropometrik ölçümleri ve beden kütle indekslerinin karşılaştırmaları Tablo 3 ve Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 3. Grupların yaş ortalaması ve antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması

	Hasta (n=45)	Kontrol (n=45)	p
Yaş	42,1($\pm 10,13$)	31,91($\pm 10,04$)	0,001*
Kilo (kg)	91,47($\pm 15,62$)	63,74($\pm 10,56$)	0,001*
Boy (cm)	160,58($\pm 7,27$)	160,76($\pm 5,59$)	0,897*
BKİ (kg/m²)	35,85($\pm 6,03$)	24,76($\pm 4,56$)	0,001*

One-Way Anova testi*

Tablo 4. Beden kütle indeksi sınıflamasının gruplara göre karşılaştırılması

	Hasta (n=45)	Kontrol (n=45)	χ^2	p
BKİ (kg/m²)	<18,5 Düşük kilolu	0(%0)	25(%55,6)	44,424 <0,001*
	18,5-24,9 Normal	2(%4,4)	4(%8,9)	
	25-29,9 Pre-obez	8(%17,8)	8(%17,8)	
	30-39,9 Obez	25(%55,6)	8(%17,8)	
	>40 Morbid Obez	10(%22,2)	0(%0)	

Pearson Ki-kare testi*

Hasta grubunun yaş ortalaması 42,1($\pm$ 10,13) iken kontrol grubunun yaş ortalaması 31,91($\pm$ 10,04) olarak saptanmıştır.

Kilo için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p=0,001$) boy için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Grupların BKİ değerleri için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). Bireylerin antropometrik ölçümleri incelendiğinde hasta grubun kilo ortalaması 91,47 ($\pm$ 15,62) kg, boy ortalaması ise 160,58 ($\pm$ 7,27) cm iken kontrol grubunun kilo ortalaması 63,74 ($\pm$ 10,56) kg, boy ortalaması ise 160,76 ($\pm$ 5,59) cm olduğu tespit edilmiştir. Hasta grubunun BKİ ortalaması 35,85 ($\pm$ 6,03) kg/m² iken kontrol grubunun BKİ ortalaması 24,76 ($\pm$ 4,56) kg/m² olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4’de ise bireylerin DSÖ’nün BKİ sınıflamasına göre değerlendirmesi verilmiştir. Hasta grubunda bireylerin çoğunluğu obez ve morbid obezken (%55,6 ve %22,2) kontrol grubundaki bireylerin çoğunluğunun ise düşük kilolu (%55,6) olduğu tespit edilmiştir.

Hasta grubu ve kontrol grubunun temel beslenme alışkanlıklarının karşılaştırılması Tablo 5 ve Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 5. Temel beslenme alışkanlıklarının gruplar arası karşılaştırılması

		Hasta n=45	Kontrol n=45	χ^2	p
Hızlı yemek yeme durumu	Evet	23(%51,1)	16(%35,6)	2,217	0,136*
	Hayır	22(%48,9)	29(%64,4)		
Öğünlerin düzeni	Düzenli	21(%46,7)	23(%51,1)	0,178	0,673*
	Düzensiz	24(%53,3)	22(%48,9)		
Öğün atlama varlığı	Evet	27(%60)	26(%57,8)	2,276	0,320*
	Hayır	16(%35,6)	19(%42,2)		
	Bazen	2(%4,4)	0(%0)		
Çay tüketimi	Evet	39(%86,7)	44(%97,8)	3,873	0,049*
	Hayır	6(%13,3)	1(%2,2)		
Kahve tüketimi	Evet	23(%51,1)	30(%66,7)	2,249	0,134*
	Hayır	22(%48,9)	15(%33,3)		
Sigara tüketimi	Evet	9(%20)	6(%13,3)	0,720	0,396*
	Hayır	36(%80)	39(%86,7)		

Ki-kare testi*

Tablo 6. Gruplar arası ortalama su tüketiminin karşılaştırılması

	Hasta (n=45)	Kontrol (n=45)	Toplam (n=90)	p
Su tüketimi (lt)	1,5($\pm$ 0,78)	1,44($\pm$ 0,58)	1,47($\pm$ 0,68)	0,724*

One-WayAnova testi*

Grupların çay tüketimi için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,049$). Hasta grubunun %86,7'si, kontrol grubunun ise %97,8'i çay içme alışkanlığının olduğunu belirtmiştir. Diğer parametreler için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hasta grubu ve kontrol grubunun günlük aldıkları kalori miktarı ortalamalarının karşılaştırılması Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Günlük besin tüketim kaydı sonrası hesaplanan kalori miktarının gruplar arası karşılaştırılması

	Hasta (n=45)	Kontrol (n=45)	Toplam (n=90)	P
Kalori (kcal)	1925,78($\pm$ 688,94)	1494,96($\pm$ 402,40)	1710,37($\pm$ 601,36)	<0,001*

One-WayAnova testi*

Gruplar arası günlük ortalama alınan kalori miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Hasta grubunun günlük aldığı ortalama kalori miktarı 1925,78 ($\pm$ 688,94) kcal iken kontrol grubunun günlük aldığı ortalama kalori miktarı 1494,96 ($\pm$ 402,40) kcal olarak hesaplanmıştır.

Hasta grubu ve kontrol grubunun laboratuvar verilerinin karşılaştırılması Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Laboratuvar verilerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Hasta (n=45)	Kontrol (n=45)	P
İnsülin(mU/L)	25,57($\pm$ 17,61)	7,13($\pm$ 2,84)	<0,001*
Glukoz(mg/dL)	98,30($\pm$ 10,99)	88,62($\pm$ 7,51)	<0,001*
HOMA-IR	6,16($\pm$ 4,23)	1,55($\pm$ 0,61)	<0,001*
Kolesterol(mmol/L)	191,21($\pm$ 39,84)	184,78($\pm$ 32,21)	0,402*
Trigliserid(mmol/L)	167,48($\pm$ 83,39)	112,65($\pm$ 53,98)	<0,001*
HDL(mmol/L)	52,94($\pm$ 14,41)	51,81($\pm$ 13,37)	0,700*
LDL(mmol/L)	127,46($\pm$ 37,76)	109,09($\pm$ 24,49)	0,012*
ALT(U/L)	20,38($\pm$ 10,43)	14,63($\pm$ 4,14)	0,001*
AST(U/L)	18,92($\pm$ 6,13)	15,60($\pm$ 3,33)	0,002*
Zonulin(ng/ml)	0,67($\pm$ 0,20)	0,40($\pm$ 0,08)	<0,001*

One-WayAnova testi*

İnsülin, glukoz, HOMA-IR, trigliserid, LDL kolesterol, ALT, AST ve zonulin parametreleri için çıkan sonuçlarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,012$, $p=0,001$, $p=0,002$, $p=0,001$). Bu parametreler hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmuştur. Total kolesterol ve HDL kolesterol parametreleri için çıkan sonuçlarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,402$ ve $p=0,700$).

Tablo 9. Serum zonulin düzeyi ile ilaç kullanma, egzersiz varlığı ve menstruasyon düzeni arasındaki ilişki

		Zonulin	p
İlaç kullanım durumu	Kullanır	0,68 ($\pm 0,26$)	<0,001
	Kullanmaz	0,50 ($\pm 0,16$)	
Düzenli egzersiz varlığı	Evet	0,43 ($\pm 0,11$)	0,036
	Hayır	0,56 ($\pm 0,21$)	
Menstruasyon düzeni	Düzenli	0,51 ($\pm 0,18$)	0,038
	Düzensiz	0,60 ($\pm 0,23$)	

İki eş arasındaki farkın önemlilik testi

Gönüllü popülasyonda düzenli ilaç kullanma durumu ile serum zonulin düzeyi arasında korelasyon saptanmıştır ($p<0,001$). Düzenli ilaç kullanan bireylerin serum zonulin düzeyi ilaç kullanmayan bireylerin serum zonulin düzeylerinden daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Gönüllü popülasyonda düzenli egzersiz yapma durumu ile serum zonulin düzeyi arasında korelasyon saptanmıştır ($p=0,036$). Düzenli egzersiz yapan bireylerde serum zonulin düzeyi düzenli egzersiz yapmayanlardan daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Gönüllü popülasyonda menstruasyon düzeni ile serum zonulin düzeyi arasında korelasyon saptanmıştır ($p=0,038$). Menstruasyonu düzenli olanların serum zonulin düzeyi menstruasyonu düzensiz olanlardan daha düşük olduğu saptanmıştır.

Tablo 10. Parametelerin Pearson korelasyon analizi

	Kilo	Boy	BKİ	Yaş	Sigara tüketimi	Kalori	İnsülin	Glukoz	HOMA-IR	Kolesterol	Trigliserit	HDL	LDL	ALT	AST
Zonulin	0,449 (<0,001)	-0,017 (0,873)	0,430 (<0,001)	0,264 (0,012)	0,533 (0,032)	0,386 (<0,001)	0,762 (<0,001)	0,291 (0,005)	0,756 (<0,001)	-0,026 (0,808)	0,384 (<0,001)	0,060 (0,576)	0,001 (0,990)	0,240 (0,023)	0,313 (0,003)
Kilo	-	0,161 (0,130)	0,885 (<0,001)	0,449 (<0,001)	0,594 (0,019)	0,238 (0,024)	0,384 (<0,001)	0,294 (0,005)	0,382 (<0,001)	0,104 (0,328)	0,291 (0,005)	0,012 (0,911)	0,237 (0,024)	0,265 (0,012)	0,257 (0,015)
Boy		-	-0,222 (0,036)	-0,331 (0,001)	0,265 (0,340)	-0,130 (0,221)	-0,009 (0,934)	-0,257 (0,014)	-0,053 (0,621)	0,019 (0,858)	-0,078 (0,466)	0,063 (0,556)	-0,104 (0,329)	-0,035 (0,744)	-0,119 (0,264)
BKİ			-	0,556 (<0,001)	0,510 (0,052)	0,243 (0,021)	0,388 (<0,001)	0,406 (<0,001)	0,407 (<0,001)	0,054 (0,611)	0,336 (0,001)	-0,060 (0,572)	0,222 (0,035)	0,254 (0,016)	0,249 (0,018)
Yaş				-	0,281 (0,311)	0,176 (0,098)	0,230 (0,029)	0,472 (<0,001)	0,269 (0,010)	0,211 (0,046)	0,357 (0,001)	-0,035 (0,743)	0,386 (<0,001)	0,336 (0,001)	0,326 (0,002)
Sigara tüketimi					-	0,325 (0,238)	0,700 (0,004)	0,052 (0,854)	0,697 (0,004)	-0,116 (0,681)	0,284 (0,306)	-0,081 (0,744)	-0,102 (0,716)	0,219 (0,432)	0,204 (0,465)
Kalori						-	0,228 (0,031)	0,177 (0,095)	0,225 (0,033)	0,284 (0,007)	0,230 (0,029)	0,131 (0,218)	0,211 (0,046)	0,203 (0,056)	0,225 (0,033)
İnsülin							-	0,217 (0,040)	0,992 (<0,001)	-0,054 (0,616)	0,348 (0,001)	-0,089 (0,406)	-0,038 (0,720)	0,167 (0,116)	0,217 (0,040)
Glukoz								-	0,318 (0,002)	0,148 (0,164)	0,231 (0,029)	0,064 (0,552)	0,263 (0,012)	0,321 (0,002)	0,353 (0,001)
HOMA-IR									-	-0,045 (0,673)	0,370 (<0,001)	-0,088 (0,410)	-0,006 (0,956)	0,208 (0,049)	0,265 (0,012)
Kolesterol										-	0,232 (0,028)	0,227 (0,031)	0,625 (<0,001)	0,172 (0,104)	0,221 (0,036)
Trigliserit											-	-0,345 (0,001)	0,329 (0,002)	0,212 (0,045)	0,226 (0,032)
HDL												-	-0,023 (0,830)	0,161 (0,130)	0,210 (0,047)
LDL													-	0,355 (0,001)	0,294 (0,005)
ALT														-	0,789 (<0,001)

Pearson korelasyon katsayısı

Tabloda üst satırda verilenler Pearson korelasyon katsayısı (r), alt satırda parantez içinde belirtilenler p değeridir. Birbiri ile korelasyonları istatistiksel olarak anlamlı olanlar ($p < 0,05$) tablo içinde koyu renkle gösterilmiştir.

Tablo 11. Serum zonulin düzeylerinin diğer parametrelerle korelasyon analizi

Parametre	Zonulin (n=90)	
	r	p
Kilo	0,449**	<0,001^a
Boy	-0,017	0,873 ^a
BKİ	0,430**	<0,001^a
Yaş	0,264***	0,012^a
Uyku	-0,008	0,944 ^a
Egzersiz süresi	-0,544	0,055 ^a
Su tüketimi	-0,093	0,382 ^a
Çay tüketimi	-0,074	0,509 ^a
Kahve tüketimi	0,192	0,168 ^a
Sigara tüketimi	0,533**	0,032^a
Kalori	0,386***	<0,001^a
İnsülin	0,762*	<0,001^a
Glukoz	0,291***	0,005^a
HOMA-IR	0,756*	<0,001^a
Kolesterol	-0,026	0,808 ^a
Trigliserid	0,384***	<0,001^a
HDL	0,060	0,576 ^a
LDL	0,001	0,990 ^a
ALT	0,240***	0,023^a
AST	0,313***	0,033^a

Pearson korelasyon katsayısı^a

*Kuvvetli derecede korelasyon

**Orta derecede korelasyon

***Düşük derecede korelasyon

Serum zonulin düzeyi ile; insülin ve HOMA-IR arasında kuvvetli derecede pozitif yönde korelasyon (sırasıyla r: 0,762, p<0,001; r: 0,756, p<0,001), sigara tüketimi, kilo ve BKİ arasında orta derecede pozitif yönde korelasyon (sırasıyla r: 0,533, p=0,032; r: 0,449, p<0,001; r: 0,430, p<0,001), yaş, kalori, glukoz, trigliserid, ALT ve AST arasında düşük derecede pozitif yönde korelasyon (sırasıyla r: 0,264, p=0,012; r: 0,386, p<0,001; r: 0,291, p=0,005; r:0,384, p<0,001; r:0,240, p=0,023; r: 0,313, p=0,033) saptanmıştır.

Gönüllü popülasyonda gruplara göre diyet tedavisi alan kişi sayıları Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Diyet tedavisi alan kişi sayısının gruplar arası karşılaştırılması

		Hasta (n=45)	Kontrol (n=45)	χ^2	p
Diyet Uygulama	Evet	19(%42,2)	0(%0)	24,085	<0,001*
	Hayır	0(%57,8)	45(%100)		

Pearson Ki-kare testi*

Diyet tedavisi alan bireylerin kişi sayısı için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,001$). Hasta grubunun %42,2'sine ($n=19$) 6 haftalık diyet tedavisi alırken kontrol grubundan kimseye diyet uygulanmamıştır.

Diyet tedavisi uygulanan bireylerin diyet tedavisi öncesi ve sonrası antropometrik ölçümleri karşılaştırılması Tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13. Diyet tedavisi öncesi ve sonrası bireylerin antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

Antropometrik ölçümler	Diyet yapan hasta grubu ($n=19$)	p
Diyet öncesi kilo (kg)	82,53 ($\pm 8,66$)	<0,001*
Diyet sonrası kilo (kg)	78,52 ($\pm 8,32$)	
Diyet öncesi BKİ (kg/m^2)	33,63 ($\pm 6,22$)	0,025*
Diyet sonrası BKİ (kg/m^2)	30,97 ($\pm 3,30$)	

İki eş arasındaki farkın önemlilik testi*

Diyet tedavisi alan bireylerin tedavi öncesi ve sonrası kilo sonuçları için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,001$). Bireylerin diyet tedavisiyle beraber kilo kaybettikleri gözlenmiştir. Kilo ortalamalarının 82,53 ($\pm 8,66$) kg'dan 78,52 ($\pm 8,32$)'ye düştüğü tespit edilmiştir.

Diyet tedavisi alan bireylerin tedavi öncesi ve sonrası BKİ sonuçları için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,025$). Bireyler diyet tedavisiyle zayıfladıkları için BKİ değerleride tedavi ile beraber düşmüştür. Bireylerin BKİ değerleri ortalamalarının 33,63 ($\pm 6,22$)'den 30,97 ($\pm 3,30$)'ye gerilediği tespit edilmiştir.

Diyet tedavisi uygulanan bireylerin diyet tedavisi öncesi ve sonrası laboratuvar verilerinin karşılaştırılması Tablo 14'de verilmiştir.

Tablo14. Diyet tedavisi öncesi ve sonrası bireylerin laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Laboratuvar verileri	Diyet yapan hasta grubu (n=19)	P
Diyet öncesi insülin(mU/L)	28,06 ($\pm$ 23,09)	0,005*
Diyet sonrası insülin (mU/L)	19,00 ($\pm$ 15,18)	
Diyet öncesi glukoz(mg/dL)	101,85 ($\pm$ 12,73)	<0,001*
Diyet sonrası glukoz(mg/dL)	93,18 ($\pm$ 8,36)	
Diyet öncesi HOMA-IR	6,96 ($\pm$ 5,58)	0,001*
Diyet sonrası HOMA-IR	4,34 ($\pm$ 3,54)	
Diyet öncesi kolesterol (mmol/L)	191,57 ($\pm$ 49,53)	0,046*
Diyet sonrası kolesterol (mmol/L)	171,47 ($\pm$ 40,46)	
Diyet öncesi trigliserid(mmol/L)	173,63 ($\pm$ 64,12)	0,002*
Diyet sonrası trigliserid(mmol/L)	110,13 ($\pm$ 41,69)	
Diyet öncesi HDL (mmol/L)	56,04 ($\pm$ 19,47)	0,999*
Diyet sonrası HDL (mmol/L)	56,03 ($\pm$ 31,59)	
Diyet öncesi LDL (mmol/L)	125,36 ($\pm$ 43,02)	0,054*
Diyet sonrası LDL (mmol/L)	110,76 ($\pm$ 28,00)	
Diyet öncesi ALT(U/L)	22,18 ($\pm$ 11,19)	0,033*
Diyet sonrası ALT(U/L)	17,72 ($\pm$ 6,51)	
Diyet öncesi AST(U/L)	21,56 ($\pm$ 6,95)	0,011*
Diyet sonrası AST(U/L)	17,72 ($\pm$ 3,44)	
Diyet öncesi zonulin(ng/ml)	0,71 ($\pm$ 0,26)	0,001*
Diyet sonrası zonulin(ng/ml)	0,47 ($\pm$ 0,008)	

İki eş arasındaki farkın önemlilik testi*

Diyet tedavisi alan bireylerin tedavi öncesi ve sonrası insülin sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,005$). Bireylerin diyet tedavisinden önceki insülin sonuçları ortalama 28,06 ($\pm$ 23,09) mU/L iken diyet tedavi sonrasında 19 ($\pm$ 15,18) mU/L olduğu tespit edilmiştir.

Diyet tedavisi alan bireylerin tedavi öncesi ve sonrası glukoz sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Bireylerin diyet tedavisinden önceki glukoz sonuçlarının ortalaması 101,85 ($\pm$ 12,73) mg/dL iken diyet tedavisi sonrasında 93,18 ($\pm$ 8,36) mg/dL olduğu tespit edilmiştir.

Diyet tedavisi alan bireylerin tedavi öncesi ve sonrası HOMA-IR sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). Bireylerin tedavi öncesi HOMA-IR sonuçlarının ortalaması 6,96 ($\pm$ 5,58) iken diyet tedavisi sonrasında 4,34 ($\pm$ 3,54) olduğu tespit edilmiştir.

Diyet tedavisi alan bireylerin tedavi öncesi ve sonrası kolesterol sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,046$). Bireylerin diyet tedavisi öncesi kolesterol sonuçlarının ortalaması 191,57 ($\pm$ 49,53) mmol/L iken diyet tedavisinden sonra 171,47 ($\pm$ 40,46) mmol/L olduğu tespit edilmiştir.

Diyet tedavisi alan bireylerin tedavi öncesi ve sonrası trigliserid sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,002$). Bireylerin diyet tedavisi öncesi trigliserid sonuçlarının ortalaması 173,63 (64,12) mmol/L iken diyet tedavisinden sonra 110,13 (41,69) mmol/L olduğu tespit edilmiştir.

Diyet tedavisi alan bireylerin tedavi öncesi ve sonrası HDL sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Diyet tedavisi alan bireylerin tedavi öncesi ve sonrası LDL sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Diyet tedavisi alan bireylerin tedavi öncesi ve sonrası ALT sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,033$). Bireylerin diyet tedavisi öncesi ALT sonuçlarının ortalaması 22,18 ($\pm 11,19$) U/L iken diyet tedavisinden sonra 17,72 ($\pm 6,51$) U/L olduğu tespit edilmiştir.

Diyet tedavisi alan bireylerin tedavi öncesi ve sonrası AST sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,011$). Bireylerin diyet tedavisi öncesi AST sonuçlarının ortalaması 21,56 ($\pm 6,95$) U/L iken diyet tedavisinden sonra 17,72 ($\pm 3,44$) U/L olduğu tespit edilmiştir.

Diyet tedavisi alan bireylerin tedavi öncesi ve sonrası zonulin sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). Bireylerin diyet tedavisi öncesi zonulin sonuçlarının ortalaması 0,71 ($\pm 0,26$) ng/ml iken diyet tedavisinden sonra 0,47 ($\pm 0,08$) ng/ml olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 15. Diyet tedavisi sonrası serum zonulin düzeylerinin diğer parametelerle korelasyon analizi

	Diyet sonrası zonulin (n=19)	
Parametre	r	p
Diyet sonrası kilo	0,111	0,652 ^a
Diyet sonrası BKİ	0,161	0,509 ^a
Diyet sonrası insülin	0,711*	0,001^a
Diyet sonrası glukoz	-0,360	0,130 ^a
Diyet sonrası HOMA-IR	0,674**	0,002^a
Diyet sonrası kolesterol	-0,055	0,823 ^a
Diyet sonrası trigliserid	-0,276	0,252 ^a
Diyet sonrası HDL	-0,343	0,151 ^a
Diyet sonrası LDL	-0,281	0,243 ^a
Diyet sonrası ALT	0,022	0,930 ^a
Diyet sonrası AST	0,216	0,375 ^a

Pearson korelasyon katsayısı^a

*Kuvvetli derecede korelasyon

**Orta derecede korelasyon

Diyet tedavisi sonrası serum zonulin düzeyi ile; diyet tedavisi sonrası insülin arasında kuvvetli derecede pozitif yönde korelasyon (r: 0,711, p=0,001), diyet tedavisi sonrası HOMA-IR arasında orta derecede pozitif yönde korelasyon (r: 0,674, p=0,002) saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

İnsülin direnci; dolaşımda normal düzeyde ki insüline karşı azalmış cevap olarak tanımlanmaktadır (Flier, 1992). İnsülin hücrelerdeki reseptörlere güçsüz bağlandığından kandan hücrelere glukozun taşınımını kolaylaştırılmaz (Tuomikoski ve Savolainen-Peltonen, 2017). Glukozun hücrelere alınabilmesi için vücut pankreası daha çok insülin üretmek amacıyla uyarır. Yani dengesizlik insülin üretimindeki artış, dokulardaki insülin aracılı glukoz kullanımının azalması ve karaciğerde glukoz üretiminin artmasıyla gerçekleşir (Hyman, 2012). İnsülin direncinden, dengesiz beslenme, obezite, fiziksel inaktivite gibi sorumlu faktörlerin arasına son zamanlarda yapılan çalışmalarla bağırsak mikrobiyotası da girmiştir. Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler ile zamanla bağırsak geçirgenliğinde de bozulmalar olmaktadır (Carvalho ve Saad, 2013).

Bağırsak bariyer fonksiyonu, hücre dışı bariyer bileşenlerinin ve mukozanın, dokular ve bağırsak lümeni arasındaki değişimi önleyebilme yeteneği olarak tanımlanmaktadır. Bağırsak geçirgenliği ise böyle bir değişime izin verme özelliğini ifade etmektedir (Johansson ve ark., 2008). Bağırsak, enerji homeostazında nöroendokrin role sahip önemli bir endokrin organdır. Glukoz homeostazında birçok bağırsak hormonunun yer aldığına dair bulgular vardır (Ostenson, 2001). Makromoleküllerin metabolik yolları için önemli olan, zonulin; hücreler arası TJ'nin bilinen tek fizyolojik modülatörüdür. TJ, doku boyunca potansiyelde bir fark oluşturduğundan ve iyonların geçişini düzenlediğinden, bağırsak epitelinin polarize ederek hücreden hücreye yapışma bileşimini oluşturan ana yapılardır (Farquharanand Palade, 1963). Bu sebeple zonulin, mukozal immün yanıt ile toleransın düzenlenmesinde önemli rol oynayan bir protein olup bağırsak geçirgenliğinin biyobelirtecidir. (Fasano, 2011). Bağırsak geçirgenliğindeki değişim sonucu diyet antijenleri ve bakterilerin mukozal immün elementlere ulaşımı kolaylaşır bu durum bağırsak bariyer fonksiyonunu bozar. Böylelikle immün reaksiyonlar gelişir. Gelişen immün reaksiyonlar sonucu sitokin üretimi artar ve bu beta hücre hasarına yol açabilmektedir. Sonuç olarak insülin direnci gerçekleşir (De Kort ve ark., 2011)

Zonulin düzeylerinin yaş, BKİ, eşlik eden komorbid hastalıklar, sigara kullanımından etkilendiği bilinmektedir (Malickova, 2017, Kim ve ark., 2018,

Jayashree ve ark., 2014). Qi Y. ve ark. yaptıkları çalışmada serum zonulin düzeyi ile yaş arasında pozitif korelasyon tespit ederken (Qi ve ark., 2017) Çetin ve ark. yaptıkları çalışmada serum zonulin düzeyi ile yaş arasında negatif korelasyon saptamışlardır (Çetin ve ark., 2019). Bizim çalışmamızda Qi Y ve ark. çalışmasına benzer şekilde serum zonulin düzeyi ve yaş arasında düşük derecede pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0,012$). Malickova ve ark. yaptığı çalışmada fekal zonulin seviyeleri sigara içen popülasyonda sigara içmeyenlere göre anlamlı ölçüde yüksek saptanırken serum zonulin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Malickova, 2017). Bizim çalışmamızda sigara içen grupla sigara içmeyen grup arasında serum zonulin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır fakat çalışmadaki sigara tüketenlerin sigara tüketim miktarı bilgisi alınmıştır, sigara tüketim miktarı ve serum zonulin düzeyi için yapılan korelasyon analizinde orta derecede pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0,032$). Yani sigara tüketim miktarı arttıkça serum zonulin düzeyi de artmaktadır.

Moreno-Navarrete ve ark. insanlarda bağırsak geçirgenliği ve obeziteye bağlı metabolik bozukluklar arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında dolaşımdaki zonulin düzeyini, obeziteye bağlı metabolik bozukluklarla ilişkilendirdiler (Moreno-Navarrete ve ark., 2012). Ohlsson ve ark. yaptıkları bir çalışmada serum zonulin düzeyleri ile obezite ve hiperlipidemi arasında anlamlı bir korelasyon saptamışlardır (Ohlsson ve ark., 2017). Küme ve ark. obez olan ve obez olmayan çocukların serum zonulin seviyelerini karşılaştırmış ve obez çocuklarda sağlıklı-obez olmayan çocuklara göre serum zonulin seviyelerinin daha yüksek olmasının, hastalığın patogenezinde rol alabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca obez çocuklarda insülin, HOMA-IR, kolesterol, trigliserid, LDL seviyelerinin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (Küme ve ark., 2017). Zak-Golab ve ark. yaptıkları çalışmada, obez olan ve normal kilolu kişilerde bağırsak mikrobiyotasının bileşimiyle ilişkili olarak zonulin, proinflamatuvar sitokinler (TNF- α ve IL-6) ve haptoglobin seviyelerini değerlendirmişler. Bu çalışma, eşlik eden herhangi bir hastalığı olmayan obez kişiler ve normal kilolu kişilerle yapılmış olup, kilo ve BKİ arttıkça serum zonulin seviyelerinin yükseldiği, zonulin seviyesinin BKİ ile pozitif korele olduğu belirtilmiştir (Zak-Golab ve ark., 2013). Mkumbuzi ve ark. yaptıkları bir çalışmada 18-25 yaş aralığındaki genç yetişkinlerde, bağırsak geçirgenliğini obezite ve insülin direnci ile bağımsız olarak ilişkilendirdikleri halde obezite ile insülin direnci arasında bir ilişki gözlemlememişlerdir. Obezitenin bağırsak geçirgenliği ile ilişkili

olması nedeniyle, bağırsak geçirgenliğinin obezite ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi etkilemede olası bir aracılık etkisi olduğu sonucuna varmışlardır. Fazla kilolu, obez kadınlarda, zayıf kadınlardan daha yüksek zonulin konsantrasyonları tespit edilmiştir. BKİ ile zonulin düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit etmişlerdir (Mkumbuzi ve ark., 2020). Bizim çalışmamızda insülin dirençli grubun kilo ve BKİ ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksekti. Yaptığımız korelasyon çalışmasında serum zonulin seviyesi ile kilo ve BKİ arasında orta derece pozitif yönde korelasyon olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$ ve $p<0,001$).

Çetin ve ark. PKOS'lu ve sağlıklı kadınlarda yaptıkları çalışmada, metabolik sendromu olmayan polikistik over sendromlu kadın hastalar ve sağlıklı kadınların zonulin seviyelerinde fark olmadığı gözlemlenmiştir. Her iki grupta BKİ benzer olup obez olmayan kadınlardan oluşmaktaydı. Gruplar arasında açlık kan şekeri, lipit profili, açlık insülini, HOMA-IR, ürik asit ve CRP açısından fark yoktu. Çalışma popülasyonunda, zonulin seviyeleri ile HOMA-IR arasında korelasyon saptanmazken lipit profillerinden total kolesterol, LDL, trigliserid ve HDL arasında negatif korelasyon saptanmış (Çetin ve ark., 2019). Zak-Golab ve ark. eşlik eden herhangi bir hastalığı olmayan obez ve normal kilolu kişilerle yapmış oldukları çalışmada zonulin seviyesinin glukoz düzeyleri, yağ oranı, total bakteri sayısı ile pozitif korele olduğu belirtilmiştir. Ancak bu çalışmada zonulin seviyeleriyle HOMA-IR arasında bir ilişki tespit edilmemiştir. Obez kişilerde bozulmuş bağırsak mikrobiyotasına bağlı sistemik inflamasyon, bağırsak geçirgenliğinin potansiyel bir belirteci olan artan serum zonulin düzeyiyle yansıtılır sonucuna ulaşmışlar (Zak-Golab ve ark., 2013). Sapone ve ark. yaptıkları çalışmada yeni tanı almış Tip 2 DM hastalarda serum zonulin seviyelerinin belirgin şekilde yüksek olduğunu göstermişlerdir. Zonulin seviyelerinin inflamasyon, dislipidemi ve insülin direnci ile ilişkili olmasının Tip 2 DM patofizyolojisindeki potansiyel rolünü gösterdiğini belirtmişlerdir (Sapone ve ark., 2006). Mkumbuzi ve ark. genç yetişkinlerde yaptıkları çalışmada obeziteyi değerlendirmek amacıyla antropometrik ölçümler ve metabolik parametrelerin (insülin, açlık kan şekeri, HOMA-IR) ölçümü yapılmıştır. Bağırsak geçirgenliğini saptamak için zonulin seviyeleriyle beraber yağ dokudan salınan hormonlar olan leptin ve adiponektin seviyelerini de değerlendirmişlerdir. Çalışmada; BKİ, visseral yağ miktarının yanı sıra insülin seviyesi ve HOMA-IR ile zonulin düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit etmişlerdir

(Mkumbuzi ve ark., 2020). Mokka ve ark. gebe kadınlar ile yaptıkları çalışmada, fazla kilolu olan gebelerde yüksek serum zonulin seviyeleri ile insülin, CRP, trigliserid ve kan lipopolisakkarid seviyeleri arasında pozitif ilişki bulmuşlardır. Bu çalışma aşırı kilolu gebe kadınlarda artmış bağırsak geçirgenliğinin; metabolik endotoksemi, sistemik inflamasyon ve insülin direncine sebep olduğunu göstermektedir (Mokka ve ark., 2017). Yeni tanı alan ve komplikasyon gelişmemiş Tip 2 DM olan hastalarda serum zonulin seviyelerini inceleyen çalışmalar yapılmıştır (Zhang ve ark., 2015, Jayashree ve ark., 2014). Zhang ve ark. sağlıklı kontroller ile bozulmuş glukoz toleransı olanlar ve yeni tanı almış Tip 2 DM hastalarında serum zonulin seviyelerini değerlendirmişlerdir. Glukoz toleransının bozulması ile beraber serum zonulin seviyelerinde artış olduğunu ve Tip 2 DM hastalarında yüksek zonulin seviyelerini göstermişlerdir (Zhang ve ark., 2015). Jayashree ve ark. sağlıklı kontroller ve yeni tanı almış Tip 2 DM hastalarında yaptıkları çalışmada da serum IL-6, TNF- α , lipopolisakkarid ve zonulin seviyeleri incelenmiş; Tip 2 DM grubunda tüm parametrelerin seviyelerinin önemli ölçüde arttığını tespit etmişlerdir. Aynı zamanda Tip 2 DM olan grupta kontrol grubuna göre kolesterol, trigliserid ve LDL düzeyleri anlamlı seviyede daha yüksekken HDL düzeyleri de anlamlı seviyede daha düşük çıkmıştır (Jayashree ve ark., 2014). Ji Hee Kim ve ark. genç adolesanlarda yaptığı çalışmada, bağırsak geçirgenliğinin belirteci olan zonulinin, karaciğer enzimleri ile ilişkili olarak arttığını göstermişlerdir. Serum zonulin seviyesi, normal kilolulara göre fazla kilolu/obez hastalarda önemli ölçüde fazlayken, zonulin düzeyleri; BKİ, ALT, HOMA-IR, trigliserid, açlık insülin seviyeleriyle pozitif korelasyonla ilişkilendirilmiştir. Fakat serum zonulin düzeyleri ile yaş, AST, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve açlık kan şekeri arasında bir korelasyon bulamamışlardır. Çalışmaları sonucunda obezitesi ya da fazla kilosu olan adolesanlarda zonulin seviyelerinin hepatik bozukluklar ile ilişkili biyobelirteç olduğu kanısına varmışlardır (Kim ve ark., 2018). Biz çalışmamızda insülin dirençli hasta grup ve sağlıklı grup arasındaki serum zonulin düzeylerini karşılaştırdığımızda, insülin dirençli grubun zonulin düzeyi sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu tespit ettik ($p<0,001$). İnsülin direncinin tanımı gereği beklenildiği üzere hasta grupta insülin, glukoz ve HOMA-IR değeri daha yüksek bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Lipit metabolizmasını değerlendirmek için parametreler incelendiğinde; trigliserid ve LDL düzeyleri için insülin direnci olan hasta grubunda

sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik gözlemlenirken ($p<0,001$ ve $p=0,012$) kolesterol ve HDL düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Bunun sebebi hastaların insülin direncini kırmak ya da kilo vermeye yardımcı ilaçları kullanmalarından kaynaklanabileceği düşünüldü. Gruplar arası ALT ve AST düzeyleri karşılaştırıldığında insülin dirençli grupta kontrol gruba göre daha yüksek olduğunu gözlemledik ($p=0,001$ ve $p=0,002$). Zonulin ile yaptığımız korelasyon analizinde zonulin ile insülin ve HOMA-IR arasında kuvvetli derecede pozitif yönde korelasyon ($p<0,001$ ve $p<0,001$); glukoz, trigliserid, ALT ve AST arasında düşük derecede pozitif yönde korelasyon (sırasıyla $p=0,005$, $p<0,001$, $p=0,023$, $p=0,033$) saptanmıştır. Zonulin ile kolesterol, HDL ve LDL arasında ise korelasyon saptanmamıştır.

Zak-Golab ve ark. obez ve normal kilolu kişilerde yaptıkları çalışmada çalışmaya katılan kişilerin günlük aldıkları kalori miktarları hesaplanmış ve aldıkları enerjinin besin ögesi içerikleri karşılaştırılmıştır. Obez grubun günlük aldığı enerji miktarı normal kilolulardan anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Besin ögesi içerikleri karşılaştırıldığında obez grubun aldığı enerjinin %14'ü protein, %43'ü yağ, %43,7'si karbonhidratlar ve 8g/1000 kcal lif içerdiğini gözlemlerken normal kilolu olanların aldığı enerjinin %16,3'ü protein, %37,7'si yağ, %46,7'si karbonhidrat ve 6,1 g/1000 kcal lif içerdiğini saptamışlar. Yaptıkları çoklu regresyon analizi sonucunda zonulin düzeyinin günlük enerji tüketimi, diyetdeki yağ yüzdesi ve lif alımı ile ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu bulgular sonucunda, obezlerde günlük enerji tüketiminin yüksek olması, dolaşımdaki zonulin düzeylerinin artmasıyla ifade edilen sistemik mikroyenflamasyonun başka bir açıklaması olabileceğini düşünmüşlerdir. Dolaşımdaki plazma zonulin konsantrasyonu çoğunlukla günlük enerji alımının artmasına neden olan daha yüksek yağ tüketimiyle ilişkili olduğu, yağ tüketiminin bakteri üremesini teşvik ederken, lifin de kolondaki fermentasyonun substratı olabileceği sonucuna varmışlardır (Zak-Golab ve ark., 2013). Costanza ve ark. genç yetişkinlerde yaptıkları çalışmada diyetin, bağırsak geçirgenliğinin biyobelirteçleri, inflamasyon ve kardiyometabolik profil üzerindeki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Çalışmalarında serum zonulin artışı ile belirlenen bağırsak geçirgenliğindeki artışın, yüksek yağ alımıyla birlikte kolesterolü anlamlı derecede arttırdığı sonucuna varmışlardır (Costanza ve ark., 2021). Biz çalışmamızda hasta grubu

ile sağlıklı grubun günlük aldıkları kalori miktarını hesapladığımızda, insülin dirençli grubun günlük aldığı kalori miktarının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gözlemledik ($p<0,001$). Zonulin ve kalori arasında yaptığımız korelasyon çalışmasında düşük dereceli de olsa pozitif korelasyon saptadık. Diyet tedavisi uygulanan gruba normal aldıkları kaloriden daha kısıtlı kalori verilmiş ve böylelikle grupta diyet sonrası kilo kaybı yaşanmış ve BKİ'leri düşmüştür ($p<0,001$ ve $p=0,025$). Diyet sonrası kan parametrelerinden glukoz, insülin, HOMA-IR, kolesterol, trigliserid, ALT, AST ve zonulin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlemledik (sırasıyla; $p<0,001$, $p=0,005$, $p=0,001$, $p=0,046$, $p=0,002$, $p=0,033$, $p=0,011$, $p=0,001$). Diyet öncesi ve sonrası HDL ve LDL düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Bunun sebebi bu parametrelerin zaten kabul edilen referans aralığında olması ve bu süreçte hala insülin direncini kırmak ya da kilo vermeye yardımcı ilaçları kullanmalarından kaynaklanabileceği düşünüldü. Yapılan korelasyon çalışmasında diyet sonrası zonulin düzeyi ile diyet sonrası insülin arasında pozitif yönde kuvvetli derecede ($p=0,001$), HOMA-IR ile pozitif yönde orta derecede ($p=0,002$) korelasyon bulunmuştur. Diyet sonrası zonulin ile diyet sonrası kilo, BKİ ve diğer kan parametreleriyle ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Bunun sebebi diyeti tedavisi uygulanan popülasyonun sayısının yetersiz olması veya diyet uygulama sürelerinin yetersiz olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Zonulin ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar arasında çelişkili sonuçlar vardır. Zonulinin, glukoz ve insülin metabolizmasındaki rolüyle ilgili çelişkili sonuçlar, çalışmaların farklı deneysel ayarlarından (farklı yaş grupları, alınan vaka sayıları, gruplama kriterleri) kaynaklanabilir. Çalışmalar kesitsel olup vakalar tek zonulin düzeyi ölçümüyle değerlendirilmiştir. Ayrıca zonulinin, insülin ve glukoz metabolizması üzerinde uzun vadeli fizyolojik etkileri üzerine yapılan çalışmalarda bulunmamaktadır. Zonulinin fizyolojisinin karmaşıklığı düşünüldüğünde, akut glukoz verilen tepkilerin değiştiği şartları belirlemek de önemlidir. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma kohort olması nedeniyle bu konuda yapılan ilk çalışmadır. Çalışmamızda hem tüm katılımcıların zonulin düzeyleri ve insülin direnci arasında hem de diyet tedavisi sonrası zonulin düzeyleri ve insülin direnci arasında ilişki çıkması bize bağırsak mikrobiyatasındaki değişiklikler ile zamanla bağırsak geçirkenliğindeki bozulmanın insülin direncinin patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Diyet

tedavisi ile günlük alınan kalori miktarının düşürülmesiyle kilo ve BKİ' deki azalmanın bağırsak geçirgenliğini azaltarak insülin direncinde iyileşmeye neden olabileceği sonucuna varılmıştır. Aynı zamanda zonulin düzeyleri ve lipit parametrelerini karılatırmayı amaçladığımız çalışmada; zonulin düzeyi ile sadece trigliserid arasında bir ilişki bulunduğu halde diyet tedavisi sonrası zonulin ile hiçbir lipit parametresi arasında ilişki saptanmamıştır. Bunun sonucunda kan lipit parametreleriyle zonulin arasında bir ilişki olmadığını tespit ettik.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İnsülin direncinin patafizyolojisinde bağırsak geçirgenliğinin rolünün aydınlatılmasına katkı sağlamak, yeterli ve dengeli bir diyet sonrası bağırsak geçirgenliğinin ve serum zonulin düzeyinde azalma ile insülin direncinde iyileşme olup olmayacağını gözlemlemek için yaptığımız çalışmada kişiler insülin dirençli hasta grup ve sağlıklı kontrol grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Gruplar arasındaki demografik özellikler, genel sağlık bilgileri, antropometrik ölçümleri (boy, kilo ve BKİ), günlük aldıkları kalori miktarı ve laboratuvar verileri (glukoz, insülin, HOMA-IR, kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, ALT, AST, zonulin) karşılaştırılmış aynı zamanda zonulin düzeylerinin insülin direnci ve kan lipit parameteleriyle ilişkisi değerlendirilmiştir.

1.Serum zonulin düzeyinin insülin dirençli grupta; kontrol gruptan $p<0,001$ anlamlılık düzeyinde daha yüksek olduğu bulunmuştur.

2.Glukoz ve insülin düzeylerinin insülin dirençli grupta; kontrol gruptan $p<0,001$ anlamlılık düzeyinde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgular insülin direncinin tanı kriteri gereği beklenen bir durumdu. Zonulin, glukoz ile pozitif yönde düşük derecede korelasyon gösterirken insülin ile pozitif yönde kuvvetli derecede korelasyon göstermiştir. Aynı zamanda insülin ve glukoz değerleri ile hesapladığımız HOMA-IR değeri ile zonulin arasında da pozitif yönde kuvvetli derecede korelasyon saptanmıştır.

3.Gruplar arasında kan lipit parametreleri karşılaştırıldığında; kolesterol ve HDL düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Trigliserid düzeyi, insülin dirençli grupta kontrol gruptan $p<0,001$ anlamlılık düzeyinde daha yüksek bulunmuştur. LDL düzeyi, insülin dirençli grupta kontrol gruptan $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde daha yüksek bulunmuştur. Zonulin ile yapılan korelasyon çalışmasında; zonulin, kolesterol, HDL ve LDL ile korelasyon göstermezken trigliserid ile pozitif yönde düşük derecede korelasyon göstermiştir.

4.ALT ve AST düzeylerinin insülin dirençli grupta; kontrol gruptan $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Zonulin ALT ve AST ile pozitif yönde düşük derecede korelasyon göstermiştir.

5.Antropometrik ölçümleri karşılaştırılan grupların; kiloları insülin dirençli grupta kontrol gruptan $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde daha yüksek bulunmuştur. Boyları için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Kilo(kg)/boy²(m²)

şeklinde hesapladığımız BKİ değerleri, insülin dirençli grupta kontrol gruptan $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde daha yüksek bulunmuştur. Bireyleri DSÖ'nün BKİ sınıflamasına göre değerlendirdiğimizde; insülin dirençli gruptaki bireylerin çoğunluğunun obez ve morbid obez olduğunu, kontrol grubundaki bireylerin çoğunluğunun ise düşük kilolu olduğunu tespit ettik. Zonulin kilo ve BKİ ile pozitif yönde orta derecede korelasyon gösterirken boy ile korelasyon göstermemiştir.

6. Bireylerin 24 saatlik besin tüketim kaydı sonucu hesapladığımız kalori miktarları, insülin dirençli grupta kontrol gruba göre $p<0,001$ anlamlılık düzeyinde daha yüksek bulunmuştur. Zonulin günlük alınan kalori miktarı ile pozitif yönde düşük derecede korelasyon göstermiştir.

8. Bireylere yaptığımız anket ile elde ettiğimiz sonuçların zonulin ile ilişkisini incelediğimizde; zonulinin sigara tüketip tüketmeme durumu ile ilişkisi çıkmamasına rağmen sigara tüketme miktarı ile pozitif yönde orta derecede korelasyon bulunmuştur. İlaç kullanma durumu ile zonulin arasında ilişki saptanmıştır. İlaç kullananların zonulin seviyesi ilaç kullanmayanlardan $p<0,001$ anlamlılık düzeyinde daha yüksek bulunmuştur. Düzenli egzersiz yapma durumu ile zonulin arasında ilişki saptanmıştır. Düzenli egzersiz yapanlarda zonulin seviyesi, egzersiz yapmayanlardan $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde daha yüksek bulunmuştur. Fakat egzersiz süresi ile zonulin arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu sonuç bize egzersiz süresinin zonulin düzeyini etkilemediğini göstermiştir. Düzenli menstruasyon ile zonulin arasında ilişki saptanmıştır. Menstruasyonu düzensiz olanların zonulin seviyesi $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde daha yüksek bulunmuştur. Zonulin yaş ile pozitif yönde düşük derecede korelasyon göstermiştir.

9. İnsülin dirençli hasta grubundan 19 kişiye diyet tedavisi uygulanmıştır. Bunun sonucunda diyet öncesindeki zonulin seviyesi, diyet sonrasında $p<0,001$ anlamlılık düzeyinde daha yüksek bulunmuştur.

10. Diyet tedavisi uygulanan bireylerin diyet öncesi glukoz seviyesi; diyet sonrasında $p<0,001$ anlamlılık düzeyinde daha yüksek bulunmuştur. Bireylerin diyet öncesi insülin seviyeleri, diyet sonrasında $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde daha yüksek bulunmuştur. İnsülin ve glukoz ile hesapladığımız HOMA-IR değeri ise diyet öncesinde diyet sonrasında $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde daha yüksek bulunmuştur. Diyet tedavisi sonrası değerler için yaptığımız korelasyon çalışmasında: Zonulin; glukoz ile

korelasyon göstermezken insülin ile pozitif yönde kuvvetli derecede, HOMA-IR ile pozitif yönde orta derecede korelasyon göstermiştir.

11.Diyet tedavisi uygulanan kişilerin diyet öncesi ve sonrası kan lipit parametreleri karşılaştırıldığında; HDL ve LDL seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Diyet öncesi kolesterol ve trigliserid seviyeleri diyet sonrasında $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde daha yüksek bulunmuştur. Diyet sonrası zonulin ve kan lipit parameteleriyle yapılan korelasyon çalışmasında bir korelasyon saptanmamıştır.

12.Diyet öncesi ALT ve AST seviyeleri diyet sonrasında $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde daha yüksek bulunmuştur. Diyet sonrası zonulin, ALT ve AST ile yapılan korelasyon çalışmasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızın neticesinde elde ettiğimiz bilgiler ışığında;

1.HOMA-IR ve insülinin zonulin ile korelasyon gücünün yüksek olması ve bu korelasyon gücünün diyet tedavisinden sonrada devam etmesi bize bağırsak geçirgenliğinin insülin direncine neden olabileceğini göstermiştir. Bu nedenle zonulinin insülin dirençli hastalardaönemli bir biyobelirteç olabileceği görüşündeyiz. Yeterli ve dengeli diyet sonrası gözlemlenen zonulin seviyesindeki azalmayla beraber insülin direncindeki iyileşme ve insülin direncinin sebep olabileceği DM ve kardiyovasküler hastalıkların gelişme sıklığının azalabileceğini düşünmekteyiz.

2.Zonulinin; günlük alınan kalori miktarı, kilo ve BKİ ile göstermiş olduğu korelasyon gücü insülin direnci tedavisinde nasıl yol izlenmesi gerektiğini göstermiş oldu. Günlük bireysel özelliklere göre yeterli ve dengeli bir şekilde beslenilmeli, BKİ 18,5-24,9 aralığında olması gerekmektedir. Ayrıca düzenli egzersiz ile de zonulin seviyesindeki azalma ile beraber insülin direncinde iyileşme gözlemlenebilir.

3.Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak diyet yapan grubun kişi sayısının az olması, sadece 6 haftalık diyet uygulanması, çalışmanın sadece kadınlarda uygulanması sayılabilir.

4. Kişi sayıları artırılarak istatistiksel gücün yükseltilmesi, daha uzun süreli bir diyet ve belli aralıklarla zonulin düzeyi değişimlerinin takip edilmesi ve kadın ve erkeklerde karşılaştırmalar yapılması öneriler arasında sayılabilir.

7.KAYNAKLAR

- Amihăesei IC, Chelaru L. (2014). Metabolic syndrome a widespread threatening condition; risk factors, diagnostic criteria, therapeutic options, prevention and controversies: an overview. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 118(4):896-900.
- Anerson JM, Van Itallie CM. (1995). Tight junctions and the molecular basis for regulation of paracellular permeability, 43-8.
- Bach D, Naon D, Pich S, et al. (2005). Expression of Mfn2, the Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A gene, in human skeletal muscle: effects of type 2 diabetes, obesity, weight loss, and the regulatory role of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6. *Diabetes*, 54:2685-93.
- Balkan F. (2013). Aksaray Devlet Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği. Review. *Ankara Medical Journal*, 13(2): 85-90.
- Bjarnason I, MacPherson A, Hollander D. (1995). Intestinal permeability: an overview. *Gastroenterology*, 108: 1566–1581. doi: 10.1016/0016-5085(95)90708-4.
- Brady VJ. (2017). Insulin therapy: the old, the new and the novel-an overview. *Nurs Clin North Am*, 52(4):539-52.
- Brun P, Castagliuolo I, Di Leo V, Buda A, Pinzani M, Palu G, ve ark. (2007). Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Physiol – Gastrointest Liver Physiol*, 292: G518–25.
- Bulut A. (2015). “Gestasyonel diyabette insülin direncini etkileyen faktörlerin tükürük ve kan düzeylerinin belirlenmesi”, (Doktora Tezi), Fizyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
- Cacina C, Yaylım İ. (2015). Mide CA ve Epidermal Büyüme Faktör Sinyal İletim Yoluğu DETAED 2015/4/10/37-41.
- Camilleri M, Vella A. (2021). What to do about the leaky gut, 1: 88-0. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325428.
- Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, ve ark. (2008). Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*, 57: 1470–81.
- Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, ve ark. (2009) Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut*, 58: 1091–103.
- Cani PD, Ostro M, Geurts L, Everard A. (2012). Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut Microbes* 2012; 3: 279-88.
- Carratù R. (1999). Altered intestinal permeability to mannitol in diabetes mellitus type I. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 28(3): 264-269.
- Carvalho BM, Saad MJ. (2013). Influence of gut microbiota on subclinical inflammation and insulin resistance. *Mediators Inflamm*, 2013:986734.
- Cefalo CMA, Conte C, Sorice GP, et al. (2018). Effect of vitamin D supplementation on obesity-induced insulin resistance: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Obesity (Silver Spring)*, 26: 651-7.

Cetin Z, Kosem A, Can B, Baser O, Catak M, Turhan T, Berker D. (2019). Serum zonulin level is not elevated in patients with polycystic ovary syndrome without metabolic syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 300(6):1785-1790.

Clemente M. (2003). New insights on celiac disease pathogenesis: gliadin induced zonulin release, actin polymeration, and early increased gut permeability. *Gut*, 52: 218- 22.

Clemente-Postigo M, Muñoz-Garach A, Serrano M, Lourdes Garrido-Sánchez, M Rosa Bernal-López, Diego Fernández-García, Inmaculada Moreno-Santos, Nuria Garriga, Daniel Castellano-Castillo, Antonio Camargo, Jose M Fernández-Real, Fernando Cardona, Francisco J Tinahones, Manuel Macías-González. (2015). Serum 25-hydroxy vitamin D and adipose tissue vitamin D receptor gene expression: relationship with obesity and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 100(4):E591-5.

Constanza C Astudillo-López, Natividad Castro-Alarcón, Ana C Ariza, José F Muñoz-Valle, Ulises de la Cruz-Mosso, Eugenia Flores-Alfaro, Oscar Del Moral-Hernández, Ma Elena Moreno-Godínez, Marco A Ramírez-Vargas, Inés Matia-Garcia, Isela Parra-Rojas (2021). Influence of Diet and Levels of Zonulin, Lipopolysaccharide and C-Reactive Protein on Cardiometabolic Risk Factors in Young Subjects, 15;13(12):4472. doi: 10.3390/nu13124472.

De Kort S, Keszthelyi D and Masclee A. (2011). Leaky gut and diabetes mellitus: what is the link? *Obesity Reviews*, 12(6): 449-458.

DeLuca HF. (2004). Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*, 80: 1689S-96S.

DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. (2005). Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril*, 83: 1454-60.

Dutta D, Mondal SA, Choudhuri S, et al. (2014). Vitamin-D supplementation in prediabetes reduced progression to type 2 diabetes and was associated with decreased insulin resistance and systemic inflammation: an open label randomized prospective study from Eastern India. *Diabetes Res Clin Pract*, 103: e18-23.

El Asmar R. (2002). Host-dependent activation of the zonulin system is involved in the impairment of the gut barrier function following bacterial colonization. *Gastroenterology*, 123(5): 1607-1615.

Farquhar MG, Palade GE. (1963). Junctional complexes in various epithelia. *J. Cell Biol*. 17: 375–412. doi: 10.1083/jcb.17.2.375.

Fasano A. (2001). Pathological and therapeutical implications of macromolecule passage through the tight junction. *Tight Junctions*, 2: 697-722.

Fasano A, Shea-Donohue T. (2005). Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 2: 416.

Fasano A. (2011). Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiological reviews*, 91: 151-175.

Fasano A. (2012). Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Gastroenterol. Hepatol*. 10: 1096–1100. doi: 10.1016/j.cgh.2012.08.012.

Flier JS (1992). Lilly Lecture: syndromes of insulin resistance. From patient to gene and back again. *Diabetes* 41:1207-19.

Garbossa SG, Folli F. (2017). Vitamin D, sub-inflammation and insulin resistance. A window on a potential role for the interaction between bone and glucose metabolism. *Rev Endocr Metab Disord*, 18: 243-58.

Gayoso-Diz P, Otero-Gonzalez A, Rodriquez-Alvarez MX, et al. (2013). Insulin resistance (HOMA-IR) cutoff values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocr Dis*, 13: 47.

Gollin G, Marks C, Marks WH. (1993). Intestinal fatty acid binding protein in serum and urine reflects early ischemic injury to the small bowel, 113(5): 545–551.

Groves EM, Yu K, Wong ND, Malik S. (2013). Standard and novel treatment options for metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* Nov 15. [Epub ahead of print].

Gutch M, Kumar S, Razi SM, et al. (2015). Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab*, 19: 160-4.

Hart R, Doherty DA. (2015). The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *J Clin Endocrinol Metab*, 100: 911-9.

Hubbard SR, Miller WT. (2007). Receptor tyrosine kinases: mechanisms of activation and signaling. *Curr. Opin. Cell Biol*, 19:117-123.

Hyman, M. (2012). The blood sugar solution: the Ultrahealthy program for losing weight, preventing disease, and feeling great now! 1st ed. New York: Little, Brown and Company; p.7-10.

Jayashree, B., et al., (2014). Increased circulatory levels of lipopolysaccharide (LPS) and zonulin signify novel biomarkers of proinflammation in patients with type 2 diabetes. *Molecular and cellular biochemistry*, 388: p. 203-210.

Johansson MEV, Phillipson M, Petersson J, Velcich A, Holm L, Hansson GC. (2008). *Proc. Natl. Acad.* 105: 15064–15069. doi: 10.1073/pnas.0803124105.

Kanda T, Fujii H, Tani T, Murakami H, Suda T, Sakai Y, Ono T, Hatakeyama K. (1996). Intestinal fatty acid-binding protein is a useful diagnostic marker for mesenteric infarction in humans, *Gastroenterology*. 110(2): 339–343. doi: 10.1053/gast.1996.v110.pm8566578.

Kanazawa, I., Sugimoto, T. (2018). Diabetes mellitus –induced bone fragility. *Intern Med* 57: 2773-2785. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0905-18>

Kanda T, Nakatomi Y, Ishikawa H, Hitomi M, Matsubara Y, Ono T, Muto T. (1992). Intestinal fatty acid-binding protein as a sensitive marker of intestinal ischemia, 37: 1362-1367. doi: 10.1007/BF01296004.

Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B, et al. (2013). Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*, 498: 99-103.

Kasuga M. (2006). Insulin Resistance and Pancreatic β Cell Failure. *J. Clin. Invest*, 116:1756-1760.

Kim, A.-S. and H.-J. Ko (2018). Plasma concentrations of zonulin are elevated in obese men with fatty liver disease. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, p. 149-157.

Kim JH, Heo JS, Baek KS, Kim SY, Kim KE, Sheen YH. (2018). Zonulin level, a marker of intestinal permeability, is increased in association with liver enzymes in young adolescents, 481: 218- 224. doi: 10.1016

Konikoff MR, Denson LA. (2006). Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease, 12(6): 524– 534. doi: 10.1097/00054725-2006606000-00013.

Küme T, Acar S, Tuhan H, Çatlı G, Anık A, Gürsoy Çalan Ö, et al. (2017). The relationship between serum zonulin level and clinical and laboratory parameters of childhood obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 9:31–38.

Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. (2013). Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 98: 4565-92.

Leung PS. (2016). The potential protective action of vitamin D in hepatic insulin resistance and pancreatic islet dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Nutrients*, 8: 147.

Litwack G, Schmidt TJ. (2006). In *Text book of Biochemistry with Clinical Correlations*, 6th edn. Biochemistry of Hormones, 891-948

Maechler P. (2002). Mitochondria as the conductor of metabolic signals for insulin exocytosis in pancreatic β -cells. *Cell Mol Life Sci*, 59(11): 1803-81.

Maechler P, Carobbio S, Rubi B. (2006). In beta-cells, mitochondria integrate and generate metabolic signals controlling insulin secretion. *Int J Biochem Cell Biol*, 38(5-6):696-709.

Maechler P. (2013). Mitochondrial function and insulin secretion. *Mol Cell Endocrinol*, 379(1- 2):12-8.

Maurice J, Lett AM, Skinner C, Lim A, Richardson M, Thomas AP, Summers PA, Vyas K, Tadbier AW, Vilar R. (2020). Transcutaneous fluorescence spectroscopy as a tool for non-invasive monitoring of gut function: first clinical experiences, 10(1): 16169. doi: 10.1038/s41598-020-73149-2.

Meddings JB, Gibbons I. (1998). Discrimination of site-specific alterations in gastrointestinal permeability in the rat. *Gastroenterology*. 114: 83- 92. doi: 10.1016/S0016-5085(98)70636-5.

Meng ZX, Gong J, Chen Z, Sun J, Xiao Y, Wang L, et al. (2017). Glucose sensing by skeletal myocytes couples nutrient signaling to systemic homeostasis. *Mol Cell*, 66(3):332- 44.e4.

Mkumbuzi L, Mfengu MM, Engwa GA, Sewani-Rusike CR. (2020). Insulin Resistance is Associated with Gut Permeability Without the Direct Influence of Obesity in Young Adults, 13: 2997–3008. doi: 10.2147/DMSO.S256864.

Malíčková, K., et al., (2017). Fecal zonulin is elevated in Crohn's disease and in cigarette smokers. *Practical laboratory medicine*, 9: p. 39-44.

Mokkala K, Pellonpera O, Røytio H, Pussinen P, Ronnema T, Laitinen K. (2017). Increased intestinal permeability, measured by serum zonulin, is associated with metabolic risk markers in overweight pregnant women. *Metabolism: clinical and experimental*, 69: 43-50. PubMed PMID: 28285651.

Moreno-Navarrete JM, Sabater M, Ortega F, Ricart W, Fernandez-Real JM. (2012). Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance. *Plo S one*, 7(5): e37160. PubMed PMID: 22629362. Pubmed Central PMCID: PMC3356365. Epub 2012/05/26

Moreno-Navarrete JM, Fernández-Real JM. (2017). The complement system is dysfunctional in metabolic disease: evidences in plasma and adipose tissue from obese and insulin resistant subjects. *Semin Cell Dev Biol*. Doi: 10.1016/j.semcdb.2017.10.025. [Epubahead of print].

Nawaz MS, Shah KU, Khan TM, Rehman AU, Rashid HU, Mahmood S, et al. (2017). Evaluation of current trends and recent development in insulin therapy for management of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*, 11 Suppl 2: S833-S9.

Niewold TA, Meinen M, van der Meulen J. (2004). Plasma intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) concentrations increase following intestinal ischemia in pigs, 77(1): 89-91. doi: 10.1016/j.rvsc.2004.02.006.

Ohlsson, B., M. Orho-Melander, and P.M. Nilsson (2017). Higher levels of serum zonulin may rather be associated with increased risk of obesity and hyperlipidemia, than with gastrointestinal symptoms or disease manifestations. *International journal of molecular sciences*, 18(3): p. 582.

Ostenson CG. (2001). The pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: an overview. *Acta Physiol Scand*, 171(3):241-7.

Öztağ M, Sikalidis (2018). İnsülinin Üretim-Salgı Mekanizması ve Sekresyonunun Düzenlenmesi, DOI: 10.5336/healthsci.2017-58737

Pekacar T. (2009). Metabolik Sendromun Belirginleştiği Vücut Kitle İndeksi Sınırı Nedir. *Ankara*, 2: 24-8.

Polak K, Czyzyk A, Simoncini T, Meczekalski B. (2017). New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*, 40(1):1-8.

Richter EA, Hargreaves M. (2013). Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev*, 93:993-1017.

Savaş HB, Gültekin F. (2017), “İnsülin Direnci ve Klinik Önemi”. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 24(3):116-125.

Sanyal D. (2013). Diabetes is predominantly an intestinal disease. *Indian J Endocrinol Metab*. 17(Suppl 1): S64-S67.

Sapone A, de Magistris L, Pietzak M, Clemente MG, Tripathi A, Cucca, Rosanna Lampis, Deborah Kryszak, Maria Cartenì, Maddalena Generoso, Dario Iafusco, Francesco Prisco, Francesca Laghi, Gabriele Riegler, Romano Carratu, Debra Counts, Alessio Fasano. (2006). Zonulin upregulation is associated with increased gut permeability in subjects with type 1 diabetes and the irrelatives. *Diabetes*, 55(5): 1443-1449.

Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummel M, Vavricka SR, Bruegger LE, Seibold F. (2010). Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Gastroenterol*. 105(1): 162–169. doi: 10.1038/ayg.2009.545.

Schoultz I, Keita AV. (1909). The Intestinal Barrier and Current Techniques for the Assessment of Gut Permeability, 9: 1909. doi: 10.3390/cells9081909.

Srinivasan B, Kolli AR, Esch MB, Abaci HE, Shuler ML, Hickman. J. (2015). TEER measurement techniques for in vitro barrier model systems. *Lab. Oto*. 20: 107–126. doi: 10.1177/2211068214561025.

Stanhope KL, Medici V, Bremer AA, et al. (2015). A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. *Am J Clin Nutr*. 101(6):1144-54.

Sturgeon C, Fasano A. (2016). Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers*, 4: e1251384.

Szollosi A, Nenquin M, Henquin JC. (2007). Over night culture unmasks glucose-induced insulin secretion in mouse islets lacking ATP-sensitive K⁺ channels by improving the triggering Ca²⁺ signal. *J BiolChem*, 282(20):14768-76.

Szosland K, Lewiński A. (2016). In quest for method of insülin resistance assessment in everyday clinical practice – insülin resistance indices. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*, 10S: S120-5.

Thong F, Dugani C, Klip A. (2005). Turning Signals On and Off: GLUT4 Traffic in the Insulin-Signaling Highway. *Physiology*, 20:271-84.

Tripathi A, Lammers KM, Goldblum S, Shea-Donohue T, Netzel-Arnett S. (2009). Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin-2. *Proc Natl Acad Sci USA*, 106: 16799–16804.

Tuomikoski, P., Savolainen-Peltonen, H. (2017). Vasomotor symptoms and metabolic syndrome. *Maturitas*; 97:61-5. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.12.010>

Vanuytsel T, Vermeire S, Cleynen I. (2013). The role of haptoglobin and its related protein, zonulin, in inflammatory bowel disease. *Tissue Barriers*, 1: e27321.

Qi Y, Goel R, Kim S, Richards EM, Carter CS, Pepine CJ, Raizada MK, Buford TW. (2017). Intestinal Permeability Biomarker Zonulin is Elevated in Healthy Aging. *J Am Med Dir Assoc*. 18(9):810.e1-810.e4.

Qin J, Li Y, Cai Z, et al. (2012). A metagenome wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 490(7418):55-60.

Wang W. (2000). Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *Journal of cell science*, 113(24): 4435-4440.

Wiederkehr A, Wollheim CB. (2012). Mitochondrial signals drive insülin secretion in the pancreatic β -cell. *Molecular and cellular endocrinology*, 353(1-2):128-37

Willette AA, Bendlin BB, Starks EJ, et al. (2015). Association of Insulin Resistance With Cerebral Glucose Uptake in Late Middle-Aged Adults at Risk for Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*, 72(9):1013-20.

World Health Organization. (2008). Obesity and Overweight Fact Sheet. WHO, 3110-17.

Yücel K. ‘İnsülin Direnci ve Güncel Gelişmeler’, Güncel Biyokimya Çalışmaları II, Yücel D., Akademisyen Yayınevi, Ankara, 2019, 79.

Zak-Golab A, Koçelak P, Aptekorz M, Zientara M. (2013) Gut microbiota, microinflammation, metabolic profile, and zonulin concentration in obese and normal weight subjects, 4: 22-24. doi: 10.1155/2013/674106.

Zhang D, Zhang L, Yue F, Zheng Y, Russell R. (2015). Serum zonulin is elevated in women with polycystic ovary syndrome and correlates with insulin resistance and severity of anovulation. *Eur J Endocrinol* 172: 29–36

Zhang X, Shen D, Fang Z, Jie Z, Qiu X, Zhang C, ve ark. (2013). Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *PLoS One*. 8(8): e71108.

EK 1. ANKET

I.TANIMLAYICI BİLGİLER

1. YAŞ (YIL)	
2. VÜCUT AĞIRLIĞI (KG)	
3. BOY UZUNLUĞU (CM)	
4. MEDENİ HAL	☐ Evli ☐ Bekar
5. EĞİTİM DURUMU	☐ Okur – Yazar ☐ İlkokul ☐ Ortaokul ☐ Lise ☐ Lisans
6. MESLEĞİNİZ	
7. ÇALIŞMA DURUMU	☐ Evet ☐ Hayır

II. GENEL SAĞLIK BİLGİLER

8. BİLİNER BİR HASTALIĞINIZ VAR MI?	☐ Hayır ☐ Evet İse hastalığınızı belirtiniz.
9. SÜREKLİ KULLANDIĞINIZ DOKTOR TARAFINDA REÇETELENDİRİLMİŞ BİR İLAÇ VAR MI?	☐ Hayır ☐ Evet İse adını ve kullanım şeklini belirtiniz.
10. DÜZENLİ KULLANDIĞINIZ BİR BESİN TAKVİYESİ VAR MI?	☐ Hayır ☐ Evet İse adını ve kullanım şeklini belirtiniz.
11. GEÇMİŞTE PROBİYOTİK KULLANDINIZ MI?	☐ Hayır ☐ Evet İse adını ve kullanım şeklini belirtiniz.
12. UYKUNUZ DÜZENLİ Mİ?	☐ Hayır ☐ Evet
13. GÜNLÜK ORTALAMA KAÇ SAAT UYUYORSUNUZ?	
14. MENSTRUASYON SIKLIĞINIZ DÜZENLİ Mİ?	☐ Hayır ☐ Evet
15. DÜZENLİ OLARAK EGZERSİZ YAPIYOR MUSUNUZ?	☐ Hayır ☐ Evet İse egzersiz türü ve sıklığı nedir?.....
16. DÜZENLİ TUVALET ALIŞKANLIĞINIZ VAR MI?	☐ Hayır ☐ Evet
17. SİNDİRİM İLE İLGİLİ ŞİKÂyetLERİNİZ VAR MI?	☐ Hayır ☐ Evet İse sindirim problemlerinden hangisi veya hangileri var? ☐ Kabızlık ☐ İshal ☐ Gaz ☐ Reflü ☐ Bulantı

18. TÜKETİM SONRASI MİDENİZE RAHATSIZLIK VEREN BİR BESİN VAR MI?	☐ Hayır ☐ Evet İse hangi besin veya besinler?.....
--	--

III. TEMEL BESLENME ALIŞKANLIKLARI

19. HIZLI YEME ALIŞKANLIĞINIZ VAR MI?	☐ Hayır ☐ Evet
20. ÖĞÜN SAATLERİNİZ DÜZENLİ Mİ?	☐ Hayır ☐ Evet
21. ÖĞÜN ATLAR MISINIZ?	☐ Hayır ☐ Evet ☐ Bazen
22. CEVABINIZ EVET VEYA BAZENSE HANGİ ÖĞÜN VEYA ÖĞÜNLERİ ATLARSINIZ?	☐ Sabah ☐ Kuşluk ☐ Öğle ☐ İkindi ☐ Akşam ☐ Gece
23. GÜNDE KAC LT SU TÜKETİYORSUNUZ?	
24. ÇAY İÇME ALIŞKANLIĞINIZ VAR MI?	☐ Hayır ☐ Evet İse kaçbardak /gün
25. KAHVE İÇME ALIŞKANLIĞINIZ VAR MI?	☐ Hayır ☐ Evet İse kaçbardak /gün
26. ALKOL TÜKETME ALIŞKANLIĞINIZ VAR MI?	☐ Hayır ☐ Evet İse ne miktarda ve hangi tür alkol tüketiyorsunuz? /ml / hafta
27. SİĞARA KULLANIYOR MUSUNUZ?	☐ Hayır ☐ Evet Gündeadet

EK 2. BESİN TÜKETİM KAYDI

ÖĞÜNLER	BESİNLER	MİKTAR	İÇİNDEKİLER
SABAHA Saat:			
ARA Saat:			
ÖĞLE Saat:			
ARA Saat:			
AKŞAM Saat:			
ARA Saat:			

Tüketilen su miktarı:.....su bardağı