



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

EĞİTİM VE İDARİ SORUMLUSU: DOÇ. DR. MEHMET SARGIN

**OBEZİTEDE İNSÜLİN REZİSTANSI VE ENDOTEL
DİSFONKSİYONU İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI:
UZ. DR. KADRIYE AYDIN

DR. ŞEVİN DEMİR
İSTANBUL – 2015

TEŞEKKÜR

İhtisas eğitimimin çoğunu yanlarında geçirdiğim, ilerideki akademik hayatımda izlerini bolca taşıyacağım sevgili tez hocam Sayın Uzm. Dr. Kadriye Aydın'a, Romatoloji uzmanı Sayın Uzm. Dr. Mehmet Engin Tezcan'a, bende ve de tezimde çokça emekleri olan endokrinoloji uzmanlarımız Sayın Uzm. Dr. Şule Temizkan'a, Sayın Uzm. Dr. Ayşenur Özderya'ya, bana hiçbir konuda desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Sayın Doç. Dr. Ekrem Orbay'a, Sayın Doç. Dr. Reşat Dabak'a, asistanlığımın ilk gününden beri bana olan güveniyle, desteğiyle ağabeyliğini hissettiren Sayın Doç. Dr. İsmet Tamer'e, asistanlığım süresince pek çok konuda bana rehberlik eden, ileride kendisi gibi bir hoca olmayı hayal ettiğim, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Eğitim ve İdari sorumlusu Saygıdeğer hocam Sayın Doç. Dr. Mehmet Sargın'a, herbirini tanımaktan mutluluk duyduğum sevgili aile hekimi asistanı arkadaşlarıma, ihtisas eğitimim süresince birlikte çalışma şansı bulduğum, bana birçok şey katan pediatri, dahiliye ve kadın doğum klinikleri eğitim ve idari sorumluları, uzmanları ve bana rotasyonier olduğumu sıklıkla unutturan sevgili asistan arkadaşlarıma; asistanlık hayatımı güzelleştiren canım arkadaşlarım Dr. Günden Değer, Dr. İlknur Kavcı, Dr. Bilgen Balaforlou, Dr. İlke Tanır, Dr. Ahmet Nadir, Dr. İbrahim Yılmaz, Dr. Deniz Gül ve tabii son olarak bana herşeyin ilkinin öğreten ilkokul öğretmenim anneme, tıp yazayım diye bilinçaltıma girmeye çalışan babama, varlığına hep şükrettiğim biricik kardeşime en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Şevin Demir

İstanbul - 2015

KISALTMALAR

ADA: Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association)

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

DM: Diabetes Mellitus

KV: Kardiyovasküler

OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi

HOMA-IR: Homaostasis Model Assesment for insulin resistance

ISI: İnsülin Sensitizasyon İndeksi

TÜRDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

NO: Nitrik Oksit

AT: Anjiotensin

TABLULAR

Tablo 1: Obezite gelişimini etkileyen faktörler

Tablo 2:Obezitenin oluşturduğu başlıca sağlık sorunlarının sistemlere göre ayrılması

Tablo 3: Obezite değerlendirilmesinde kullanılan testler

Tablo 4: Obezitenin sınıflaması

Tablo 5:Orta düzeyde fiziksel aktivite örnekleri

Tablo 6: Obezite tedavisinde kullanılan ilaçların sınıflandırılması

Tablo 7: Vasküler endotelyumun fonksiyonları

Tablo 8: Demografik, antropometrik ve vücut yağ dağılımı göstergelerinin insülin direnci (İR+) olan ve olmayan (İR-) gruptaki ortalamalarının ve aradaki farkın istatistiki olarak değerlendirilmesi

Tablo 9: İnsülin direnci olan ve olmayan grupta biyokimyasal verilerin karşılaştırılması

Tablo 10: İnsülin direnci olan ve olmayan obez hastalarda glukoz metabolizması parametrelerinin ve akıma bağlı dilatasyonun karşılaştırılması

Tablo 11: Çalışma parametreleri ile FMD'nin korelasyonu

Tablo 12: FMD ile biyokimyasal parametrelerin korelasyonu

ŞEKİLLER

Şekil 1: TURDEP-I'den TURDEP-II'ye yaş grubu ve cinsiyete göre obezitenin değişimi

Şekil 2: Erişkin yaştaki Türk toplumunda beden kitle indeksi (BKİ) değişimi

Şekil 3: DSÖ'nün 2005 verilerine göre Avrupa kıtasında ülke ve cinsiyetlere göre obezite durumları

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	6
GENEL BİLGİLER.....	7
Obezite	8
İnsülin Direnci.....	23
Endotel	32
MATERYAL ve METOD.....	38
BULGULAR.....	41
TARTIŞMA.....	47
ÖZET.....	53
KAYNAKLAR.....	57

GİRİŞ

Obezite modern çağımızın en önemli sağlık problemleri arasındadır. En basit anlatımla vücutta aşırı yağ birikidir. Ortalama vücut ağırlığına sahip erkeklerde yağ oranı %15-20 olmalıken, bu miktar kadınlarda %25-30 olmalıdır. Vücut yağı her yerde rahatlıkla hesaplanamadığından obezite tanımlanırken en sık olarak vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılır. Obezite, metabolik sendrom, insülin direnci, tip 2 diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalığı için predispozan faktördür.

İnsülin direnci endojen veya ekzojen insüline karşı biyolojik yanıtıdır. Genetik faktörler, fetal malnutrisyon, fiziksel inaktivite, obezite ve yaşın ilerlemesi insülin direncine neden olur. Sağlıklı populasyonda %25, bozulmuş glukoz toleransında %60 ve tip 2 DM'i olanlarda %60-70 oranında insülin direnci görülür. İnsülin direnci genelde hiperinsulinemiyle birlikte, fakat her zaman hiperglisemiyle birlikte seyretmez. Hiperglisemi, insülin direncinin ileri evresidir. Tanı için klinik pratikte kullanılan yöntem 'Homeostatic model assessment for insulin resistance' (HOMA-IR) formülüdür. Plazma glukozu (mg/dL) x plazma insulini ((μ IU/mL))/405 formülü ile hesaplanmaktadır. Normal bireylerde HOMA değeri 2.7'den düşüktür; 2.7'nin üzeri ise değişik derecelerde insülin direncini yansıtır.

Vasküler endotel, normal koşullar altında birbirini dengeleyen vazodilatör (nitrik oksit) ve vazokonstriktör (anjyotensin II) faktörler salan aktif endokrin bir organdır. Vasküler endotelin bu iki fonksiyonu arasındaki dengenin kaybı endotel disfonksiyonu olarak tanımlanır. Endotel disfonksiyonunun tayini için en sık başvurulan noninvazif yöntem, brakial arterde akıma bağlı dilatasyonun doppler US ile ölçümüdür. Metabolik sendromun klinik belirtileri ortaya çıkmadan önceki dönemlerde endotel disfonksiyonu geliştiği gösterilmiştir. Yine, kardiyovasküler hastalık oluşmadan önce de endotel disfonksiyonun meydana geldiği gösterilmiştir. Ayrıca insülin rezistansının da sıklıkla endotel disfonksiyonu ile birlikteliği bilinmektedir. Endotel disfonksiyonu, kardiyovasküler risk için öncül bir belirteç olarak değerlendirilmektedir.

Obezitenin, kardiyovasküler risk ve insülin rezistansı ile birlikteliği uzun süredir bilinmektedir. İnsülin rezistansı da endotel disfonksiyonu için predispozan bir faktördür. Ancak obez hastalarda endotel fonksiyonu ve insülin rezistansının ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle bu çalışmanın amacı obez hastalarda insülin direnci ve endotel fonksiyonu arasındaki muhtemel ilişkinin aydınlatılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

1-OBEZİTE

1.1-TANIM

Obezite, genetik, çevresel, biyolojik, sosyokültürel ve davranışsal faktörlerin bir araya gelerek ortaya çıkardığı, vücuttaki yağ dokusu kütesinin artması ile tanımlanan, gerek oluşum nedenleri, gerekse oluşturduğu komplikasyonlar ve zemin hazırladığı hastalıklar nedeniyle kronik ve tekrarlayıcı bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ/WHO) tarafından vücutta sağlığı bozacak ölçüde anormal veya aşırı miktarda yağ birikmesi olarak tanımlanmıştır. Günümüzde önlenabilir ölümlerin sigaradan sonra gelen en önemli nedenidir. Vücutta yağ yüzdesini belirlemek kolay olmadığı için, aşırı kilo olarak tanımlanır ve ölçüt olarak beden kitle indeksi ($BK İ = \frac{Ağırlık(kg)}{Boy(m^2)}$) kullanılır.

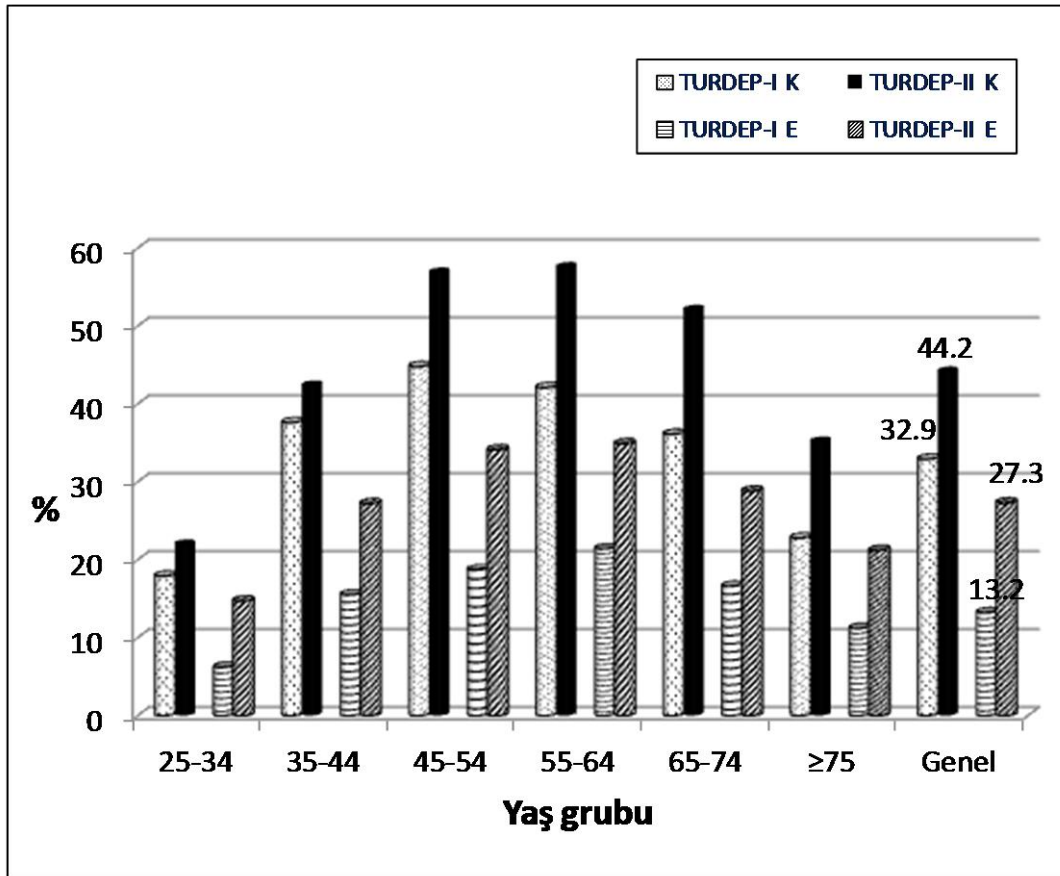
1.2-EPİDEMİYOLOJİ

Obezite, hemen hemen tüm toplumlarda çok yaygın görülen bir sağlık sorunudur ve giderek küresel bir epidemi halini almaktadır. Gelişmiş toplumların %25'i obez, %25'i fazla kilolu, %25'i de normal kilolu ancak genetik olarak obeziteye eğilimli olduğu kabul edilmektedir. Bu son grup, sürekli diyet ve egzersiz çabaları ile kilosunu koruyabilen, bunlara dikkat etmediği takdirde kolaylıkla kilo alarak fazla kilolu veya obez sınıfına geçiş gösterebilen bireyleri kapsamaktadır. Bu kişilerde genetik altyapıya bağlı olarak metabolik mekanizmalar obezlerdeki benzer biçimde çalışmakta ve bu grup için son yıllarda "metabolik obez" tanımı kullanılmaktadır. Öte yandan araştırmacılar kilolu, hatta hafif obez sınıfına giren fakat metabolik açıdan tamamen normal olan bir grup olduğunu, bunlar için de "sağlıklı obez" tanımının kullanılmasını gerektiğini bildirmektedirler.

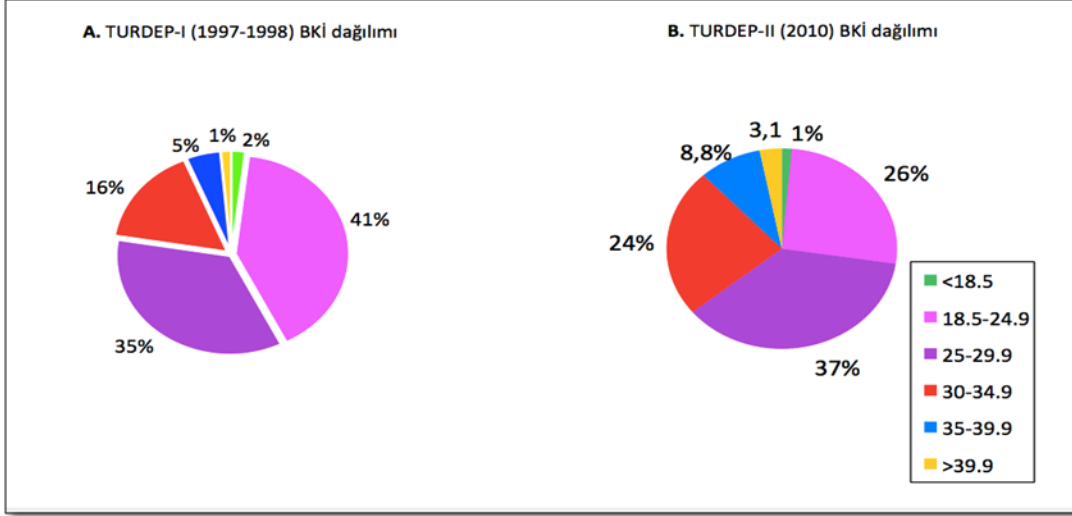
Türkiye'de 1997-1998 yıllarında yapılan Obezite Prevalans Çalışmasında (TURDEP I) obezite prevalansı kadınlarda %30, erkeklerde %13, genelde ise %22,3 olarak bulunmuştur(2). 2010 yılında yapılan TURDEP II çalışmasında ise Türkiye'de şişmanlık oranının kadınlarda %44, erkeklerde %27 genel toplumda ise %35'e yükseldiği saptanmıştır. Bu iki çalışmanın sonuçları, yaş grubu ve cinsiyet dağılımlarına göre düzenlendiğinde, Türk erişkin toplumunda standardize obezite prevalansının 1998'de %22.3'ten %40 artarak 2010'da %31.2'ye ulaştığı bulunmuştur. Buna göre son 12 yılda kadınlarda obezitenin %34, erkeklerde ise %107 oranında artmış olduğu anlaşılmaktadır. Obezite, hem kadınlarda hem de erkeklerde 20-24 yaş grubundan itibaren 50-54 yaş grubuna kadar sürekli artış göstermekte,

bu yaştan sonra ise ileri yaşlara kadar azalma eğilimine girmektedir. Bölgesel obezite sıklığı Doğu Anadolu’da en düşük, diğer bölgelerde ise birbirine yakındır. Çalışmanın yapıldığı 15 il içinde obezitenin en düşük oranda görüldüğü il Erzurum’dur. Adana ise %43.5 ile obezitenin en yoğun olduğu şehir olup bunu Bursa, İstanbul, Samsun, Malatya, Ankara ve Konya izlemektedir. Bu illerin tümünde obezite sıklığı %35’in üzerinde olup 12 yıl önceki ilk çalışmaya göre ciddi artış göstermiştir. Bu dikkat çekici hızlı artış alarm niteliğindedir (3).

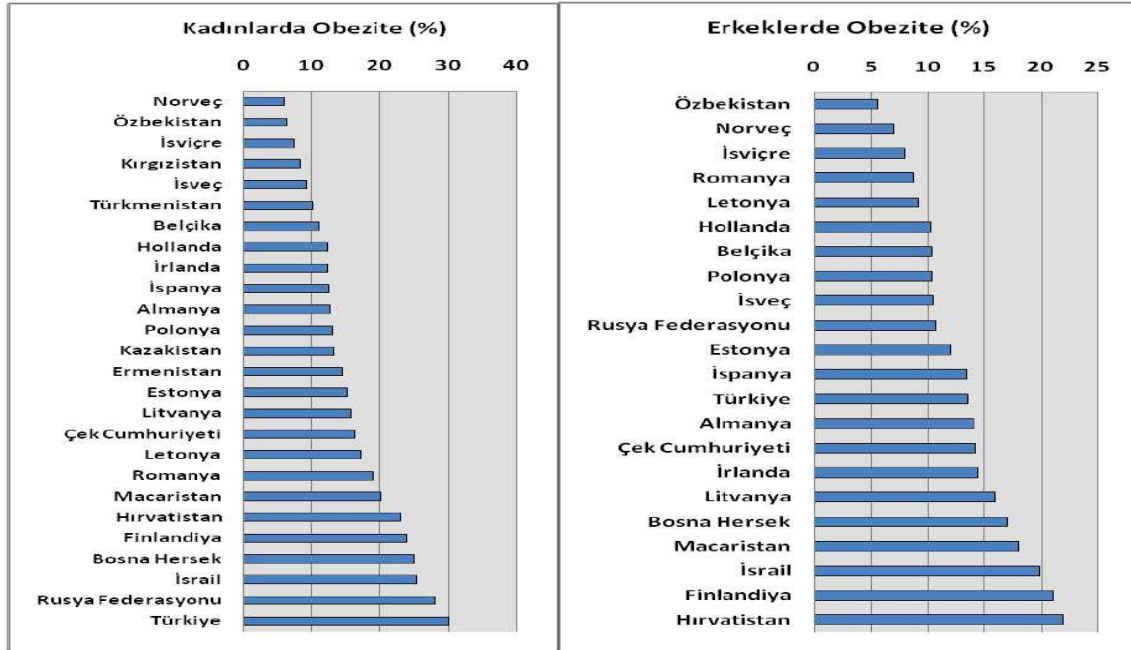
Şekil 1: TURDEP-I’den TURDEP-II’ye yaş grubu ve cinsiyete göre obezitenin değişimi(3)



Şekil 2: Erişkin yaştaki Türk toplumunda beden kitle indeksi (BKİ) değişimi(3)



Şekil 3: DSÖ'nün 2005 verilerine göre Avrupa kıtasında ülke ve cinsiyetlere göre obezite durumları



1.3-FİZYOPATOLOJİ

Besin alımı ve vücut ağırlığı hipotalamus tarafından düzenlenmektedir. Beyin enerji durumuna ilişkin çeşitli homeostatik sinyalleri entegre eder, çevresel, sosyal ve hoşlanma gibi faktörleri göz önünde bulundurarak tokluk veya açlık yanıtları oluşturur. Sinirsel ve hormonal sinyaller direkt veya indirekt olarak hipotalamusa gelir, barsak, pankreas, karaciğer, yağ dokusu, beyin sapı ve hipotalamus arasında bir ilişki ağı oluşur. Hipotalamus bu sinyalleri entegre eder, besin belleği ve ödül ile ilişkili yüksek kortikal sistemler, sempatik ve parasempatik sistemler aracılığı ile iştahı düzenler.

Yağ dokusu sadece bir enerji deposu değil, aktif bir endokrin organdır. Yağ dokusundan gelen sinyaller iştahı düzenlerler. Salgıladığı yağ asitleri, sitokinler ve peptidler hem yağ dokusunda hem diğer birçok dokuda etki gösterir. Leptin, vücut ağırlığının uzun süreli kontrolünü düzenleyen yağ dokusundan salgılanan bir maddedir, yağ dokusunun fizyolojik fonksiyonlarını düzenlediği gibi üreme ve bağışıklık sistemlerini de etkiler. Vücut yağ dokusunun artmasına bağlı olarak kandaki düzeyinin yükselmesi besin alımını azaltır. Yağ deposu azaldığında ise serum leptin düzeyi düşer, iştah ve dolayısıyla besin alımı artar. Genetik defekte bağlı olarak yağ dokusundan leptin salınmayan kişilerde obezite gelişmektedir ve bu kişilerin leptin ile tedavisi besin alımının hızla azalması ve yağ depolarının normale dönmesine neden olmaktadır.

Yağ dokusundan salgılanan diğer bir adipokin olan adiponektin, insülin duyarlılığının düzenlenmesinde rol oynar. Plazma seviyesinin düşüklüğü ile obezite, tip II diyabet, dislipidemi ve koroner kalp hastalığı arasında ilişki gösterilmiştir.

Barsaktan kalkan sinyaller beyine enerji durumu konusunda bilgi verir. Barsak-beyin aksı kısa süreli açlık-tokluk yanıtlarının, kan glukoz düzeyinin, yağ dokusu işlevlerinin ve enerji harcamasının düzenlenmesinde rol oynar .

Obezitenin fizyopatolojisi büyümüş yağ hücrelerinden salgılanan faktörler ile ilişkilidir. Adiponektin dışında birçok faktörün salgılanması artar. Serbest yağ asidi salınımının artması sonucunda karaciğere ve periferik dokulara yağ asidi girişi artar. Karaciğer tarafından insülin yıkımı azalır, dolaşımdaki insülin seviyesi artar. Karaciğerde yağ asitlerinin depolanması da artar. Bu insülin direncinin gelişmesinde rol oynar. Benzer şekilde kasa fazla miktarda serbest yağ asitlerinin gitmesi kas trigliseridini artırır ve kasta insülin direncinin gelişmesinde rol oynar. Yağ hücreleri tarafından yapılan sitokinlerin de patofizyolojik önemi vardır. Karaciğere TNF-alfa ve interlökin-6'nın gelmesi burada inflamasyona yol açar ve santral yağlanma ve kardiyovasküler hastalık için karakteristik olan

bir inflamasyon göstergesi olan C-reaktif protein üretimi artar. Yağ hücrelerinden salgılanan anjiyotensinojen obezitede dolaşımda bulunan anjiyotensinojen miktarını artırır ve hipertansiyon gelişmesinde rol oynayabilir. Yağ hücreleri büyürken adiponektin miktarının azalması insülin direncinin artması ile ilişkilidir.

Tablo 1: Obezite gelişimini etkileyen faktörler

Genetik faktörler
Demografik faktörler <ul style="list-style-type: none">• Yaş• Cinsiyet• Etnik köken
Sosyokültürel faktörler <ul style="list-style-type: none">• Eğitim ve gelir düzeyi• Medeni durum
Biyolojik faktörler <ul style="list-style-type: none">• Doğum sayısı
Davranışla ilişkili faktörler <ul style="list-style-type: none">• Beslenme tipi• Sigara kullanımı• Alkol tüketimi• Fiziksel aktivite

1.4-RİSK FAKTÖRLERİ VE ETKİLENEN SİSTEMLER

Beden kitle indeksi ≥ 25 kg/m² olan veya bel çevresi kadınlarda 80 cm, erkeklerde 94 cm veya daha fazla olanlarda kilo fazlalığının ilerlemesini engellemek gerekir. Tip 2 Diyabet, hipertansiyon (HT) ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için risk durumu kilo fazlalığının derecesi ile de ilişkilidir.

Koroner kalp hastalığı (KKH), diğer aterosklerotik hastalıklar, Tip 2 Diyabet ve Uyku Apnesi mortalite için çok yüksek risk kategorisini oluşturur. Obezitede aynı zamanda osteoartrit, kolelitiazis gibi morbiditeyi arttıran diğer hastalıkların da sıklığı artar.

Obezite riskinin belirlenmesinde obezite başlangıç yaşı önemlidir. Düşük doğum

ağırlıklı ve ilk 10 yaşta hızlı kilo alan çocuklarda erişkin yaşta diyabet riski yüksektir. Obeziteyle ilgili risk, obezitesi 40 yaşından önce başlayan olgularda daha yüksektir. Başlangıç BKİ'den bağımsız olarak kadınlarda 18 yaşından sonra, erkeklerde ise 20 yaşından sonra orta derecede kilo artışı bile (≥ 5 kg) tip 2 diyabet ve KKH riskini arttırır.

TABLO 2: Obezitenin oluşturduğu başlıca sağlık sorunlarının sistemlere göre ayrılması

SİSTEM	İLİŞKİLİ OLDUĞU SAĞLIK SORUNU
KARDİYOVASKÜLER SİSTEM	Hipertansiyon Koroner arter hastalığı Kalp Yetersizliği ve atrial fibrilasyon Serebrovasküler olaylar Derin ven trombozu,pulmoner tromboemboli
SOLUNUM SİSTEMİ	Primer alveoler hipoventilasyon Uyku apnesi Dispne
SİNDİRİM SİSTEMİ	Hiatus hernisi ve reflü Safra taşları Non-alkolik yağlı karaciğer Özofagus adenokarsinomu, mide kanseri Kolorektal kanser Hemoroit
ENDOKRİN SİSTEM	Dislipidemi İnsülin direnci Tip 2 Diabetes mellitus Hiperürisemi Artmış adrenokortikal aktivite Seks hormon bağlayıcı globulin düzeyinde azalma
HAREKET SİSTEMİ	Osteoartrit,Gut artriti Sinir sıkışması

GENİTOÜRİNER SİSTEM	Proteinüri Üriner taş Stres inkontinansı Kronik böbrek hastalığı Endometriyal kanser Prostat kanseri Fertilite azalması Cinsel ilişkide güçlük Gebelik komplikasyonları Polikistik over sendromu Meme kanseri Jinekomasti
DERİ	Akantozis nigrikans Lenfödem Ter döküntüleri
PSİKOSOSYAL	Kendinden hoşnutsuzluk Depresyon Anksiyete Sosyal damgalanma, sosyal yaşamdan uzaklaşma, işsizlik
DİĞER	Ameliyat riskinde artış Horlama Demans Periodontal hastalıklar

1.5-OBEZİTE TANISI KOYMA

Tablo 3: Obezite değerlendirilmesinde kullanılan testler

A-Klasik referans yöntemler
1- Vücut yoğunluğu 2- Toplam vücut suyu 3- Toplam vücut potasyumu
B-Yeni teknikler
1-İn vitro nötron aktivasyon analizi 2-Dual enerjili X ışını absorpsiyometrisi (DEXA) 3-Görüntüleme (USG, BT, MRG)
C-Prediksiyon Teknikleri
1-Ağırlık / boy indeksleri 2-Deri kıvrım kalınlığı 3-Bel çevresi ve bel/kalça oranı 3-Biyoelektrik impedans 4-Kızılötesine yakın interaktans

Vücut Ağırlığı

İdeal vücut ağırlığı, boy ve cinsiyete uygun standart vücut ağırlığıdır. Beslenme durumunu yansıtmada birçok sınırlayıcı özelliğe sahip olmasına karşın kolay uygulanması nedeniyle en yaygın olarak kullanılan antropometrik ölçümdür. Vücut ağırlığı, vücuttaki yağ, protein, su ve kemik mineralinin toplamını gösterir. Ödem ve asit gibi durumlarda vücutta sıvı miktarı arttığından dolayı yağ ve doku kaybı olsa bile ağırlık kaybının gizli kalabileceği unutulmamalıdır.

Vücut Kitle İndeksi

VKİ, kilogram olarak vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile hesaplanır ($VKİ = \text{Vücut ağırlığı (kg)} / \text{boy (m)}^2$). 25 ile 29,9 arası fazla kilolu, 30 ile 39,9 arası obez, 40'ın üzeri ise morbid obez olarak tanımlanır. VKİ 25'in altında iken belirgin risk oluşturmazken, özellikle 29.9'un üzerinde kardiyovasküler mortalitede dört kat artış mevcuttur ve cinsiyetten bağımsız olarak bütün risklerde artış gösterir.

Tablo 4: Obezitenin sınıflaması

	BKİ (kg / m ²)	Obezite sınıfı
Düşük kilolu	<18,5	
Normal	18,5-24,9	
Fazla kilolu	25,0-29,9	
Obezite	30,0-34,9	I
	35,0-39,9	II
Morbid obezite	≥40	III

Bel Çevresi

Esnemeyen mezur ile ölçüm yapılır. En alt costa ile crista iliaca anteriorsuperior arasındaki mesafenin tam ortasından yere paralel olarak ölçülür. Vücuttaki toplam yağ miktarı önemli olmakla beraber, yağın nerede biriktiğini bilmek daha önemlidir. Karın çevresindeki yağ birikimi, kalça ve vücudun diğer bölgelerindeki yağ birikiminden daha risklidir. Bu tip santral yağ birikimine android tip (elma tipi) obezite denir. Daha çok erkeklerde görülür ve bu kişiler koroner kalp hastalıkları ve diyabet riski taşırlar. Bu risk için basit fakat doğru bir yöntem bel çevresi ölçümüdür. Kadınlarda 88 cm, erkeklerde 102 cm üzeri santral obezite olarak kabul edilmiş olup metabolik sendrom için yüksek risk göstergesidir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2005'te bu rakamları 88 ve 94 cm'ye çekmiştir. Bununla birlikte, bel çevresi ile ilişkili hastalık riskinin, farklı toplumlarda değişkenlik gösterdiği unutulmamalıdır. Aynı zamanda visseral yağlanmanın tespitinde de bel çevresi ölçümü seçkin yöntem olarak kullanılabilir.

Kalça Çevresi

Kişi ayaktayken önünde durup mezuru femurların trochanter noktalarının hizasından geçecek şekilde ve yere paralel olarak ölçü alınır. Bu şekildeki ölçüm kalçanın en geniş noktalarından alınmaktadır. Yağın daha çok bu bölgede toplanmasıyla oluşan periferik tip yağlanmaya ise gynoid tip (armut tipi) obezite denir. Bu kişiler android tipe göre daha az sağlık riski taşırlar.

Bel Kalça Oranı

Bel/kalça oranının (BKO) kadınlarda 0.9'un erkeklerde 1'in üzerinde olması santral obeziteyi işaret eder. BKO, özellikle jeneralize obezitesi olan kişilerde normal olacağından günümüzde çok kullanılmamakta, bunun yerine bel çevresi ölçümü daha yaygın kabul görmektedir.

Deri Kıvrım Kalınlığı

Deri kıvrım kalınlığı (DKK) ölçümü genellikle tek noktadan (tricepskası ortası) uygun bir kompas ile yapılır; deri altı yağ dokusu hakkında bilgi verir. Erkeklerde 21 mm üzeri, kadınlarda 31 mm üzeri obezite ile uyumludur. DKK tricepskası ortası ile birlikte scapula alt ucu ve crista iliaca superior hizalarında da ölçülüp ortalaması alınabilir.

Vücut Yağ Oranı

Obezite, genel inanişın aksine fazla kilolu olmak değil vücut yağ oranının (VYO) normalden fazla olmasıdır. Kilo artışı bu yağ doku artışının fiziksel yapıya yansımasıdır. Normal vücut yapısında kadınlarda daha fazla olmak üzere belli oranda yağ dokusu bulunmaktadır. Vücut kitlesi, yaş ve cinsiyet değişkenleri üzerine geliştirilen bir formül ile VYO yaklaşık olarak belirlenebilir. Bu oran kadınlarda ortalama %20-30, erkeklerde %12-20 olarak belirlenmiştir. Pratik olarak obezite VYO'nun erkekte %25, kadında ise %35'in üzerinde olmasıdır.

$$\text{VYO} = 1.2 \times (\text{VKİ}) + 0.23 \times (\text{yaş}) - 10.8 \times (\text{Kadın için } 0/ \text{ Erkek için } 1) - 5.4$$

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MRG) ile de vücut yağı ve dağılımı izlenebilmektedir. Ancak pahalı ve komplike yöntemler oldukları için rutinde pek tercih edilmezler. Vücuttaki yağ miktarının hesaplanmasında altın standart, rutinde olmayan,

daha çok araştırma amaçlı yapılan su altı vücut ağırlığı (hidrostatik ağırlık) ölçümüdür. Bunların dışında dual enerji x-ray absorpsiyometri (DEXA), kimyasal yöntemlerle vücut kompartmanlarının belirlenmesi ve biyoelektriksel impedans gibi vücut yağını ölçen birçok yöntem bulunmaktadır. Biyoelektriksel impedans dışındaki yöntemler rutin uygulamalardan çok araştırma amaçlı olarak kullanılmaktadır. Biyoelektriksel impedansla ölçüm yapılırken çıplak ayaklarla metal ayak plakları üzerinde ayakta durulur. Çok düşük voltajlı bir elektrik akımı bir bacadan diğerine gönderilir. Yağ dokusu elektrik akımını çok zayıf iletmediği için akıma karşı rezistansın ölçülmesiyle vücut yağı hesaplanır. Bu yöntemde +/- %3 hata payı vardır. Uygulayan için teknik bilgi pek gerekmez, ölçüm 1 dakikadan daha az zaman alır, makine her yere taşınabilir, yalnızca makine ve elektrik çıkışı yeterlidir. Bu yüzden VYO'nu hesaplamada günümüzde noninvaziv, kolay, ucuz, portatif ve etkin bir metod olarak kullanılan bir yöntem haline gelmiştir (19-21).

1.6-OBEZ HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kilo kaybı tedavisine başlamadan önce yaşam tarzı değişiklikleri için hastanın tedavi girişimlerine karşı istekli ve gönüllü olması şarttır. Bu durumun değerlendirilmesinde; kilo kaybı için nedenler, hastanın tedaviden beklentileri, hedefleri ve motivasyon düzeyi, önceki kilo kaybı girişimleri, aile ve arkadaşlardan beklenen destek, risk ve yararlarını anlama, uygun zamanın varlığı ve ekonomik kısıtlılıklar dahil tüm güçlü engeller var mı sorgulanmalıdır. Beslenme ve fiziksel aktivite-egzersiz anamnezi alınmalı, obeziteye yol açan risk faktörleri, hastalıklar, ilaçlar, obezitenin komplikasyonları sorgulanmalıdır. Tam bir fizik muayene yapılmalı, sekonder obezite nedeni olabilecek hastalık ve durumlara ait bulgular incelenmelidir. Komorbid durumlar varlığında ilgili branşlardan gereğinde konsültasyonlar istenmeli, gerekiyorsa göz dibi muayenesi yaptırılmalıdır. Tıbbi beslenme tedavisi için hasta beslenme uzmanına gönderilmelidir.

1.7-OBEZİTE TEDAVİSİ

Amaç, obeziteye ilişkin morbidite ve mortalite risklerini azaltmak, bireye yeterli ve dengeli beslenme alışkanlığı kazandırmak ve yaşam kalitesini yükseltmektir. Obezite tedavisinde vücut ağırlığının 6 aylık dönemde %10 azalması, obezitenin yol açtığı sağlık sorunlarının önlenmesinde önemli yarar sağlamaktadır. Oluştuktan sonra tam olarak iyileşme

enderdir, verilen kilonun hızla geri alınması sıklıkla görülmektedir. Kilo veren kişilerin ancak %5'i ulaştıkları kiloyu koruyabilmekte, büyük bir çoğunluğu ise tekrar kilo almaktadır.

Obezitede beslenme tedavisi ve fiziksel aktivitenin artırılması ile birlikte davranış değişikliği tedavisi kesinlikle gereklidir. Beslenme tedavisi ve egzersizin davranış değişikliği tedavisi ile birlikte kullanıldığı “kombine tedaviler” hem ağırlık kaybını sağlamada hem de kaybedilen ağırlığın korunmasında büyük başarı sağlar.

Beslenmede yapılacak değişiklikler (mümkün olduğunca), lezzet ve uygulanabilirlik açısından birey tarafından kabul edilebilir olmalıdır; aksi takdirde birey önerilen beslenme programına uyum sağlayamayacaktır. Bireyin mali ve zaman sınırlamalarını da içeren yaşam şeklinin anlaşılması ve yeri geldiğinde kültürel konular da önemlidir. Beslenme programı beslenme alışkanlıklarını uzun dönemde değiştirecek şekilde sunulmalı, kısa dönemli (şok) programlar uygulanmamalıdır.

Beslenme programında günlük belirlenen enerjinin %12-15'i proteinlerden, %25-30'u yağlardan, %55-60'ı karbonhidratlardan sağlanmalıdır.

Elli gram karbonhidrat içeren referans besine (glukoz veya beyaz ekmek) kıyasla seçilen besinin 50 gram karbonhidrat içeren miktarının kan şekerini yükseltme oranı “glisemik indeks” olarak tanımlanır. Glisemik indeks değeri 55'in altında olan besinler (çavdar ekmeği gibi tam tahıl ekmekleri, kuru baklagiller, sebzeler, süt, yoğurt ve birçok meyve -elma, armut, şeftali vb.-) düşük, 56-69 arasında olan besinler (muz, kiraz, dondurma, spagetti) orta ve 70'in üzerinde olan besinler (beyaz ekmek gibi birçok rafine tahıl ürünleri, patates, pirinç) de yüksek glisemik indekse sahip besinler olarak tanımlanmaktadır. Glisemik indeks ağırlığın kaybını etkileyen önemli bir unsurdur. Düşük glisemik indekse sahip besinler vücut ağırlığının kontrolünde doyunluğu uyararak ve karbonhidrat oksidasyonu yerine yağ oksidasyonunu destekleyerek olumlu etki gösterebilir. Düşük glisemik indeks ve yüksek karbonhidratlı besinler insülin duyarlılığını sağlar ve kilo kaybını artırır. Düşük glisemik indeksli besinler yüksek glisemik indeksli besinlerden daha fazla doyunluk sağlar ve öğün sonunda da daha az enerji alımına neden olurlar. Yüksek glisemik indeksli besinler hızlı karbonhidrat emilimine neden olurken insülin ve glukagon salgı dengesinin bozulmasına, doyunluk hissinin azalmasına ve uzun vadede aşırı besin alımına neden olurlar. Ancak, bir besinin veya öğünün düşük glisemik indeksli olması o besinin veya öğünün istenildiği miktarda bolca yenilebilir olması anlamına gelmez. Beslenme tedavisi düzenlenirken glisemik indeks konusunda hasta da bilgilendirilmelidir.

Zayıflamaya yönelik beslenme programı uygulayan obez bireylere, olumlu yeme davranışı alışkanlığı kazandırmak için alternatif yöntemler geliştirilmiştir. Her birey için

farklılıklar gösterebilecek önerilerden birkaçına bakacak olursak:

- Besin alışverişini tok karnına yapmak, yenmemesi/az yenmesi gereken besinleri satın almamak,
- Alışverişe bir listeyle çıkmak ve gereksinme dışı besinleri almamak,
- Satın alırken aynı gruptaki besinlerin enerjisi düşük olanını seçmek (örnek: yağlı peynir yerine yağsız peynir almak gibi)
- Sabah kalkınca, her öğün öncesi, sırası ve sonrasında 1 bardak su içmek,
- Önerilen yiyecekleri planlanan zamanlarda yemek (5-6 öğün şeklinde), öğün atlamamak.
- İkramları kabul etmemek, bunu kabalık olarak nitelendirmemek. Çevredeki insanlara yemek için ısrar etmeleri yerine, yememek için teşvik etmelerinin daha iyi olacağını anlatmak,
- Düzenli dışkılama alışkanlığı edinmek (her gün, sabah kalkınca vb.)
- Her hafta, sabah aç karnına, aynı kıyafetlerle tartılmak ve ağırlığı kaydetmek,
- Göz önünde yiyecek bulundurmamak,
- Mutfakta fazla zaman harcamamak, en kısa sürede işi bitirip uzaklaşmak,
- Yüksek enerjili ve yenilmemesi gereken besinleri evde bulundurmamak,
- Yemekte küçük, salatada büyük tabak kullanmak,
- Özel günlerde davetlere çok aç gitmemek gibi.

1.7.1-OBEZİTE TEDAVİSİNDE EGZERSİZ

Fiziksel etkinliğin artırılması hem obezite tedavisinde hem de verilen kilonun muhafazasında çok önemlidir. Tek başına fiziksel aktivite artışının kilo vermeye katkısı kalori kısıtlamasına göre daha fazla değildir. Ancak fiziksel etkinliği arttırmanın kilo verme dışında da pek çok ilave yararı vardır. Visceral yağın azalması ve kas kitlesinin artması, insülin direncinin azalması, kan basıncının ve lipid profilinin düzelmesi bunlar arasında sayılabilir. Düzenli egzersiz yapanlarda koroner arter hastalığı ve ölüm oranlarının çok daha az olduğu gösterilmiştir. Fizik aktivite, kişinin özgüveninin artması ve yeniden kilo almasının önlenmesi açısından da çok önemlidir.

Fiziksel etkinliklerin arttırılmasına yönelik öneriler mutlaka bireyselleştirilmeli ve sürdürülebilirliği denetlenmelidir. Çünkü fiziksel etkinlikler, hastaların alışkanlıkları, sosyokültürel özellikleri, ekonomik koşulları doğrultusunda büyük farklılıklar gösterebilir.

Yürümek, fiziksel etkinlikler içinde en kolay ve herkes tarafından en rahat uygulanan yöntemdir. Asıl olan kişinin düzenli olarak ve severek yaptığı bir etkinliği bulmaktır.

Tablo 5: Orta düzeyde fiziksel etkinlik örnekleri

SPORTİF ETKİNLİKLER	EV/İŞ ORTAMI ETKİNLİKLERİ
Düz yolda yürümek (3 km/30 dk)	Araba yıkamak (45-60 dk)
Doğa yürüyüşü yapmak (20-30 dk)	Camları, yerleri silmek (45-60 dk)
Tempolu yüzmek (20dk)	Bahçe işleri yapmak (30-45 dk)
Hızlı bisiklete binmek (20 dk)	Dans etmek (20 dk)
İp atlamak (15 dk)	Hafif yükleri taşımak (<20 kg, 15-20 dk)
Basketbol, futbol gibi yarışmalı sporlar (15-20 dk)	Merdiven çıkmak (15 dk)
Koşmak (2 km/15 dk)	Kar küremek (15 dk)
İp atlamak (15 dk)	Yaprak tırmıklamak (30 dk)

1.7.2-OBEZİTENİN FARMAKOLOJİK TEDAVİSİ

Obezitede farmakolojik tedavi endikasyonları:

1. BKİ >30 kg/m² olup diyet, egzersiz ve davranış değişikliği uygulamaları denendiği halde kilo kontrolü sağlanmayan olgular.
2. BKİ 27-29.9 kg/m² düzeyinde olup komorbiditeleri (tip 2 diyabet, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, dislipidemi) olan hastalar.
3. BKİ 25 -29.9 kg/m² arasında olup bel çevresi; erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm veya üzerinde olan kişiler.

Obezitede farmakolojik tedavinin kontrendike olduğu durumlar;

- Etkin maddelere karşı aşırı duyarlılık
- Gebelik ve laktasyon dönemleri
- Pediyatrik olgular: Uzun süreli güvenlik verileri yoktur ancak, uyku apnesi, intrakraniyal basınç artışı gibi ciddi komorbiditelerin olduğu çocuklarda deneyimli merkezlerce uygulanabilir.

Tablo 6 : Obezite tedavisinde kullanılan ilaçların sınıflandırılması

1. Yağ emilimini azaltan ilaçlar	Orlistat
2. Sempatomimetik ilaçlar	Sibutramin, fentermin
3. Antidepressanlar	Selektif serotonin geri alım inhibitörleri, bupropion
4. Antiepileptikler	Topiramamat, zonisamid
5. Antidiyabetikler	Metformin, eksenatid, liraglutid, pramlintid
6. Kombinasyon tedavileri	Topiramamat/fentermin, Bupropiyon SR/ Naltrekson SR, Bupropiyon/ Zonisamid
7. Bitkisel preparatlar ve destek ürünleri	
8. Selektif serotonin reseptör agonistleri	lorcaserin

Obezite tedavisinde deneysel aşamada olan moleküller ise ghrelin, leptin, peptid yy, oksintomodülin...

1.7.3-OBEZİTENİN CERRAHİ TEDAVİSİ

Cerrahi tedavi VKİ ≥ 40 ya da 35-39,9 arasında olup hipertansiyon, diyabet, uyku apnesi, artrit gibi eşlik eden komorbid hastalıkları olan, en az 1 yıldır ilaç, diyet ve egzersiz tedavisi uygulandığı halde sonuç alınamayan hastalara yüksek oranda morbidite ve mortalite riski mevcut ise operasyon riskini arttıracı başka bir hastalığın bulunmaması halinde uygulanabilir. Alkol ve ilaç bağımlılığının olması, şizofreni, kişilik bozukluğu veya kontrolsüz depresyon gibi psikiyatrik bir hastalığın bulunması durumunda cerrahi tedavi uygulanmamalıdır. Cerrahi tedavi için hasta seçim ölçütleri mutlaka değerlendirilmelidir.

Obezitede çeşitli cerrahi işlemler uygulanmaktadır. Bunlar;

- Gastrik rezeksiyon
 - Horizontal gastroplasti
 - Vertikal bantlı gastroplasti
 - Gastrik bantlama
 - Malabsorbsiyon yapan yöntemler
 - Jejenoileal by-pass
 - Retrokolik loop by-pass
 - Roux-en Y gastrik by-pass
 - Kombinasyonlar
 - Laparoskopik anti-obezite cerrahisi
 - Biliyopankreatik diversiyon
 - Liposuction
- Lipektomi şeklinde sıralanabilirler.

2-İNSÜLİN DİRENCİ

2.1-İNSÜLİNİN MOLEKÜLER YAPISI

İnsülin yaklaşık olarak 6000 dalton büyüklüğünde polipeptid yapılı bir hormondur. Kısa (A) ve uzun (B) olmak üzere iki amino asit zincirinden oluşmaktadır. A zinciri 21, B zinciri 30 amino asit içerir. Bu iki zincir birbirlerine sistein rezidüleri arasında yer alan iki adet disülfür köprüsü ile bağlıdır. A zincirinde ise zincir içi bir disülfürköprüsü daha bulunur. İnsülin, pankreasta Langerhans adacıklarındaki β hücrelerinde sentez edilir. Bu hücrelerdeki ribozomlarda önce prepro-insülin adı verilen tek zincirli, 110 aminoasitli bir öncü molekül sentezlenir. Preproinsülin granüllü endoplazmik retikulum membranını geçip lümene ulaştığında 24 aminoasitlik N terminali kopar ve proinsülin meydana gelir. Bu molekül kendi içinde kıvrılır ve üç disülfür köprüsü oluşur. Sonra bu molekül golgi aygıtına transfer olur ve burada yer alan proteazların etkisiyle 35 amino asitlik bir segmentinden (C peptid) daha ayrılır ve veziküller içinde insülin olarak depolanır. C peptidin ayrılmasıyla oluşan insülin proinsülininden daha insoluble bir molekül haline gelir ve Zn^{+2} iyonu ile birlikte hegzamerik kristaller halinde çöker. Parsiyel endositozla insülin salgılanırken Zn^{+2} , ekimolar C peptid ve az bir miktarda proinsülin de salgılanır. β hücrelerinin uyarılması ve insülin salınımındaki

bağlantıda Ca^{+2} önemli rol oynar. Ca^{+2} insülin yüklü veziküllerin hücrenin içinden membranın iç yüzeyine taşınmasını ve ekzositozla salgılanmak üzere yapışmalarını sağlar. Siklik adenozin mono fosfat (cAMP) ve inozitol trifosfat (IP3) ise endoplazmik retikulum ve mitokondrilerden Ca^{+2} salınımını sağlar.

2.2-PANKREASTAN İNSÜLİN SALGILANMASI

İnsanda pankreasta depo edilmiş olarak bulunan insülin miktarı yaklaşık olarak 10 mg kadardır. Bu havuzdaki insülinin, salgılanma kinetiği açısından, erken salınan küçük bir havuz ve daha geç salınan büyük bir havuz halinde depolandığı öngörülmektedir. Pankreas bazal olarak, yani bir uyarı olmadan, 1 ünite/saat (yaklaşık 40 μ g) insülin salgılar. Bunun %50'si karaciğerden ilk geçişte metabolize edilir, kalan kısım böbrek ve çizgili kaslar olmak üzere diğer hedef dokularda yıkıma uğrar. Günde salgılanan miktarı yaklaşık olarak 2 mg (50 IU) kadardır. İnsülinin plazma yarıömrü ise ortalama 5-6 dakikadır ve karaciğer, böbrekler ve çizgili kaslardaki hedef hücreler tarafından yakalanmış insülinin yarıömrü 3 saate kadar uzar. β hücrelerinin en duyarlı olduğu uyaran glukozdur. Bu hücrelerin yüzeyinde glukoreseptörler denilen glukozu özgü reseptörler mevcuttur.

2.3-NORMAL İNSÜLİN SİNYALİ

İnsülin reseptörü iki alfa iki beta subünitten oluşan heterotetramer yapıdır. İki alfa subünitesi membranın dış yüzüne bakar, hormonu tanıma bölgesidir. İki beta subünitesi ise membrana gömülmüş şekildedir, tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. İnsülin, reseptöründeki alfa subüniteye bağlanarak internalize edilir, kinaz aktivitesi uyarılır. Kinaz aktivitesi, reseptör proteinini ve hücre içi diğer proteinleri fosforile ederek aktivitelerini değiştirir ve böylece biyolojik cevapları oluşturur. Beta subünitindeki tirozin kinazı aktive eder. Tirozin kinazın bir kez aktiflenmesi beta subünitin otofosforilasyonuna neden olur. İnsülin reseptörünün fosforilasyon substratları olarak çeşitli intraselüler proteinler tanımlanmıştır. Üzerinde en çok çalışılmış olan insülin reseptör substratı 1 (IRS-1)'dir. Fosforilasyon sonucu IRS-1 aktive edildiğinde birçok olay tetiklenir ve diğer enzimlerin de aktivasyonu sonucu insülinin etkileri oluşturulur. IRS-1 aktif hale geçince, fosfoinozitol-1,3-kinaz'ı aktifleştirir. Bunu sonucunda GLUT-4 glukoz taşıyıcısı transloke olur ve glukoz hücre içine alınır (GLUT-4 ler normalde membranda değil, hücre içindedir. Translokasyon sonucu membrana yerleşirler). Tirozin kinaz aktivitesi ile başka pek çok protein/enzim de aktive edilir. Çekirdekdeki transkripsiyon

olayları tetiklenir. (6)

2.4-İNSÜLİN SALINIŞININ DÜZENLENMESİ

Pankreas Langerhans adacıklarında bulunan β hücrelerinden olan, insülin salgısı besinler ve bazı hormonlardan etkilenir. Bu faktörleri inceleyecek olursak;

1- Besinler: Bunlar insülin salgılatıcılarının temelini oluştururlar. Bu besinsel yapıtaşları karbonhidratlar (glukoz, fruktoz ve mannoz), amino asitler ve yağ asitleridir. Fruktoz sindirim sistemindeki absorpsiyonu ile glukozla dönüşerek etki eder. Glukoz β hücreleri için temel uyarandır. Proteinlerin sindirimi ile oluşan amino asitlerin tümü insülin salgılatırlar. Bunların içinde en güçlü etkinliğe sahip olanı arginindir ve neredeyse glukozla eş değer etki gösterir. Bu amino asit ayrıca glukozun insülin salgılatıcı etkisini de artırır. Lysin daha zayıf etkili bir amino asittir fakat glukozdan bağımsız etkiye sahiptir. Yağ sindirimi sonucunda oluşan yağ asitleri ve i.v. infüzyonla verilen yağ asitleri de insülin salgılanmasını artırır. Bu etkilerini sindirim sisteminde salgılanmasını arttırdıkları gastrin inhibitör polipeptid (GIP) aracılığı ile yaparlar. Ayrıca uzun süreli açlıklarda plazmada serbest yağ asitlerinin düzeyinin artması ketoasidoz gelişmesini engeller.

2- Mide ve barsak hormonları: Besinlerin alınımı ve sindirimiyle bir çok hormon ortaya çıkar. Bu hormonlar daha çok direkt etkiyle değil de glukozun β hücrelerini stimüle etme yeteneğini artırarak etki gösterirler. Bunlar arasında (GIP, glukagon benzeri peptid-1, gastrin, sekretin, kolesistokinin, vazoaaktif intestinal polipeptid, enteroglukagon) ön plana çıkanı GIP'tir ve oral alınan glukozun, i.v. verilen glukozdan daha fazla insülin salgılanmasına neden olur.

3- Glukagon: Bu hormon pankreasın α hücrelerinde sentez edilir ve insülinle birlikte karbonhidrat metabolizmasında önemli role sahiptir. Glukoz glukagon salınımını inhibe eder, glukagon ise glisemiye artırarak indirekt yolla insülin salınımını artırır. İnsülin ise α hücreleri üzerine parakrin etki göstererek glukagon salgısını direkt olarak azaltır. Bu hormon aşırı insülinin yol açtığı hipogliseminin düzeltilmesinde en önemli faktördür.

4- Nöronal Düzenleme: Hipotalamus insülin salgısının nöronal düzenlenmesinde etkili bir yapıdır. Ventromedial hipotalamusun uyarılmasıyla insülin salgısı inhibe olurken, ventrolateral kısım insülin salgısını artırır. Bu etki vagal stimülasyonla olur ve yemek yeme eyleminin sefalik fazındaki insülin artışından sorumludur. Sempatik sistem baskın olarak insülin salgısını inhibe edici etki göstermekle birlikte her iki yönde de etkilidir.

5- Diğer hormonlar: Büyüme hormonu ve somatomedinler, kortizol, östrojenler, progesteron ve somatomamotropin gibi hormonlar indirekt yolla insülin salgısında değişikliğe yol açarlar. Bu etkilerini plazmadaki substrat miktarını değiştirerek yaparlar.

6- Diğer faktörler: Somatostatin pankreas Langerhans adacıklarındaki delta hücresinden salgılanır. İnsülin, glukagon ve pankreatik polipeptidin güçlü bir inhibitörü olarak görev yapar. Ayrıca mide - barsak mukozasının kan akımını ve motilitesini azaltarak yağların absorpsiyonunu geciktirir. Bu mekanizmalarla insülin salgısını azaltır. Dopamin ve serotonin de insülin salgısını inhibe ederler ve pankreas adacık hücrelerinde bulunurlar. Langerhans adacıkları β hücrelerinden salgılanan bir inhibitör de adacık amiloid polipeptittir.

2.5-İNSÜLİNİN GÖREVLERİ

İnsülin direkt veya indirekt olarak bütün organların çalışmasını etkileyen ve enerji homeostazisini sürdüren en önemli hormonlardan biridir. Metabolik etkileri anaboliktir.

- Glukozun çizgili kaslar, miyokard ve yağ dokusu hücreleri içine girişini artırır. Hücelere glukoz girişi kolaylaştırılmış difüzyon olayı ile (GLUT-4 taşıyıcısı kullanılarak) olur. Glukozun hücre içine alınmasından sonra bir takım mekanizmalarda kullanılmasını sağlar.
- Glikojen yıkılması olayı (glikojenoliz)'ni inhibe eder (amaç glikozu glikojen deposu şeklinde tutmak).
- Glukoneogenezi, yani aminoasitlerden glukoz yapımı olayını azaltır.
- Aminoasitlerin hücelere girişini artırır. Böylece protein sentezini artırır (anabolizan etki). Diğer taraftan protein yıkımını da azaltır.
- Yağ ve karaciğer hücrelerinde trigliseridlerin ve fosfolipidlerin sentezini artırır.

- İnsülin, endotel yüzeyindeki lipoprotein lipazı stimüle eder, buradaki yağ asitleri kopartılır, adipositlere transfer edilerek tekrar trigliserit halinde depolanır. Adeta lipitleri damarlardan uzaklaştırıcı bir etkisi vardır.
- HMG-CoA redüktaz enzimini stimüle eder, kolesterol sentezini artırır.
- Antiketojenik etkisi vardır.
- Potasyum, magnezyum ve fosfat iyonlarının hücre içine girişini artırır. Bir çok hücrede sodyum-potasyum ATPaz'ları aktive eder, bu da hücre içine potasyum girişine neden olur.

2.6-İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin direnci eksojen ya da endojen insüline karşı bozulmuş biyolojik yanıt olarak tanımlanır. Bu tanımlama insüline karşı biyolojik yanıt olarak, insülinin metabolik etkileri yanında (karbohidrat, protein, lipit metabolizması ile ilgili) mitojenik etkilerini (büyüme, farklılaşma, DNA sentezi, gen transkripsiyonunun düzenlenmesi üzerine olan etkileri) de kapsamaktadır. İnsüline karşı in vivo biyolojik yanıtlar, insülinin konsantrasyonuna, insülin salınım hızına ve dolaşımda kalış süresine bağlı olarak değişkenlik gösterir. İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için, pankreas beta hücresinden sekrete edilmelidir. Portal yolla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan interstisyuma geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak bu dokuların hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanması gerekmektedir. Reseptöre bağlanan insülin hücre içine girerek hormonun etkisini gerçekleştirecek bir seri post reseptör olayı başlatır. Bu basamakların birinde veya birkaçında gerçekleşebilecek bir aksama sonuçta organizmanın insüline subnormal yanıt vermesi ile sonuçlanır. Bu nedenle insülin direnci, birçok organ sistemini etkileyen ve ciddi metabolik defektlere yol açan kompleks hücresel bir bozukluktur. Kısaca insülin direnci hem endojen hemde eksojen insüline normal biyolojik yanıtın bozulması, ya da hücre, doku veya organizmanın kantitatif olarak normal yanıtının ortaya çıkması için gerekli insülin miktarının normalden fazla olduğu bir durum olarak tanımlanabilir.

İnsülin direnci bir seri fizyolojik durumlarda (puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel inaktivite), metabolik hastalıklar (tip 2 diyabet, obezite, esansiyel hipertansiyon, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, ovaryal disfonksiyon, dislipidemi) ve ilaç alımlarında (kortikosteroid, bazı oral kontraseptifler, diüretikler) görülen bir durumdur.

Endojen insülin direnci, normal veya artmış kan glukoz konsantrasyonu ile ilişkili

artmış insülin konsantrasyonudur. Bu insülin yapı ve biyolojik aktivite olarak normaldir. Nadiren insülin gen mutasyonu görülebilir. Bu durumda oluşan insülinin bioaktivitesi bozulmuştur, ancak immünoaktivitesi normal olarak devam eder.

Eksojen insülin direnci, hastalarda hiperglisemiye düzeltmek için yüksek doz insülinin gerekli olduğu durum olarak tanımlanabilir.

İnsülin direncinin erken dönemlerinde insülin konsantrasyonlarında kompanzatuvar bir artış olur. Hiperinsülinemi, insülinin bazı biyolojik etkilerine karşı direnci kompanse edebilmesine rağmen, insülin duyarlılığının normal veya minimal olarak bozulduğu dokularda insülin etkilerinin aşırı olmasına yol açabilir. Normal glukoz konsantrasyonlarında hiperinsülinemi, sol ventrikül hipertrofisi, arterlerde intima-media kalınlaşması, sessiz koroner-serebral infarktlar gibi kardiyovasküler komplikasyonlar ile önemli korelasyon gösterir. Artmış insülin seviyeleri arter duvarındaki hücre proliferasyonu ve enflamatuvar yanıtı artırır, aterogenezi hızlandırır.(7)

İnsülin direnci nedenleri;

- Genler
- İnaktivite
- Yaşlanma
- Gebelik
- Obezite... (9)

2.6.1-KLİNİK

İnsülin direnci bir çok klinik tabloya neden olabilir. En yaygın formu ve en iyi bilineni tip 2 diabetes mellitus ve metabolik sendromdur. Uzun süren insülin direnci durumunda tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve bazı maligniteler (kolon, meme, endometrial) gelişebilir.

2.6.2-DİYABETTE İNSÜLİN DİRENCİNİN GELİŞİMİ

Aslında, diyabetin gelişimini en basit ve anlaşılır olarak “yumurta, civciv, tavuk” sıralaması ile tanımlayabiliriz. Ancak, bilimsel olarak; insülin direncine göre diyabet gelişimi 4 dönemde incelenmektedir:

1. Preklinik diyabet dönemi (Normoglisemik hiperinsülemi dönemi)
2. Glukoz intoleransı dönemi (Postprandiyal hiperglisemik hiperinsülinemik dönem)
3. Erken klinik diyabet dönemi (Hiperglisemik hiperinsülinemik dönem)
4. Klinik diyabet dönemi (Hiperglisemik hipoinsülinemik dönem)

Preklinik Diyabet Dönemi: Tip 2 diyabetin henüz klinik belirti vermediği bu dönemde beta hücre fonksiyonları nispeten normaldir. Mevcut olan periferik insülin direnci, normale göre daha fazla insülin salınarak aşılmaya çalışılır. Bu şekilde açlık ve postprandiyal kan şekerleri normal sınırlar içerisinde tutulur. Açlık ve postprandiyal insülin düzeyleri yüksek bulunur.

Glukoz İntoleransı Dönemi: Diyabet açısından genetik yatkınlığı olan ve obezite gibi yüksek risk grubundaki bireylerde periferik insülin direncini aşmak için pankreas beta hücrelerinde aşırı yük zamanla beta hücre yorgunluğuna ve insülin salgısında azalmaya neden olur. Glukoz intoleransı başlar. Bu dönemde açlık glisemisi normal olduğu halde postprandiyal glisemi yükselir. Hiperinsülinemi devam etmekle birlikte periferdeki direnci aşabilecek düzeyde insülin salgılanamamaktadır. Postprandiyal insülin düzeyleri normal sağlıklı bireylere göre yüksek olsa bile birinci döneme göre hayli azalmıştır.

Erken Klinik Diyabet Dönemi: Birinci ve ikinci dönemdeki kompensasyon mekanizması bozulmaya başlar ve karaciğerde glukoz üretimi artarak açlık plazma glisemisine yol açar. Postprandiyal hiperglisemisinin yanında açlık glisemisinin henüz 140 mg/dl'in altında olduğu bu dönemde insülin salgısı daha fazla artmamaktadır.

Klinik Diyabet Dönemi: Açlık plazma glisemisi 140 mg/dl'yi geçerken insülin salgılanması azalmaya başlar. İnsülin direncinin zirvede olduğu bu dönemde hiperglisemi insülin salınımı ile kompanse edilmediği gibi glukoz toksitesi nedeniyle beta hücreleri insülin salgısını daha da az salgılamaya başlar. İnsülin direncinin etkisinin artmasında lipotoksitenin yani serbest yağ asitlerinin katkısı da mevcuttur (11).

2.6.3-TANI

İnsülin direncini değerlendirmede birçok yöntem kullanılabilir. Öglisemik insülin klemp testi altın standarttır. İntravenoz glukoz tolerans (IVGTT), insülin tolerans testi (ITT)

kullanılabilir, ancak rutin klinik pratikte kullanımı zor testlerdir.

İnsülin Duyarlılığı Gösteren Basit Yöntemler

- 1/ Açlık insülin
- Kantitatif insülin duyarlılık indeksi (QUICKI) = $1/[\text{Log} (\text{açlık insülin } \mu\text{U/ml}) + \text{Log} (\text{açlık glukoz, mg/dl})]$
- Glukoz / İnsülin oranı
- ISI(İnsülin Sensitizasyon İndeksi)

İnsülin Direncini Gösteren Basit Yöntemler

- Açlık insülin düzeyi
- HOMA (homeostasis model assessment)
- Açlık insülin direnci indeksi (FIRI)= (açlık glukoz x açlık insülin) / 25

Açlık insülin düzeyleri:

Son yıllarda yapılan gözlemler, açlık insülin düzeyinin de tek başına insülin direncini doğruya yakın olarak yansıtabileceğini göstermektedir. Normal glukoz toleranslı bireylerde, açlık insülin düzeyi 13 mU/ml den büyük olanların %74 ünde; 18 mU/ml den büyük olanların da tümünde, insülin direnci saptanmıştır.

HOMEOSTASIS MODEL ASSESSMENT (HOMA):

Bireyden alınan, glisemi ve insülinemi değerlerinin kullanımı ile, Beta hücre sekresyon fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen, özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayabilen bir testtir. 10 saat mutlak açlık sonrası, 5 dakika ara ile alınan üçer kan örneğinin ortalaması, glukoz mmol/litre, insülin mU/ml, c- peptid mmol/litre birimlerine dönüştürülerek yapılan hesaplamalarda, Beta hücre fonksiyonlarında (%B), ve insülin direnci (R) hakkında bir bilgi verir. HOMA, HECT ile normal bireylerde (r:0.83, p<0.0) ve diyabetik hastalarda (r: 0.92, p<0.0001) güçlü korelasyon gösterir. Testin en önemli dezavantajı, varyasyon katsayısının yüksek oluşudur (%B için 32; R için %31).

- 1985 yılında tanımlandı.
- Açlık dönemindeki aynı andaki glukoz ve insülin düzeyleri arasındaki dinamiği

yansıtmakta.

- Hem insülin direnci hem de β hücre fonksiyonlarını yansıtmakta.
- $HOMA-IR = \frac{A\text{ÇLIK İNSÜLİN (uIU/mL)} \times A\text{ÇLIK GLUKOZ (mg/dl)}}{405}$
(10,11)

Öglisemik Hiperinsülinemik Klemp: Periferik insülin direncini belirlemede, -altın standart- olarak kabul edilen bir testtir. Testin temel prensibi, hiperinsülinemik bir ortam yaratarak, bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glukozun, kullanım hızını saptamaya dayanır. İnvaziv olan, özel ekipman ve bu konuda deneyimli personel gerektiğinden, bu test de rutinde pek kullanılmaz fakat araştırma amacıyla kullanılan çok değerli bir testtir.

2.6.4-TEDAVİ

Başlıca tedavi stratejileri diyet, egzersiz ve ilaç tedavisinden oluşmaktadır. Beslenme tedavisinin amacı insülin direncini düzeltmek ve bağlı bozuklukları önlemektir. Hastalarda vücut ağırlığının %5-10'u kadar kilo verilmesinin insülin direncini azalttığı gösterilmiştir. İnsülin direncinin azaltılmasında diyetin bileşimi de önemlidir. Diyetteki kalorinin %55'i karbonhidratlardan sağlanmalı bunlar da tam tahıl ürünlerini içermelidir, %15'i proteinlerden oluşmalı, balık ve bitkisel kaynaklardan zengin olmalıdır. Yağlar toplam kalorinin %25-35'ini oluşturur, kalorinin %15-20'si tekli doymamış yağlardan oluşmalı, çoklu doymamışlar %10'u geçmemelidir. Fiziksel egzersiz düzenli aerobik (yürüme, yüzme, bisiklet) ve anaerobik (kas güçlendirici) egzersizler ile insülin direnci ve bağlı klinik tablolarda tedavi edici etki göstermektedir. Düzenli egzersiz en az 30 dak/gün önerilmektedir. Sigaranın bırakılması da insülin direncini azaltmaktadır.

İnsülin direncinin ilaçla tedavisinde metformin ve tiyazolidindiyon gurubu ilaçlar yer almaktadır. Metformin insülin direncini azaltır ve bozulmuş glukoz toleransında düzelmeye yol açar. Diyabeti olmayan temelde insülin direnci olan hastalarda tip 2 diyabetin başlangıcını geciktirir. Tedavi kılavuzlarında diyabet prevansiyonu için önerilen tek farmakolojik ajan bugün için metformindir. Tiyazolidindiyon gurubu ilaçlar, peroksizom proliferatör aktive reseptör gamayı aktive eder ve insülin direncinde genel bir azalmaya neden olurlar. Vanadate veya vanadium tuzları, fenitoin, immünosüpresanlar ve bezofibrat tedavilerinin insülin duyarlılığını arttırdığı birkaç küçük çalışma ile gösterilmiştir. Kardiyovasküler ve metabolik risk faktörlerinin azaltılması toplumda sağlıklı beslenme eğitimi ve fiziksel aktivitenin

arttırılması ile sağlanır. Bu sürecin sağlıklı yaşam tarzının ömür boyu devam ettirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.(7)

3-ENDOTEL

3.1-ENDOTEL YAPISI

Endotel damar sistemi içinde yer alan ve birçok fizyolojik ve patolojik olaylarda çok önemli düzenleyici rolü olan, kan ve damar duvarı(düz kaslar) arasına sınırlandırılmış, mezoderm kaynaklı tek katlı yassı epitelyum doku olup vücudumuzun en büyük organıdır. Erişkin bir insanda endotel hücre kitlesi toplam, ortalama 1 kg ağırlığında olup 1-7 m²lik bir yüzey oluşturmaktadır. Yüzeyindeki glikoproteinler ile glikozaminoglikanların negatif yük kazandırdığı endotel hücreler, hücreler ve hormonal moleküllerle etkileşim içinde olduklarından çok sayıda reseptör taşımaktadırlar. Trombosit agregasyon inhibisyonu, koagülasyon aktivasyonunun inhibisyonu, fibrinolizis fonksiyonları ile pıhtılaşmayı önleyici bir yüzey oluşturmak, ayrıca doku ve dolaşım arasında madde alışverişi, vasküler tonusun düzenlenmesi, lökosit ve trombosit adhezyonunun regülasyonu gibi görevleri vardır(12).

3.2-ENDOTEL DİSFONKSİYONU

Vasküler homeostazın ana düzenleyicisi olan endotel; vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon, düz kas hücre proliferasyonu ile migrasyonunun inhibisyonu ve stimülasyonu, trombogenez ve fibrinoliz arasındaki dengeyi sağlar. Bu denge bozulursa endotel disfonksiyonu oluşur. Aterosklerotik plağın; ultrasonografik ve anjiografik tespiti öncesinde, endotel disfonksiyonunun aterosklerozun en erken belirleyicisi olduğu düşünülmektedir(13) .

3.3-ENDOTELİN DÜZENLEYİCİ FONKSİYONLARI

Normal endotel; antikoagülan, antiplatelet ve fibrinolitik özellikleri sayesinde vasküler tonusu ve yapıyı düzenler. Vasküler tonusun sağlanması, birçok dilatatör ve konstriktör maddenin salınmasıyla düzenlenir. Endotelden salınan major vazodilatatör, önceden endotel

kökenli gevşetici faktör (EDRF) olarak bilinen nitrik oksit (NO). Diğer endotel kaynaklı vazodilatatörler; prostasiklin ve bradikininidir. Prostrasiklin, platelet agregasyon inhibisyonunda, NO ile sinerjik etki gösterir. Bradikinin ise, NO ve prostasiklin ile birlikte, platelet agregasyon inhibisyonuyla ilişkili bir başka vazodilatatör olan endotel kaynaklı hiperpolarizing faktör salınımını uyarır. Bradikinin, aynı zamanda doku plazminojen aktivatörü (tPA) oluşumunu uyarır ve böylece fibrinolizde de önemli bir rol alır. Endotel bilinen en potent vazokonstriktör olan; endotelin ve angiotensin II (AT II) gibi vazokonstriktör maddeleri de üretir. AT II, vazokonstriksiyon yanında bir prooksidandır ve endotelin üretiminde uyarır. Endotelin ve AT II, düz kas hücre proliferasyonunu artırarak plak formasyonunun gelişimine katkıda bulunurlar. Aterosklerotik plağın karakteristik hücresel komponentleri olan aktive makrofajlar ve vasküler düz kas hücreleri fazla miktarda endotelin üretirler. Endotel hasarı, vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon arasındaki dengeyi bozarak aterosklerozun oluşumu ya da ilerlemesine yol açan süreci başlatır. Bu süreç endotelial permeabilite, platelet agregasyonu, lökosit adezyonu ve sitokin oluşumundaki artışı içerir. Vazodilatasyonun bozulması ile gösterilen, NO aktivitesindeki veya üretimindeki azalma aterosklerozun en erken bulgularından birisidir(14,15).

Tablo 7: VASKÜLER ENDOTELYUMUN FONKSİYONLARI

Koagülasyon ve trombozisin dengelenmesi	Vasküler tonusun korunması	Vasküler inflamatuvar sürecin kontrolü
Nitrik Oksit	Nitrik Oksit	Monosit kemotaktik f
Doku Plazminojen Aktivatörü	Prostaglandinler EHPF	Adezyon molekül ekspresyonu
Heparinler	Endotelin-1	Interlökin 1,6,18
Trombomodülin	Anjiyotensin-II	Tümör Nekrozis faktörü
Prostaglandinler	C-tip Natriüretik peptit	
PAI-1		
Doku Faktörü		
Von Willebrand Faktörü		

3.4-NİTRİK OKSİT (NO)

Nitrik oksit, endotel kaynaklı önemli bir vazodilatatördür. Endotel disfonksiyonunun esas göstergesi, NO tarafından sağlanan, endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasıdır. Nitrik oksit; endotel hücrelerinde caveolae'da (hücre membranındaki invajinasyonlar) lokalize endotelyal NO sentaz'ın (eNOS), enzimatik etkisiyle prekürsörü olan L-arjininden sentezlenir. Caveolin-1, calmodulin'e bağlanır ve eNOS aktivitesini inhibe eder. Kalsiyumun (Ca⁺⁺) calmodulin'e bağlanması Caveolin-1'i ayırır ve eNOS'u aktive ederek, NO üretimine yol açar. Tetrahydrobiopterin (BH₄) ve nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADPH) gibi kofaktörlerde NO üretiminde rol alır (16).

3.4.1-Nitrik Oksidin Fonksiyonları

Nitrik oksit; endotel bağımlı vazodilatasyonu, AT II ve endotelin gibi endotel kaynaklı vazokonstriktörlerin etkisine karşı koyarak sağlar. Aynı zamanda platelet agregasyonu ve adezyonu, lökosit adezyon ve infiltrasyonu ile vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder. NO, LDL kolesterolün (LDL-C) oksidatif modifikasyonunu engeller. LDL oksidasyonu, ateroskleroz gelişiminde major mekanizma olarak düşünülmektedir. Bunun yanında koroner plakta, plazmanın ve makrofajların okside LDL içeriği akut koroner sendromun şiddeti ile ilişkilidir. NO üretimi ya da aktivitesindeki bozulma; vazokonstriksiyon, platelet agregasyonu, düz kas hücre proliferasyonu, lökosit adezyonu ve oksidatif stres gibi aterosklerozu artıran etkilere yol açar. Okside LDL-C, eNOS'u inaktive ederek NO üretimini inhibe eden caveolin-1 sentezini artırır. Oksidatif stres, LDL'den bağımsız birkaç mekanizma ile NO üretimi ve aktivitesiyle yarışır, örneğin serbest radikal süperoksid anyonları NO'yu çabucak inaktive eder ve NO sentezinde kofaktör olan BH₄'ü ortadan kaldırır.

Endotel kaygan, parlak yüzeyli, vazodilatasyona eğilimli bir yapıdır. Ancak sigara, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, obezite gibi bilinen vasküler risk faktörleri, mekanik, hemodinamik ve şimik etkiler sonucu endotel yapısını bozarlar. Hipertansiyon, hiperhomosisteinemi, hiperlipidemi, sigara, ileri yaş ve ateroskleroz endotel disfonksiyonunun önde gelen nedenlerindedir.

3.5-ENDOTEL DİSFONKSİYONUNUN BAŞLICA NEDENLERİ

3.5.1-Hipertansiyon

Hipertansiyonun kendisi endotel disfonksiyonuna eşlik eder. Hipertansiyonda endotel disfonksiyonu sonucunda hemodinamik strese cevap olarak üretilen ve vazodilatasyona neden olan NO'nun salınımı azalırken anjiyotensin dönüştürücü enzim ve güçlü vazokonstriktör olan endotelin1 yapımı artmaktadır. Hipertansif hastalarda endotel disfonksiyonu sonucunda artan serbest oksijen radikalleri NO'nun damar duvarı üzerindeki yararlı ve koruyucu etkilerini ortadan kaldırmaktadır. Disfonksiyone endotel, normal endotele göre daha fazla miktarda süperoksid üretmektedir. NO ve süperoksidin tepkimeye girerek oluşturdukları NO₃'ün ortamdan proton kazanıp peroksinitröz aside dönüşmesi iki önemli sonuca neden olur; NO kaybı ve oksidatif streste artıştır. Bunun sonucu olarak lipit peroksidasyonu, oksidatif nitratlanma hasarı, sitoksitite, DNA hasarı ve enzim inaktivasyonu gerçekleşir. Endotel disfonksiyonun kan basıncı üzerine olan olumsuz etkileri sadece hipertansiyon gelişimi ile sınırlı kalmaz, hipertansiyon sonucu oluşan organ hasarların başlamasında da tetikleyici bir rol oynar.

3.5.2-Hiperkolesterolemi ve Hiperhomosisteinemi

Hiperkolesterolemi endotel disfonksiyonuna eşlik eder. LDL bu olayın en büyük belirleyicisidir. Okside LDL serotoninin endotel bağımlı vazodilatasyonunu selektif olarak inhibe eder, trombosit agregasyonuna ve trombin oluşumuna neden olur. LDL parçacıkları endotel hücrelerince alınarak sürekli bir oksidasyona maruz kalırlar. Okside LDL NO sentazın aktivitesini bozarak endotel disfonksiyonunun en önemli nedenini oluşturur. Ayrıca okside LDL çöpçü hücrelerce de alınarak köpük hücre oluşumuna neden olur. Hiperlipidemide endotelin reseptörlerinin ekspresyonu azalırken, endotelinin hücrelerdeki üretimi artar. Artmış endotelin üretiminin en olası uyarıcısı LDL dir. Hiperhomosisteinemi kimyasal olarak endotel zedelenmesine neden olur. Böylece prematür ateroskleroza ve tromboza eşlik eder. İntravasküler hızlı glukoz yüklemesi, metiyonin yüklemesi veya yağ oranı yüksek bir yemek sonrası endotel fonksiyonlarında azalma izlenmiştir.

3.5.3-Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM) glukoz metabolizmasının bozulmasıyla karakterize bir metabolizma bozukluğudur. Beraberinde lipit metabolizmasına ve obeziteye neden olması nedeniyle artan adipositler ve hiperlipideminde etkisiyle endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Endotel fonksiyonu, kan şekeri kontrolü arasında fark olmamasına rağmen Tip2 diyabetik hastalarda Tip 1 diyabetik hastalara göre daha fazla değişir

3.5.4-Sigara

Sigara aracılı endotelyal disfonksiyon multifaktöriyel olmasına rağmen birçok deneysel ve klinik gözlemler bu olayın oluşmasında oksijen kaynaklı serbest radikallerin potansiyel bir role sahip olduğunu göstermektedir .Sigara dumanı büyük miktarda serbest radikal ve NO, NO₂, peroksinitrit, fenoller, epoksitler ve nitrozaminler gibi prooksidan içerir. Sigara dumanındaki O₂ radikali damar endoteline ulaşabilir ve sonra NO ile etkileşebilir. Böylece NO vazodilatasyonunu azaltır ayrıca yüksek sitotoksik etkiye sahip olan peroksinitrit anyon oluşturmasıyla LDL ve lipoprotein(a) yı okside ederek endotel bağımlı vazodilatasyonu bozar.

3.5.5-Obezite

Obezite koagülatif ve fibrinolitik süreçlerde birçok faktörün konsantrasyonu ve aktivitesini değiştirerek tromboza zemin hazırlar. Vücut kitle indeksi ve fibrinojen düzeyleri arasında yakın ve bağımsız bir korelasyon gözlenmiştir.

3.5.6-İleri Yaş

İleri yaş aterosklerozun gelişmesi için bağımsız bir risk faktörüdür ve damarlarda endotel bağımlı vazodilatasyonda ilerleyen bir azalmaya eşlik eder. Endotel hücreleri salgıladığı NO aracılığıyla damar tonusu ve yapısında önemli rol oynar. Yaşlanmaya eşlik eden damar zedelenmelerinde NO in biyoaktivitesinde azalmalar saptanmıştır. Yaşla birlikte serbest oksijen radikallerinin arttığı, bunların da NOi inaktive ettiği veya endotele direkt olarak zarar verdiği gösterilmiştir. Yaşa eşlik eden endotel disfonksiyonunun diğer olası

mekanizmaları arasında NO ve diğer endotel kaynaklı damar gevşetici faktörlerin sentezinde azalma sayılabilir(12,17).

3.6-ENDOTEL FONKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİNDE ULTRASONOGRAFİK OLARAK AKIM ARACILI DİLATASYON (FMD) ÖLÇÜMÜ

Damar endoteli büyük bir parakrin organdır. Çok sayıda faktör salgılayarak vasküler tonusu, hücre proliferasyonunu, trombosit ve lökositler arası etkileşimi ve trombogenezi düzenler. Endotel; kompleks hücre membran reseptörleri, sinyal ileti mekanizmaları, vazoaaktif maddeler, tromboregülatuar maddeler ve büyüme faktörleri salgılayarak iç ve dış uyarılara cevap verir. Kendi tonusunu düzenleyerek, kan akım ve dağılımını lokal ortam değişikliklerine göre ayarlar. Çoğu damar, akım artışına yani gerilme stresine (shear stres) dilatasyon yanıtı verir. Bu olaya akım aracılı dilatasyon (flow-mediated dilation, FMD) adı verilir. FMD'nin ana mediatörü endotel kaynaklı nitrik oksittir (NO). Endotel hücre membranı "kalsiyumla aktive olan potasyum kanalları" gibi özelleşmiş iyon kanalları içerir. Gerilme stresi ile karşılaşınca hiperpolarize olan endoteldeki bu kanallar açılır. Hücre içine kalsiyum girişi artar. Kalsiyum, endotelyal nitrik oksit sentaz enzimini (eNOS) aktive eder ve NO üretimini başlatır. Endotelin ortadan kaldırılması ya da NOS inhibitörleri ile NO sentezinin engellenmesi bazı damarlarda FMD'yi ortadan kaldırır. Her ne kadar NO, FMD'nin ana mediatörü olarak görünse de eNOS enziminden genetik olarak yoksun bırakılan farelerde, gerilme stresine vazodilatasyon cevabının devam ettiği görülmüştür. Muhtemelen "endothelium-derived hyperpolarizing factor" veya indometasin ile inhibe olan "prostanoid" gibi henüz yeterince aydınlatılmamış başka bazı maddelerde sistemde rol oynamaktadırlar. Shear streste, NO'nun artışını açıklayan birkaç mekanizma vardır. En erken değişiklik iyon kanallarının açılması ile hücre içindeki Ca^{++} artışından kaynaklanır. Daha uzun periyotta ise shear stresin indüklediği serin/threonin protein kinaz (Akt/PKB) tarafından sağlanan eNOS fosforilasyonunun, düşük Ca^{++} seviyelerinde bile gerçekleşerek eNOS aktivitesini artırması ve NO üretimine neden olmasıdır.

Endotele bağımlı vazomotor fonksiyonun tayininde brakiyal arterden ultrasonografik olarak akım ölçümü ilk kez 1992'de Celermajer ve arkadaşları tarafından tarif edilmiş ve noninvazif bir yöntem olarak kabul görmüştür. Brakiyal arterde bir akım uyarısı meydana getirmek için, tansiyon aleti manşonu dominant kol antekübital fossa aşağısına sarılır. Brakiyal arter çapı bazal olarak ölçülür. Daha sonra manşon sistolik değerinin üstünde bir

basınçta şişirilir ve 3-5 dakika boyunca kol iskemik kalacak şekilde arteriyel akım engellenir. İskemi sonucunda damarda vazodilatasyon gelişir. Takiben vazodilatasyona uyum için kısa süreli bir yüksek akım dönemi (reaktif hiperemi) olur. Manşet basıncı indirildikten 60 saniye sonra brakial arter çapı tekrar ölçülerek reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan FMD yüzde olarak değerlendirilir :

$$\text{FMD} = \frac{\% \text{ hiperemik akım sonrası ortalama çap} - \text{ bazal çap}}{\text{Bazal çap}}$$

Damarda akım etkisiyle oluşan yanıtları ortam sıcaklığı, beslenme, ilaçlar ve sempatik uyaranlar gibi pek çok faktör etkiler. Çalışma, sessiz ve sıcaklığı kontrol altında olan bir ortamda yapılmalıdır. Hastalar egzersizden kaçınmalı, son 4-6 saatte kafein, fazla yağlı gıdalar, C vitamini gibi antioksidanlar almamalı ve sigara içmemelidirler. Çapı 3 mm'den daha küçük arterioller ve 6 mm'den büyük arterler teknik nedenlerle tercih edilmez. Bu nedenle çocuklarda yüzeyel femoral veya temporal arterler ile erişkinde brakial arterler en uygun bölgelerdir(18).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma kesitsel olarak tasarlanmıştır. Çalışma protokolü Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kuruluna sunulmuş ve 11/02/2014 tarih ve Karar No:13 protokol numarası ile onay alınmıştır. Çalışmaya alınmadan önce tüm hastalar çalışma hakkında detaylı olarak bilgilendirilmiş ve kendilerine “bilgilendirilmiş onay formu” imzalatılmıştır. Çalışma grubunu Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi obezite ve endokrinoloji polikliniklerinde izlenen hastalar oluşturdu. Bilinen hiçbir hastalığı olmayan 18 ve 65 yaş arasında, vücut kitle indeksi 30 ile 40 kg/m² arasında olan, ve polikliniklerimize Eylül 2013-Ocak 2014 tarihleri arasında ardışık olarak başvuranlar çalışmaya alındı. Koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara kullanımı, ailesinde erken koroner arter hastalığı öyküsü ya da karotid arter hastalığı gibi aterosklerozun herhangi bir klinik bulgusu, kronik böbrek hastalığı, malignensi, kronik karaciğer hastalığı saptananlar çalışmaya alınmadı. Çalışma grubuna levotiroksin dışında ilaç kullanmayan ötiroid hastalar da dahil edildi. Çalışmaya alınan kişilerden ayrıntılı öykü alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık, sigara ve alkol alışkanlıkları, ilaç kullanımları, öz ve soygeçmişleri sorgulandı. Olgular HOMA-IR 2.7 baz alınarak insülin direnci olan ve insülin direnci olmayan iki gruba ayrılarak değerlendirildi.

Tüm olguların sistolik ve diastolik kan basıncı yatar pozisyonda en az 5 dakika dinlendikten sonra sağ brakial arterden Omron marka otomatik sfigmomanometre kullanılarak, vücut ağırlığı ise üzerinde hafif giyeceklerle, ayakkabısız olarak 0,1 kg hassasiyetle ölçen kalibrasyonu yapılmış hastane tartısında ölçüldü. Boy ölçümleri ayakta durmakta iken 0,01 m hassasiyetle ayakkabısız olarak yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ); vücut ağırlığı boyun karesine bölünerek (kg/m²) hesaplandı.

Bel çevresi hasta ayakta iken, spina iliaca anterior superior ve alt kosta arasından geçen düzlemde belin en dar yerinden ve hafif ekspiryumda iken, kalça çevresi ise arkada gluteus maksimusların en çıkıntılı yerinden ve önde simfisis pubis üzerinden geçen en geniş çap kabul edilerek aynı kişi tarafından elastik olmayan bir mezura ile ölçüldü.

Tüm olguların 10-12 saatlik açlıktan sonra sabah 08:00-08:30 arasında biyokimyasal tetkikler için venöz kan örnekleri alındı. Parametrelerin ölçümü, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda Immunoassay Artitech 2000i cihazı, HPLC Shidmadzu Sistemi, Olympus AU2700 cihazı kullanılarak yapıldı. Hastalarda açlık glukozu, açlık insülini, lipid parametreleri, TSH, CRP; ürik asit, kalsiyum, fosfor, albumin, parathormon, 25(OH) vitamin D, kreatinin, 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri

bakıldı. Bakılan parametrelerden glukoz enzimatik heksokinaz yöntemiyle; total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit kolesterol esteraz yöntemiyle; CRP nefelometrik yöntemle; PTH, TSH ve insülin kemilüminesan mikropartikül immunoassay(CMIA) yöntemiyle; kalsiyum arsenaz yöntemiyle; fosfor fosfomolibdat yöntemiyle; 25(OH) vitamin D HPLC sistemiyle; albumin bromkresol yöntemiyle çalışıldı.

Açlık insülin ve glukoz değerleri kullanılarak HOMA-IR leri aşağıdaki formülle hesaplandı:

$$\text{HOMA-IR} = \text{AÇLIK İNSÜLİN (uIU/mL)} \times \text{AÇLIK GLUKOZ (mg/dl)} / 405$$

OGTT boyunca olan insülin ve glukoz değerleri kullanılarak ISI(İnsülin Sensitizasyon Index)leri aşağıdaki formülle hesaplandı:

$$\text{IS}_{\text{OGTT}} = (10,000 / \text{karekök}[\text{açlık glukozu} \times \text{açlık insülini}] \times [\text{OGTT boyunca glukoz ortalaması} \times \text{OGTT boyunca insülin ortalaması}])$$

Bütün hastalara 12 saat açlık sonrası 75 gram glukoz verilerek 5'li insülin yanıtı OGTT yapıldı. OGTT sırasında elde edilen glukoz ve insülin değerleri kullanılarak 'yamuk formülü' ile insülin ve glukoz için eğrinin altında kalan alan (AUC) hesaplandı.

Vücut yağ oranlarına JAWON medical GAIA 359 PLUS cihazıyla (Kyungsan, Kore) kilo, yaş ve cinsiyet gibi kişisel bilgilere dayanarak elektrik direncine bağlı bakıldı. Vücut yağ yüzdeleri, gövde yağ yüzdeleri ve gövde yağ kütleleri kaydedildi.

Endotel fonksiyonunun değerlendirilmesi; brakial arter üzerinden akım aracılı dilatasyon (FMD) ölçümü HD3 model A582023000231 seri numaralı Philips marka Doppler ultrasonografi cihazı (Bothell, ABD) ile 5-12 mHz lineer prob kullanılarak, hastanın dominant kolundan yapıldı. Lineer prob antekübital fossanın yukarısına yerleştirildi ve longitudinal olarak kullanılarak brakial arter çapı ölçülerek reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan FMD değerlendirildi. Hem bazal hem de iskemi sonrası brakial arter çapı için üçer ölçüm yapıldı. Ölçümlerin ortalaması kaydedildi. Sonuçlar bazal değerlere göre yüzde değişiklik olarak ifade edildi. Endotel kaynaklı dilatasyonu ve endotel fonksiyonunu gösteren Flow Mediated Dilatation (FMD) aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

FMD = % hiperemik akım sonrası ortalama çap - bazal çap

Bazal çap

Çalışmaya dahil edilen her birey, bilgilendirilerek sözlü onayları alındı ve tüm çalışma sürecinde insanlar üzerindeki biyomedikal araştırmalara düzen getiren Helsinki Deklarasyonu'na uyuldu.

İstatistiki hesaplamalar bilgisayar uyumlu SPSS-17.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

Çalışma verileri değerlendirilirken, parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov Testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Independent Sample Test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testleri kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamıza dâhil edilen 251 hastanın, 212'si (%84) kadın, 39'u (%16) erkekti. Hastalar insülin direnci olan (HOMA-IR 2.7 ve üzeri) 118 ve insülin direnci olmayan (HOMA-IR 2,7'nin altı) 133 kişi olarak iki gruba ayrıldı.

İnsülin direnci düzeylerine göre ayrılan iki grubun yaş ve VKİ arasında anlamlı fark saptanmadı. İnsülin direncine göre iki gruba ayrılmış obez hastaların demografik verileri, antropometrik ölçümleri ve biyokimyasal değerleri tablo 8'de gösterilmiştir. Bu iki grupta bakılan parametrelerden bel çevresi, sistolik kan basıncı, vücut yağ yüzdesi, gövde yağ kitlesi, gövde yağsız kitlesi, gövde yağ yüzdesi, FMD, TSH, vitamin D, PTH, total kolesterol, LDL, CRP değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmadı. Bel kalça oran ortalaması insülin direnci olan grupta 0.85 iken insülin direnci olmayan grupta 0.83 saptandı, bu farklılık istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p=0.09$). Diyastolik tansiyon değerleri, insülin direnci olan grupta 81.9 mmHg iken insülin direnci olmayan grupta 79.4 mmHg saptandı, bu farklılık istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p=0.01$).

Her iki grubun glukoz metabolizması belirteçleri tablo 10'da sunulmuştur. İnsülin direnci olan grupta açlık glukozu ve açlık değerleri beklenildiği üzere anlamlı saptandı. 75 gram glukoz ile yapılan OGTT sonuçlarından elde edilen grafiklerde glukoz ve insülin değerlerinin eğri altı alanları olan AUC_{glukoz} ve $AUC_{insülin}$ düzeyleri, HOMA-IR ile hesaplanan insülin dirençlerini destekler nitelikte anlamlı saptanmıştır (her ikisi de $p<0.001$). ISOGTT değerleri beklenildiği üzere insülin direnci olan grupta 2.61, olmayan grupta 5.82 ortalamayla anlamlı düzeyde saptanmıştır ($p<0.001$).

Vücut yağ dağılımları karşılaştırıldığında, insülin direnci olan grupta gövde yağ kitle ortalaması (20.1 ± 3.5 kg) insülin direnci olmayan gruba göre daha yüksekti (18.9 ± 3.5 kg)($p=0.01$).

İnsülin direnci olan ve olmayan obez grupların FMD değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.34$).

TABLO 8: Demografik, antropometrik ve vücut yağ dağılımı göstergelerinin insülin direnci (İR+) olan ve olmayan (İR-) gruptaki ortalamalarının ve aradaki farkın istatistiki olarak değerlendirilmesi

	İR+	İR-	P değeri
Cinsiyet (K/E)	98/20	114/19	
Yaş (yıl)	39,8 ± 10,8	40,5 ± 9,4	0,12
VKİ (kg/m²)	37 ± 3,8	36,4 ± 3,5	0,14
Bel Çevresi (cm)	102.8 ± 11.3	100.1 ± 10.2	0.39
Bel kalça oranı	0.85 ± 0.08	0.83 ± 0.08	0.09
Sistolik TA (mm Hg)	124.1 ± 14.8	124.8 ± 20.4	0.63
Diyastolik TA (mm Hg)	81.9 ± 10.2	79.4 ± 11.7	0.01
Vücut yağ yüzdesi (%)	40.5 ± 4.2	40.1 ± 6.5	0.30
Gövde yağ kitlesi (kg)	20.1 ± 3.5	18.9 ± 3.5	0.01
Gövde yağsız kitlesi (kg)	25.5 ± 4.2	24.9 ± 3.5	0.33
Gövde Yağ Yüzdesi (%)	44.1 ± 4.5	43 ± 5	0.13

Veriler ortalama ± standart deviasyon olarak ifade edilmiştir.

KISALTMALAR: VKİ(vücut kitle indeksi), TA(tansiyon arteriyel), kg: kilogram

İnsülin direnci olan grubun HDL-K düzeyi, insülin direnci olmayan grubun HDL-K düzeyinden anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0.005). TG düzeyleri, İR+ grupta anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.001). Ürik asit düzeyleri insülin direnci olan grupta, olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu(p=0.004).

TABLO 9: İnsülin direnci olan ve olmayan grupta biyokimyasal verilerin karşılaştırılması

	İR+	İR-	P değeri
Total Kolesterol (mg/dL)	198.4 ± 38.8	198 ± 37	0.920
HDL-K (mg/dL)	45.6 ± 8.7	49 ± 9.3	0.005
LDL-K (mg/dL)	125.5 ± 32.8	124.2 ± 30.3	0.335
TG (mg/dL)	138.4 ± 55.5	122 ± 67.2	0.001
Vitamin D (ng/mL)	12.8 ± (7.6-16.07)	12.5 ± (6.4-14.7)	0.180
PTH (pg/ml)	69.6 ± 29.6	71.5 ± 30.6	0.780
TSH (uIU/mL)	2.3 ± 1.3	2.1 ± 1.4	0.100
CRP (mg/L)	7.9 ± 6.3	7.1 ± 4.6	0.650
ÜrikAsit (mg/dl)	5.7 ±(4.3 - 5.7)	4.6 ± 0.9	0.004

Veriler ortalama ± standart deviasyon olarak ifade edilmiştir.

KISALTMALAR: HDL-K (yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol), LDL (düşük dansiteli lipoprotein kolesterol lipoprotein kolesterol), PTH(parathormon), TSH (tiroid stimüle edici protein), CRP (C reaktif protein)

TABLO 10: İnsülin direnci olan ve olmayan obez hastalarda glukoz metabolizması parametrelerinin ve akıma bağlı dilatasyonun karşılaştırılması

	İR+	İR-	P değeri
Açlık Glukoz (mg/dL)	96.5 ± 14.6	88.3 ± 9.3	0.008
Açlık İnsülin (µIU/mL)	18.3 ± 7.4	8.4 ± 2.3	<0.001
HOMA-IR	4.31 ± 1.8	1.83 ± 0.52	<0.001
AUC Glukoz	17457.7 ± 3590.5	15424.7 ± 3174	<0.001
AUC İnsülin	10763.2 ± 4497.9	5828.6 ± 2688.9	<0.001
ISOGTT	2.61± 0.83	5.82± 2.27	<0.001
FMD	12.8 ±(4.7-16.3)	14.6 ± (4.6-22.5)	0.340

Veriler ortalama ± standart deviasyon olarak ifade edilmiştir.

KISALTMALAR: HOMA-IR:(homeostatic model assessment for insulin resistance), auc eğri altında kalan alan), ISOGTT (İnsülin Sensitizasyon İndeksi), FMD(flow mediated dilatation, akıma bağlı dilatasyon)

İnsülin direnci olan ve olmayan grupta, ve tüm hastalarda akıma bağlı dilatasyonun çalışma parametreleriyle ilişkisini değerlendirmek için korelasyon testleri yapıldı (Tablo 10,11). İnsülin direnci olan grupta ve tüm hastalarda, FMD ile gövde yağsız yumuşak doku arasında negatif ilişki saptandı(sırasıyla p=0.039 ve p=0.030).

TABLO 11: Çalışma parametreleri ile FMD'nin korelasyonu

	IR+ GRUP		IR-GRUP		TÜM HASTALAR	
	P	R	P	R	P	R
Yaş	0.158	0.136	0.706	-0.034	0.380	0.056
VKİ	0.471	-0.007	0.348	-0.084	0.260	-0.072
Bel Çevresi	0.625	-0.047	0.686	0.036	0.850	-0.012
BKO	0.493	0.066	0.524	0.057	0.470	0.046
Sistolik TA	0.052	-0.187	0.770	0.026	0.430	-0.052
Diastolik TA	0.597	-0.051	0.500	0.060	0.940	0.005
Açlık Glukozu	0.170	0.134	0.925	-0.008	0.620	0.032
Açlık İnsülini	0.846	-0.019	0.736	-0.030	0.320	-0.065
HOMA-IR	0.532	0.061	0.521	-0.057	0.300	-0.060
AUC_{Glukoz}	0.743	0.033	0.103	-0.151	0.300	-0.070
ISOGTT	0.140	0.890	0.560	0.552	0.280	0.073
Vücut yağ yüzdesi	0.204	0.145	0.398	0.093	0.100	0.126
Gövde yağ kitlesi	0.974	0.004	0.820	-0.025	0.950	-0.004
Gövde yağsız kitlesi	0.039	-0.236	0.370	-0.100	0.030	-0.166
Gövde yağ yüzdesi	0.212	-0.236	0.839	0.023	0.280	0.086

KISALTMALAR: VKİ(vücut kitle indeksi), BKO(Bel Kalça Oranı), TA(tansiyon arteriel), HOMA-IR:(homeostatic model assessment for insulin resistance), auc (area under the curve, eğri altında kalan alan), ISOGTT (İnsülin Sensitizasyon İndeksi)

İnsülin direnci olan grubun TSH düzeyleri ile akıma bağlı dilatasyon pozitif yönde korele bulundu (p=0.02). Ürik asit düzeyi ile akıma bağlı dilatasyon tüm grupta ilişkili bulundu (0.006).

TABLO 12: FMD ile biyokimyasal parametrelerin korelasyonu

	IR+ GRUP		IR- GRUP		TÜM GRUPLAR	
	p	r	p	r	p	r
Total	0.085	0.166	0.456	0.067	0.100	0.100
Kolesterol						
HDL-K	0.666	0.042	0.540	0.055	0.240	0.075
LDL-K	0.212	0.120	0.115	0.141	0.050	0.120
TG	0.101	0.158	0.566	-0.051	0.860	0.010
Vitamin D	0.662	0.043	0.327	-0.088	0.581	-0.036
PTH	0.566	-0.056	0.500	0.060	0.810	0.016
TSH	0.026	0.215	0.858	0.016	0.140	0.097
CRP	0.386	0.085	0.138	0.133	0.060	0.120
Ürik Asit	0.132	-0.146	0.017	-0.211	0.006	-0.179

KISALTMALAR: HDL(high density lipoprotein kolesterol), LDL(low density lipoprotein kolesterol), TG(Trigliserit), PTH(parathormon), TSH(tiroid stimüle edici protein), CRP (C reaktif protein)

Endotel fonksiyonu ve çalışma parametrelerinin ilişkisini saptamak için, yaş, cinsiyet, VKİ, bel çevresi, HDL-K, TG, TSH, ürik asit, gövde yağsız kitlesi, vücut yağ yüzdesi ve HOMA-İR kullanılarak bir model oluşturuldu ve lineer regresyon analizi yapıldı. Oluşturulan modelde, alınan parametrelerden hiçbirisi endotel fonksiyonu için bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edilmedi.

Endotel fonksiyonu ve glukoz metabolizması parametreleri arasındaki ilişkinin metabolik sendromun diğer parametrelerinden bağımsız olduğunu göstermek için, FMD ile ISOGTT, HOMA-İR, AUC_{glukoz}, AUC_{insülin} arasında, TG, HDL-K, bel çevresi, sistolik KB, diastolik KB gibi metabolik sendromun ana bileşenleri kontrol edilerek, parsiyel korelasyon analizi yapıldı. Ancak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

TARTIŞMA

Endotel sadece damarların iç yüzeyini kaplayan, makromoleküllere karşı yarı geçirgen ve pıhtılaşmaya dirençli bir yüzey olmayıp, aynı zamanda vücudun en büyük endokrin organıdır. Fizyolojik ve patolojik uyarılara karşı, kardiyovasküler fonksiyonları düzenlemede önemli bir role sahiptir. Endotel fonksiyonlarının sağlıklı devam etmesi için düzenli ve dengeli beslenme, sigara kullanmama, var olan kronik rahatsızlıklar için uygun olan tedaviyi uygulama ve sedanter bir yaşamdan kaçınmak gerekmektedir.

Vasküler tonus, bir çok endojen vazoaktif madde tarafından kontrol edilmektedir ve bunlardan en önemlisi Nitrik Oksit(NO)tir. Reaktif hiperemiye cevap olarak gözlenen akıma bağımlı gevşemeyi, sağlam endotelden salgılanan NO oluşturmaktadır. Endotelden salınan hiperpolarizan faktör gibi, non-nitrik oksid mediatörler de akıma bağımlı gevşemeye katkıda bulunabilmektedir (22).

Endotel disfonksiyonu, yalnız plak oluşumuna neden olan aterosklerotik sürecin ilk basamağı olmakla kalmaz, ayrıca oluşan plağın büyümesine, çatlamasına ve trombojenik olayların tetiklenmesine de neden olur (27). Klinik olarak hastalık belirtileri ortaya çıkmadan önce endotel fonksiyonları bozulmaktadır. Bu nedenle endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi önem kazanmaktadır. Biz çalışmamızda endotel fonksiyonunu değerlendirmek için hiperemi sonrası brakial arter değişikliklerinin yüksek çözünürlüklü ultrason ile değerlendirildiği akıma bağlı dilatasyon (FMD) yöntemini kullandık.

İnsülin direnci viseral yağlanma ile yakından ilişkilidir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak insülin direnci olan bireylerde gövde yağ kitleleri ($p=0.01$) ve bel çevreleri ($p=0.01$) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanırken; VKİ'leri arasında anlamlı fark olmaması ($p=0,12$) bize insülin direncinde genel obeziteden çok abdominal obezitenin anlamlı olduğunu düşündürmektedir. Bremer ve arkadaşlarının subkutanöz yağ dokusundan sentezlenen bir takım adipokinlerle yaptıkları çalışma da bize bu adipokinlerin miktarlarının insülin direnci, düşük derece inflamasyon ve kardiyovasküler hastalıklar ve diabet için riski arttırdığını göstermektedir. Viseral obezitenin mekanizmaları arasında artmış serbest yağ asitlerinin rol oynadığı belirtilmiştir. Serbest yağ asitlerinin Glukoz Transporter 4 (GLUT4) mobilizasyonuna engel olarak, insülin aracılı glukoz alımını engelleyerek insülin direnci gelişimine neden olduğu saptanmıştır (44).

Dört randomize kontrollü çalışmanın verileriyle elde edilen bir metaanalize göre; vücut ağırlığından kaybedilen her 10 kg, akıma bağlı dilatasyonu %1.11 arttırmaktadır(26). Bizim çalışmamızda, VKİ ile akıma bağlı dilatasyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı ancak

bunda kontrol grubumuzun nonobez olmaması etken olabilir.

İnsülin direncinde endotel disfonksiyonuna neden olan başlıca faktörler arasında; artmış serbest yağ asitleri, artmış proinflamatuvar adipokinler (tümör nekrozis faktör alfa, leptin), azalmış nitrik oksit salınımı ve azalmış nitrik oksite cevap, artmış Endotelin-1 düzeyleri, azalmış prostoglandin I2 sentezi, artmış adezyon molekülleri ve glikozile son ürünleri, azalmış fibrinolitik aktivite, artmış oksidatif stres, artmış okside LDL, azalmış HDL, hipertansiyon, hiperürisemi, hiperglisemi sayılmaktadır(24,43). Yoğun glisemik kontrol makrovasküler komplikasyonu önlemede yeterli değildir. Bunun nedeni olasılıkla aterosklerozun multifaktöriyel olması ve hipergliseminin bu risk faktörlerinden sadece biri olmasıdır. Bu risk faktörleri ve kardiyovasküler komplikasyonların varlığı klinik olarak diyabetin başlangıcından önce gösterilmiştir(23). İnsülin direncinin tip 2 diyabete ilerleyişi ile endotel disfonksiyonundan ateroskleroza kadar ilerleyen sürecin paralel seyrettiğine dair kanıtlar artmaktadır(24). Sadece endotel disfonksiyonu olan hastalarda, 2 yıl boyunca takip edildiği zaman, kardiyak olayların meydana geldiğini gösteren çalışmalar vardır (25). Akıma bağlı dilatasyon gelecekteki kardiyovasküler olay riskini gösteren bir belirteçtir. Günümüzde endotel disfonksiyonunun insülin direncinin yalnızca bir sonucu değil en önemli nedenlerinden de biri olduğu düşünülmektedir.

Assar ve arkadaşlarının 20 insülin rezistansı olmayan morbid obez (NIR-MO), 32 insülin rezistansı olan morbid obez (IR-MO) ve 12 sağlıklı bireyle yaptığı çalışmada serum glukoz, interlökin 6, tümör nekrozis faktör alfa, rezistin ve adiponektin düzeylerine bakılmış (45). Çalışma sonucunda insülin direnci olan grupta endotel disfonksiyonunun daha yüksek miktarda ortaya çıktığı görülmüş. Bu durumun artmış mitokondrial superoksit üretimi ve artmış tümör nekrozis faktör alfa aracılı sistemik inflamasyondan kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Bu çalışma ile bizim çalışmamız arasındaki farklar hasta popülasyonu, hasta sayısı ve endotel disfonksiyonunu ölçme şeklidir. Çalışmalar arasındaki fark üçünden de kaynaklanıyor olabilir.

Lteif ve arkadaşlarının 42 beyaz ve 55 siyahi hastada metabolik sendrom komponentleri ve endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışma bize etnik farklılıkların da önemini göstermiştir. Bel çevresi, glukoz, kan basıncı ve insülin direnci gruplar arasında değişmezken; siyahi grubun HDL seviyeleri diğer gruba kıyasla yüksek saptanırken, trigliserit düzeyleri düşük saptanmıştır. Metabolik sendrom yokluğunda siyahi grubun endotel disfonksiyonu beyazlara göre anlamlı olarak az saptanırken, metabolik sendrom varlığında anlamlı fark bulunamamıştır(46). Çalışmamız aynı etnisitede hastaları içerdiğinden bu çalışmadan ayrılmaktadır.

Çalışmamıza göre farklı bir hasta grubunu içeren ancak endotel fonksiyonu ve insülin direnci ilişkisini inceleyen bir çalışmada, Taşlıpınar ve arkadaşları herhangi bir hastalığı olmayan, sigara içmeyen, son 6 aydır steroid ya da sex hormonu kullanmamış, yaş olarak eşleştirilmiş 25 Polikistik Over Sendromlu (PKOS) ve 25 sağlıklı kontrolü incelemişler. Çalışma sonucunda; PKOS hastalarında yaş, VKİ ve lipid düzeylerinden bağımsız olarak insülin direncinin anlamlı düzeyde fazla olduğu, insülin direnciyle endotel disfonksiyonunun korele olmadığı sonuçları saptanmış. PKOS hastalarında endotel disfonksiyonunun anlamlı düzeyde yüksek bulunması bize; PKOS'lularda insülin direncinden başka faktörlerin de etken olduğunu düşündürmüştür(47). Çalışmamızda kontrol grubu olmadığı için obezitede endotel disfonksiyonu daha sık görülmektedir diyememekteyiz ancak insülin direnci ve endotel fonksiyonu benzer şekilde ilişkili bulunmamıştır. Lambert ve arkadaşlarının, yaş, insülin duyarlılığı, glukoz, kan basıncı, lipid düzeyleri denkleştirilmiş, 19 PKOS'lu ve 21 sağlıklı obez kadında yaptıkları çalışma sonucunda; PKOS'un obezite ve metabolik parameterelerden bağımsız olarak endotel disfonksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir(48).

Shaharyar ve arkadaşları 5519 bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan, asemptomatik Brezilyalı bireyle yaptıkları çalışmada bu bireyleri metabolik sağlıklı obez ve normal kilolu, metabolik sağlıklı obez ve normal kilolu olarak dört gruba ayırmış. Çalışmaya alınan bireylerin %78'i erkek ve bu bireylerin yaş ortalaması 43 yıldır. Metabolik sağlıklı kabul edilme kriteri; ikiden az metabolik risk faktörü olması, obez veya fazla kilolu kabul edilme kriteri ise 25kg/m^2 ve üzeri VKİ veya erkekte 102 cm'den, kadında 89 cm'den kalın bel çevresi olmasıdır. Sonuç olarak obez bireylerin %40'ı metabolik sağlıklı, normal kilolu bireylerin ise %12'si metabolik sağlıklı bulunmuş. İnflamasyon göstergesi olarak yüksek sensitiviteli CRP kullanılırken, hepatosteatozu değerlendirmek için de abdominal ultrasonografi kullanılmış. Yüksek CRP saptanma oranı metabolik sağlıklı obezlerde %22, metabolik sağlıklı normal kilolularda %12 bulunmuş. Çalışma sonucunda metabolik sağlıklı obezler de metabolik sağlıklı normal kilolular da ilerisi için risk altında saptanmış, yani bu çalışmayla iki subgruba da profilaktik olarak müdahale edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır(49). Biz çalışmamızda kontrol grubuna yine obez hastaları aldık, endotel disfonksiyonu açısından anlamlı fark çıkmadı. Bizim çalışmamızdan da bu literatürden de çıkarabileceğimiz sonuç sağlıklı obezite olmadığıdır. Metabolik sağlıklı kabul edilen obez bireyler, diğer obez bireylere göre kardiyovasküler hastalıklar için daha az risk altında olsalar da metabolik sağlıklı normal kilolulardan daha riskli durumda oldukları aşikardır. Bu da bir kez daha bize çağımızın sorunu obeziteyle mücadelenin önemini vurgulamaktadır.

Hipotiroidi ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki bilinmektedir.

Kardiyovasküler hastalıkların ilk bulgularından olan endotel disfonksiyonu ile TSH düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı bizim çalışmamızda olduğu gibi birçok çalışmada da sorgulanmıştır. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışma göstermiştir ki; kobaylarda iatrojenik hipotiroidizm geliştirildiği zaman hipokampus ve serebellumdaki caveolin-1'de upregülasyon olmaktadır. Bilindiği gibi caveolin-1 calmoduline bağlanarak, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivitesini inhibe etmekte bu da nitrik oksit miktarının azalmasına neden olmaktadır (36,37). Tian ve arkadaşları yüksek TSH seviyelerinin, umbilikal vendeki endotelial hücrelerde endotelial nitrik oksit sentazı ve prostacyclin (PGI₂)'i azaltarak endotelial disfonksiyonuna neden olduğunu ortaya koymuşlardır(38).

Dardano ve arkadaşları diferansiye tiroid karsinomuyla izlenen hastalarda, recombinant insan TSH (rhTSH)'sının akut uygulamasının ardından, TSH'nın damar genişlemesi üzerine direkt etkisiyle akıma bağlı dilatasyonda bozulma gözlemlemiştir(39). Turemen ve arkadaşlarının semptomu olmadan da TSH seviyelerinin endotel disfonksiyonunu etkileyip etkilemediğini görmek için, subklinik hipotiroidili hastalar ve kontrol grubunda yaptığı akıma bağlı dilatasyon ve endotel bağımsız dilatasyon (sublingual nitrogliserin verilerek) sonuçlarında, subklinik hipotiroidili grubun her iki parametresinin de diğer gruba göre istatistiki olarak anlamlı düzeyde az olduğu saptanmıştır(40). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak insülin direnci olan grupta TSH seviyeleri FMD ile korele bulunmuş fakat insülin direnci olmayan grupta bu korelasyon gözlenmemiştir.

Hiperlipidemi endotel disfonksiyonuna neden olan önemli faktörlerden biridir. Muhtemelen endotel hücrelerinde, asimetrik dimetil arjinin (ADMA) seviyesini azaltarak endojen NO sentezini inhibe eder(41). Hiperkolesterolemi ayrıca endotelden süperoksid anyonunun oluşmasına neden olmaktadır. Serbest oksijen radikalleri muhtemelen NO ile kimyasal reaksiyona girerek NO'ı inaktif hale getirmektedir(28). Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) de NO salınımını stimüle ederek, eNOS fosforilasyonu ve hücre içi Ca⁺⁺ mobilizasyonu yaparak endotelial fonksiyonlar üzerinde iyileştirici etkiye sahiptir (42). Aynı zamanda reverse transporttan sorumlu olduğu için, aterom plağının ana maddesi olan lipidleri endotelden uzaklaştırarak karaciğere taşır. Düşük molekül ağırlıklı lipoprotein (LDL) oksitlenmiş formu, serotoninin endotel bağımlı vazodilatasyonunu selektif olarak inhibe eder, trombosit agregasyonuna ve trombin oluşumuna neden olur. Okside LDL, NO sentazın aktivitesini bozarak endotel disfonksiyonunun önemli nedenlerinden birini oluşturur. Çalışmamızda insülin direnci olan ve olmayan grupta lipid parametreleri metabolik sendromundaki benzer şekilde farklılık gösterdi. Ancak endotel fonksiyonu belirteci olan FMD ile yapılan analizde arada bir korelasyon saptanmadı. Lineer regresyon analizinde de,

endotel fonksiyonu için risk faktörleri arasında gösterilemedi. Ayrıca, glukoz metabolizması parametreleri FMD ile, TG ve HDL'nin de dahil olduğu bazı parametreler düzenlenerek, parsiyel korelasyon analizi ile değerlendirildi. Ancak yine de anlamlı korelasyon saptanmadı.

Yapılan çalışmalar aterosklerozun inflamatuvar bir süreç olduğunu ve bir inflamasyon göstergesi olan C-reaktif proteinin (CRP) serumda yükselmesinin koroner ateroskleroz için ön belirleyici olduğunu göstermektedir (29). FMD ile CRP arasında yaptığımız korelasyon analizi istatistiki olarak anlamlı çıkmamıştır. Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalarda obezitenin komplikasyonları gelişmediğinden, henüz inflamasyonun obeziteye eşlik etmediği ya da her iki grup da obez olduğundan CRP seviyelerinin ikisinde de yüksek olması akla gelmiştir.

Fruktoz, meyve bal gibi doğal besinlerde bulunan bir monosakkarittir, metabolizması glukozunkinden farklıdır. Karaciğerde ürik asit düzeyini arttırmanın yanında urat atılımını da azaltır. Fruktozun visseral yağ dokusu, lipid metabolizması ve insülin duyarlılığına olumsuz etkileri bilinmektedir. Fruktozun kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkilerinden ürik asit sorumlu tutulmaktadır(30). Yapılan bir çalışmada izole rat aortik arter segmentlerinde artan serum ürik asit düzeylerinde asetilkolin-aracılı vazodilasyonun bozulduğu gösterilmiştir(31). Yu MA ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada endotel hücrelerinde ürik asit bağımlı oksidatif stres artışı ve anjiotensin II artışı gösterilmiştir(32). Ürik asit düzeyinde yükselme Kronik Böbrek Hastalığında (KBH) sık görülen bir bulgudur. Geçmişte, ürik asit yüksekliğinin sadece böbreklerden atılımın azalmasına bağlı olarak geliştiği belirtilirken, günümüzde ürik asitin aynı zamanda böbrek hasarının oluşmasında ve ilerlemesinde aktif bir rolünün olduğu ortaya konmuştur. Hiperüriseminin, renal vazokonstrüksiyon, sistemik hipertansiyon, tubulointerstisyel hasar, nitrikoksit sentaz yapımında azalma ve afferent arteriolopatiye yol açtığı gösterilmiştir(33).

Ürik asitin metabolik sendrom ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(34). Şengül ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, serum ürik asit düzeyi ile glukoz, HbA1c, VKİ, BUN(serum üre nitrojeni), kreatinin ve fosfor düzeyleri arasında ilişki saptanmıştır(33). Ürik asitin nitrik oksit bioaktivitesini baskılama, inflamatuvar faktörler ve adipositokinler yoluyla insülin direncini etkilediği düşünülmektedir. Ford ve arkadaşları, serum ürik asit düzeyinin abdominal obezite, hipertrigliseridemi ve hiperglisemi gibi metabolik sendrom değişkenleri ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Metabolik sendromlu hastalarda görülen hiperüriseminin hiperinsülinemi ile ilişkili olduğu genel olarak kabul edilse de, hiperürisemi sıklıkla hiperinsülinemi, obezite ve diyabet gelişiminden önce saptanmaktadır(35). Bizim çalışmamızda insülin direnci olan ve olmayan grup arasında ürik asit düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.004$) ve FMD ile ürik asid arasında anlamlı

korelasyon saptandı ($p=0.006$). Çalışmamızdaki hastalarımız komplike olmayan obez hastalardır ve bu hastalardaki ürik asit yüksekliği insülin direnci ve diyabet gelişiminin bir öncülü olarak değerlendirilebilir. Yapılan çalışmalarda, serum ürik asitinin düşürülmesinin kan basıncı yüksekliği, hiperinsülinemi, kilo alımı ve serum trigliserid düzeyinde yükseklik gibi metabolik sendrom bileşenlerinde düzelme sağladığı ortaya konmuştur (31).

Çalışmamızdaki kısıtlılıklar değerlendirildiğinde kontrol grubunun olmaması ilk önce sayılabilir. Ancak çalışmamızda amacımızın, insülin direnci olan ve olmayan obez hastaları karşılaştırmak olduğu düşünüldüğünde bunun bir kısıtlılık olmadığı düşünülebilir. Obez hastalarda yağ dağılımı biyoimpedans analizi ile yapılmıştır. Daha sofistike yöntemlerle yapılması daha etkin sonuçlar doğurabilir ancak maliyet ve ulaşılabilirlik açısından biyoimpedans analizi tercih edilmiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada insülin direnci olan ve olmayan obez hastalar arasında endotel fonksiyonu açısından fark saptanmamıştır. Hastalarda diyabet ve aşikar kardiyovasküler hastalıklar gelişmediği göz önüne alındığında, obez hastalarda sadece insülin direnci varlığının endotel disfonksiyonu için bir tetikleyici faktör olmadığı düşünülebilir. Genel olarak obezitenin kendisinin endotel disfonksiyonuna neden olduğu varsayıldığından, iki grup arasında fark saptanmadığı düşünülebilir. İnsülin direnci dışında diğer etkenlerin de endotel disfonksiyonu etiolojisinde rol oynadığı öngörülmüştür.

ÖZET

Demir Ş. Obezitede insülin rezistansı ve endotel disfonksiyonu ilişkisinin değerlendirilmesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi, İstanbul 2015.

Obezitenin, kardiyovasküler risk ve insülin rezistansı ile birlikteliği uzun süredir bilinmektedir. İnsülin rezistansı da endotel disfonksiyonu için predispozan bir faktördür. Ancak obez hastalarda endotel fonksiyonu ve insülin rezistansının ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle bu çalışmanın amacı obez hastalarda insülin direnci ve endotel fonksiyonu arasındaki muhtemel ilişkinin aydınlatılmasıdır.

Çalışma Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi obezite ve endokrinoloji polikliniklerinde yürütüldü. Bilinen hiçbir hastalığı olmayan 18 ve 65 yaş arasında, vücut kitle indeksi (VKİ) 30 ile 40 kg/m² arasında olan, ve polikliniklerimize ardışık olarak başvuran 251 olgu çalışmaya alındı. Olgular HOMA-IR 2.7 baz alınarak insülin direnci olan 118 ve insülin direnci olmayan 133 olgu olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirildi. Koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diabetes mellitus, ailesinde erken koroner arter hastalığı öyküsü ya da karotid arter hastalığı gibi aterosklerozun herhangi bir klinik bulgusu, kronik böbrek hastalığı, malignensi, kronik karaciğer hastalığı saptananlar çalışmaya alınmadı. Çalışma grubu standart 75 gram oral glukoz tolerans testine (OGTT) tabi tutuldu. İnsülin direnci, homeostatik model değerlendirilmesi (HOMA-IR) ve insülin sensitivite indeksi (ISOGTT) ile endotel disfonksiyonu ise akıma bağlı dilatasyon (FMD) yöntemiyle değerlendirildi. Vücut yağ dağılımı biyoimpedans analizi ile ölçüldü.

İnsülin direnci düzeylerine göre ayrılan, yaş ve VKİ arasında anlamlı fark olmayan iki grubun bakılan parametrelerden bel çevresi, sistolik kan basıncı, vücut yağ yüzdesi, gövde yağ kitlesi, gövde yağsız kitlesi, gövde yağ yüzdesi, FMD, TSH, vitamin D, PTH, total kolesterol, LDL, CRP değerleri arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmadı. Bel kalça oran ortalaması ve diastolik tansiyon insülin direnci olan grupta, diğer gruba göre anlamlı düzeyde farklı saptandı (sırasıyla p=0.09 ve p=0.01). Açlık glukozu ve açlık insülin değerleri, 75 gram glukoz ile yapılan OGTT sonuçlarından elde edilen grafiklerde glukoz ve insülin değerlerinin eğri altı alanları olan AUC_{glukoz} ve AUC_{insülin} düzeyleri, iki grup arasında HOMA-IR ile hesaplanan insülin dirençlerini destekler nitelikte farklı saptandı (p<0.001). ISOGTT değerleri beklenildiği üzere insülin direnci olan grupta 2.61, olmayan grupta 5.82 ortalamayla anlamlı düzeyde saptanmıştır (P<0.001). Vücut yağ dağılımları karşılaştırıldığında, insülin direnci olan grupta gövde yağ kitle ortalaması, insülin direnci olmayan gruba göre daha yüksekti (p=0.01). İnsülin direnci

olan ve olmayan obez grupların FMD değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.34$). İnsülin direnci olan grubun HDL-K düzeyi, diğer grubun HDL-K düzeyinden anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0.005$). TG düzeyleri, İR+ grupta anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.001$). Ürik asit düzeyleri insülin direnci olan grupta, olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu($p=0.004$). Yapılan korelasyon testinde insülin direnci olan grupta ve tüm hastalarda, FMD ile gövde yağsız yumuşak doku arasında negatif ilişki saptandı(sırasıyla $p=0.039$ ve $p=0.030$). Endotel fonksiyonu ve çalışma parametrelerinin ilişkisini saptamak için, yaş, cinsiyet, VKİ, bel evresi, HDL-K, TG, TSH, ürik asit, gövde yağsız kitlesi, vücut yağ yüzdesi ve HOMA-İR kullanılarak bir model oluşturuldu ve lineer regresyon analizi yapıldı. Oluşturulan modelde, alınan parametrelerden hicbirisi endotel fonksiyonu için bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edilmedi. Endotel fonksiyonu ve glukoz metabolizması parametreleri arasındaki ilişkinin metabolik sendromun diğer parametrelerinden bağımsız olduğunu göstermek için, FMD ile ISOGTT, HOMA-İR, AUC_{glukoz} , $AUC_{insülin}$ arasında, TG, HDL-K, bel çevresi, sistolik KB, diastolik KB gibi metabolik sendromun ana bileşenleri kontrol edilerek, parsiyel korelasyon analizi yapıldı. Ancak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Sonuç olarak bu çalışmada insülin direnci olan ve olmayan obez hastalar arasında endotel fonksiyonu açısından fark saptanmamıştır. Hastalarda diyabet ve aşıkar kardiyovasküler hastalıklar gelişmediği göz önüne alındığında, obez hastalarda sadece insülin direnci varlığının endotel disfonksiyonu için bir tetikleyici faktör olmadığı düşünülebilir. Genel olarak obezitenin kendisinin endotel disfonksiyonuna neden olduğu varsayıldığından, iki grup arasında fark saptanmadığı düşünülebilir. İnsülin direnci dışında diğer etkenlerin de endotel disfonksiyonu etiyolojisinde rol oynadığı öngörölmüştür.

ABSTRACT

Demir Ş. The evaluation of the relationship between insulin resistance and endothelial dysfunction in obesity. Kartal Dr. Lütfi Kırdar Training and Research Hospital, Department of Family Medicine, Thesis of Family Medicine, İstanbul, 2015.

Obesity is associated with cardiovascular risk and insulin resistance. Insulin resistance is a predisposing factor for endothelial dysfunction. However, it is not known whether the endothelial function and insulin resistance are associated in obese patients. The purpose of this study is to clarify the possible relationship between insulin resistance and endothelial function in obese patients.

The study was conducted in Obesity and Endocrinology Outpatient clinics of Kartal Dr. Lutfi Kırdar Training and Research Hospital. Patients between 18 and 65 years, without any known disease and body mass index (BMI) between 30 and 40 kg / m². A total of 251 patients were included (118 insulin resistant and 133 non-insulin resistant) in the study based on the homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA-IR) level of 2.7. Patients diagnosed with coronary artery disease, hypertension, diabetes mellitus, early coronary artery disease, family history or any clinical signs of atherosclerosis, such as carotid artery disease, chronic renal disease, malignancy, chronic liver disease were excluded. The study group was subjected to standard 75g oral glucose tolerance test (OGTT). Insulin resistance is assessed by HOMA-IR and insulin sensitivity index (ISOGTT), the endothelial dysfunction is assessed by flow-mediated dilation method (FMD).

Age, BMI, waist circumference, systolic blood pressure, body fat percentage, body fat mass, body fat free mass, body fat percentage, FMD, TSH, vitamin D, PTH, total cholesterol, LDL and CRP levels were not different between two groups. Waist to hip ratio and diastolic blood pressure was significantly more in insulin resistant group (p=0.09 and p=0.01, respectively). Fasting glucose and insulin levels, AUC_{glucose} and AUC_{insulin} levels were significantly differ in two groups (p <0.001). The mean ISOGTT value in patients with insulin resistance was 2.61 and the other group was 5.82 as expected (P <0.001). Compared to body fat distribution, insulin resistant group had higher average of body fat mass than the group without insulin resistance (p = 0.01). There was no significant difference in FMD between insulin resistant and non-insulin resistant groups (p = 0.34). HDL-C level was significantly lower and TG levels were significantly higher in Insulin resistance + group (p = 0.005 and p = 0.001). Uric acid levels in patients with insulin resistance, was significantly higher (p = 0.004). Correlation test in all participants revealed that the body lean soft tissue was negatively

correlated with FMD ($p=0.030$). Regression analysis did not demonstrate any independent risk factor for endothelial function in the model including age, sex, BMI, waist circumference, HDL-C, TG, TSH, uric acid, lean body mass, body fat percentage and HOMA-IR.

As a result, there was no difference in terms of endothelial function in insulin resistant and non-insulin resistant obese patients in this study. According to the study we can say that insulin resistance is not associated with endothelial dysfunction in obese patients without cardiovascular diseases or overt diabetes. Overall obesity itself is assumed to cause endothelial dysfunction, there could be no difference in two obese groups. Other factors besides insulin resistance are assumed to play a role in the pathogenesis of endothelial dysfunction in obesity.

KAYNAKLAR

1-Obezite tanı tedavi klavuzu, 2014.

2-Satman İ, Yılmaz T, Şengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care 2002;25:1551-56.

3- Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. European journal of epidemiology 2013;28:169-80.

4-Semin İ. Obezite Fizyolojisi. Available from: <http://www.tfd.org.tr/uploads/file/ktcg/e-dergi/2014-1/2-7.pdf>

5-NHLBI Obesity Education Initiative. The Practical Guide Identification. Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. NIH Publication Number 00-4084, 2000.

6-Sarika Arora, Molecular mechanism of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. www.wjgnet.com/ 2010 july

7-Güldal Altunoğlu E. <http://www.istanbulmedicaljournal.org/sayilar/6/buyuk/12>.

8-İmamoğlu Ş. Diabetes Mellitus 2009 ,3. baskı sf 54-64

9-Duman E. İnsülin direnci ve diyabet. www.tavsiyedyorum.com/makale3609 sağlık ve tıp makaleleri kütüphanesi

10-<http://www.turkendokrin.org/pdf/35TEMD/Sibelguldiken.pdf>

11-Yenigün M, Altuntaş Y. Her yönüyle diabetes mellitus. Nobel Tıp Kitabevleri 2. Baskı 2001; 69-85, 215-219, 219-237, 237-245.

12-Yaylalı Y. Endotel disfonksiyonu, Pamukkale Tıp Dergisi 2011;4(3):152-157

13-Lüscher TF, Barton M. Biology of the endotelium. Clin Cardiol:20 (suppl II):II-3-II-10, 1997.

14-Kinlay S, Behrendt D, Wainstain M, et al 2001 The role of endothelin-1 in the constriction of human atherosclerotic coronary arteries. Circulation 104:1114-1118

15- Ross R 1999 Atherosclerosis: an inflammatory disease. N Engl J Med340:115-126

16-Behrendt D, Ganz P 2002 Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. Am J Cardiol 90(suppl):40L-48L

17- Akçakoyun M. Koroner arter hastalığı olgularında koroner risk faktörleri ile endotel fonksiyonları arasındaki ilişki. (uzmanlık tezi). İstanbul: Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2004.

18-Coretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. 2002 Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the international brachial artery reactivity task force. J Am Coll Cardiol 39: 257-265.

19- Heyward VH, Stolarczyk LM. Applied Body composition sssessment. Champaign, IL: Human Kinetics, 1996: 44-55.

20-Duerenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: Age- and sex- specific prediction formulas. British J Nutr, 1991;65:105-14.

21-Oflaz D, Obezite polikliniğinde takipli olan hastaların 1 yıllık sonuçlarının değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, 2014.

22-Baykara M, Gökçe C. Polikistik Over Sendromunda, Brakiyal arter'in endotel bağımlı ve bağımsız vazodilatasyonun araştırılması, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2012;19(2): 82-7.

23-Özcan T, Acele A, Çiçek D, Çamsarı A, Döven O, Cin G, Diyabeti olmayan hastalarda insülin direnci ve akıma bağlı dilatasyonun koroner ateroskleroz şiddeti ile ilişkisi, TGKD Cilt 12, Sayı 4 Kasım 2008:154-161.

24-Hsueh W, J Christopher, Insulin resistance and endothelium, American Journal of Medicine, July 15, 2004.

25-Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long-term follow up patients with mild coronary arter disease and endothelial dysfunction. Circulation. 2000;101:948-954.

26-Joris P, Zeegers M., Mensink R, weight loss improves fasting flow-mediated vasodilatation in adults: A meta-analysis of intervention studies. Atherosclerosis-journal.com. December 31, 2014.

27-Esper RJ, Norbody RA, Vilarino JO, Paragano A, Cacharron JL, Macharado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. Cardiovasc Diabetol. 2006;5:4.

28-Akçakoyun M. Koroner arter hastalığı olgularında koroner risk faktörleri ile endotel fonksiyonları arasındaki ilişki; uzmanlık tezi, 2004.

29-Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. N Engl J Med 1999;340:115-26.

30-Dursun B. Fruktöz, Ürik asit ve vasküler etkileri, Pamukkale Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalı.

31-Nakagawa T, Hu H, Zharikus S. A causal role of uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. Am journal of Renal Physiology,2006;290;625-631.

32-Ma Y. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction, [J Hypertens](#). 2010 Jun;28(6):1234-42.

33-Şengül E, Binnetoğlu E, Yılmaz A, Kronik böbrek hastalarında serum ürik asit düzeyi ile glukoz, HbA1c, lipid profili, vücut kitle indeksi ve kan basıncı arasındaki ilişki. [2011; 25\(3\)](#): 163-168.

34-Sui X, Church TS, Meriwether RA, Lobelo F, Blair SN. Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men. Metabolism 2008; 57: 845-852.

- 35-Ford ES, Li C, Cook S, Choi HK. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation* 2007; 115: 2526-2532.
- 36-Lu M, Yang C, Gao L, Zhao JJ, Mechanism of subclinical hypothyroidism accelerating endothelial dysfunction, *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2015 Jan 9(1):3-10
- 37-Wang Y, Zhong J, Wei W, et al: Developmental iodine deficiency and hypothyroidism impair neural development, upregulate caveolin-1, and downregulate synaptotagmin-1 in the rat cerebellum. *Biol Trace Elem Res*. 144:1039–1049. 2011.
- 38-Tian L, Zhang L, Liu J, Guo T, Gao C and Ni J: Effects of TSH on the function of human umbilical vein endothelial cells. *J Mol Endocrinol*. 52: 215–222. 2014.
- 39-Dardano A, Ghiadoni L, Plantinga Y, et al: Recombinant human thyrotropin reduces endothelium-dependent vasodilation in patients monitored for differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 91: 4175–4178. 2006.
- 40-Turemen EE, Cetinarslan B, Sahin T, Canturk Z and Tarkun I: Endothelial dysfunction and low grade chronic inflammation in subclinical hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. *Endocr J*. 58:349–354. 2011.
- 41-Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T and Cooke JP: Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation*. 99:3092–3095. 1999.
- 42-Nofer J-R, van der Giet M, Tölle M, et al: HDL induces NO-dependent vasorelaxation via the lysophospholipid receptor S1P3. *J Clin Invest*. 113:569–581.
- 43-Önder M.R., Barutçuoğlu B. *Endotel*. 2005.
- 44- Bremer A, Jialal I. Adipose tissue dysfunction in nascent metabolic syndrome. *Hindawi Publishing Corporation Journal of Obesity*, volume 2013, Article ID 393192.
- 45-Assar M.A, Adana J.C.R, Angulo J, Martinez M.L.P. Preserved endothelial function in human obesity in the absence of insulin resistance. *Journal of Translational Medicine* 2013,11:263.

46-Lteif A.A, Han K, Mather K.J. Obesity, insulin resistance and the metabolic syndrome determinants of endothelial dysfunction in whites and black, *Circulation*, July 24, 2014.

47-Taşlıpınar M, Kılıç N et al. Endothelial dysfunction and insulin resistance in young women with polycystic ovarian syndrome. *Turkish Journal of medical sciences*,2014(44):787-791.

48-Lambert EA, Teede H, Jona E et al.Sympathetic activation and endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome is not explained by either obesity or insulin resistance.*Clin. Endocrinol* 2015 Apr27.

49-Shaharyar S, Roberson L, Jamal O et al. Obesity and Metabolic Phenotypes (Metabolically Healthy and Unhealthy Variants) are significantly associated with Prevalence of elevated CRP and Hepatic Steatosis in a Large Healthy Brazilian Population. Hindawi Publishing Corporation *Journal of Obesity*, 2015, Article ID 178526.