



**T.C
ÇURUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**FARKLI HASTA GRUPLARI (TİP 2 DİYABETES MELLİTUS,
OBEZİTE, NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI,
KRONİK HEPATİT C) VE SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLERDE İNSÜLİN
DİRENCİNİN BELİRLENMESİNDE HOMA VE QUICKİ
YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hüseyin YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Murat SERT

ADANA - 2011

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları eğitim ve öğrenimim süresince her konuda bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen başta Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Hikmet AKKIZ olmak üzere tüm değerli hocalarıma, tez çalışmam sırasında desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Murat SERT'e, birlikte çalıştığım tüm çalışma arkadaşlarıma sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Ayrıca her zaman yanımda olan ve destek veren canım eşime sevgilerimi sunuyorum.

Dr. Hüseyin Yılmaz

ADANA-2011

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------|
| TEŞEKKÜR..... | I |
| İÇİNDEKİLER | II |
| TABLO LİSTESİ..... | IV |
| ŞEKİL LİSTESİ..... | V |
| KISALTMA LİSTESİ | VI |
| ÖZET | VIII |
| ABSCTRACT..... | IX |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı | 3 |
| 2.1.1. Tanım | 3 |
| 2.1.2. Epidemiyolojik Özellikler..... | 3 |
| 2.1.3. Etiyopatogenez..... | 3 |
| 2.1.4. Klinik ve Laboratuar Bulgular..... | 4 |
| 2.1.5. Tedavi | 4 |
| 2.2. Kronik Hepatit C..... | 5 |
| 2.2.1. Tanım | 5 |
| 2.2.2. Epidemiyolojik Özellikler..... | 5 |
| 2.2.3. Patogenez | 5 |
| 2.2.4. Klinik ve Laboratuar Bulgular | 6 |
| 2.2.5. Tedavi | 6 |
| 2.3. Obezite | 7 |
| 2.3.1. Tanım | 7 |
| 2.3.2. Sıklık ve Dağılımı | 7 |
| 2.3.3. Ölçümü ve Tanısı..... | 7 |
| 2.4. Diyabetes Mellitus | 8 |
| 2.4.1. Tanım | 8 |
| 2.4.2. Epidemiyoloji..... | 8 |
| 2.4.3. Tanı ve Sınıflama..... | 8 |

| | |
|---|----|
| 2.5. İnsülin ve İnsülin Direnci | 13 |
| 2.5.1. Yapısı | 14 |
| 2.5.2. Sentezi..... | 14 |
| 2.5.3. Salgılanması..... | 15 |
| 2.5.4. İnsülin Reseptörü | 16 |
| 2.5.5. İnsülin Direnci | 16 |
| 2.5.6. İnsülin Direncinin Hücresel Sınıflaması..... | 18 |
| 2.5.7. İnsülin Direncinin Anatomo-Patolojik Sınıflaması | 20 |
| 2.5.8. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri | 22 |
| 2.6. Metabolik Sendrom..... | 27 |
| 3.GEREÇ VE YÖNTEM..... | 29 |
| 3.1. Hasta Seçimi | 29 |
| 3.1.1. Tip 2 DM | 29 |
| 3.1.2. Obezite | 29 |
| 3.1.3. NAYKH..... | 29 |
| 3.1.4. Kronik Hepatit C..... | 30 |
| 3.2. Ölçüm ve Hesaplama | 30 |
| 3.3. İstatistik..... | 31 |
| 4. BULGULAR..... | 32 |
| TARTIŞMA | 46 |
| SONUÇLAR..... | 55 |
| KAYNAKLAR | 56 |
| ÖZGEÇMİŞ | 62 |

TABLO LİSTESİ

Tablo No

Sayfa No

| | |
|--|----|
| Tablo 1. Diyabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri (ADA 1997, WHO 1999) | 9 |
| Tablo 2. Glukoz Tolerans Durumlarının Tanı Kriterleri (ADA 2006) | 10 |
| Tablo 3. HbA1c Düzeyleri ile Ortalama Plazma Glukozu Arasındaki Korelasyon | 13 |
| Tablo 4. OGTT' de Elde Edilen İnsülin Düzeyleri ve İnsülin Direncinin Değerlendirilmesi..... | 24 |
| Tablo 5. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri..... | 28 |
| Tablo 6. Tüm Grupların Demografik ve Laboratuvar Özellikleri | 32 |
| Tablo 7. Grupların Cinsiyete Göre Dağılımı | 36 |
| Tablo 8. Grupların Ortalama HOMA ve QUICKI Değerleri..... | 38 |
| Tablo 9. Grupların HOMA Yöntemi ile İnsülin Direnci Sıklığı | 38 |
| Tablo 10. Grupların QUICKI Yöntemi ile İnsülin Direnci Sıklığı | 38 |
| Tablo 11. HOMA Yöntemi ile İnsülin Direnci Olan ve Olmayanların Klinik Özellikleri | 40 |
| Tablo 12. HbA1c Düzeyi, İlaç Kullanımı ve HOMA Yöntemi ile İnsülin Direncinin Karşılaştırılması..... | 41 |
| Tablo 13. Tüm Gruplarda Cinsiyete Göre Metabolik Sendrom Sıklığı (NCEP Kriterlerine Göre 4 Kriterden En Az 3'ü) | 44 |

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No

Sayfa No

| | |
|--|----|
| Şekil 1. Grupların Ortalama Açlık Glukozu Düzeyleri | 33 |
| Şekil 2. Grupların Ortalama İnsülin Düzeyleri..... | 34 |
| Şekil 3. Grupların Ortalama HDL Kolesterol Düzeyleri..... | 35 |
| Şekil 4. HOMA Yöntemi ile Cinsiyet ve İnsülin Direnci Arasındaki İlişki..... | 36 |
| Şekil 5. QUICKI Yöntemi ile Cinsiyet ve İnsülin Direnci Arasındaki İlişki..... | 37 |
| Şekil 6. Tüm Grupların HOMA Yöntemi ile İnsülin Direnci Sıklığı..... | 39 |
| Şekil 7. Tüm Grupların QUICKI Yöntemi ile İnsülin Direnci Sıklığı..... | 39 |
| Şekil 8. Tip 2 Diyabetik Grupta HbA1c ve Açlık Glukozu Arasındaki İlişki | 42 |
| Şekil 9. Tip 2 Diyabetik Grupta HbA1c ve Tokluk Glukozu Arasındaki İlişki..... | 42 |
| Şekil 10. Grupların HOMA Düzeyleri | 44 |
| Şekil 11. Grupların QUICKI Düzeyleri | 45 |

KISALTMA LİSTESİ

| | |
|---------------|--|
| ADA | : Amerikan Diyabet Birliği |
| AKŞ | : Açlık kan şekeri |
| ALP | : Alkalen fosfataz |
| ALT | : Alanin aminotransferaz |
| AST | : Aspartat aminotransferaz |
| BKİ | : Beden kitle indeksi |
| DM | : Diyabetes Mellitus |
| EGIR | : İnsülin Direnci Çalışması Avrupa Grubu |
| GGT | : Gamaglutamil transpeptidaz |
| HbA1c | : Glukolize hemoglobin |
| HCV | : Hepatit C virüsü |
| HDL | : Yüksek dansiteli lipoprotein |
| HECT | : Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi |
| HIV | : İnsan immün yetmezlik virüsü |
| HOMA | : Homeostasis model assessment |
| IDF | : Uluslararası Diyabet Cemiyeti |
| IFG | : Bozulmuş açlık glukozu (Impaired fasting glucose) |
| IGF | : İnsülin benzeri büyüme faktörü |
| IGT | : Bozulmuş glukoz toleransı (Impaired glucose tolerance) |
| IRS | : İnsülin reseptör substrat |
| iNOS | : İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz |
| LDL | : Düşük dansiteli lipoprotein |
| METSAR | : Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması |
| MODY | : Gençlerin erişkin tipte başlayan diyabeti (Maturity onset diabetes of the young) |
| NASH | : Non alkolik steatohepatit |
| NAYKH | : Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı |
| NCEP | : Ulusal Kolesterol Eğitim Programı |
| OGTT | : Oral glukoz tolerans testi |

| | |
|-----------------|---|
| PCOS | : Polikistik over sendromu |
| PI3K | : Fosfatidilinositol 3 kinaz |
| PKC | : Protein kinaz C |
| QUICKI | : Quantitative insulin sensitivity check index |
| RIA | : Radioimmunoassay |
| RNA | : Ribo nükleik asit |
| SHBG | : Seks hormon bağlayan globulin |
| SREBP-1c | : Sterol düzenleyici element bağlayıcı protein |
| TNF-alfa | : Tümör nekroz faktörü alfa |
| TURDEP | : Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması |
| UDCA | : Ursodeoksikolik asit |
| VLDL | : Çok düşük dansiteli lipoprotein |
| WHO | : Dünya Sağlık Örgütü |

ÖZET

Farklı Hasta Grupları (Tip 2 Diyabetes Mellitus, Obezite, Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, Kronik Hepatit C) ve Sağlıklı Gönüllülerde İnsülin Direncinin Belirlenmesinde HOMA ve QUICKI Yöntemlerinin Karşılaştırılması

İnsülin glukoz metabolizmasının ana düzenleyicisidir. İnsülin direnci, endojen veya ekzojen insüline bozulmuş biyolojik yanıt olarak tanımlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda insülin direncinde genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu görülmüştür. Ayrıca tip 2 diyabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, obezite, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve kronik hepatit C’de insülin direnci önemli patofizyolojik role sahiptir.

Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi insülin direncini belirlemede altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak geniş gruplarda uygulaması zor ve pratik olmayan bir yöntemdir. HOMA (Homeostasis model assessment) yöntemi 1985 yılında geliştirilmiş ve insülin duyarlılığının belirlenmesinde kullanılmıştır. Katz ve arkadaşları altın standart klemp tekniği ile daha iyi korelasyon gösterebilen yeni bir yöntem olan QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index) indeksini bildirmişlerdir. HOMA insülin direncini yansıtırken QUICKI insülin duyarlılığını gösterir.

Çalışmada tip 2 diyabetik, obez, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan ve kronik hepatit C’li hasta gruplarında sağlıklı gönüllülere göre insülin direncini araştırdık. Ocak 2009 Aralık 2010 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Gastroenteroloji, Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniklerine başvuran 40 tip 2 diyabetik, 40 obez, 40 non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) olan hasta, 40 kronik hepatit C’li hasta ve 40 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Çalışmaya alınanların boy, ağırlık, bel çevreleri ölçüldü ve beden kitle indeksi hesaplandı. İnsülin direnci için HOMA, İnsülin duyarlılığı için QUICKI yöntemi kullanıldı. İnsülin direncini belirlemede sınır değer HOMA için $\geq 2,24$, QUICKI için $< 0,3469$ olarak kabul edildi. Açlık glukoz, insülin, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve trigliserid düzeyleri ölçüldü.

Bu çalışmada literatürle benzer şekilde tip 2 diyabetik, obez, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan, kronik hepatit C’li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre insülin dirençleri (HOMA) daha yüksek, insülin duyarlılıkları (QUICKI) daha düşük olarak bulundu.

Anahtar Kelimeler: İnsülin direnci, HOMA indeksi, QUICKI indeksi, tip 2 diyabetes mellitus, obezite, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, kronik hepatit C.

ABSCTRACT

A Comparision Of HOMA And QUICKI Methods For The Determination Of Insulin Resistance In Different Patients Groups (Type 2 Diabetes Mellitus, Obesity, Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Chronic Hepatitis C) And Healthy Volunteers

Insulin is a key regulator in glucose homeostasis. Insulin resistance is defined as incomplete response to endogenous and exogenous insulin. Numerous studies have shown that insulin resistance is determined by both genetic and environmental factors. Also insulin resistance plays an important pathophysiological role in type 2 diabetes mellitus, dyslipidaemia, hypertension, coronary artery disease, obesity, nonalcoholic fatty liver disease and chronic hepatitis C.

The hyperinsulinemic euglycemic clamp, the gold standart technique for estimation of insulin resistance, is accurate but complex and laborious enough that it is not practical for evaluation large number of populations at risk for insulin resistance. HOMA (Homeostasis model assessment) was developed in 1985 and widely used to predict insulin sensitivity. Katz et al. reported a new accurate index QUICKI (Quantitative insulin sensitvity check index) to assess insulin sensitivity, which better correlated to the gold standart clamp technique than other indexes. HOMA reflects insulin resistance, while QUICKI shows insulin sensitivity.

The aim of our study was to show insulin resistance in patients with type 2 diabetes, obesity, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), chronic hepatitis C compared to healthy individuals. Forty type 2 diabetic patients, 40 obese patients, 40 patients with NAFLD, 40 patients with chronic hepatitis C and 40 healthy subjects were admitted to Cukurova University School of Medicine Gastroenterology, Internal Medicine Department, Endocrinology and Metabolism Division between January 2009 to December 2010 included in the study. All patients were measured for height, weight and waist circumference and calculated for body mass index (BMI). Insulin sensitivity was calculated by using the HOMA index and QUICKI index. We used HOMA model for insulin resistance and QUICKI for insulin sensitivity. Cut off level for insulin resistance was accepted as $\geq 2,24$ for HOMA, $<0,3469$ for QUICKI. Fasting glucose, insulin, HDL, LDL cholesterol and triglycerides were measured.

In this study with smilarity as reported the literatures, we found that subjects with type 2 diabetes, obesity, nonalcoholic fatty liver disease, chronic hepatitis C were characterized by significantly higher insulin resistances (HOMA) and lower insulin sensitivites (QUICKI) indices compared to healthy subjects.

Keywords: Insulin resistance, HOMA index, QUICKI index, type 2 diabetes mellitus, obesity, nonalcoholic fatty liver disease, chronic hepatitis C.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar dünyada ve ülkemizde en önemli ölüm nedenidir ve sıklığı giderek artmaktadır. Metabolik sendrom, aterosklerotik hastalıklar ve tip 2 diyabetin en önemli ve en sık görülen nedenleri arasında yer alır.

Metabolik sendrom; kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde rol alan ve ortak etyopatogenezi paylaştıkları düşünülen çeşitli risk faktörlerinin bir arada bulunması olarak adlandırılmaktadır. Türkiye Metabolik Sendrom Araştırma Grubu'nun (METSAR) yaptığı çalışmaya göre, ülkemizde kentsel yerleşimlerde metabolik sendrom sıklığı ortalama % 33,82'dir. Metabolik sendromun temel bileşenlerini abdominal obezite, insülin direnci, artmış kan basıncı ve lipid bozuklukları oluşturmaktadır. İnsülin direncinin bu tabloda merkezi bir rolünün olduğu ileri sürülmüştür.

İnsülin direnci, belirli bir konsantrasyondaki insüline subnormal bir biyolojik yanıt alınması veya insülinin beklenen etkisinin bozulması ve insüline verilen yanıtta eksiklik olarak tanımlanabilir. İnsülin direnci, tip 2 diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde önemli bir role sahiptir.

Günümüzde insülin direncini değerlendirmede birçok metod kullanılmaktadır. Öglisemik hiperinsülinemik klemp testi insülin direncini belirlemede altın standart olarak kabul edilen bir yöntemdir. Ancak uygulanabilirliği zor, pahalı bir işlem olması nedeni ile geniş gruplarda kullanılması uygun değildir. Bu nedenle birçok araştırmacı insülin direncini belirlemede öglisemik hiperinsülinemik klemp testi ile açlık insülini, HOMA, açlık glukoz-insülin oranını karşılaştırmıştır. HOMA yöntemi insülin direncini belirlemede diyabeti olan ve olmayan bireylerde faydalı olarak görülmektedir.

Yakın zamanda Katz ve arkadaşları diyabetik, obez ve obez olmayan bireylerden oluşan bir çalışma gerçekleştirmişler ve logaritmik dönüşümlü açlık plazma glukozu ve insülininden türetilen kantitatif insülin duyarlılığı kontrol indeksini (QUICKI) öglisemik hiperinsülinemik klemp testi ile karşılaştırmışlar. Kullanımı kolay ve doğru bir yöntem olduğunu ortaya çıkartılmıştır.⁵⁵

Çalışmamızda NAYKH'li, kronik hepatit C'li, tip 2 diyabetik ve obezitesi olan farklı hasta grupları ve sağlıklı gönüllülerde insülin direnci sıklığını araştırmayı ayrıca

insülin direnci ölçüm yöntemlerinden HOMA ve QUICKI yöntemlerini birbiriyle karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

2.1.1. Tanım

Karaciğer yağlanması uzun yıllardan beri bilinen bir kavramdır. Bunun önemli bir hastalık olarak ele alınması 1962 yılında Thaler tarafından çok az alkol kullanmasına rağmen alkolik karaciğer hastalığı bulgularını taşıyan bir olguyu yayınlaması ile ortaya çıkmıştır. Daha sonra Ludwig ve arkadaşlarının histopatolojik bulguları alkolik karaciğer hastalığına benzediği halde alkol kullanmayan kişilerde görülen bir hastalık tablosunu ‘Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH)’ ismi ile tanımlanmasından sonra şekillenmeye başlamıştır.¹ Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAKHY), alkol almayan kişilerde alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığının histolojik özelliklerini taşıyan basit steatozdan non alkolik steatohepatit (NASH), ilerlemiş fibrozis ve siroza kadar geniş spektrumlu bir karaciğer hastalığını tanımlar.²

2.1.2. Epidemiyolojik Özellikler

NAYKH her yaş ve etnik grupta görülebilmekle beraber genel popülasyonda oldukça sıktır.³ Hastalığın genel prevalansı hakkında bir bilgi yoktur. Gelişmiş ülkelerde prevalansı yaklaşık olarak %20-30 arasındadır ve bunların %2-3 ünde NASH mevcuttur.⁴ NAYKH obez olmayan hastalarda görülebilse de, olguların çoğu obez ve tip 2 diyabetiktir. Risk faktörleri olarak görülen obezite, tip 2 DM ve hiperlipidemisi hastalarda NAYKH'nin prevalansı daha yüksektir ve prevalansları sırası ile %30-100, %10-75, %20-95'tir.² NAYKH için diğer risk faktörleri, ilaçlar (östrojen, tamoksifen, yüksek doz steroid, amiodaron), jejunoileal bypass, hızlı kilo kaybı, total parenteral nutrusyon, mesleki hepatotoksinlere maruziyet, insülin direnci ile seyreden ailesel sendromlar (lipodistrofi), lipid metabolizma bozukluğu (apolipoprotein B eksikliği) olarak sayılabilir.⁵

2.1.3. Etiyopatogenez

Karaciğerde trigiliserid damlacıklarının birikimi ve buna bağlı olarak meydana gelen hepatoselüler hasarın mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Multifaktöriyel

olduğu düşünölmektedir. Çevresel ve genetik faktörlerin hastalığın gelişmesinde ve ilerlemesinde büyük rolü vardır. Hastaların çoğunda aşırı beslenme ve sedanter yaşamın eşlik ettiği batı tarzı yaşam biçimi mevcuttur.

Hastalığın patogeneğinde insülin direnci önemli bir rol oynamaktadır. İnsülin direnci ile karaciğere serbest yağ asitlerinin birikimi gerçekleşir. Ayrıca hiperinsülinemi ve hiperglisemi lipojenik transkripsiyon faktörlerinin (sterol regulatory binding protein-1c (SREBP-1c) and carbohydrate response element binding protein) düzeylerini arttırarak de novo lipogenezi sağlar. İnsülinin etkisi ile artan SREBP-1c yağ asitlerinin beta oksidasyonunu inhibe eden malonil Co A düzeylerini arttırır. Bunların sonucunda karaciğerde yağ birikimi gerçekleşir.⁶

2.1.4. Klinik ve Laboratuvar Bulgular

NAYKH olan hastaların çoğu asemptomatiktir.^{7,8} Bazı hastalarda yorgunluk, halsizlik ve sağ üst kadrın ağrısı görölebilir. Hastalığa özgü bir klinik bulgu mevcut değildir. Çoğu hastada görölen tek fizik muayene bulgusu karaciğer büyümesidir.⁷

En sık rastlanan biyokimyasal bozukluk transaminazların yüksekliğidir. AST ve ALT genellikle normalden 2 ile 5 kat arasında artış gösterir. Alkalin fosfataz (ALP) ve gama glutamil transpeptidaz (GGT) yüksekliği hastaların yarısından azında saptanabilir. Eğer siroz mevcut değil ise albumin, bilirubin ve protrombin zamanı normal sınırlardadır.⁹⁻¹¹

2.1.5. Tedavi

Tedavide öncelikle her hastaya diyet ve egzersiz başlanmalıdır. Karaciğer yağlanmasında farmakolojik tedavide kullanılan UDCA (ursodeoksikolik asit), metformin, pioglitazon, atorvastatin, orlistat, omega-3 yağ asitleri, E vitamini gibi birçok ilaç mevcuttur. Ancak ne dünyada ne de ölkemizde doğrudan bu hastalık için ruhsatlandırılmış herhangi bir ilaç bulunmamaktadır. Doğrudan karaciğer yağlanmasına yönelik ilaç uygulamaları halen araştırma aşamasındadır.^{12,13}

2.2. Kronik Hepatit C

2.2.1. Tanım

Karaciğerde nekroinflamatuvar aktivitenin altı aydan daha fazla süre devam ettiği durumlara kronik hepatit denir. Viral hepatitler (hepatit B, hepatit C, hepatit D, tipi belirlenemeyen viral hepatitler), otoimmün hepatitler, ilaçlar, alkol, genetik hastalıklar kronik hepatite neden olabilir.¹⁴

Hepatit C virüsü Flaviviridae ailesinde yer alan 40-50 nm büyüklüğünde zarflı, tek zincirli küresel bir RNA içeren virüsdür.¹⁵ 6 adet major genotipi ve 50'den fazla subtipi bulunmaktadır. Hepatit C virüsü parenteral yolla bulaşan non-A non-B hepatitlerinin en önemli nedenidir. En yüksek risk taşıyanlar kan ve kan ürünleri kullananlar, hemodiyaliz hastaları, damar içi uyuşturucu kullananlardır. Cinsel temasla bulaşma hepatit B virüsüne göre daha düşük oranda görülmektedir. Daha önce yapılan birçok çalışmada kronik hepatit C enfeksiyonunun tip 2 DM ve insülin direnci ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.^{16-20,20-28}

2.2.2. Epidemiyolojik Özellikler

Dünyada HCV enfeksiyonunun ortalama sıklığı % 3 civarındadır. Dünya genelinde yaklaşık 170 milyon HCV ile enfekte hasta vardır.²⁹ Sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda, 40-59 yaş arasında ve erkek cinsiyette prevalans daha yüksektir. Dünya üzerinde en sık genotip 1, 2 ve 3 mevcuttur. Subtiplere bakıldığında tip 1a Kuzey Amerika ve Avrupa'da baskınken, Japonya ile Güney ve Doğu Avrupa'da 1b baskındır. Tip 2a ve 2b göreceli olarak Kuzey Amerika, Avrupa ve Japonya'da sıktır. Genotip 3 Güney Asya'da endemiktir ve 3a özellikle Avrupa ve ABD'de damar içi uyuşturucu kullananlarda sıktır.²⁹ Türkiye'deki HCV suşlarının çoğunluğunu subtip 1b (% 66,7-100) oluşturmaktadır. Bunu subtip 1a (% 3,45-33,7) ve subtip 4 (% 3,7) izlemektedir.³⁰ En fazla kronikleşen ve tedaviye zor yanıt veren de genotip 1b'dir.

2.2.3. Patogenez

Hastalığın oluşmasında konağın immun cevabı önemli bir rol oynamaktadır. Konağın immun cevabı genelde enfeksiyonu kontrol altına alamaz ve hastalık % 80-90 oranında kronikleşir. Hastalığın kronikleşmesi CD4 ve CD8 T hücre cevabının yetersiz oluşuna bağlanmaktadır. Virüsün temizlenmesinde sitotoksik T hücreleri önemlidir.

Sitotoksik T hücreleri interferon gama ve tümör nekrozis alfa sekrete ederek viral replikasyonu durdurabilir. Hepatit C virüsünün kalıcılığında en önemli faktörün virüsün ileri derecede değişken antijenik yapısı olduğu düşünülmektedir. Virüs mutasyon geliştirme özelliği ile antijenik yapısını değiştirir böylece immun sistem saldırısından kaçabilir.³⁰⁻³¹

2.2.4. Klinik ve Laboratuvar Bulgular

Hepatit C virüsü hem akut hem de kronik hepatite neden olabilir. Hastaların çoğu asemptomatik ve anikterik seyrettiğinden akut dönemde tanı konulması oldukça güçtür. Eğer semptom varsa çoğunlukla halsizlik, iştahsızlık ve çabuk yorulma şeklinde gözlenebilir. Akut hepatitte HCV RNA temastan 1-2 hafta sonra pozitifleşir. Birkaç hafta içinde en yüksek seviyelerine ulaştıktan sonra serum aminotransferazlarının yükselmesi ile birlikte azalmaya başlar. Virüs ile teması takiben olguların %80-90'ında kronik hepatit gelişmektedir. Enfeksiyonun oluşma yaşı, etnik köken (zenciler beyazlara göre daha fazla), erkek cinsiyet, akut enfeksiyonu klinik olarak hafif, belirtisiz, anikterik geçirme, HIV (Human immunodeficiency virus) enfeksiyonu kronikleşme oranını artıran faktörlerdir.^{31,32} Kronik hepatit C tanısında serumda HCV RNA'nın en az altı ay boyunca saptanması gerekir. Kronik hepatit C hastalarında spontan remisyon oranı her yıl için % 0,5'tir. Ayrıca HCV ile ilişkili olarak ekstra hepatik hastalıklarda gelişebilir.

2.2.5. Tedavi

Kronik HCV'de tedavinin amacı son dönem karaciğer hastalığı, siroz ve hepatoselüler karsinom gibi ciddi hepatik komplikasyonların önlenmesidir. Kronik hepatit C'li hastaların tedavi kararı hastalığın şiddetine, tedavi edilebilirliğine, tedaviye kontrendikasyon olup olmadığına ve hastanın tercihine bağlıdır. Daha önce hiç tedavi almamış kronik hepatit C'li hastalarda primer tedavi interferon ve ribavirin kombinasyonudur. Bu tedavi oldukça pahalı ve yan etkileri olan bir tedavidir. Ülkemizde hepatit C'li olguların büyük bölümünün genotip 1b olması nedeni ile tedavinin optimal süresinin 1 yıl olması gerekmektedir.³³⁻³⁵

2.3. Obezite

2.3.1. Tanım

Obezite, kardiyovasküler hastalıklar gibi önemli komplikasyonlara yol açan vücutta aşırı yağ depolanmasıdır. Çağımızın en büyük sorunlarından biri haline gelmiştir. Tüm dünya ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de sıklığı giderek artmaktadır. Metabolik sendromun önemli bir bileşenidir ve insülin direncinin patogenezinde rol oynamaktadır. Ortalama ağırlığa sahip erişkin erkeklerde vücut yağının oranı % 15-20 arasındadır, kadınlarda bu oran biraz daha yüksektir (% 25-30). Erkeklerde yağ miktarı % 25'i ve kadınlarda % 30'u aşarsa obeziteden söz edilmektedir.

2.3.2. Sıklık ve Dağılımı

Günümüzde gelişmiş ülkelerde yaşayanların üçte birinin obez olduğu belirlenmiştir. 2002 yılı itibarıyla Hatemi ve arkadaşları toplumumuzda % 25,2 oranında obezite (BKİ (Beden Kitle İndeksi) > 30) ve % 41,74 oranında fazla kilolu (BKİ: 25-29,9) olduğunu tespit etmişlerdir.³⁶ Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP Çalışması)'nın sonuçlarına göre Türkiye'de obezite sıklığı % 22 olarak bulunmuştur.⁶⁶ Erkeklerde kilo fazlalığının, kadınlarda ise obezitenin daha yaygın olduğu dikkati çekmektedir. Bunda gebelik sırasında alınan kiloların doğumdan sonra verilememesi, östrojenin yağ dokusunu arttırıcı etkisi, ev hanımlarının ev dışı yaşamlarının azlığı, bedensel faaliyetlerinin kısıtlı olmasının rolü vardır. Obezite proinflatuvar bir durum olarak belirti verebilir ve bu yüzden kendine ait metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlarla metabolik sendromun önemli bir belirleyicisidir. Zayıf kemirgenler ve insanların aksine, obez kemirgenler ve insanlarda artmış miktarlarda iNOS (indüklenebilir nitrik oksit sentetaz) ve TNF- alfa (tümör nekroz faktörü) üretmesi adipoz dokudaki makrofajlardan kaynaklanıyor ve böylece insülin duyarlılığında azalmaya katkıda bulunuyor olabilir.⁷¹

2.3.3. Ölçümü ve Tanısı

Obezitenin saptanması için bir takım ölçümler geliştirilmiştir. Ucuz ve kolay kullanılabilir olması nedeni ile günümüzde en sık kullanılan beden kitle indeksi (BKİ) ölçümüdür. Ancak gebelerde ve Uzakdoğu toplumlarında yanlış sonuç verebilmektedir. BKİ ağırlığın (kg) boyun karesine (m²) bölünmesi ile elde edilir. Buna göre BKİ'nin 18-24

arasında olması normal, 25-29 arası hafif kilolu, 30-34 olması obez, 35-39 arası belirgin obez ve 40'ın üzerinde olması morbid obez olarak değerlendirilir. Bunun yanında cilt kalınlığı ölçümü de başka bir obezite ölçüm yöntemidir.

2.4. Diyabetes Mellitus

2.4.1. Tanım

Diyabetes mellitus, insülin salınım eksikliği, insülinin biyolojik etkinliğinin azalması veya her ikisinin birlikteliği sonucu oluşan hiperglisemi ile seyreden bir karbonhidrat metabolizması bozukluğu ve hızlanmış aterosklerozla birlikte mikrovasküler, makrovasküler komplikasyonlarla seyreden kronik, metabolik bir hastalıktır. DM gelişiminde mutlak insülin eksikliğine yol açan pankreas β hücre harabiyeti ve insülin direncine yol açan çeşitli patogenetik mekanizmalar rol oynar. İnsülinin hedef dokulardaki eksik etkisine bağlı karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar meydana gelir.³⁷⁻³⁹

2.4.2. Epidemiyoloji

Tip 2 diyabet tüm dünyada en sık rastlanan diyabet formudur. Hastalık ilk yıllarda genellikle asemptomatik olduğu için gelişmiş ülkelerde bile bilinen diyabetlilerin bilinmeyen diyabetlilere oranı 2/1'dir. Son yapılan tahminler 2000 yılı itibari ile dünyada 171 milyon diyabetli hastanın yaşadığı ve bu sayının 2030 yılında 366 milyon olacağı yönündedir. 1997 yılında ülkemizde yapılan TURDEP çalışmasında 20 yaş ve üstü tip 2 DM prevalansının % 7,2 olduğu, Türkiye'de bozulmuş glukoz toleransı (IGT) % 6,7 olarak bildirilmektedir.⁶⁶ Türkiye'de 2,6 milyon diyabetli, 1,6 milyon prediyabetik birey vardır.

2.4.3. Tanı ve Sınıflama

Amerikan Diyabet Birliği'ne (ADA) göre diyabet tanısı, açlık kan şekerinin venöz plazmada ardışık en az iki ölçümde 126 mg/dl veya üzerinde olması ile konur.⁴⁰ Ayrıca günün herhangi bir saatinde açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın venöz plazmada ölçülen kan şekerinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması ve buna polidipsi, poliüri, polifaji, kilo kaybı gibi diyabet semptomlarının eşlik etmesi de tanı koymak için yeterlidir. Tablo 1'de Diyabetes Mellitus'un tanı kriterleri gösterilmiştir.

Tablo 1. Diyabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri (ADA 1997, WHO 1999)

| |
|--|
| 1- Diyabete özgü semptomlara ek olarak günün herhangi bir saatinde ölçülen plazma glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) olması Diyabet semptomlarının varlığı: poliüri, polidipsi, açıklanamayan kilo kaybı |
| 2- İki kez ölçülen açlık plazma glukoz değerinin ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l) olması: En az 8 saatlik tam açlık sonrası |
| 3- Oral glukoz tolerans testi sırasında 2. saat plazma glukoz düzeyinin ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) olması |

1979 yılında ABD’de “National Diyabetes Data Group” ve 1980’de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) diyabetin tanısı ve sınıflandırmasına bir standardizasyon getirebilmek için çalışmalara başlamış ve bozulmuş glukoz toleransı (IGT) olarak adlandırılan yeni bir alt grup belirlenmiştir. IGT plazma açlık glukozunun diyabet tanısı koydurmadığı, ancak glukoz yüklenmesinden sonraki 2. saat plazma glukozunun yüksek olduğu grup olarak tanımlanmıştır. IGT’li kişilerin tümünde diyabet gelişim riski olmamasına rağmen çoğunlukla yüksek risk altındadırlar. IGT obez kişilerde obez olmayanlara göre daha sıktır ve genellikle hiperinsülinemi ve insülin direnci ile birliktelik göstermektedir.⁴¹⁻⁴⁴

Birçok randomize klinik çalışmada IGT’li bireylerin tip 2 diyabet olma riskinin yüksek olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar diyabet gelişiminin yaşam tarzındaki değişiklikler, kilo verme ve fiziksel aktivitenin artırılmasıyla geciktirilebileceğini göstermektedir. Metformin, akarboz, tioglitazon gibi birçok ilaçlar IGT’li bireylerde tip 2 diyabet gelişimini yavaşlatmaktadır.⁵¹

Bozulmuş Glukoz Tolerans tanısı için hem ADA 1997 hem de WHO 1999 kriterlerinde, OGTT sonrası 2. saat kan glukozunun 140 ile 199 mg/dl arasında olması gerektiği bildirilmiştir.

ADA ve WHO tarafından kabul edilen diğer bir yeni alt grup ise açlık plazma glukoz değerlerinin diyabet tanısını koyduracak yükseklikte olmayan ancak normal sayılamayacak bir yükseklikte olan, bozulmuş açlık glukozudur (IFG). Açlık kan glukozu 100 ile 125mg/dl arasında olan kişiler IFG olarak tanımlanmaktadır. Eğer OGTT uygulandığında bazı kişilerin IGT bazılarının diyabet olabileceği görülecektir. Sonuç olarak WHO’nun önerisi ile bu hastalara diyabeti ekarte etmek amacıyla OGTT yapılmalıdır. Tabol 2’de glukoz tolerans durumlarının tanı kriterleri gösterilmiştir.

Tablo 2. Glukoz Tolerans Durumlarının Tanı Kriterleri (ADA 2006)

| Durum | Açlık plazma glukozu (mg/dl) | OGTT 2. Saat plazma glukozu (mg/dl) |
|--|------------------------------|-------------------------------------|
| Bozulmuş açlık glukozu (IFG) | 100-125 | 200 |
| İzole IFG | 100-125 | <140 |
| Bozulmuş glukoz toleransı (IGT) | <126 | 140-199 |
| İzole IGT | <100 | 140-199 |
| Kombine IFG/IGT | 100-125 | 140-199 |
| Normal glukoz toleransı | <100 | <140 |

Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT):

OGTT, diyabet tanısı için kullanılan en duyarlı testtir. Ancak testin standardize edilmemesi ve hastalar hazırlanmadan uygulanması hatalı değerlendirilmelere yol açabilir. OGTT sırasında birçok faktör glukoz toleransına etki ederek hiperglisemik bir eğrinin ortaya çıkmasına yol açabilir. Açlık plazma glukoz değerleri, en az iki kez 126 mg/dl'nin üzerinde ise diyabet tanısı için OGTT gerekmez. Bu testten önce test uygulanacak kişinin en az üç gün karbonhidrat kısıtlaması olmaksızın beslenmesi (en az 150 gr/gün) gerekmektedir. Teste tercihen sabah erken saatlerde başlanmalı ve kişi, test günü 10 ile 12 saat açlıkla teste gelmelidir. Sakin bir ortamda gerçekleştirilen test sırasında kahve, sigara içilmesine izin verilmemeli ve glukoz toleransını bozabilecek ilaçlar (oral hipoglisemikler, dilantin, beta blokerler, tiyazid grubu diüretikler, nikotinik asid türevleri) kullanılıyorsa en az bir hafta önce kesilmiş olmalıdır. OGTT yapılırken yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon, akut ağır stresler, travma, büyük cerrahi girişimler, akut kardiyovasküler veya serebrovasküler olaylar anamnezi olmamalıdır. OGTT değerlendirilmesinde kullanılan tanı kriterlerinin akut ve kronik hastalıklar sırasındaki durumlara göre değil tamamen sağlıklı bireylere göre saptanmış olduğu unutulmamalıdır.

OGTT sırasında başlangıç kanı alındıktan sonra kişi, birkaç dakika içinde glukozlu suyu içer ve sonrasında 30 dakika aralıklar ile kan verir. Alınan serum örneklerinde yalnızca glukoz değil, mümkünse insülin ve c-peptid ölçümleri de yapılmalıdır; çünkü ancak bu şekilde hiperinsülinemi ve insülin direnci durumları değerlendirilebilir. OGTT uygulamalarında glukoz dozu endikasyona göre değişmektedir.

Gestasyonel diyabet taramasında, 50 gr glukoz uygulaması yapılırken; DM tanısı için 75 gr; reaktif hipoglisemide ise 100 gr glukoz ile OGTT yapılır.

OGTT Endikasyonları:

1. Taramalar sırasında, anormal veya sınırdaki glukoz değerlerinin varlığı (100<AKŞ<126)
2. Gestasyonel diyabet tanısı koymak
3. Şişmanlığa eşlik eden diyabet veya glukoz tolerans bozukluğunun gösterilmesi (Sendrom X düşünülen vakalar)
4. Otozomal dominant geçişli bir diyabet şekli olan 'MODY tip' diyabetli ailelerin bireyleri
5. Genç yaşta açıklanamayan nöropati, retinopati, ateroskleroz, koroner damar hastalığı veya periferik damar hastalığı olanlar
6. Travma, cerrahi girişim, miyokard infarktüsü gibi stresli akut durumlarda, hiperglisemi veya glukozüri saptanan kişilerde, akut durum geçtikten sonra glukoz metabolizmasını değerlendirmek için
7. Makrozomik bebek (> 4000) doğuran ve kötü obstetrik hikayesi olan kadınlar
8. Polikistik Over Sendromu (PCOS) bulunan kadınlar (Günümüzde, polikistik over sendromunun obeziteden bağımsız olarak insülin direncine yol açtığı ve bu hastaların yaklaşık % 30'unda bozulmuş glukoz toleransı % 7- 16'sında da aşikar tip 2 DM olduğu gösterilmiştir.
9. Reaktif hipoglisemik yakınmaları olan kişiler

Diyabetin geniş bir sınıflaması WHO tarafından 1985 yılında yapılmıştır. Bu sınıflama kliniksel olup aynı zamanda diyabeti terminolojik olarak insüline bağımlı ve insüline bağımlı olmayan olarak adlandırmıştır. Ancak insüline bağımlı olan ve olmayan diyabet heterojen olduğundan genel uygulanabilirliği sınırlıdır. Daha sonra ADA tarafından 1998 yılında önerilen yeni sınıflama ise etiyolojik olup insüline bağımlı ve insüline bağımlı olmayan diyabet yerine tip 1 ve tip 2 diyabet terminolojisini de önermektedir.

Diyabetes Mellitus'un etiyolojik sınıflaması (ADA 1997)

I-Tip 1 Diyabet: (Beta hücre yıkımı, çoğunlukla mutlak insülin eksikliği)

A: immünolojik

B: idiyopatik

II-Tip 2 Diyabet: İnsülin direnci veya insülin salgı bozukluğu neden olabilir.

III- Diğer Spesifik Tipler

A: Beta hücre fonksiyonunda genetik defekt

1. Kromozom 12, HNF-1 alfa (MODY (Maturity Onset Diabetes of the Youngs, Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet) 3)
2. Kromozom 7, glikokinaz, (MODY 2)
3. Kromozom 20, HNF-4 alfa (MODY 1)
4. Mitokondriyal DNA
5. Diğerleri

B: İnsülin etkisinde genetik defekt

1. Tip A insülin rezistansı
2. Leprechaunizm
3. Rabson-Mendelhall sendromu
4. Lipoatrofik diyabet
5. Diğerleri

C: Ekzokrin pankreas hastalıkları

1. Pankreatit
2. Travma/pankreatektomi
3. Neoplazm
4. Kistik fibrozis
5. Hemakromatozis
6. Fibrokalküloz pankreas
7. Diğerleri

D: Endokrinopati

- 1- Akromegali
- 2- Cushing sendromu
- 3- Glukagonoma
- 4- Feokromasitoma
- 5- Hipertiroidizm
- 6- Somatostatinoma
- 7- Aldosteronoma
- 8- Diğerleri

E: Enfeksiyonlar

G: İlaçlar veya kimyasal maddeler

H: İmmun mekanizmalı hastalıklar

I: Genetik diğer sendromlar

IV: Gestasyonel Diyabet

Diyabet tanısında plazma glukoz düzeylerinin ölçümünün yanı sıra glukolize hemoglobin (HbA1c) ve serum proteinlerinin (fruktozamin) ölçümleri de önemlidir. HbA1c normalde total hemoglobinin % 4-6'sını teşkil eder ve kan glukozu uzun süre yüksek kalan diyabetlilerde bu değer yükselir. Glukolize hemoglobinlerin yarı ömrü dolaşımdaki eritrositlerin yaşam süresi ile ilişkilidir. Bu nedenle glukolize hemoglobin, önceki 8-12 haftadaki kan glukoz durumunu yansıtır. Tablo 3'de HbA1c düzeyleri ile ortalama plazma glukozu arasındaki korelasyon görülmektedir.

Tablo 3. HbA1c Düzeyleri ile Ortalama Plazma Glukozu Arasındaki Korelasyon

| HbA1c | Ortalama Plazma Glukozu | |
|-------|-------------------------|--------|
| | mg/dl | Mmol/l |
| % 6 | 135 | 7,5 |
| 7 | 170 | 9,5 |
| 8 | 205 | 11,5 |
| 9 | 240 | 13,5 |
| 10 | 275 | 15,5 |
| 11 | 310 | 17,5 |
| 12 | 345 | 19,5 |

Glukolize serum proteinlerinden fruktozamin, başlıca albuminin non enzimatik glukozilasyonu sonucu ortaya çıkar Genelde 1-3 hafta gibi kısa süreli glisemi düzeylerini yansıtır. Fruktozaminin normal sınırı 1,5-2,7 mmol/L'dir.

2.5. İnsülin ve İnsülin Direnci

Metabolizma; karbonhidratlar, proteinler, nükleik asitler, lipidler ve diğer hücre bileşenleri gibi moleküllerin oldukça koordineli ve amaçlı bir biçimde gerçekleşen sentez, dönüşüm ve parçalanma işlemlerinin toplamıdır. Anabolizma ve katabolizma birbirleri ile eş zamanlı olarak çalışan ancak birbirinden bağımsız olarak düzenlenen metabolizmanın iki temel bileşenidir. Anabolizma; basit öncüllerden makromoleküler hücre bileşenlerinin enerji gerektiren biyosentezidir. Katabolizma ise hücrel çevreden toplanan veya hücrel besin depolarında bulunan moleküllerin parçalanmasıyla

oluşmaktadır. Çocukluk ve büyüme dönemlerinde anabolik yol katabolik yoldan daha çok çalışır, normal sağlıklı erişkinlerde ise her iki yol dengededir.

Glukoz memeli hücrelerinde metabolik enerjinin temel kaynağıdır. Plazma glukoz seviyeleri fizyolojik gereklilik olarak 72-126 mg/dl arasında tutulur. Normalde beyin gibi sinir dokuları enerji gereksinimi için glukozu kullanır çünkü glikojen veya triaçilgliserol gibi yakıt rezervleri bulundurmazlar. Kan glukoz seviyesi geniş bir aralıkta değişme potansiyeline sahiptir. Gün boyunca kan şekeri seviyesi glukoz alımı ve klerensine bağlı olarak değişiklik göstermektedir.

Glukoz metabolizmasının major hormonal düzenleyicisi olan insülin ilk defa 1921 yılında Banting ve Best tarafından pankreas dokusundan izole edilmiştir.^{45,46} İnsülinin keşfinden kısa bir süre sonra saflaştırılmamış ekstresi deneysel olarak pankreatektomize köpekleri ve diyabetik hastaları tedavi etmek amaçlı kullanılmıştır. Hormonun etkili olduğu anlaşıldığında hem izole edilen ekstre miktarı hem de saflık derecesi arttırılmıştır.

2.5.1. Yapısı

Keşfinden kısa bir süre sonra insülinin bir protein olduğu anlaşılmış olsa da primer yapısının aydınlatılması Sanger ve arkadaşları tarafından proteinlerin primer dizilerini belirleyecek metodların geliştirilmesiyle, yıllar sonra gerçekleşmiştir.⁵³ Molekül ağırlığı 6 kDa olan nispeten küçük bir proteindir. Bilinen insülinlerin hepsi iki disülfid bağı ile birbirine bağlı, iki amino asit zincirinden oluşmaktadır. İnsan, domuz ve sığır insülinlerinin A ve B zincirleri, çoğu omurgalı insülinlerinde olduğu gibi sırasıyla 21 ve 30 aminoasitten meydana gelir. Her iki peptid zinciri birisi CysA7 ile CysB7, diğeri de CysA20 ile CysB19 arasında olmak üzere iki sistin disülfid ile birbirine bağlanmıştır. Ayrıca zincir içi bir disülfid de sistein A6 ve A11'i bağlar. Amino asit sırası omurgalılarda oldukça korunaklıdır. Sonuç olarak bir memelideki insülin diğeri de fizyolojik olarak aktiftir.

2.5.2. Sentezi

Pankreatik Langerhans adacıklarının beta hücrelerinde sentezlenir. Tek amino asit zincirinden oluşan preproinsülin mRNA dan okunur. Sinyal peptid, insülin öncülünün endoplazmik retikulum sisternasına girişi ile hareket eder ve proinsülin

üretir. Proinsülinin bir kısmı intakt olarak dolaşıma verilir. Dolaşımdaki insülin benzeri immun reaktivitenin %20'sini teşkil eder. Proinsülinin biyolojik etkinliği insülinin % 1'i kadardır.⁴³ Endoplazmik retikulum içinde tek zincir yapıda olan proinsülin endopeptidazlara maruz kalır. Bu enzimler, peptid zincirinin c-peptid denilen orta parçasını keserler. Orijinal peptidin rezidüel karboksi-terminal A zinciri ve amino-terminal B zinciri, A ve B peptid zincirlerinin iki disülfid bağı aracılığıyla birleşmesi sonucunda son insülin ürününü oluştururlar. Bu hücreler pankreas kütlelerinin yaklaşık % 1'ini oluştururlar.

2.5.3. Salgılanması

Fizyolojik koşullarda açlık ve gıda alımı sonrası değişiklikler olmasına rağmen, kan glukoz konsantrasyonu dar bir aralıkta dalgalanma gösterir. Bu denge, hormonal sistemin glukoz üreten ve depolayan organlar üzerindeki karşılıklı etkileriyle sağlanmaktadır. Birçok hormon glukojenoliz ve glukoneogenezi uyararak kan glukoz konsantrasyonunda tehlikeli düşüşleri önlerken, Langerhans adacığı hücrelerinde salgılanan kan glukoz konsantrasyonunu ancak belirli ortalama değerlere düşürebilmektedir.

İnsülin salgısının primer uyararı normalde 80-90 mg/dl arasında tutulan açlık kan glukozu düzeyinin yükselmesidir. İnsülin salgısı ayrıca, aminoasitler ve yağ asitleri gibi diğer besin moleküllerinin kan konsantrasyonlarının yükselmesi, inkretinler gibi bazı gastrointestinal hormonlar ve besinlerin tadı ve kokusu gibi bazı nöral uyarımlarla da artar.

Plazma glukoz seviyesinin artması ile düşük afiniteli glukoz taşıyıcısı olan (GLUT) GLUT-2 aracılığıyla hücre içi glukoz konsantrasyonu artar. Bunun sonucunda ATP'ye duyarlı potasyum kanallarını baskılayan ATP/ADP oranını arttırır. Bu etki membran iletiminde, membran depolarizasyonunda ve hücre içi kalsiyum girişinde değişikliğe neden olur. Sitoplazmik kalsiyum artışının sonucunda insülin içeren sekretuar granüllerin ekzositozu tetiklenir. Bununla birlikte insülin salgısının kalsiyumdan bağımsız bir yolu da vardır. İnsülin salgısı uyarımları ayrıca insülin geninin transkripsiyonuna ve mRNA'nın translasyonuna da neden olur.

Proinsülinin insülinin biyosentetik prekürsörü olarak tanımlanmasından ve yapısının aydınlatılmış olmasının bugüne dek, dönüşümünden eşit molar miktarda insülin

ve c-peptid olduğu bilinmekteydi. Yıllarca c-peptidin sadece proinsülinin düzgün katlanması için önemli olduğuna inanılmış olsa da daha yeni çalışmalar bunun aksini düşündürmektedir. C-peptidin doğrudan renal fonksiyon üzerinde, glukoz kullanımını arttırıcı ve insüline bağımlı diyabetes mellitus'ta otonom sinir fonksiyonunu iyileştirici etkilerinin olduğu, aynı zamanda da insülin sekresyonunu doğrudan etkilediği gösterilmiştir. Bu etkilerin tümü c-peptidin farklı dokulardaki Na⁺K⁺-ATPaz aktivitesi üzerinden direkt kontrolü ile ortaya çıkartılabilir.⁴⁷⁻⁴⁹ C-peptit insülin sekresyonunun periferik göstergesidir. C-peptit düzeyleri stabil olmayan klinik durumlarda bile sekresyon hızını doğru gösterir. Ayrıca c-peptit insülin gibi karaciğer tarafından tutulmaz.

Portal dolaşıma insülin salınımı iki aşamada gerçekleşir. Glukoz uyarımı ile birinci aşamadaki insülin artışı, dakikalar içinde insülin depolarının boşalması sonucu oluşur. Plazma insülinindeki ikinci artış, glukozun yükselmesinden 15-20 dakika sonra gerçekleşir ve hemen salınan yeni sentezlenmiş insülini gösterir. İnsülin, pankreas adacık kapiller damarlarındaki kandan portal vene geçerek karaciğer ve sistemik dolaşıma katılır. İlk geçişte karaciğerde insülinin % 50'si temizlenir.

2.5.4. İnsülin Reseptörü

İnsülin reseptörü 2 alfa ve 2 beta alt ünite içeren bir tetramerik proteindir. Tirozin kinaz reseptörünün bir alt ailesine aittir ve insulin-like growth factor-1 (IGF-1) reseptör ve insülin reseptör-ilişkili reseptörü (IRR) içerir. Bu reseptörlerin her biri tek zincir prekürsöründen veya proreseptörden türeyen 2 alt ünite içeren ayrı bir genin ürünüdür. Alfa-beta dimerlerinin ikisi disülfid bağlarıyla tetramer oluşturur. İnsülin reseptörü insüline duyarlı ve duyarsız olan dokularda vücudun her yanına dağılmıştır. İnsülin alfa alt ünitesine bağlanarak beta alt ünitesindeki kinaz aktivitesinin aktivasyonuna yol açar.

2.5.5. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, belli bir konsantrasyondaki insüline subnormal bir biyolojik yanıt alınması veya glukoz homeostazisinde insülinin beklenen etkisinin bozulması ve insüline verilen yanıtta eksiklik olarak tanımlanabilir, bir başka deyişle normal biyolojik yanıtın oluşması için daha fazla insüline gerek duyulduğu durumlara denmektedir.

Metabolik açıdan insülin direnci, insülinin hücre düzeyindeki metabolik olaylara etkisinin azalması veya insüline karşı hücre düzeyinde normaldeki duyarlılığın azalması olarak tarif edilebilir. Klinik açıdan ise kişinin günlük metabolik işlevlerini fizyolojik olarak sürdürebilmesi için pankreastan salgılamak zorunda olduğu insülin miktarını aşan düzeyde insülin üretmek ya da kullanmak zorunda kalmasıdır.

İnsülin reseptörünün ekstraselüler alfa alt ünitesinin insülin ile temasından sonra beta alt ünitesinin intraselüler bölümünde yer alan tirozin rezidüllerinin fosforilasyonu sonucu ‘İnsülin Reseptör Substrat’ (IRS) proteinleri aktive olur. IRS protein grubunda 4 ana protein vardır. IRS 1 ve 2 intraselüler sinyal ileti sisteminde en belirgin rol oynayan proteinlerdir. IRS 1 kas ve yağ dokusunda glukoz transportu ve hücre büyümesinde etkili iken IRS 2 karaciğerde glukoz transportundan sorumludur. Bundan sonraki aşama fosfatidilinositol 3 kinaz (PI3K) proteininin devreye girmesi ve protein kinaz C (PKC) aracılığıyla insülinin hücre içi etkileri olan glukoz metabolizması, glikojen-lipid-protein sentezi ve gen ekspresyonunun başlamasıdır.

Normalde, insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca, glukozu, kas ve yağ dokusu gibi, periferik dokulara taşıyarak, burada ya glikojen olarak depolanmasını, yada enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde, insülinin karaciğer, kas ve yağ dokudaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak, hepatik glukoz sekresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da, insülin aracılığı ile olan glukoz uptake’i azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanze edilir. Hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını arttırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de 1,5-2 kat hatta bazen daha da yüksek bir seviye oluşur.

İnsülin direnci kavramını ilk kez 1936’da Himsworth insüline duyarlı ve insüline duyarlı olmayan iki diyabetik hastanın bulunduğunu ileri sürerek gündeme getirmiştir. Reaven 1988’de obezite, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının aynı hastada bulunmalarını gözlemleyerek bunların aynı metabolik bozukluktan kaynaklandığını ileri sürmüştür. Daha sonra insülin direnci, hiperinsülinemi, obezite, glukoz tolerans bozukluğu, hipertrigliseridemi, azalmış HDL

kolesterol konsantrasyonu, hipertansiyon ve koroner arter hastalığından oluşan insülin direnci sendromunu (sendrom X'i) tarif etmiştir.⁵⁰

İnsülin direnci bir seri fizyolojik durumlarda (puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel inaktivite), metabolik hastalıklarda (obezite, tip 2 diyabetes mellitus, esansiyel hipertansiyon, dislipidemi, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, ovaryen disfonksiyon) ve ilaç alımlarında (kortikosteroidler, bazı oral kontraseptifler, diüretikler) görülebilen bir durumdur. Ayrıca insülin etkisi aynı kişide bile diyet, egzersiz gibi faktörlerin etkisiyle günden güne hatta aynı gün içerisinde bile değişebilir.

2.5.6. İnsülin Direncinin Hücresel Sınıflaması

İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için, pankreas beta hücrelerinden salınması, karaciğer yoluyla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan interstisyel aralığa geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak bu doku hücrelerinin membranlarında bulunan spesifik reseptörlerle ilişkiye girmesi gerekmektedir. Reseptörü ile birleşen insülin internalize edilir ve bir dizi postreseptör olay tetikler. Bu basamakların herhangi birinde veya birkaçında gerçekleşecek bir aksama, organizmanın insüline subnormal yanıt vermesiyle sonuçlanacaktır.

İnsülin direnci hücresel olarak prereseptör, reseptör ve postreseptör olmak üzere üç düzeyde sınıflandırılmaktadır. İnsülin direncinin oluşmasında reseptör ve özellikle postreseptör düzeyindeki defektler daha önemli olup, prereseptör düzeyindeki defektler daha az rol oynar. Ayrıca insülin direnci anotomo-patolojik olarak da iskelet kasında, yağ dokusunda ve karaciğerde olmak üzere sınıflandırılmaktadır.

İnsülin geninde, yapısal mutasyonlar sonucu, anormal defektif insülin molekülleri oluşur. Ayrıca proinsülin molekülünde, proteolitik parçalanma bölgesindeki, yapısal bozukluğa bağlı olarak, proinsülin insülin dönüşümü tam olmaz. Tüm bu nedenlerle endojen insüline karşı doku yanıtı azalarak direnç oluşur (Prereseptör düzeyde insülin direnci).

İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için mutlaka kendi insülin reseptörüne bağlanması gerekir. İnsülin resptörünün alfa alt ünitesi insülini bağlar ve insüline duyarlı protein kinaz aktivitesine sahip beta alt ünitesi kendi kendisini fosforilize eder (Reseptör

düzeyinde insülin direnci). Reseptör düzeyinde insülin direnci insülinin bağlanma defekti olup bundan iki bozukluk sorumludur.

1. Reseptör sayısının azalması
2. Reseptör mutasyonları

Son yıllarda insülin direnci oluşmasındaki en önemli katkıyı postreseptör düzeyindeki defektlerin sağladığı ileri sürülmektedir. Bunlar;

1. İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması
2. İnsülin reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler
3. Glukoz transportunda azalma
4. Glukoz fosforilasyonunda azalma
5. Glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma
6. Glukoliz / glukoz oksidasyonunda defektler

İnsülin reseptörlerine bağlandığında ortaya çıkan sinyallerin iletiminde reseptördeki tirozin kinazın önemli bir rolü vardır. Tip 2 diyabetiklerde, reseptör tirozin kinaz aktivitesinin reseptör sayı ve bağlanmasının azalmasından bağımsız olarak azaldığı gösterilmiştir. İlginç olarak hipergliseminin normoglisemik sınırlara çekilmesi ile tirozin kinaz aktivitesinin normale yaklaştığı gösterilmiştir. Kilo verme ve diğer tedavi yöntemleri ile insülin direncinde sağlanan düzelmelerin tirozin kinaz aktivitesini normalleştirilmesi, tirozin kinaz aktivitesinin edinsel bir patolojiden kaynaklandığını, bu durumda insülin direncinin bir nedeni değil de sonucu olabileceğini göstermektedir.

Son yıllarda insülin sinyal ileti yolundaki önemli substratlardan IRS-1 geninde mutasyonlar saptanmakla beraber bu durumun insülin direncini açıklamadığı düşünülmektedir. Hem IRS-1 fosforilasyonu hem de insülin ile uyarılmış PI-3 kinaz aktivasyonlarının azalması, insülin sinyal ileti yolundaki major anomalilerden sayılmakta ve buradaki iletinin azalmasının insülin direncine katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir.

Hem tip 2 diyabetiklerde hem de obezitede insülinin glukoz depolanmasını (glikojen sentezlenmesini) uyarması bozulmuştur. Yapılan birçok çalışmada, ileride diyabet gelişecek normal glukoz toleranslı bireylerde, insülin direncinden sorumlu en erken saptanabilen metabolik defektin bozulmuş glikojen sentezi olduğu gösterilmiştir.

Hepatik yağ asitleri normalde trigliseridlerle esterleşir. Trigliseridlerden bazıları çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ile hepatositlerin dışına taşınır. Non alkolik

yağlı karaciğer hastalığı olanlarda, hepatositler içinde lipid düzeyinin artması (çoğunlukla trigliserid formunda), yağ asidlerinin alımını ve sentezini uyaran enzim sistemleriyle yine yağ asidlerinin oksidasyonunu ve hücre dışına taşınmasını uyaran enzim sistemleri arasındaki dengesizlikten kaynaklanır.

İnsülin direncinin moleküler patogenezi, anlaşıldığı kadarıyla multifaktöriyeldir. İnsülin etkisinin inhibisyonunda rol oynayan bazı moleküler hedefler tanımlanmıştır. Bunlar arasında aşağıdakiler sayılabilir:

Rad (ras associated with diyabetes); temel hücre işlevlerini (büyüme, farklılaşma, veziküler transport ve sinyal transdüksiyonu) engeller.

PC-1 (insülin direncinde rolü olan bir membran glikoproteini); insülin tarafından uyarılan tirozin kinaz aktivitesini azaltır.

Leptin; insülin reseptörü substrat-1'in defosforilasyonunu indükler.

Yağ asidleri; insülin tarafından uyarılan periferik glukoz alımını engeller.

Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α); insülin reseptörü substrat-1'in, insülin tarafından indüklenen fosforilasyonunu azaltır (down-regulation) ve insüline bağımlı glukoz transport molekülü, GLUT-4'ün ekspresyonunu düşürür.

İnsülin direnci, aynı zamanda iki temel mekanizma ile hepatositlerde yağ birikimine yol açar. Bunlar; lipoliz ve hiperinsülinemidir.

2.5.7. İnsülin Direncinin Anatomo-Patolojik Sınıflaması

İnsülin direncinin vücutta görüldüğü 3 hedef doku iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğerdir. İnsülin kas ve yağ dokusunda glukozun hücre içine alınmasını, depolanmasını ve kullanılmasını uyarır. Karaciğerde ise hem glikojen oluşumunu ve depolanmasını sağlar, hem de glukoneogenez ve glikojenolizi inhibe ederek sonuçta glikoz üretiminin azalmasına yol açar. İnsülin direnci kas dokusunda öncelikli olarak gelişir ve postprandiyal hiperglisemi oluşmaya başlar. Daha sonra hepatik insülin direnci gelişir ve buna bağlı olarak karaciğerde glukoz üretimi artar. Açlık hiperglisemisi oluşur.

A- İskelet Kasında İnsülin Direnci

Sağlıklı insanlarda glukoz kullanımının % 75-80'inden iskelet kasının sorumlu olduğu gösterilmiştir. Yapılan birçok çalışmada tip 2 diyabette insülin ile uyarılmış

glukoz kullanımındaki defektin en yoğun görüldüğü dokunun iskelet kası olduğu gösterilmiştir. Özellikle beslenme sonrasında insülin direncinin primer yeridir. İskelet kasında insüline bağlı glukoz kullanımında defekt tip 2 diyabetikler dışında non diyabetiklerde de görülmektedir. İnsülin direnci çoğunlukla post-reseptör düzeydedir ve insülinin glikojen sentetazı aktive etmesi ve öğün sonrası glukozun oksidasyonu bozulmuştur.

B- Yağ Dokusunda İnsülin Direnci

Yağ dokusundaki hormon sensitif lipaz trigliseridleri esterleşmemiş yağ asidi ve gliserole parçalar ve bu işlem insülin tarafından inhibe edilir. Bu nedenle yağ dokusundaki lipoliz insüline hassastır. Tip 2 diyabet ve obezitede ise insülinin bu anti lipolitik etkisine karşı direnç gelişmektedir. İnsülin direnci ile hormon sensitif lipaz aktivitesi artar ve esterleşmemiş yağ asidi salınmasını artırır. Esterleşmemiş yağ asitleri diyabetiklerde hipergliseminin daha da artmasına neden olur. Büyük miktarlarda artan plazma esterleşmemiş yağ asidi konsantrasyonları insülin ile uyarılmış glukoz tutulumunu azaltmaktadır. Üstelik kronik olarak yükselmiş bu esterleşmemiş yağ asidi düzeyleri beta hücresinin insülin salgılama kapasitesi üzerine olumsuz etkiye bulunmaktadır. İnsülin direncinin post-reseptör düzeyde olduğu gösterilmiştir.

C- Karaciğerde İnsülin Direnci

Karaciğer açlık durumunda insülin direncinin primer bölgesidir. Hepatik glukoz üretimindeki artış açlık kan şekerinin artmasına yol açar. Hatta açlık hiperglisemisinin tamamının karaciğer glukoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Karaciğerden glukoz yapımı glukojenoliz veya glukoneogenez yolu ile olur. Hepatik glukoneogenezdeki artışın kesin mekanizması bilinmemekle beraber hiperglukagonemi ve laktat, alanin ve gliserol gibi glukoneojenik prekürsörlerin artışı söz konusudur. Hepatik glukoz üretimi çok bariz bir şekilde yükselmekte ve özellikle, hafif-orta derecedeki hiperglisemili hastalardaki açlık hiperglisemisini tek başına açıklayamamaktadır. Ancak, ağır hiperglisemili vakalarda hepatik glukoz çıkışında orta derecedeki artışlar kandaki glukozun yükselmesine katkıda bulunacaktır; çünkü üretilen glukoz özellikle normal olarak periferik dokular tarafından kullanılamamaktadır. Ayrıca tip 2 diyabetik hastalarda hepatik glukoz çıkışının normal olması karaciğerin normal

metabolik fonksiyon gösterdiği anlamına gelmez; çünkü hiperglisemi sağlıklı kişilerde hepatik glukoz üretimini baskılar. İnsülin direnci post-reseptör birçok mekanizmayı ilgilendirmektedir.

2.5.8. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri

İlk defa 1930' lu yıllarda Himsworth ve Kerr, insülin duyarlılığını in vivo olarak ölçmek için, oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile standart bir yöntem geliştirmeye çalışmışlar, sonuçta bu günkü sınıflama ile tip1 diyabetik bireyleri ekzojen insüline daha duyarlı, tip 2 diyabetikleri ekzojen insüline daha dirençli bulmuşlardır. İlerleyen yıllarda radioimmunoassay (RIA) yönteminin gelişmesiyle c-peptid ve insülin düzeylerinin daha hassas bir biçimde ölçülebilmesi, klinikte periferik insülin direncinin kantitatif olarak belirlenebilmesine olanak vermiştir.

Günümüzde periferik insülin direncini değerlendirme metodlarını şu şekilde sınıflayabiliriz.

1. İndirekt Metodlar

İnsülin direncinin kalitatif değerlendirilmesi:

- Açlık insülin düzeyi
- Açlık insülin/glisemi oranı
- Açlık insülin/c-peptid oranı
- OGTT de 1. saat insülin düzeyi
- OGTT de 1. saat insülin/glisemi oranı

2. Direkt Metodlar

İnsülin direncinin kantitatif değerlendirilmesi:

A-İnsülin direncini ve sekresyonunu birlikte ölçen metodlar:

- Homeostasis model assessment (HOMA)
- Quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI)
- Continuous infusion of glucose with model assessment (CIGMA)
- Minimal model (sık aralıklı IVGTT)
- Hiperglisemik klemp

B-Sadece insülin direncini ölçen metodlar:

- Öglisemik hiperinsülinemik klemp

- İnsülin tolerans testi (ITT)

HOMA ve QUICKI yöntemlerinde kararlı metabolik durumda açlık insülin ve glukoz düzeyinden yararlanılır. Diğer testlerde ise dışarıdan uygulanan glukozu karşın insülin sekresyon kapasitesi ve insülin direnci hesaplanır.

İnsülin Direncinin İndirekt Ölçümü

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 $13\mu\text{U/ml}$ ' den büyük olanların % 74'ünde; $18\mu\text{U/ml}$ ' den büyük olanların da tümünde insülin direnci saptamıştır.

İnsülin, glukoz ve c-peptid oranlarına göre insülin direnci:

Klinikte, pratik günlük kullanımda, geniş vaka gruplarını içeren toplum çalışmalarında, hastalardan elde edilen açlık insülin, c-peptid ve glukoz değerlerini birbirleri ile oranlayarak, insülin direnci varlığı hakkında fikir edinilebilir. Oranlar, periferik insülin direnci ölçümünde, altın standart olan hiperinsülinemik öglisemik klemp testi ile karşılaştırıldıklarında güçlü bir korelasyon gösterirler ($p<0.01$). İnsülin (pM)/glisemi (pM) oranı >22 veya glisemi (mg/dl)/insülin (mU/ml) oranı <6 veya insülin (pM)/c-peptid (pM) oranı >0.1 bulunması, hastada periferik insülin direnci olduğunu göstermektedir.

OGTT'de 1. saat insülin düzeyi:

İnsülin direnci olan bireylerde, oral glukoz tolerans testi sırasında, insülin düzeylerinin normalin üzerinde bulunduğu 1960'lı yıllardan beri bilinmektedir. Özellikle normal veya hafif glukoz intoleransı olan bireylerde 75 gr glukoz sonrası 2 saat içinde alınan değerlerde $100\mu\text{U/ml}$ ' nin üzerinde bulunması insülin direncinin varlığını düşündürmelidir. Çok güvenilir bir gösterge olmamakla birlikte günlük pratikte tablo 4' de verilen değerle yapılan OGTT' de insülin direncinin varlığını ortaya koyabilir.

Tablo 4. OGTT’ de Elde Edilen İnsülin Düzeyleri ve İnsülin Direncinin Değerlendirilmesi

| İnsülin(μ /ml) | Açlık | 1. Saat | 2. Saat |
|---------------------|-------|---------|---------|
| Normal insülin | 2-10 | 9-45 | 5-30 |
| İnsülin direnci | >14 | >80 | >60 |

İnsülin tolerans testi:

İnsülinin iv verilmesini izleyerek lineer olarak azalan glisemi düzeyi, insülin duyarlılığını yansıtır. 12 saat açlık sonrası, bazal kan örneği alınıp, 0,05 – 0,1 IU/kg dozunda, kısa etkili insülin iv verildikten sonra 0, 3, 6, 9, 12 ve 15. dakikalarda alınan glukoz değerlerinden glukoz yarılanma zamanı ($T_{1/2}$), Least Square Analysis yöntemi ile bulunur. K_{ITT} : $0,693/T_{1/2}$ (% dk^{-1}) olarak hesaplanır. K_{ITT} değerleri normal bireylerde 6 % dk^{-1} , obezlerde 4 % dk^{-1} , diyabetiklerde 2 % dk^{-1} olarak belirlenmektedir.

İnsülin Direncinin Direkt Ölçümü**Homeostasis Model Assesment (HOMA):**

Bireyden alınan glukoz ve insülin değerlerinin kullanımı ile beta 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/L, insülin μ U/ml, c-peptid mmol/L 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).

Bazal insülin ve bazal glukoz seviyelerinin kullanıldığı HOMA yönteminde insülin düzeyi (μ U/ml) X plazma glukoz düzeyi (mmol/L)/22,5 denklemi kullanılarak insülin direnci hesaplanmaktadır. Tip 2 DM ve diyabetik olmayan hasta gruplarında yapılan çalışmalarda HOMA'nın klemp tekniği ile ölçülenlerle uyumlu sonuçlar verdiği gösterilmiştir. İnsülin direnci olan vakalarda artış gösterir. Ancak ilerleyen tip 2 DM olgularında beta hücre disfonksiyonunun ilerlemesiyle güvenilirliğini yitirir.

Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI):

Bazal insülin ve bazal glukoz düzeyleri kullanılarak hesaplanan ve klemp tekniği ile korelasyon gösteren diğer bir yöntem de QUICKI'dir. İnsülin duyarlılığını göstermektedir. Katz ve arkadaşları tarafından bildirilen formüle dayanarak açlık plazma glukozu (APG) ve açlık immunoreaktif insülin ölçümleri (AİRİ)'den hesaplanır. (QUICKI = $1/(\log(\text{insülin})) + (\log(\text{plazma glukozu}(\text{mg/dl})))$). Düşük değerler insülin duyarlılığında azalmayı gösterir. Ancak açlık glukozu ve açlık insülin düzeyi kullanıldığından QUICKI daha çok hepatik insülin sensitivitesini göstermektedir. Hepatik ve periferik insülin sensitivitesinin uyumlu olmadığı durumlarda klemp tekniğinden farklı sonuçlar verir. QUICKI geniş bir insülin sensitivite aralığında doğru sonuçlar vermekle birlikte klemp tekniği ile en çok insüline duyarlı obez olmayan hasta grubunda varyasyon göstermektedir, bu da bu grupta insülin düzeyinin düşük olması ve normalde gün içinde insülin seviyesinde görülen osilasyonlarla açıklanmaktadır. Birçok araştırmacı QUICKI'nin insülin duyarlılığını tanımlamada HOMA'dan daha üstün olduğunu düşünmesine rağmen her iki sonuç birbirleri ile iyi bir şekilde koreledir.⁵⁴

Glukozun Sürekli İnfüzyonu Modeli (CIGMA):

Hem glukoz intoleransı, insülin rezistansı hem de beta hücre fonksiyonları hakkında bilgi veren bir testtir. Kan örneklerinin alınacağı ven kanı arteriyelize edilir (600 C sıcaklıktaki sıvı olmayan ortamda, 30 dakika bekletilerek). Diğer koldan 5 mg/ideal kilo dozunda glukoz infüzyonu başlatılır. Testin 50, 55, 60. dakikalarında kan örnekleri alınır. Bu üç değerlerin ortalamasından elde edilen rakamlar (glukoz, mmol/L'ye; insülin, $\mu\text{U/ml}$ 'e; c-peptid mmol/L'ye dönüştürülerek) hastanın beta hücre fonksiyonunu insülin direncini değerlendirmek amacıyla kullanılır. CIGMA ile HECT arasında oldukça güçlü bir korelasyon vardır (normal bireylerde $r:0,79$, $p<0,0002$; diyabetik hastalarda $r:0,91$, $p<0,0002$).

Minimal Model (Sık aralıklı İVGTT):

İntravenöz glukoz tolerans testi yapılarak elde edilen glukoz ve insülin (veya c-peptid) değerlerinden glukoz duyarlılığını saptayabilen bir testtir. Teste sabah 10 saatlik açlık sonrası başlanır ve 5 dakika aralıklarla 4 kez kan alındıktan sonra 0.5 mg/kg

glukoz iv olarak hızlıca verilir. Sonraki üç saat içinde 26 kez kan alınır ve bir bilgisayar programı yardımı ile hesaplama yapılır. Pratik hayatta yaygın değildir fakat bilimsel araştırmalarda kullanılan bir testtir.

Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi (HECT):

İlk defa Defronzo tarafından tarif edilmiştir. 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. Diğer testlerde olduğu gibi 10 saatlik açlık sonrası teste başlanır. Eğer hasta insülin kullanıyorsa 24 saat öncesinden orta etkili insülinler kesilir, normoglisemi insülin infüzyonu ile sağlanır, testten 2 saat sonra infüzyona son verilir. Kan örneklerinin alınacağı ven arteriyalize edilir, bu damara retrograd yönde 18-20 numara musluklu anjiyotet takılır. Diğer damardan hem insülin, hem de glukoz infüzyonu yapılacak şekilde sistem hazırlanır ve testin ilk 10 dakikasında $127,6 \mu\text{U}/\text{m}^2$ 'den başlayıp 1 dakikalık azalan periyodlar halinde $40 \mu\text{U}/\text{ml}$ dozunda sabit kalacak şekilde insülin infüzyonu başlatılır. Testin 4. dakikasında glukoz infüzyonu $2\text{mg}/\text{kg}/\text{dk}$ hızında başlatılır. 10. dakikadan sonra test bitimine kadar insülin hızı sabit kalır; ancak 5-10 dakikalık periyodlarla hastadan glisemi ölçümü yapılarak normoglisemi sağlanacak şekilde glukoz infüzyon miktarı gerektiğinde değiştirilir. Test süresi 120 dakikadır. Normal bireylerde glukoz kullanım hızı $4,7-8,8 \text{ mg}/\text{kg}/\text{dk}$ olarak bulunmuştur. Periferik insülin direnci olan bireylerde glukoz kullanım hızı azalmış olarak bulunur. İnvaziv bir işlem olduğu için, özel ekipman ve bu konuda deneyimli kişilerin varlığı gerektiğinden, rutinde değil, araştırma amacıyla kullanılan çok değerli bir testtir.

Hiperglisemik Klemp:

Hasta, HECT' de olduğu gibi teste hazırlanır. Glisemi düzeyini, $210 \text{ mg}/\text{dl}$ düzeyinin üzerine çıkarabilmek amacıyla testin ilk 14 dakikasında $9.622 \text{ mg}/\text{m}^2$ dozunda hızlı glukoz infüzyonu yapılır. Daha sonra 5-10 dakika aralarla alınan arteriyalize edilmiş venöz kan örneğinde saptanan glisemi değerini, bu düzeyde tutabilmek amacıyla verilecek glukoz infüzyon dozları yeniden belirlenir. Bu test de nisbeten invaziv ve pahalı bir testtir ve pek yaygın değildir.

2.6. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diyabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir.⁵⁵ İnsülin direncinin özellikleri uzun yıllardan beri tanımlanmaktadır. İsveçli klinik araştırmacı Dr. Eskil Kylin 1920'li yılların başlarında hipertansiyon, hiperglisemi ve hiperürisemiden oluşan bir bulgu topluluğu ile karakterize bir bozukluk tanımlamıştır.⁶² Daha sonraları 1960'lı ve 1970'li yıllarda, özellikle hipertansiyon, diyabetes mellitus, dislipidemi ve obezite başta olmak üzere çeşitli kardiyovasküler risk faktörlerinin bir araya toplanması açıklanmış, ancak bu sendromun olası nedenlerinin açıklaması yapılamamıştır. Reaven 1988 yılında bu kardiyovasküler risk faktörleri topluluğunu sendrom X olarak adlandırmış ve altta yatan neden olarak insülin direncini ileri sürmüştür.⁵⁰ Daha sonra yapılan çalışmalarda Sendrom X hakkındaki bilgiler artınca bilinmeyen ifade eden X harfi tanımlamadan çıkartılmış ve metabolik sendrom olarak isimlendirilmeye başlanmıştır.

Metabolik sendrom ciddi derecede heterojenitesi olan çok faktörlü bir hastalıktır. Metabolik sendromun birçok yönünün henüz sınırları çizilmemiştir ve bütün fizyopatolojik olayların özellikle insülin direnciyle olan ilişkileri tam olarak anlaşılamamıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) ve Uluslararası Diyabet Cemiyeti (IDF) metabolik sendrom tanımları önermişlerdir. (Tablo 5)

Tablo 5. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

| Risk Faktörü | Dünya Sağlık Örgütü (WHO) | Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) | Uluslararası Diyabet Cemiyeti (IDF) |
|---------------------|--|---|---|
| BKİ | BKİ>30 kg/m ² | | |
| Bel/kalça oranı | | | |
| Erkeklerde | >0,90 | | |
| Kadınlarda | >0,85 | | |
| Bel çevresi | | | |
| Erkeklerde | | >102 cm | ≥94 cm |
| Kadınlarda | | >88 cm | ≥80 cm |
| Trigliseridler | >150 mg/dl | ≥150 mg/dl | ≥150 mg/dl |
| Erkeklerde HDL | <35 mg/dl | <40 mg/dl | <40 mg/dl |
| Kadınlarda HDL | <40 mg/dl | <50 mg/dl | <50 mg/dl |
| Kan basıncı | Halen antihipertansif tedavi kullanılması ya da KB≥140/90 mm Hg | Halen antihipertansif tedavi kullanılması ya da KB≥135/85 mm Hg | KB≥130/85 mm Hg |
| Glukoz | Tip 2 DM ya da bozulmuş glukoz toleransı | Açlık glukozu ≥110 mg/dl | Açlık glukozu ≥100 mg/dl ya da tip 2 DM |
| Diğer | Mikroalbuminüri | | |
| Tanı gereksinimleri | Doğrulanmış tip 2 DM veya bozulmuş glukoz toleransı ve yukarıdaki kriterlerinden diğer herhangi iki tanesi | Yukarıdaki kriterlerden herhangi üçü | Abdominal obezite ve yukarıdaki kriterlerden herhangi ikisi |

BKİ, beden kitle indeksi; DM, diyabetes mellitus; HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein

Metabolik sendrom prevalansı yaş ile artar ve erişkinlerde ortalama prevalansı % 22'dir. 2000 yılı itibari ile TEKHARF çalışmasına göre ülkemizde 30 yaş ve üzerindeki 9,2 milyon kişide metabolik sendrom mevcuttur. Erkeklerde görülme sıklığı % 28, kadınlarda ise % 40'dır. Yine 2004 yılında ülkemizde yapılan METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzeri erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı % 35 olarak saptanmıştır. (erkeklerde % 28,8, kadınlarda %41,1) ⁵⁶

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2009 ve Aralık 2010 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji, Gastroenteroloji ve Genel Dahiliye polikliniklerine genel sağlık kontrolü amacıyla başvuran 200 kişi alındı. Çalışmayla ilgili Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu ve yazılı hasta onayı alındı. Kırkar kişiden oluşan dört hasta grubu ve bir kontrol grubu oluşturuldu. Çalışmaya alınanların ayrıntılı öyküleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı. 18 yaş altı ve 75 yaş üstü hastalar, son dönem karaciğer hastalığı, kalp yetersizliği, böbrek yetmezliği, hipertansiyonu (hipertansiyon öyküsü olup antihipertansif tedavi alanlar veya kan basıncı değeri $\geq 140/90$ mmHg olanlar), alkol kullanım öyküsü (kadınlarda >20 gr/gün, erkeklerde >30 gr/gün), sürekli ilaç kullanımı, malignensi, herhangi bir nedenle tiroid fonksiyon bozukluğu, iki hafta öncesine kadar enfeksiyon, travma öyküsü olanlar ve gebeliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.1. Hasta Seçimi

3.1.1. Tip 2 DM

Daha önce bilinen tip 2 diyabet dışında sistemik hastalığı bulunmayanlar çalışmaya alındı. Son 10 yıl içinde tip 2 DM tanısı alanlar, ilaç kullanmayan veya insülin duyarlaştırıcı ilaç (metformin) kullananlar çalışmaya dahil edildi. Kısa, orta, uzun etkili insülin kullananlar ve diğer oral anti diyabetik ilaç gruplarını kullananlar çalışma dışı bırakıldı. BKİ değeri 30'un üzerinde olanlar çalışma dışı bırakıldı.

3.1.2. Obezite

Kronik hepatit, diyabet öyküsü olmayan, BKİ 30'un üzerinde olan ve ilaç kullanım öyküsü olmayan hastalar çalışmaya alındı.

3.1.3. NAYKH

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve karaciğer ultrasonografisinde böbrek ile karşılaştırıldığında, karaciğer parankiminde homojen ekojenite artışı ve/veya damarsal yapılarda silinme görülen NAYKH tanısı

alan hastalar çalışmaya alındı. DM, otoimmün hastalığı olanlar, herhangi bir nedenden dolayı ilaç kullananlar ve BKİ 30'un üzerinde olanlar çalışma dışı bırakıldı.

3.1.4. Kronik Hepatit C

Çalışmaya kronik HCV tanısı konulan anti viral tedavi hiç almamış hastalar alındı. Otoimmün hastalık, diyabet, hepatit ko-infeksiyonu olanlar ve BKİ 30'un üzerinde olanlar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Ölçüm ve Hesaplama

Hastaların boy ve kiloları ölçüldü. Bel çevresi, her iki spina iliaka posterior superiordan ve göbekten geçen en dar yerden oda giysileri içinde, aç karnına, ayakkabısız, ayakta ve normal bir ekspiryum yaptırdıktan sonra elastik olmayan bir mezura ile ölçülerek yapıldı. BKİ, Quetelet indeksi kullanıldı ve hastanın kilogram cinsinden kilosu, metrekare cinsinden boyunun karesine bölünerek hesaplandı. Obezite tanısı için BKİ'nin $> 30 \text{ kg/m}^2$ olması kriter alındı. BKİ 30-35 arasında olanlar birinci derecede obez, BKİ 35-40 arasında olanlar ikinci derecede obez ve BKİ >40 olanlar üçüncü derecede (morbid) obez olarak değerlendirildi. Tüm hastaların ve kontrol grubunun en az 10 dakikalık istirahat sonrasında, sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü.

Çalışmaya alınan tüm hastaların ve kontrol grubunun 12 saatlik açlık sonrasında kan şekeri ölçüldü. ADA 2003 tanı kriterlerine göre, açlık kan şekeri $<100\text{mg/dl}$ olanlar normal, $100\text{-}125\text{mg/dl}$ olanlar bozulmuş açlık glisemisi (IFG) ve 126mg/dl olanlar tip 2 diyabet olarak kabul edildi. Bozulmuş açlık glisemisi, bozulmuş glukoz toleransı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalardan 12 saat açlığı takiben sabah istirahat halinde biyokimyasal tetkikler için venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinde total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, hepatit markerları, insülin ve c-peptid düzeyleri ölçüldü. Lipidler, 12 saatlik açlık sonrasında alınan kanda, Modüler DPP (Roche Diagnostic, Germany) kalorimetrik yöntemle çalışıldı. Hepatit markerları chemiluminescence DXI-800, Beckman ile çalışıldı. İnsülin ve c-peptid düzeyleri, 12 saatlik açlık sonrasında alınan kanda electrochemo immune assay ile çalışıldı. Diğer gruplardan farklı olarak tip 2 diyabetik grupta tokluk kan şekeri ve HbA1c düzeylerine

bakıldı. HbA1c ölçümü tina-quant method türbidimetrik inhibisyon immunassay testi, COBAS İNEGRA 800 cihazı ile yapıldı.

Hasta ve kontrol grubunun açlık glukoz ve insülin düzeyleri kullanılarak HOMA ve QUICKI yöntemleri ile insülin dirençleri hesaplandı. QUICKI= $1/(\log(\text{insülin}) + \log(\text{plazma glukozu}(\text{mg/dl})))$. HOMA yöntemi, açlık glukozu mg/dl'den 18'e bölünerek mmol/L'ye çevrildikten sonra, açlık insülini ile çarpılıp, 22,5'e bölündü. İnsülin direnci, HOMA düzeyi alt sınırı 2,24, QUICKI düzeyi alt sınırı 0,3469 olarak kabul edildi.

$$\text{HOMA} = \frac{\text{Açlık insülin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Açlık glukozu (mmol/L)}}{22,5}$$

3.3. İstatistik

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17,0 (Statistical Package for Social Science) paket programı kullanıldı. Değerler ortalama değer \pm standart sapma (alt değer-üst değer) veya yüzdelik olarak verildi. Gruplar arasındaki değerlerin karşılaştırılmasında Student's t-test, kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki Kare testi kullanıldı. Çoklu grupların değerlerinin analizinde Annova testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's korelasyon testi uygulandı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 40 tip 2 diyabetik, 40 NAYKH'li, 40 obez, 40 kronik hepatit C'li ve 40 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 200 kişi alındı. Tüm grupların demografî ve laboratuvar özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Tüm Grupların Demografik ve Laboratuvar Özellikleri

| | Tip 2 DM N=40 ORT.±SS | Obezite N=40 ORT.±SS | NAYKH N=40 ORT.±SS | Kronik Hepatit C N=40 ORT.±SS | Kontrol N=40 ORT.±SS |
|-------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| Yaş | 53,9±10,1 | 39,4±13,3 | 46±12,3 | 53,1±12,7 | 42,1±13 |
| BKİ (kg/m²) | 27,4±2,3 | 42±8,6 | 27,2±2,4 | 26,2±2,8 | 25,7±2,4 |
| Bel çevresi (cm) | 93,4±9,6 | 114,6±14,2 | 94,3±8,8 | 89,1±6,9 | 86,3±3,9 |
| Ağırlık (kg) | 74,9±8,6 | 112±22,9 | 80±8,5 | 73,5±8,9 | 74,3±7,8 |
| Açlık glukozu (mg/dl) | 151,9±77,5 | 89,1±7,9 | 90,8±6,2 | 89,8±7 | 89,9±6,4 |
| İnsülin (µU/ml) | 13,2±7,2 | 20±19,1 | 14,9±10,2 | 12,1±5,9 | 6,2±4,1 |
| HDL (mg/dl) | 43±8,1 | 41,1±6,6 | 42,6±5,8 | 38,4±6,1 | 40,4±5,3 |
| LDL (mg/dl) | 117±30,8 | 119,7±34,7 | 125,3±31 | 112,8±32 | 126±29,4 |
| Trigliserid (mg/dl) | 160,3±51,9 | 176,3±88,4 | 158,1±60,6 | 143±42,6 | 142,3±39 |
| Sistolik Kan Basıncı (mmHg) | 121,2±8,8 | 118,2±10,8 | 120,5±7,1 | 118,7±9,1 | 119±5,9 |
| Diastolik Kan Basıncı (mmHg) | 77,2±4,5 | 76,2±5,4 | 78,5±3,6 | 75,7±5,9 | 79±3 |
| TOPLAM (N=200) | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 |

Tüm grupların karşılaştırılmasında;

1- Hastaların ve sağlıklı bireylerin yaş aralığı 18-73 idi. Tip 2 diyabetik grubun yaş ortalaması 53,9, obezitesi olan grubun 39,4, NAYKH olan grubun 46, kronik hepatit C'li grubun 53,1 ve kontrol grubunun yaş ortalaması 42,1 idi. Tüm grupların yaş ortalamaları farklıydı ve istatistiksel olarak bu farklılık anlamlı kabul edildi ($p<0,05$).

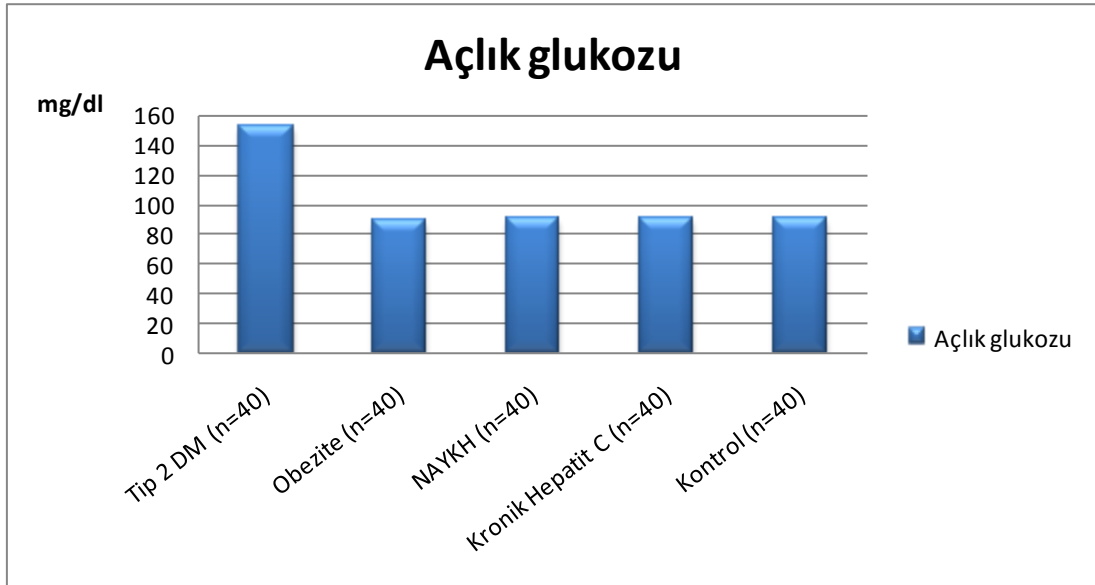
Kontrol grubunun yaş ortalaması tip 2 diyabetik ve kronik hepatit C'li grupların yaş ortalamalarına göre anlamlı derecede düşük (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$) iken obez ve NAYKH'li grupların yaş ortalamaları ile anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,85$, $p=0,63$). Tip 2 diyabetik grubun yaş ortalaması obez grubun yaş ortalamasına göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$). Obez grubun yaş ortalaması kronik hepatit C'li grubun yaş ortalamasına göre anlamlı derecede düşüktü ($p<0,001$). Yaş ile insülin,

HOMA ve QUICKI düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.(r:-0,006, r:0,027, r:-0,128)

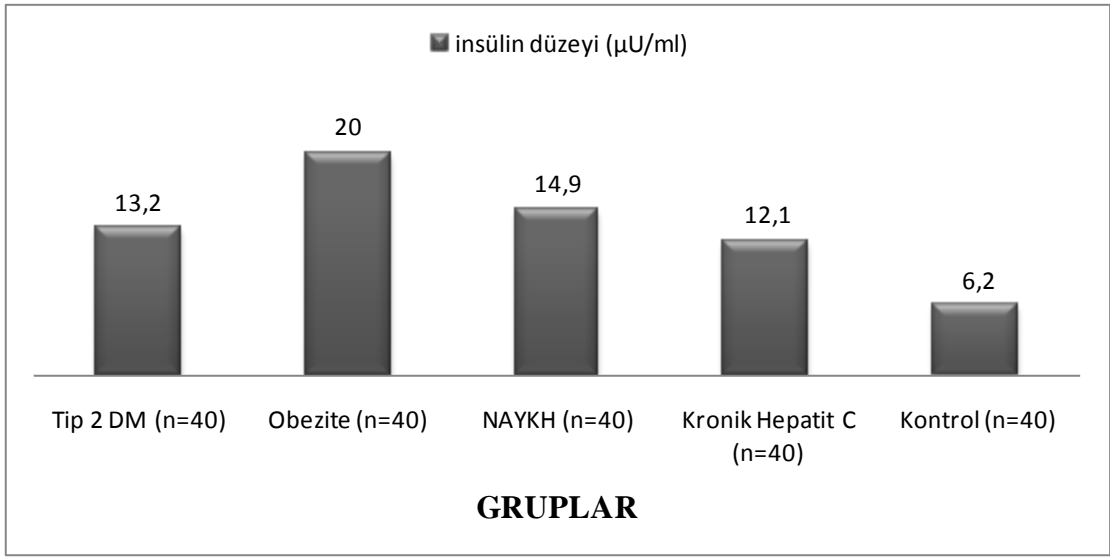
2- Obez olan grubun BKİ ortalaması 42 kg/m², bel çevresi 114,6 cm, ağırlığı 112 kg, tip 2 diyabetik grubun BKİ ortalaması 27,4 kg/m², bel çevresi 93,4 cm, ağırlığı 74,9 kg, NAYKH'li grubun BKİ ortalaması 27,2 kg/m², bel çevresi 94,3 cm, ağırlığı 80 kg, kronik hepatit C'li grubun BKİ ortalaması 26,2 kg/m², bel çevresi 89,1 cm, ağırlığı 73,5 kg, kontrol grubunun BKİ ortalaması 25,7 kg/m², bel çevresi 86,3 cm, ağırlığı 74,3 kg olarak saptandı. Obez olan grubun tüm gruplarla ortalama BKİ, bel çevresi ve ağırlıkları arasında anlamlı farklılık saptandı (tüm grupların karşılaştırılmasında p<0,001).

Tip 2 diyabetik grubun ortalama BKİ, bel çevresi değerleri kontrol grubuna göre yüksekti ve bu farklılık anlamlı kabul edildi (p=0,018, p<0,001). NAYKH'li grubun ortalama bel çevresi ve ağırlık değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı (p<0,001, p=0,023).

3- Ortalama açlık glukozu 151,9 mg/dl ile en yüksek olarak tip 2 diyabetik grupta, insülin düzeyi ortalaması 20 µU/ml ile en yüksek olarak obez grupta görüldü ve tüm gruplar arasında farklılık anlamlı kabul edildi (p<0,001). Tip 2 diyabetik grubun ortalama açlık glukozu tüm gruplara göre anlamlı derecede yüksekti (p<0,001). Ortalama insülin değerleri kontrol grubunda hasta gruplarına göre anlamlı derecede düşüktü (p<0,001). Tüm grupların ortalama açlık glukozu ve insülin düzeyleri şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Grupların Ortalama Açlık Glukozu Düzeyleri



Şekil 2. Grupların Ortalama İnsülin Düzeyleri

3. Lipid profili ile ilgili verilerde ortalama HDL-kolesterol düzeyi en yüksek olarak tip 2 diyabetik grupta, en düşük olarak kronik hepatit C’li grupta görülmüştür. Tip 2 diyabetik grupta ortalama HDL-kolesterol düzeyi 43 mg/dl, LDL-kolesterol düzeyi 117 mg/dl, trigliserid düzeyi 160,3 mg/dl, obez olan grupta ortalama HDL-kolesterol düzeyi 41,1 mg/dl, LDL-kolesterol düzeyi 119,7 mg/dl, trigliserid düzeyi 176,3 mg/dl, NAYKH’li grupta ortalama HDL-kolesterol düzeyi 42,6 mg/dl, LDL-kolesterol düzeyi 125,3 mg/dl, trigliserid düzeyi 158,1 mg/dl, kronik hepatit C’li grupta ortalama HDL-kolesterol düzeyi 38,4 mg/dl, LDL-kolesterol düzeyi 112,8 mg/dl, trigliserid düzeyi 143 mg/dl, kontrol grubunda ortalama HDL-kolesterol düzeyi 40,4 mg/dl, LDL-kolesterol düzeyi 126 mg/dl, trigliserid düzeyi 142,3 mg/dl olarak ölçüldü.

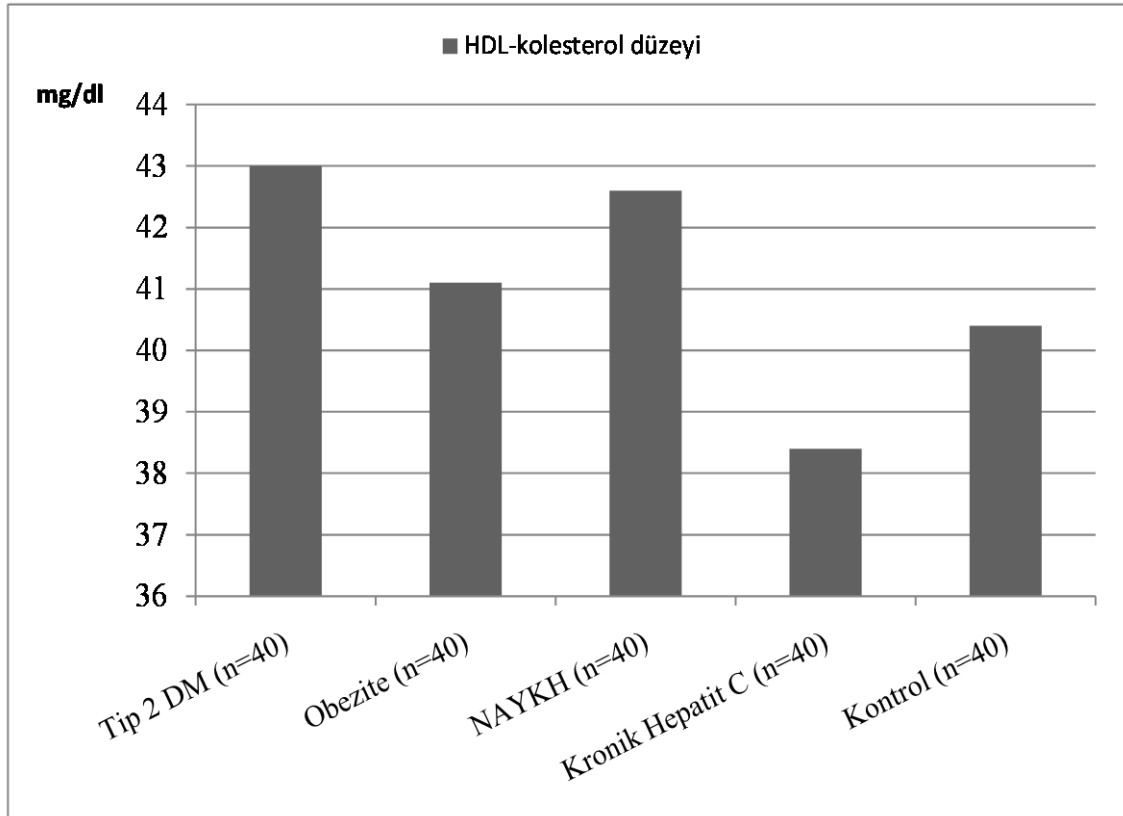
Tüm grupların karşılaştırılmasında ortalama HDL-kolesterol düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanırken ($p=0,012$) diğer lipid profili değerlerinden LDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,28$ ve $p=0,06$). Kronik hepatit C’li grubun ortalama HDL-kolesterol düzeyi tip 2 diyabetik ve NAYKH’li gruplara göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0,041$, $p=0,019$).

Grupların ortalama HDL-kolesterol düzeyleri şekil 3.’de gösterilmiştir.

HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile insülin, HOMA ve QUICKI düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

4. Uygun koşullarda tüm hastaların ve sağlıklı bireylerin kan basınçları ölçüldü. Tip 2 diyabetik grubun ortalama sistolik kan basıncı 121,2 mmHg, diastolik kan basıncı 77,2 mmHg, obez grubun ortalama sistolik kan basıncı 118,2 mmHg, diastolik kan basıncı 76,2 mmHg, NAYKH'li grubun ortalama sistolik kan basıncı 120,5 mmHg, diastolik kan basıncı 78,5 mmHg, kronik hepatit C'li grubun ortalama sistolik kan basıncı 118,7 mmHg, diastolik kan basıncı 75,7 mmHg, kontrol grubunun ortalama sistolik kan basıncı 119 mmHg, diastolik kan basıncı 79 mmHg idi.

Tüm grupların diastolik kan basınçları karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanırken, sistolik kan basınçlarında anlamlı bir fark saptanmadı. (sırasıyla $p=0,012$ ve $p=0,476$) Kronik hepatit C'li grubun ortalama diastolik kan basıncı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0,025$).



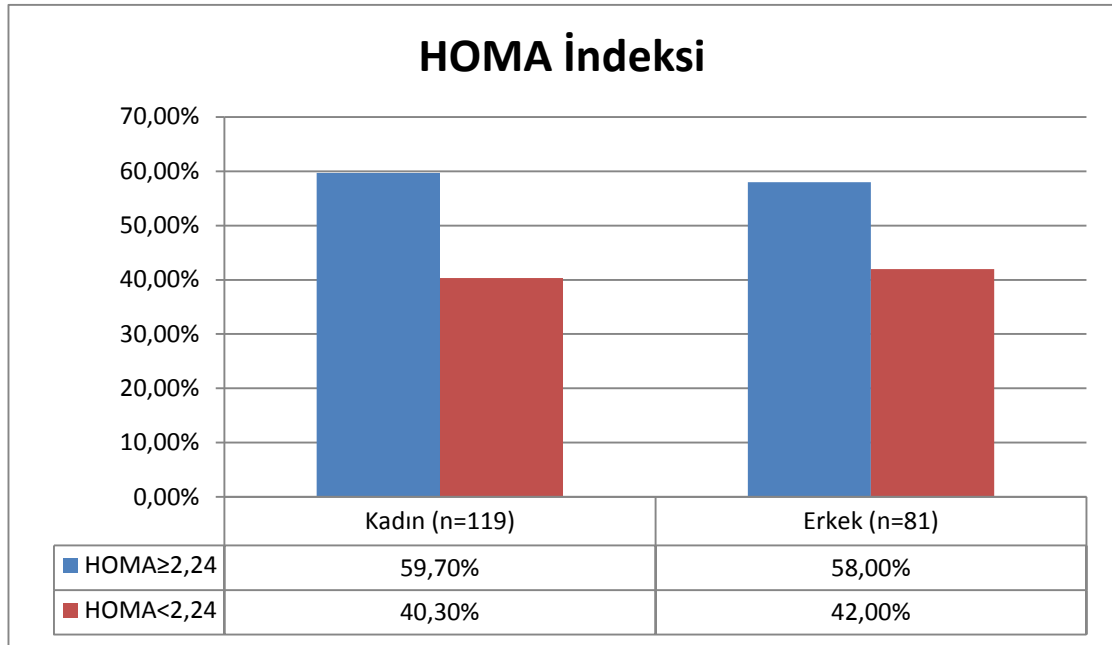
Şekil 3. Grupların Ortalama HDL Kolesterol Düzeyleri

5. Çalışmaya alınan bireylerin 119'u kadın (% 59,5) ve 81'i (% 40,5) erkek idi. Tüm gruplarda cinsiyetler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,632). Grupların cinsiyete göre dağılımı Tablo 7'de gösterilmiştir.

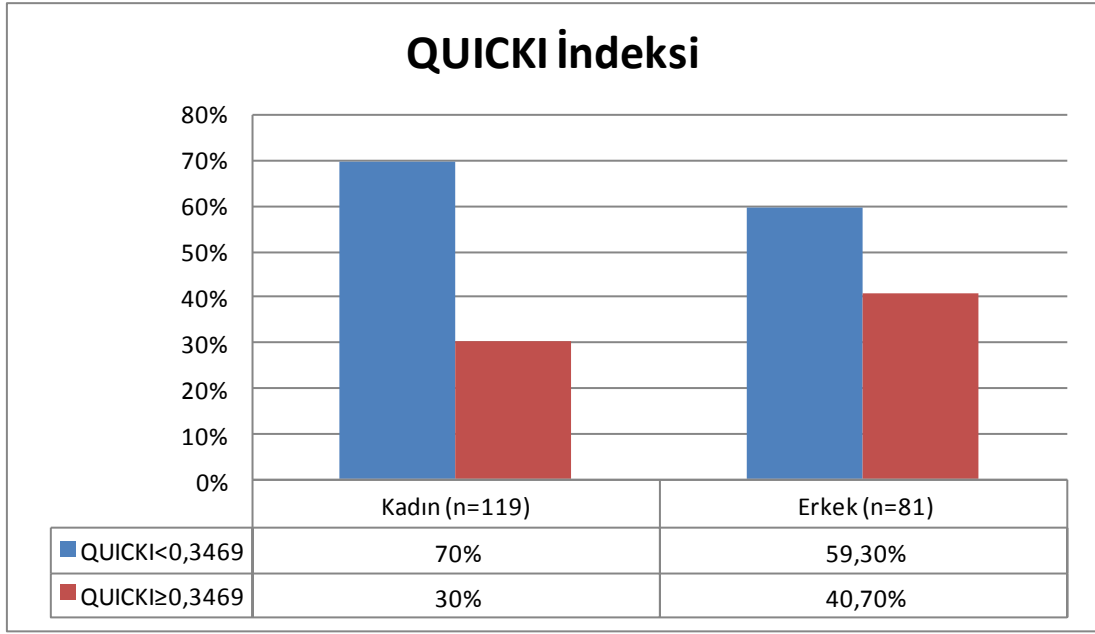
Tablo 7. Grupların Cinsiyete Göre Dağılımı

| | Tip 2 DM | Obezite | NAYKH | Kronik hepatit C | Kontrol | P |
|--------|--------------|--------------|--------------|------------------|--------------|------|
| | Sayı (yüzde) | Sayı (yüzde) | Sayı (yüzde) | Sayı (yüzde) | Sayı (yüzde) | |
| Kadın | 28(% 70) | 24(% 60) | 23(% 57,5) | 22(% 55) | 22(% 55) | 0,63 |
| Erkek | 12(% 30) | 16(% 40) | 17(% 42,5) | 18(% 45) | 18(% 45) | |
| Toplam | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | |

HOMA ve QUICKI yöntemleri ile her iki cinsiyetin insülin direncine bakıldı. 119 kadının 71'inde (% 59,7), 81 erkeğin 47'sinde (% 58) HOMA yöntemi ile insülin direnci saptanırken 119 kadının 83'ünde (% 70), 81 erkeğin 48'inde (% 59,3) insülin direnci saptandı. Cinsiyet ve insülin direnci arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Her iki cinsiyette HOMA ve QUICKI yöntemleri ile insülin direnci sıklığı şekil 4 ve 5'de gösterilmiştir.



Şekil 4. HOMA Yöntemi ile Cinsiyet ve İnsülin Direnci Arasındaki İlişki



Şekil 5. QUICKI Yöntemi ile Cinsiyet ve İnsülin Direnci Arasındaki İlişki

6. Tüm hastaların ve kontrol grubunun HOMA ve QUICKI değerleri hesaplandı (Şekil 10 ve 11). Tip 2 diyabetik grubun ortalama HOMA değeri 4,73 (1,12-15,81), QUICKI değeri 0,31 (0,26-0,37), obez grubun ortalama HOMA değeri 4,52 (0,88-24-54), QUICKI değeri 0,32 (0,25-0,39), NAYKH'li grubun ortalama HOMA değeri 3,38 (0,90-14,47), QUICKI değeri 0,32 (0,26-0,39), kronik hepatit C'li grubun ortalama HOMA değeri 2,72 (0,66-6,19), QUICKI değeri 0,33 (0,29-0,41), kontrol grubunun ortalama HOMA değeri 1,36 (0,32-5,06), QUICKI değeri 0,37 (0,30-0,47) idi. Ortalama HOMA ve QUICKI değerleri tüm gruplarda farklıydı. Farklılık istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0,001$). En yüksek olarak 4,73 ile tip 2 diyabetik grupta, en düşük olarak 1,36 ile kontrol grubunda görüldü. Kontrol grubunun ortalama HOMA düzeyi diğer hasta gruplarına göre anlamlı derecede düşük, QUICKI düzeyi ise anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$). Tip 2 diyabetik grubun ortalama HOMA düzeyi kronik hepatit C'li gruba göre anlamlı derecede yüksek, QUICKI düzeyi anlamlı derecede düşüktü ($p<0,05$). Grupların ortalama HOMA ve QUICKI değerleri tablo 8.'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Grupların Ortalama HOMA ve QUICKI Değerleri

| | Tip 2 DM (n=40) ORT.±SS | Obezite (n=40) ORT.±SS | NAYKH (n=40) ORT.±SS | Kronik Hepatit C (n=40) ORT.±SS | Kontrol (n=40) ORT.±SS |
|--------|-------------------------------|------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|------------------------------|
| HOMA | 4,73±3,05 | 4,52±4,6 | 3,38±2,45 | 2,72±1,39 | 1,36±0,97 |
| QUICKI | 0,31±0,02 | 0,32±0,03 | 0,32±0,02 | 0,33±0,02 | 0,37±0,03 |

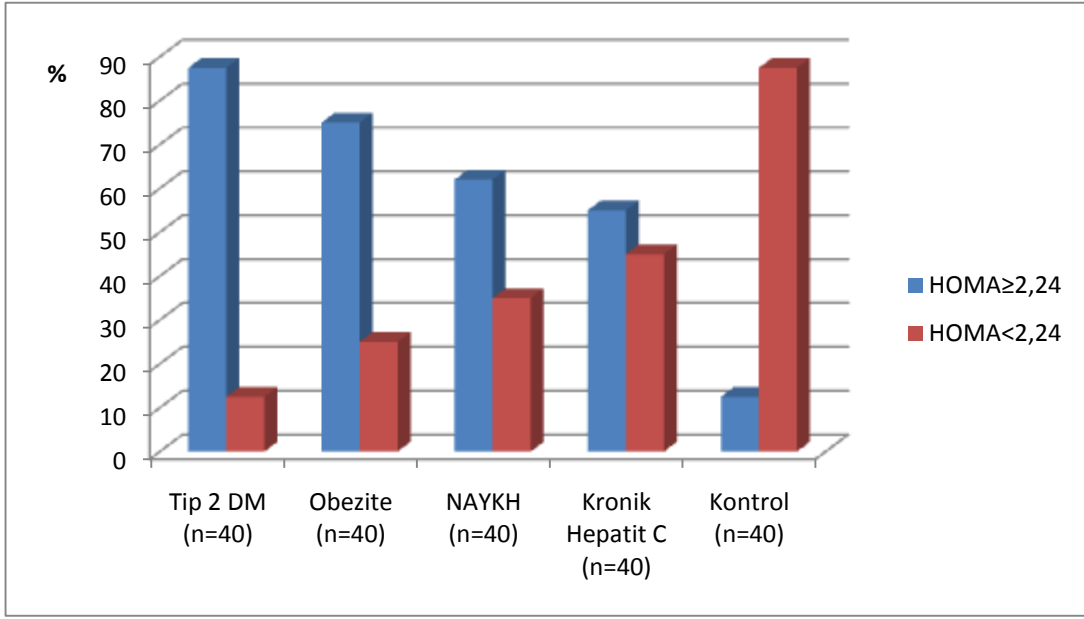
HOMA yöntemi ile 40 tip 2 diyabetik hastanın 35'inde (% 87,5) insülin direnci saptanırken kontrol grubunda sadece 5'inde (% 12,5) insülin direnci saptandı. QUICKI yöntemi kullanıldığında tip 2 diyabetik hastanın 36'sında (% 90), kontrol grubunun 9'unda (% 22,5) insülin direnci saptandı. Grupların HOMA ve QUICKI yöntemleri ile insülin direnci sıklığı Tablo 9,10 ve şekil 6, 7'de gösterilmiştir.

Tablo 9. Grupların HOMA Yöntemi ile İnsülin Direnci Sıklığı

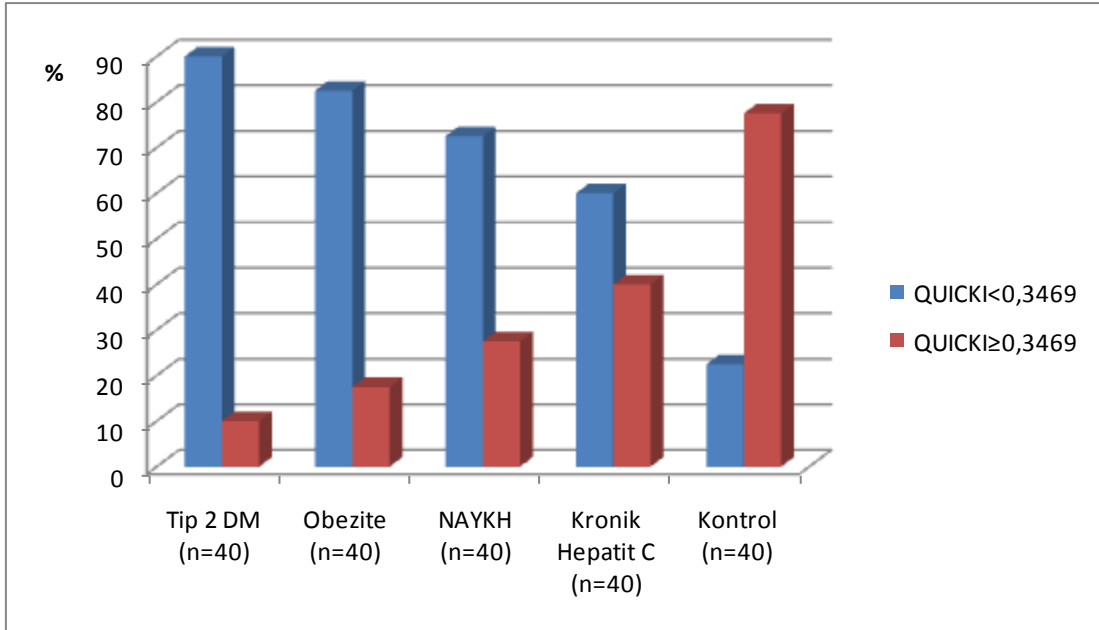
| | Tip 2 DM | Obezite | NAYKH | Kronik hepatit C | Kontrol | |
|---------------------|----------------|--------------|--------------|------------------|----------------|------------|
| | Sayı (yüzde) | Sayı (yüzde) | Sayı (yüzde) | Sayı (yüzde) | Sayı (yüzde) | Toplam |
| İnsülin direnci var | 35 (% 87,5) | 30 (% 75) | 26 (% 65) | 22 (% 55) | 5 (% 12,5) | 118 |
| İnsülin direnci yok | 5 (% 12,5) | 10 (% 25) | 14 (% 35) | 18 (% 45) | 35 (% 87,5) | 82 |
| Toplam | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 200 |

Tablo 10. Grupların QUICKI Yöntemi ile İnsülin Direnci Sıklığı

| | Tip 2 DM | Obezite | NAYKH | Kronik hepatit C | Kontrol | |
|---------------------|--------------|---------------|---------------|------------------|---------------|------------|
| | Sayı (yüzde) | Sayı (yüzde) | Sayı (yüzde) | Sayı (yüzde) | Sayı (yüzde) | Toplam |
| İnsülin direnci var | 36 (%90) | 33 (%82,5) | 29 (%72,5) | 24 (%60) | 9 (%22,5) | 131 |
| İnsülin direnci yok | 4 (%10) | 7 (%17,5) | 11 (%27,5) | 16 (%40) | 31 (%77,5) | 69 |
| Toplam | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 200 |



Şekil 6. Tüm Grupların HOMA Yöntemi ile İnsülin Direnci Sıklığı



Şekil 7. Tüm Grupların QUICKI Yöntemi ile İnsülin Direnci Sıklığı

Çalışmaya alınan toplam 200 kişinin HOMA yöntemi ile 118'inde (% 59) insülin direnci saptandı. İnsülin direnci olan ve olmayanların klinik özellikleri Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. HOMA Yöntemi ile İnsülin Direnci Olan ve Olmayanların Klinik Özellikleri

| HOMA yöntemi | İnsülin direnci olanlar (n=118) | İnsülin direnci olmayanlar (n=82) | P değeri |
|-------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|----------|
| Yaş ORT.±SS | 48,03±13,38 | 45,43±13,78 | 0,184 |
| BKİ (kg/m ²) ORT.±SS | 31,18±8,49 | 27,68±5,59 | <0,001 |
| Bel çevresi (cm) ORT.±SS | 98,34±14,92 | 91,66±10,39 | <0,001 |
| Ağırlık (kg) ORT.±SS | 86,23±21,83 | 78,35±14,17 | 0,005 |
| Açlık glukozu (mg/dl) ORT.±SS | 110,84±53,61 | 88,63±10,04 | <0,001 |
| İnsülin (µU/ml) ORT.±SS | 18,31±12,72 | 6,18±2,16 | <0,001 |
| HDL (mg/dl) ORT.±SS | 40,58±6,67 | 41,98±6,58 | 0,145 |
| LDL (mg/dl) ORT.±SS | 121,06±31,7 | 119±32,02 | 0,653 |
| Trigliserid (mg/dl) ORT.±SS | 164,4±67,39 | 144±45,12 | 0,018 |

HOMA yöntemi ile insülin direnci olanların ortalama BKİ, bel çevresi ve ağırlıkları olmayanlara göre anlamlı derecede yüksektir ($p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,005$). Yine insülin direnci olanların olmayanlara göre ortalama açlık glukozu, insülin ve trigliserid düzeyleri anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,018$). Ancak ortalama yaşları, HDL ve LDL-kolesterol düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,184$, $p=0,145$, $p=0,653$).

Çalışmaya alınan 200 kişinin insülin direncini belirlemede QUICKI yöntemi kullanıldığında 131 (% 65,5) bireyde insülin direnci saptandı. İnsülin direnci saptanan ve saptanmayan gruplarda benzer şekilde ortalama yaş, HDL ve LDL-kolesterol düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmazken, ortalama BKİ, bel çevresi, ağırlıkları, açlık glukozu, insülin ve trigliserid düzeyleri insülin direnci saptananlarda anlamlı derecede yüksek bulundu. (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,003$, $p=0,001$, $p<0,001$, $p=0,019$)

Tip 2 diyabetik grubun HbA1c düzeylerine bakıldı. Hastalar $HbA1c<7$ ve $HbA1c\geq 7$ olmak üzere iki gruba ayrıldı.⁵⁷ 40 hastadan 12'sinin (% 30) HbA1c düzeyi 7'den küçüktü. HbA1c ile insülin direnci arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). 40 hastanın 26'sı (% 65) metformin tedavisi alıyorken 14 (% 35) hasta hiç

tedavi almıyordu. İlaç kullanımı ve insülin direnci arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo 12)

Tablo 12. HbA1c Düzeyi, İlaç Kullanımı ve HOMA Yöntemi ile İnsülin Direncinin Karşılaştırılması

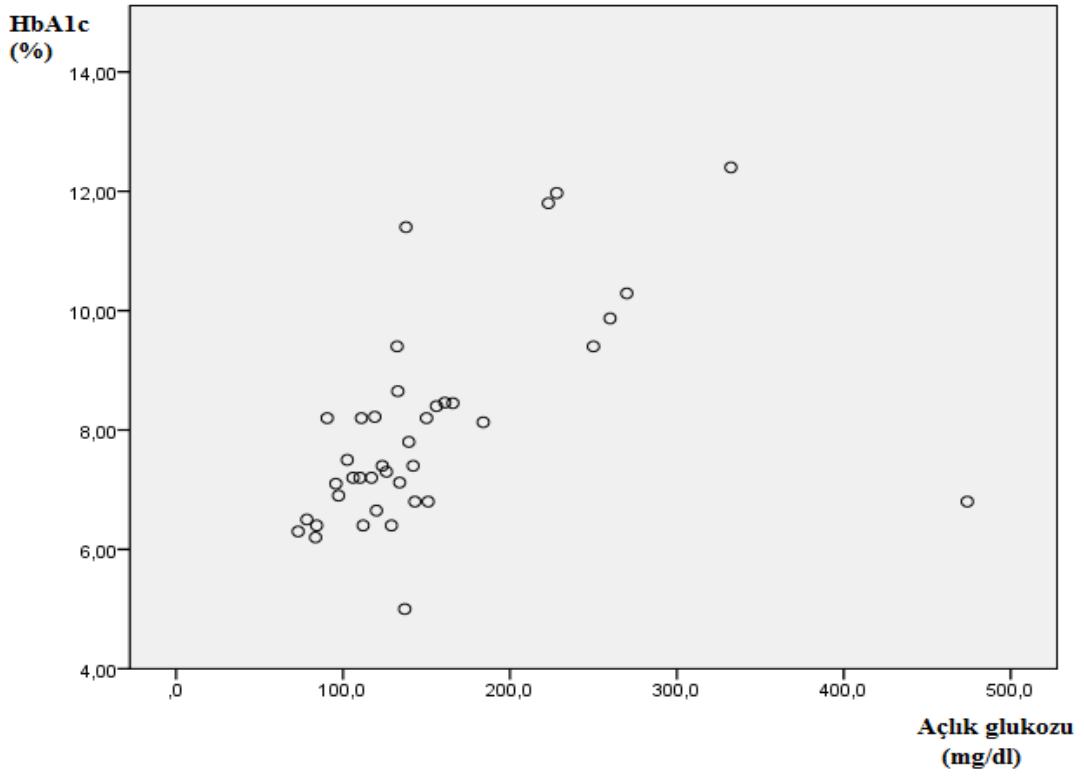
| HOMA yöntemi ile | HbA1c<7olan hastalar N (%) | HbA1c≥7 olan hastalar N (%) | Medikal tedavi alan hastalar N (%) | Medikal tedavi almayan hastalar N (%) |
|----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--|
| İnsülin direnci olanlar | 11 (% 91,7) | 24 (% 85,7) | 22 (% 84,6) | 13 (% 92,9) |
| İnsülin direnci olmayanlar | 1 (% 8,3) | 4 (% 14,3) | 4 (% 15,4) | 1 (% 7,1) |
| TOPLAM | 12 | 28 | 26 | 14 |

Grupların kendi içinde değerlendirilmesinde;

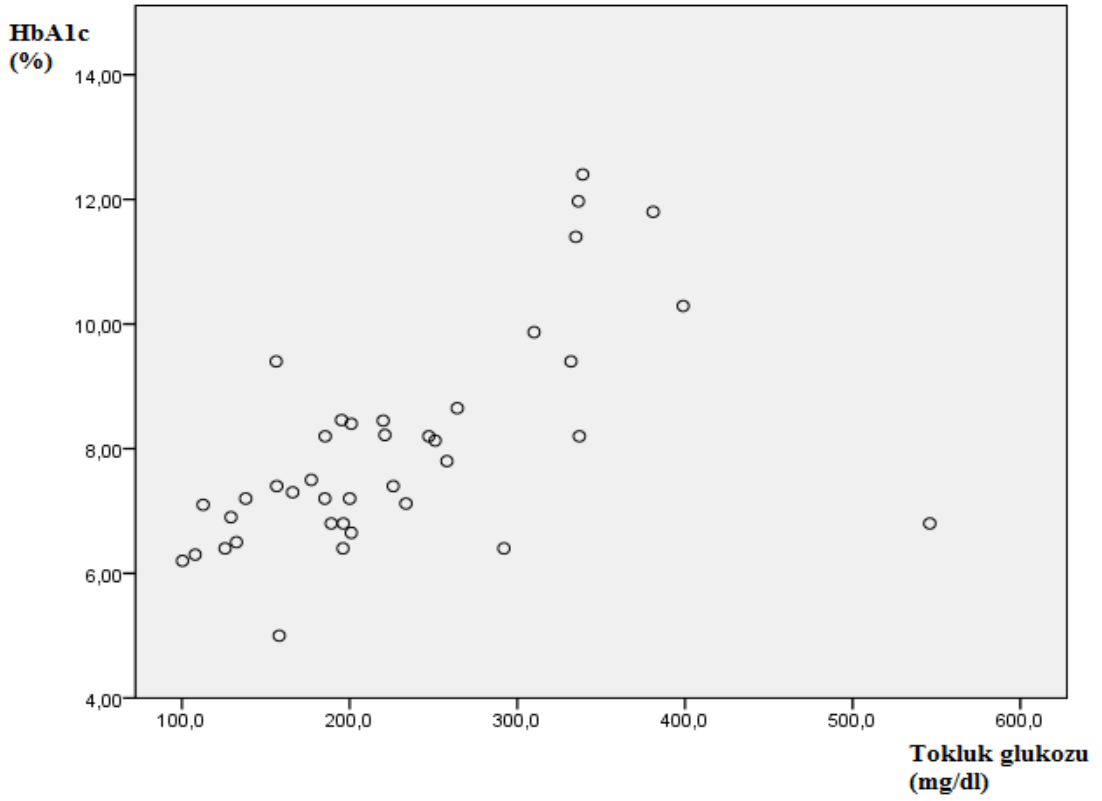
1- Tip 2 diyabetik grupta insülin direnci saptananların ortalama insülin, açlık glukozu ve tokluk glukozu değerleri insülin direnci saptanmayanlara göre anlamlı derecede yüksektir ($p<0,001$). Ayrıca trigliserid düzeyleri insülin direnci saptananlarda daha yüksek bulunmuştur ($p=0,019$). Tip 2 diyabetik grupta insülin-açlık glukozu ve insülin-tokluk glukozu arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

HbA1c ile açlık glukozu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r:0,598$, $p=0,01$). HbA1c ile tokluk glukozu arasında yine pozitif korelasyon saptanmıştır ($r:0,613$, $p=0,01$) (Şekil 8 ve 9). Ancak HbA1c ile HOMA ve QUICKI değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($r:0,294$, $r:-0,238$).

Tip 2 diyabetik grupta yaş ile açlık glukozu, tokluk glukozu arasında pozitif korelasyon mevcuttu. ($r:0,275$, $r:0,411$, $p<0,01$)



Şekil 8. Tip 2 Diyabetik Grupta HbA1c ve Açlık Glukoza Arasındaki İlişki



Şekil 9. Tip 2 Diyabetik Grupta HbA1c ve Tokluk Glukoza Arasındaki İlişki

2- Obez olan grupta insülin direnci saptananların insülin değerleri insülin direnci saptanmayanlara göre anlamlı derecede yüksektir ($p<0,001$). 40 hastanın 17'si morbid obez ($BKİ>40 \text{ kg/m}^2$), BKİ en yüksek $68,76 \text{ kg/m}^2$ idi. BKİ, bel çevresi ve insülin, HOMA, QUICKI düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

3- NAYKH olan grubun ortalama açlık glukozu düzeyi $90,8 \text{ mg/dl}$, insülin düzeyi $14,9 \mu\text{U/ml}$, HDL-kolesterol düzeyi $42,6 \text{ mg/dl}$, LDL-kolesterol düzeyi $125,3 \text{ mg/dl}$, trigliserid düzeyi $158,1 \text{ mg/dl}$ idi. HOMA yöntemi ile insülin direnci saptananların insülin ve BKİ değerleri saptanmayanlara göre anlamlı derecede yüksek (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,02$) iken açlık glukozu, HDL, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,361$, $p=0,440$, $p=0,376$, $p=0,726$).

QUICKI yöntemi ile insülin direnci hesaplandığında insülin direnci saptananların yine insülin ve BKİ değerleri anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$, $p=0,02$). Açlık glukozu, HDL, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,229$, $p=0,976$, $p=0,323$, $p=0,726$). LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid düzeyleri ve insülin, HOMA, QUICKI düzeyleri arasında (-) veya (+) bir korelasyon saptanmamıştır.

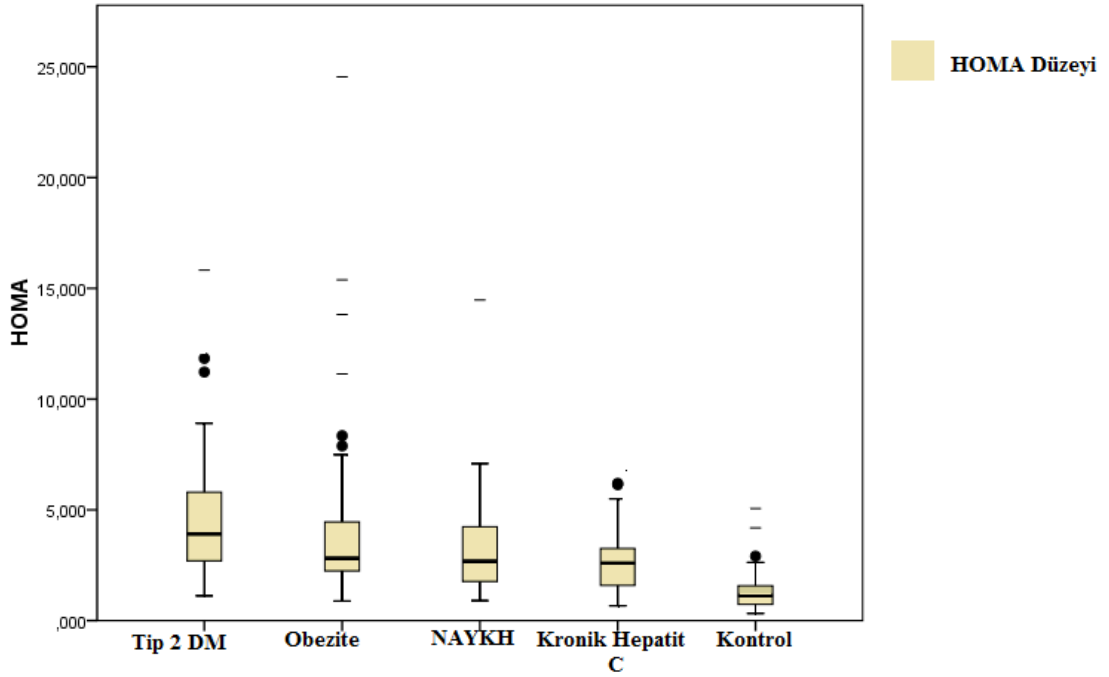
4- Kronik hepatit C'li grupta insülin direnci saptananların ortalama insülin değeri anlamlı derecede yüksek saptanırken HDL-kolesterol değeri anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p<0,001$, $p=0,027$).

5- Sağlıklı kontrol grubunda insülin direnci saptananların ortalama insülin ve açlık glukozu değerleri saptanmayanlara göre anlamlı derecede yüksektir ($p<0,001$, $p=0,018$).

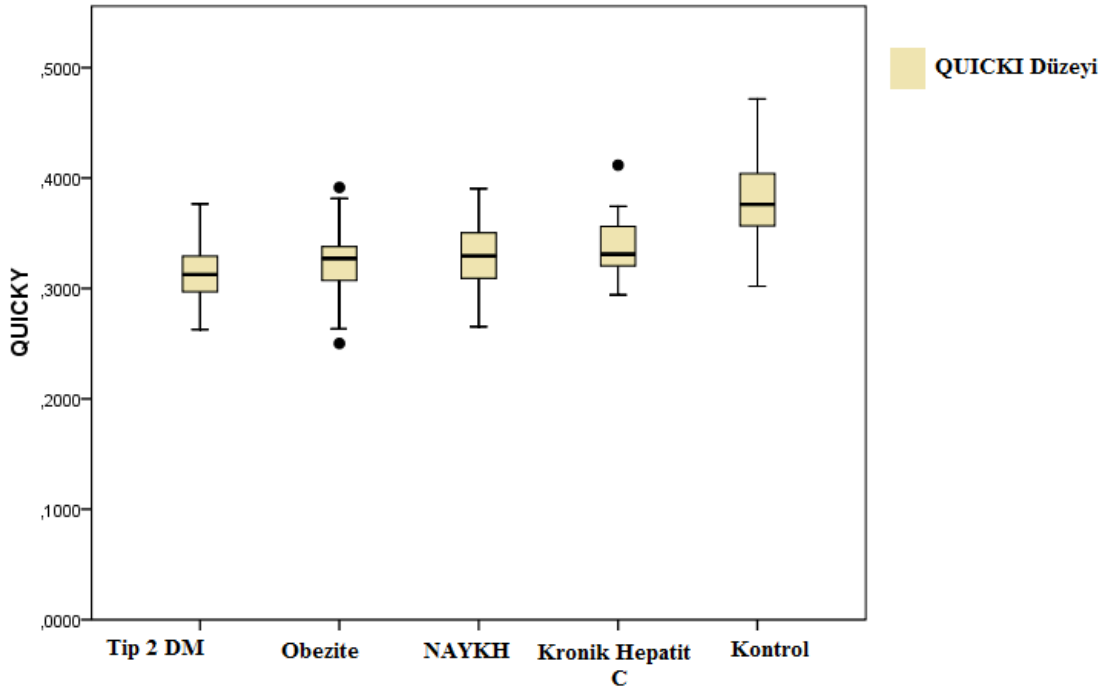
Metabolik sendrom tanısı için NCEP kriterleri kullanıldı. Çalışmaya katılan 200 kişinin 53'ünde metabolik sendrom saptandı. Tip 2 diyabetik grupta 16 hastada (% 40, 12 kadın, 4 erkek), obez grupta 21 hastada (% 52,5), NAYKH grupta 9 hastada (% 22,5), kronik hepatit C'li grupta 5 hastada (% 12,5), kontrol grubunda 2 kişide metabolik sendrom görüldü. Tüm gruplarda metabolik sendrom sıklığı ve yüzdeleri tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. Tüm Gruplarda Cinsiyete Göre Metabolik Sendrom Sıklığı (NCEP Kriterlerine Göre 4 Kriterden En Az 3'ü)

| | Tip 2 DM (n=40) | Obezite (n=40) | NAYKH (n=40) | Kronik hepatit C (n=40) | Kontrol (n=40) |
|--------|--------------------|-------------------|-----------------|----------------------------|-------------------|
| | Sayı (yüzde) | Sayı (yüzde) | Sayı (yüzde) | Sayı (yüzde) | Sayı (yüzde) |
| Kadın | 12 (% 75) | 11 (% 52) | 8 (% 89) | 5 (% 100) | 2 (% 100) |
| Erkek | 4 (% 25) | 10 (% 48) | 1 (% 11) | - | - |
| Toplam | 16 | 21 | 9 | 5 | 2 |



Şekil 10. Grupların HOMA düzeyleri



Şekil 11. Grupların QUICKI düzeyleri

TARTIŞMA

Glukoz metabolizmasının önemli bir düzenleyicisi olan insülin ilk defa 1922 yılında diyabetik hastalarda kullanılmaya başlanmıştır. İnsülinin tedavide kullanımından birkaç yıl sonra bazı hastalarda yüksek doz insüline rağmen kan şekeri kontrol altına alınamamış ve insülin direnci terimi ortaya çıkmıştır. İnsülin direnci kısaca ekzojen veya endojen insüline karşı biyolojik yanıtızsızlık olarak tariflenebilir. Daha sonra yapılan birçok çalışmada insülin direncinin tip 2 diyabet, aterosklerotik kalp hastalıkları, obezite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁵⁹⁻⁶¹

Aterosklerotik kalp hastalıkları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Metabolik sendrom, aterosklerotik hastalıklar ve tip 2 diyabetin en önemli ve en sık görülen nedenleri arasında yer alır. Metabolik sendrom erken oluşan ateroskleroz için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Metabolik sendromlu hastalarda koroner arter hastalığı riski 3 kat artmıştır. Kardiyovasküler mortalite metabolik sendromlu hastalarda % 12 iken, metabolik sendromu olmayanlarda bu oran % 2,2'dir.⁵⁵ Ülkemizde diyabet sıklığını belirlemeye yönelik gerçekleştirilen Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması'nın (TURDEP) sonuçlarına göre diyabet sıklığı % 13,7 olarak belirlenmiştir.⁶⁶ İnsülin direnci, sağlıklı popülasyonda % 25, bozulmuş glukoz toleransı olanlarda % 60, tip 2 diyabetiklerde % 85-90 oranlarında görülmektedir.⁵⁵

Çalışmamızda diyabetik hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, diyabetik hasta grubunun % 87,5-90'ında, kontrol grubunun ise % 12,5-22,5'inde insülin direnci saptanmıştır (HOMA ve QUICKI yöntemleri ile). Elde edilen bulgular daha önce yapılan çalışmalarla paralellik göstermektedir. Bonora ve arkadaşlarının metabolik bozukluklarda insülin direnci prevalansını belirlemek için yaptıkları çalışmada tip 2 diyabetiklerde insülin direnci prevalansını % 83,9, obezitesi, hipertansiyonu olmayan lipid profili normal olan izole tip 2 diyabetiklerde ise prevalansı % 60 olarak belirlemişlerdir.⁶³ Çalışmada araştırmacılar insülin direncini HOMA yöntemi ile belirlemişler ve HOMA indeksi 2,7'nin üzerinde olanları insülin direnci mevcut olarak kabul etmişler. Bizim çalışmamızda diyabetik hastaların obezitesi

ve hipertansiyonu yoktu ancak lipid profili açısından herhangi bir hasta seçimi yapılmadı. Ayrıca bizim çalışmamızda HOMA değeri alt sınırı 2,24 olarak alındı.

Yapılan bir çalışmada premenopozal ve postmenopozal kadınlarda androjen seviyelerinin artmasıyla insülin direnci ve hiperinsülinemi arasında ilişki bulunmuştur.⁹⁴ Haffner ve arkadaşlarının 87 erkek birey ile yaptığı bir çalışmada seks hormon bağlayan globülin (SHBG), total ve serbest testosteron ile insülin konsantrasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptamıştır. Yaptığı diğer bir çalışmada da diyabetik erkeklerde düşük testosteron seviyesinin insülin direnci ve obezite ile ilişkili olduğu görülmüştür.⁶⁴⁻⁶⁵ Yine Gökçel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada insülin direnci ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir.⁷⁰ Bizim çalışmamızda cinsiyet ve insülin direnci arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmamıştır. Ancak daha önce yapılan çalışmalarda kadın cinsiyette metabolik sendrom sıklığının arttığı görülmüştür. Yine TURDEP çalışmasının sonuçlarına göre Türkiye’de obezite sıklığı % 32 olarak bulunmuştur ve kadınlarda obezitenin daha sık olduğu görülmüştür, diyabet sıklığı ise erkeklerde kadınlara göre hafifçe daha düşük bulunmuş olup kadın ve erkekler arasında çok anlamlı bir fark görülmemiştir. Bizim çalışmamızda da metabolik sendrom sıklığı kadınlarda erkeklere göre daha sık bulunmuştur.

Çalışmamızda her ne kadar gruplar kendi aralarında ayrılrsa da (örneğin obez olmayan diyabetik grup gibi) metabolik sendrom sıklığını araştırdığımızda; tip 2 diyabetik grupta 16 hastada (% 40, 12 kadın, 4 erkek), obez grupta 21 hastada (% 52,5, 11 kadın, 4 erkek), NAYKH’li grupta 9 hastada (% 22,5, 8 kadın, 1 erkek), kronik hepatit C’li grupta 5 hastada (% 12,5, 5 kadın), kontrol grubunda ise sadece 2 kadın katılımcı da metabolik sendrom saptandı. Çalışmaya alınan 200 kişinin 53’ünde (% 26,5) metabolik sendrom saptanmıştır. Metabolik sendrom tanı kriterlerinden NCEP kriterleri kullanıldı. Daha önceden bilinen hipertansiyon öyküsü olan ve kan basıncı 140/90 mmHg’nin üzerinde olanlar çalışma dışı bırakıldığından kriterlerden bel çevresi (erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm), HDL-kolesterol (erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl), trigliserid (her iki cinsiyette \geq 150 mg/dl), açlık glukozu (her iki cinsiyette \geq 110 mg/dl) kullanıldı. Bu dört kriterlerden en az üçü bulunanlar metabolik sendrom mevcut olarak kabul edildi. 2004 yılında ülkemizde yapılan METSAR sonuçlarına göre 20 yaş ve üzeri erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı % 35 olarak saptanmıştır (erkeklerde % 28,8, kadınlarda % 41,1). Kadın cinsiyette metabolik sendrom sıklığının artması obezite

ve diyabet sıklığının kadın cinsiyette fazla olması ile açıklanabilir. Yapılan bir çalışmada A.B.D’ de erişkinlerde metabolik sendrom prevalansı % 21,8-23,7 olarak bulunmuş ve yaklaşık 47 milyon kişinin metabolik sendromlu olduğu görülmüştür.⁸⁹ Bu çalışmada araştırmacılar matabolik sendrom tanısı için NCEP kriterlerini kullanmışlardır. Yapılan başka bir çalışmada A.B.D.’de erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı NCEP kriterleri kullanılırsa % 34,5, IDF kriterleri kullanılırsa % 39 olarak bulunmuşlardır.⁹⁰

İnsülin direnci terimi ortaya çıktıktan sonra insülin direncini ölçmeye yönelik yöntemler denenmiştir. Şu an için insülin direncini ölçmede Defronzo tarafından tarif edilen hiperinsülinemik öglisemik klemp testi altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak pahalı bir yöntemdir ve geniş gruplarda kullanımını uygun değildir. Yapılan birçok çalışmada yöntemler hiperinsülinemik öglisemik klemp testi ile karşılaştırılmıştır. 1985 yılında Matthews ve arkadaşları açlık glukoz ve insülin düzeylerini kullanarak HOMA yöntemini bulmuşlardır. Çalışmada diyabetik hastalar ve sağlıklı gönüllülerde HOMA yöntemi ile öglisemik hiperinsülinemik klemp testi karşılaştırılmış ve güçlü bir korelasyon saptanmıştır.⁶⁷

Katz ve arkadaşları 2000 yılında insanlarda insülin duyarlılığını belirlemede yeni ve doğru bir ölçüm olan QUICKI yöntemini geliştirmişlerdir.⁵⁴ QUICKI yöntemi insülin duyarlılığını belirlemede diğer indekslere göre (HOMA yöntemi gibi) hiperinsülinemik öglisemik klemp testi ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda korelasyon göstermekteydi. Ancak bu yöntemin obezitesi ve diyabeti olmayan sağlıklı bireylerde duyarlılığı azalmaktadır.

Daha sonra yapılan birçok çalışmada hiperinsülinemik öglisemik kelp testi ile daha iyi korelasyonu sağlayabilmek için QUICKI yöntemine yeni parametreler eklenmiştir. Perseghin ve arkadaşları QUICKI yöntemine serbest yağ asit konsantrasyonunu ekleyerek revize etmişlerdir.⁶⁸ Ancak geliştirilen bu yöntemin insülin direncinin olduğu durumlarda ilişkisi tam olarak bilinemiyordu. Çünkü serbest yağ asitleri adipoz dokuda hem ekstrakte olabilir hem de yeniden esterifiye olabilirdi. Bu yüzden yapılan başka bir çalışmada adipoz dokuda daima eksrakte olabilen gliserol serbest yağ asitlerinin yerine kullanılmıştır.⁶⁹ Bu çalışmada araştırmacılar toplam 148 birey (46 sağlıklı kontrol, 12 obez hasta, 16 polikistik over sendromlu hasta, 17 ailesinde tip 2 diyabet öyküsü olanlar, 28 bozulmuş glukoz toleransı olanlar ve 29 tip 2

diyabetik hasta) alınmıştır. Çalışmaya alınanların insülin direnci HOMA, QUICKI, revize edilmiş QUICKI (serbest yağ asitleri eklenmiş), yeniden revize edilmiş QUICKI (gliserol eklenmiş) yöntemleri ile belirlenmiş ve hiperinsülinemik öglisemik klemp testi ile karşılaştırılmıştır. Tüm grupların analizinde, revize QUICKI ve yeniden revize edilmiş QUICKI yöntemlerinin hiperinsülinemik öglisemik klemp testi ile daha yüksek korelasyon sağladığı görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada sağlıklı grup ve bozulmuş glukoz toleransı olan bireylerde korelasyon daha yüksek saptanmıştır. Yine yapılan bir araştırmada QUICKI yöntemi ile insülin duyarlılığı egzersiz öncesi ve sonrası bakılmış, sonuçta insülin duyarlılığında anlamlı farklılık saptanmış. Bu çalışmada egzersizle QUICKI değerinin farklı sonuçlar verebileceğini gösterilmiştir.⁹³

Bizim çalışmamızda insülin direncini belirlemede HOMA ve QUICKI yöntemleri kullanıldı. Tüm hasta grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalama HOMA değerleri hasta gruplarında anlamlı derecede yüksek, ortalama QUICKI değerleri hasta gruplarında anlamlı derecede düşük bulundu. Bu bulgular yapılan diğer çalışmalarda olduğu gibi hasta gruplarında insülin direncinin sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir.

HOMA ve QUICKI yöntemleri kullanılarak yapılan çalışmalarda elde edilen ortak sonuçlardan bir tanesi her hasta grubunda doğru sonuçlar verebilecek tek bir yöntemin olmamasıdır. Farklı hasta gruplarında farklı yöntemler ve farklı alt sınır değerleri kullanılmaktadır. Şu an için HOMA ve QUICKI yöntemleri için evrensel bir alt sınır değeri yoktur. Gökçel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada insülin direnci için HOMA değeri alt sınırını 2,2, QUICKI değeri alt sınırını 0,3469 olarak kabul etmişlerdir.⁷⁰ HOMA değerinin artışı veya QUICKI değerinin azalışı insülin direncinde artışı yansıtmaktadır. Biz de çalışmamızda bu alt sınır değerlerini kullandık. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin 2009 yılında yayınladığı metabolik sendrom kılavuzunda normal bireylerde HOMA değeri alt sınırını 2,7 olarak belirlemişlerdir.⁵⁶

Çalışmamızda obez grup hipertansiyon ve diyabeti olmayan 40 bireyden oluşuyordu. Bütün gruplar içinde ortalama insülin değeri 20 µU/ml ile en yüksek olarak obez grupta görüldü. Obez grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında obez grupta HOMA değeri daha yüksek QUICKI değeri daha düşük ve bunlara bağlı olarak insülin direnci daha yüksek olarak saptandı. Yapılan çalışmalarda obezitesi olan bireylerde insülin seviyesi normal kilolu bireylere göre daha yüksek saptanmıştır. Bunun anlamı

aynı kan glisemi seviyesini sağlamak için obez hastalarda insülin seviyesi daha yüksektir.

İnsülin direnci ve kronik inflamasyon arasındaki ilişkiye yönelik yapılan hayvan deneylerinde kemirgenler yüksek yağ oranı olan diyetle beslendiğinde beyaz yağ dokusunda ve insülin düzeylerinde artış gözlenmiştir.⁷¹⁻⁷² Rosiglitazon gibi insülin duyarlaştırıcı ilaç verildiğinde makrofaj orjinli genlerde down regülasyon sağlanmış ve histolojik olarak lenfosit ve nötrofillerin değil de makrofajların infiltre olduğu görülmüştür. Bu ve buna benzer çalışmalar adipoz dokuda makrofaj birikimi ve buna bağlı inflamasyonun insülin direncinde rolü olduğunu göstermektedir. İnflamasyonu göstermede CRP'nin kullanıldığı birçok çalışma mevcuttur.⁷³⁻⁷⁴ Ayrıca CRP değeri trigliserid, kan glukozu yüksekliği, HDL-kolesterol düşüklüğü gibi metabolik sendrom bileşenleri ile korelasyon göstermektedir.

Genel bir kural olarak BKİ ne kadar yüksekse kişinin insülin direnci de o kadar fazla olmaktadır. Bizim çalışmamızda obez grubun insülin direnci diğer hasta gruplarına benzer şekilde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Ancak obez grubun BKİ ile insülin değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamızda obez olan grubun HOMA yöntemi ile % 75'inde, QUICKI yöntemi ile % 82,5'inde insülin direnci saptanmıştır. Kern ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hem diyabetik hem de diyabetik olmayan bireylerde obezite ve insülin direnci arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur.⁷⁴ İnsülin Direnci Çalışması Avrupa Grubu'nun (EGIR) yaptığı çalışmada 1146 sağlıklı obez kişinin (BKİ>29) sadece % 26'sında insülin direnci saptanmıştır. İnsülin direnci hiperinsülinemik öglisemik klemp testi ile ölçülmüştür. Bu çalışmada ayrıca BKİ 35'in üzerinde olan bireylerde insülin direnci % 60 olarak bulunmuştur.⁹¹ 2002 yılında yapılan başka bir sonuçta da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bonora ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obezitesi olanların % 42'sinde HOMA (sınır değer 2,7) yöntemi ile insülin direnci saptamışlardır.⁶³ Bizim çalışmamızda obez olanlarda insülin direnci daha yüksek oranda çıkmıştır. Bunun nedenleri arasında ırk, etnik köken, insülin direncini ölçmede farklı sınır değeri kullanılması (çalışmamızda HOMA alt sınırı 2,24) sayılabilir. Ayrıca bizim çalışmamızda hiperlipidemisi olanlar çalışma dışı bırakılmamıştır. Daha önce yapılan birkaç çalışmada HDL-kolesterol düşüklüğünün, LDL-kolesterol ve trigliserid yüksekliğinin insülin direnci ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur.⁹² Bizim çalışmamızda da dislipidemisi olan obez hastalar olduğundan

insülin direnci daha yüksek sıklıkta çıkmış olabilir. Ayrıca çalışmamızda 40 obez hastanın 18'inin (% 45) BKİ 40'ın üzerinde morbid obez olduğu görüldü.

NAYKH tüm dünyada en sık rastlanan karaciğer hastalıklarından biridir. İnsülin direnci ve NAYKH arasındaki ilişki uzun zamandan beri bilinmekteydi. Bizim çalışmamızda NAYKH olan grubun ortalama HOMA değeri 3,38, QUICKI değeri 0,32, kontrol grubunda ise 1,36 ve 0,37 idi. Marchesini ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ortalama HOMA değerini, kontrol grubunda 1,8, NAYKH olan grupta ise 3,3 bulmuşlardır.⁷⁵ Yine benzer bir çalışmada da NAYKH olan 64 hastanın ortalama HOMA değeri 2,7 olarak bulunmuştur.⁷⁶ Çalışmamızda NAYKH olan hasta grubunda insülin direncini hesapladığımızda HOMA ile % 75'inde, QUICKI ile % 72,5'inde insülin direnci saptanmıştır. Willner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 90 NAYKH olan hastanın % 85'inde insülin direnci saptanmıştır.⁷⁷ Chitturi ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise 66 NAYKH olan hastanın % 98'inde insülin direnci saptanmıştır.⁵ Bizim çalışmamızın sonuçları insülin direnci-NAYKH ilişkisi bakımından literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur. İnsülin direncinin merkezi rol oynadığı düşünülen metabolik sendromla NAYKH arasında ilişkiyi gösteren Marchesini ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada basit karaciğer yağlanması olanların % 53'ünde, non alkolik steatohepatit saptananların % 88'inde metabolik sendrom bulunmuştur.⁷⁸ Yine yapılan başka bir çalışmada metabolik sendromun NAYKH'nın güçlü bir öngörücüsü olduğu ortaya çıkmıştır.⁷⁹

Lipid profili ve insülin direnci ile ilgili yapılan çalışmalarda düşük HDL-kolesterol, yüksek LDL-kolesterol ve yüksek trigliserid düzeyleri ile insülin direnci arasında ilişki bulunmuştur. İnsülin direnci plazma serbest yağ asitlerinde artışa ve karaciğerde trigliserid birikimine neden olur. Kas dokusunda ise serbest yağ asitleri glukozun girişini azaltarak insülin direncinin artışına katkıda bulunur. İnsülin direnci ayrıca plazma lipoprotein lipaz aktivitesindeki azalmaya bağlı trigliseridde artışa, karaciğerde lipoprotein lipaz aktivitesinde artma sonucu HDL-kolesterol yıkımında hızlanmaya yol açar. İnsülin direnci olan bireylerde trigliserid düzeyleri genellikle 150 mg/dl'nin üzerindedir. Ayrıca HDL-kolesterol düzeyinin 40 mg/dl'nin altında olması yine insülin direnci ile ilişkilidir. Bizim çalışmamızda HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid düzeyleri ile insülin, HOMA ve QUICKI değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Ülkemizde anti HCV pozitifliği % 1 oranında görülmektedir. Biz çalışmamızda anti HCV pozitifliği olup anti viral tedavi almamış, obezitesi ve diyabeti olmayan 40 hasta mevcuttu. Hepatit B koinfeksiyonu ve kronik hepatite bağlı siroz ve komplikasyonları olanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmamıza alınan 40 hepatit C'li hastanın ortalama insülin değeri 14,9 µU/ml, HOMA değeri 2,72, QUICKI değeri 0,33 idi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında insülin ve HOMA değerleri anlamlı derecede yüksek, QUICKI değeri anlamlı derecede düşüktü. Bu bulgu daha önce yapılan ve kronik hepatit C ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Kawaguchi ve arkadaşlarının 31 anti HCV'si pozitif olan ve 44 anti HCV'si negatif olan hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada anti HCV pozitif olan grupta HOMA değerinin artmış olduğu gözlenmiştir ve takiplerde 3 kat daha fazla diyabet gelişmiştir.²⁶

İnsülin direnci ve kronik hepatit C arasındaki ilişkiyi ilk olarak Hui ve arkadaşları yayınladıkları bir makalede ortaya çıkartmışlardır. Yaptıkları çalışmada kronik hepatit C'li hastaların açlık insülin, c-peptid ve HOMA düzeylerini sağlıklı gönüllülere göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır.²⁴ Kronik hepatit C'li hastalarda insülin direnci sıklığı % 30 ile % 70 arasındadır. Bizim çalışmamızda kronik hepatit C'li hastalarda HOMA ve QUICKI yöntemleri ile insülin direnci % 55, % 60 oranlarında görülmektedir ve görülme sıklığı literatürler ile uyumludur.

HCV kor proteininin insülin sinyal siteminde IRS 1 ve 2 proteinlerine direkt etkisi olduğu düşünülmektedir.⁸⁰ Ayrıca HCV' ye bağlı kronik inflamasyon ve sitokinlerin insülin direnci ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.⁸¹⁻⁸²

Yapılan bir çalışmada 154 kronik hepatit C'li hastalara interferon ve ribavirin tedavisi verilmiş. Çalışmaya genotip 1 olan hastalar alınmış ve insülin direncinde HOMA sınırı 2'den büyük olarak değerlendirilmiş. İnsülin direnci saptananlarda kalıcı virolojik yanıt oranı % 32,8 iken insülin direnci saptanmayan hastalarda ise % 60,5'dir. Bu çalışma insülin direnci, fibrozis ve genotipin kronik hepatit C'li hastalarda tedaviye yanıtta bağımsız olarak etkili olduğunu göstermektedir.⁸² Yapılan başka bir çalışmada kronik hepatit C'li hastaların interferon ve ribavirin tedavilerine insülin duyarlaştırıcı ajan olan pioglitazon eklenmiş ve pioglitazon eklenmiş grupta kalıcı virolojik yanıtta artma gözlenmiştir.⁸³ Anti viral tedavi ve insülin direnci arasında ilişki olması nedeniyle biz çalışmamızda anti viral tedavi almamış hastaları dahil ettik.

Tip 2 diyabetes mellitus yıllar içerisinde ortaya çıkan pankreasın endokrin fonksiyonlarında azalma sonucu gelişen bir hastalıktır. İnsülin direnci tip 2 diyabetin patogeneğinde önemli role sahiptir ve klinik bulgular ortaya çıkmadan önce oluşur. Oluşan hiperglisemiye kompanse etmek için pankreas fazla miktarda insülin üreterek hiperinsülinemi oluşur. Özellikle diyabetin erken aşaması olan glukoz intoleransında hiperinsülinemi daha belirgindir. Zaman geçtikçe pankreas beta hücrelerinde harabiyete bağlı olarak insülin sekresyonu da azalır ve hiperglisemi, diyabet ortaya çıkar. TURDEP çalışmasına göre ülkemizde erişkinlerde diyabet sıklığı % 13,7'dir ve son 12 yılda diyabet sıklığı % 90 oranında artmıştır. Literatürlerde tip 2 diyabetik hastalarda insülin direnci sıklığı % 85-90 arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda tip 2 diyabetik grupta ortalama açlık glukozu, insülin ve HOMA değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek, ortalama QUICKI değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü. Çalışmamızda insülin direnci tip 2 diyabetik grupta HOMA ve QUICKI yöntemleri ile % 87,5-90 oranlarında görüldü. Tip 2 diyabetik gruptan insülin değeri 38,2 μ U/ml olan hastanın açlık kan glukozu 119 mg/dl, açlık kan glukozu 474 mg/dl olan hastanın insülin değeri 5,8 μ U/ml olarak bulunmuştur. Ancak insülin ile açlık-tokluk glukozu arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Glukolize hemoglobin (HbA1c) diyabetik hastalarda kan glukoz seviyesinin takibinde önemlidir. Normalde total hemoglobinin % 4-6'sını oluşturur. Yapılan bir çalışmada HbA1c'nin % 7'nin altında olmasının vasküler komplikasyon gelişme riskini azalttığını göstermiştir.⁸⁴

Çalışmamızda en yüksek HbA1c düzeyi 12,4 idi. Ayrıca HbA1c ile açlık ve tokluk glukozu arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. 40 diyabetik hastanın 12'sinde (% 30) HbA1c düzeyi 7'den küçüktü. Bu veri ile ülkemizde diyabetik hastalarda tedavi hedeflerine ulaşmada başarısız olduğu görülmektedir. HbA1c değeri 7'den küçük olan hastaların % 91,7'sinde, HbA1c değeri ≥ 7 olan hastaların % 85,7'sinde HOMA yöntemi ile insülin direnci saptandı. HbA1c ile insülin direnci arasında anlamlı ilişki rastlanmadı. Hillman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada açlık ve tokluk glukoz değerleri ile HbA1c arasında korelasyonun olduğu ancak açlık glukoz değerlerinin tokluk glukoz değerlerine göre korelasyonun daha belirgin olduğu görülmüştür.⁸⁸

Chan ve arkadaşlarının 562 yeni tanı almış tip 2 diyabetik hastayla yaptığı bir çalışmada HbA1c düzeylerinin HOMA ile değerlendirilen insülin direnci ölçümleri ile pozitif korelasyon ($p<0,001$) ve BKİ ile negatif korelasyon ($p<0,001$) gösterdiği bildirilmiştir.⁸⁵ Yine yapılan başka bir çalışmada HbA1c ile HOMA düzeyleri arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir.⁸⁶ Bizim çalışmamızda HbA1c ve HOMA düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızda 40 tip 2 diyabetik hastanın 26'sı metformin tedavisi alırken 14'ü hiç ilaç kullanmıyordu. Tedavi alanların % 84,6'sı, tedavi almayanların % 92,9'unda HOMA yöntemi ile insülin direnci mevcuttu. Yapılan çift kör randomize bir çalışmada hiç tedavi almamış 20 tip 2 diyabetik hastaya 8 mg rosiglitazon veya 2 gr metformin tedavisi 16 hafta boyunca uygulanmış. Metformin tedavisi alanların BKİ, HbA1c ve insülin düzeylerinde düşme saptanmış. Ayrıca her iki ilacın hepatik insülin duyarlılığında artışa neden olduğu görülmüştür.⁸⁷ Bizim çalışmamızda ilaç kullanımı ve insülin direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Elde ettiğimiz bulgu literatürler ile uyumlu değildi. Çoğu çalışmada metformin gibi insülin duyarlaştırıcı ilaç kullananlarda insülin direnci sıklığının azaldığını görülmüştür. Hastalığın süresi, düzenli ilaç kullanımı olup olmadığı, ilaç kullanım süresi çalışmamızda sonuçları etkileyen faktörlerdendir.

SONUÇLAR

Tip 2 diyabetik, obez, kronik hepatit C'li, NAYKH'li hasta grupları ve sağlıklı gönüllülerde HOMA ve QUICKI yöntemleri ile insülin direncini araştırdığımız çalışmada şu sonuçlar elde edilmiştir.

1. Tip 2 diyabetik hasta grubunda HOMA değeri kontrol grubuna göre daha yüksek, QUICKI değeri ise daha düşüktür.

2. Tüm grupların yaş aralığı farklıydı ve yaş ile insülin, HOMA ve QUICKI değerleri arasında korelasyon saptanmadı.

3. Tip 2 diyabetiklerde HbA1c ile insülin direnci arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

4. Obez olan grupta insülin ve HOMA düzeyi sağlıklı gönüllülere göre anlamlı derecede yüksekti. QUICKI düzeyi ise kontrol grubuna göre düşük bulundu.

5. NAYKH ve kronik hepatit C'li gruplarda HOMA değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek, QUICKI değerleri anlamlı derecede düşük bulundu.

6. Cinsiyet ile HOMA ve QUICKI değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

7. İnsülin direnci en fazla tip 2 diyabetik grupta görüldü.

8. Metabolik sendrom sıklığı her dört hasta grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti.

9. İnsülin direnci saptananların BKİ, bel çevresi, açlık glukozu, insülin ve trigliserid düzeyleri saptanmayanlara göre anlamlı derecede yüksek saptandı.

10. Kadınlarda metabolik sendrom sıklığı erkeklere göre daha sık olarak saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. **Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ.** Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* **1980**; 55:434-438
2. **Goren B, Fen T.** Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* **2005**; 25:841-850
3. **Adams LA, Angulo P.** Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet. Med.* **2005**; 22:1129–1133
4. **Preiss D, Sattar N.** Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations. *Clinical Science* **2008**; 115:141-150
5. **Chitturi S, Farrell GC.** Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* **2001**; 21:27–41
6. **Samuel VT, Liu ZX, Qu X, Elder BD, Bilz S, Befroy D, Romanelli AJ and Shulman GI.** Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem* **2004**; 279: 32345-32353
7. **Demir K.** Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı: Etyoloji ve patogenez. Çapa Gastroenteroloji Günleri. Ed:Beşışık F.İstanbul Medikal Yayıncılık **2004**;90-94
8. **Akyüz F.** Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı: Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. Çapa Gastroenteroloji Günleri. Ed: Beşışık F. İstanbul Medikal Yayıncılık **2004**;95-99
9. **Beşışık F.** Soliter Hepatomegaliler; Steatohepatit. Gastroenteroloji. Ed: Ökten A.Nobel Tıp Kitabevi **2001**;483-485
10. **Şentürk Ö.** Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH). *Folia* **2004**;1:12-17
11. **Van Ness MM, Diehl AM.** Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? *Ann Intern Med* **1989**;111:473-478
12. **Clark JM:** Weight Loss as a Treatment for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Gastroenterol.* **2006**; 40: S39-S43.
13. **Harrison SA, Kadakia S, Lang KA, Schenker S.** Nonalcoholic steatohepatitis: what we know in the new millennium. *Am J Gastroenterol* **2000**; 97(11):2714-24.
14. International Working Party Terminology of chronic hepatitis. *Am. J Gastroenterology* **1995**; 90,181
15. **Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky JM.** Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology*, **2004**: 39:5-19.
16. **Allison ME, Wreghitt T, Palmer CR, et al.** Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol* **1994**; 21:1135–1139.
17. **Mason AL, Lau JY, Hoang N, et al.** Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* **1999**; 29:328–333
18. **Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, et al.** Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* **1999**; 30:1059–1063.

19. **Zein NN, Abdulkarim AS, Wiesner RH, et al.** Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. *J Hepatol* **2000**; 32:209–217.
20. **Zein CO, Levy C, Basu A, et al.** Chronic hepatitis C and type II diabetes mellitus: a prospective cross-sectional study. *Am J Gastroenterol* **2005**; 100:48–55.
21. **Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski SM, et al.** Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* **2000**; 133:592–599.
22. **Metha SH, Brancati FL, Strathdee S, et al.** Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology* **2003**;38:50–56.
23. **Lecube A, Hernandez C, Genesca J, et al.** Proinflammatory cytokines, insulin resistance, and insulin secretion in chronic hepatitis C patients. *Diabetes Care* **2006**; 29:1096–1101.
24. **Hui JM, Sud A, Farrell GC, et al.** Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C and virus infection fibrosis progression. *Gastroenterology* **2003**;125:1695–1704.
25. **Hickman IJ, Powell EE, Prins JB, et al.** In overweight patients with chronic hepatitis C, circulating insulin is associated with hepatic fibrosis: implications for therapy. *J Hepatol* **2003**;39:1042–1048.
26. **Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, et al.** Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through upregulation of cytokine signaling 3. *Am J Pathol* **2004**;165:1499–1508.
27. **Taura N, Ichikawa T, Hamasaki K, et al.** Association between liver fibrosis and insulin sensitivity in chronic hepatitis C patients. *Am J Gastroenterol* **2006**;101:1–8.
28. **Lecube A, Hernandez C, Genesca J, et al.** High prevalence of glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection. *Diabetes Care* **2004**;27:1171–1175.
29. **Sy T, Jamal MM.** Epidemiology of hepatitis C virus infection. *Int J Med Sci* **2006**; 3(2):41-6
30. **Simmonds P.** Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. *J Hepatol* **1999**; 31 (suppl 1):54-60.
31. **Durmaz R.** HCV mutasyonları. Tabak F, Balık İ, Tekeli E, (ed'ler). *Viral hepatit 2005*. 1. baskı, Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını, İstanbul **2005**: 170-4.
32. **Akhan S.** Hepatit C virusu. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, Ed'ler. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3.baskı. Nobel Tıp Kitabevleri Yayını, İstanbul **2008**: 1911-29.
33. **Chen SL, Morgan TR.** The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci*, **2006**; 3(2):47-52.
34. **Saltoğlu N.** İdeal HCV tedavisine klinik yaklaşım. 9. Viral Hepatit kongresi 3-6 Nisan 2008, VHSD Yayını, **2008**;46-49
35. **Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB.** Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *HEPATOLOGY* **2004**;39:1147–1171.
36. **Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V.** Türkiye Obezite ve hipertansiyon taraması sonuçları (TOHTA). *Endokrinolojide Yönelişler*, **2002**; 11 (1) ek: 1-16.
37. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes. *Diabetes Care*. **2003** Jan;26 Suppl 1:S:5-20.
38. **Erdoğan G,** Koloğlu endokrinoloji temel ve klinik 2. baskı, MN Medikal- Nobel **2005**: 342-343

39. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanler G, Ünal S, İç Hastalıkları, Güneş kitapevi, **2003**, S:2279-2280
40. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* **1997**;20:1183-97.
41. O'Rahilly, S. Science, medicine, and the future. Non-insulin dependent diabetes mellitus: the gathering storm. *BMJ* **1997**; 314:955-959.
42. Warram, J.H., Martin, B.C., Krolewski, A.S., Soeldner, J.S., and Kahn, C.R. **1990**. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic patients. *Ann. Intern. Med.* 113:909-915.
43. Lillioja, S., et al. Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action. Longitudinal and cross-sectional studies in Pima Indians. *N. Engl. J. Med* **1988**; 318:1217-1225.
44. Kayaalp SO. İnsülin, oral ve diğer antidiyabetik ilaçlar ve glukagon. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9. Baskı. Cilt 2. Ankara, Feryal Matbaacılık **2000**;1252-72.
45. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med* **1922**;7:251-266
46. Banting FG, Best CH. Pancreatic extracts. *J Lab Clin Med* **1922**;7:464-472
47. Johansson B-L, Borg K, Fernqvist-Forbes E, Odergren T, Remahl S, Wahren J: C-peptide improves autonomic nerve function IDDM patients. *Diabetologia* 39:687-695, **1996**
48. Johansson B-L, Borg K, Fernqvist-Forbes E, Kernell A, Odergren T, Wahren J: Beneficial effects of C-peptide on incipient nephropathy and neuropathy in patients with type I diabetes - a three-month study. *Diabetic Medicine* 17:181-189, **2000**
49. Johansson B-L, Sjöberg S, Wahren J: The influence of human C-peptide on renal function and glucose utilization in Type I (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 35:121-128, **1992**
50. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* **1988**; 37:1595-1607.
51. Kopelman P G, Stock J M. *Klinik obezite*. 1. baskı, İstanbul: And yayıncılık, **2000**;20:537-544
52. Kauffman PR, Castracane DV. Assessing insulin sensitivity. *Contemporary OB/GYN* **2003** ;48(1):30-48.
53. Sanger F. Chemistry of insulin: determination of the structure of insulin opens the way to greater understanding of life processes. *Science* **1959**;129:1340-1344
54. Arie Katz, Snidher S. Nombi, Kienen Mother, Alain D Baran, Dean A. Fallman, Gail Sullivan and Michael Quan. Qualitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity in Humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **2000**, Vol 89, No 7, 2402 – 2410.
55. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Metabolik Sendrom Kılavuzu. Baskı Tarihi: 02 Ekim **2009**
56. Metabolik Sendrom Araştırma Grubu. METSAR sonuçları. XX.Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, **2004**.
57. American Diabetes Association. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care (Suppl 1)* **1999**; 22:577

58. **DeFronzo R, Liliy** lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* **1988**; 37: 667-387
59. **De Fronzo RA, Ferrannini E**. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* **1991**; 14: 173–94.
60. **Yki-Jarvinen H, Koivisto VA**. Effect of body composition on insulin sensitivity. *Diabetes* **1983**; 32: 965–9.
61. **Swan JW, Walton C, Godsland IF, Clark AL, Coats AJS, Oliver MF**. Insulin resistance in chronic heart failure. *Eur. Heart J.* **1994**; 15: 1528–32
62. **Nilsson S**. Research contributions of Eskil Kylin. *Sven Med Tidskr* **2001**;5:15-28
63. **Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, Alberiche M, et al**. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* **1998**; **47**:1643–1649
64. **Haffner SM, Valdez RA, Mykka"nen L, Stern MP, Katz MS**: Decreased testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations are associated with increased insulin and glucose concentrations in nondiabetic men. *Metabolism* 43:599–603, **1994**
65. **Haffner SM**: Sex hormones, obesity, fat distribution, type 2 diabetes and insulin resistance: epidemiological and clinical correlation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24 (Suppl.):S56–S58, **2000**
66. **Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tutuncu Y, Sargin M, Dincag N, Karsidag K, Kalaca S, Ozcan C, King H**. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care.* **2002**;25:1551-6.
67. **Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC**. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* **1985**;28:412–419
68. **Perseghin G, Caumo A, Caloni M, Testolin G, Luzi L**. Incorporation of the fasting plasma FFA concentration into QUICKI improves its association insulin sensitivity in nonobese individuals. *J Clin Endocrinol Metab* **2001**;86:4776;4781
69. **Rabasa-Lhoret R, Bastard JP, Jan V, Ducluzeau PH, Andreelli F, Guebre F, Bruzeau J, Louche-Pellissier C, MaItrepierr C, Peyrat J, Chagne J, Vidal H, Laville M**: Modified quantitative insulin sensitivity check index is better correlated to hyperinsulinemic glucose clamp than otherfasting-based index of insulin sensitivity in different insulin-resistant states. *J Clin Endocrinol Metab* **2003**; 88:4917–4923,
70. **Gokcel A, Baltali M, Tarim E, Bagis T, Gumurdulu Y, Karakose H, Yalçin F, Akbaba M, Guvener N**.Detection of insulin resistance in Turkish adults: a hospital – based study.*Diabetes Obes Metab.***2003 Mar**;5:126-30.
71. **Xu, H, et al**. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Invest.* **2003**. 112:1821-1830.
72. **Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW**. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **1999**; 19: 972-978

73. Festa A, D'Agostino RJ, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic Subclinical Inflammation as Part of the Insulin Resistance Syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* **2000**; 102: 42-47
74. Kern PA, Subramanian R, Chunling LI, Linda W, and Gouri R. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **2005**; 280: E745-E751.
75. Marchesini G, Brizi M, Morselli Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melchionda N. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *The American Journal of Medicine* **1999**;107:450-455.
76. Siqueira ACG, Cotrim HP, Rocha R, Carvalho HM, Freitas LAR, Barreto D, Gouveia L, Landeiro L. Nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: importance of risk factors and histological spectrum. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **2005**;17:837-841.
77. Willner IR, Waters B, Patil SR, et al. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency and severity of disease. *Am J Gastroenterology* **2001**;96 (10):2813-4.
78. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerelli F, Lenzi M, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanua N, Melchionda N, Rizzetto M. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*, April **2003**; Vol 37, no 4, 917- 923.
79. Hamaguchi M, Kojima T, Takada N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fuzi K, Omatsu T, Nkajima T, Sarui H, Shimizaki M, Kato M, Okuda J, Ida K. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Annals of Internal Medicine*. November **2005**; Vol 143, Number 10, 722-728.
80. Douglas MW, George J. Molecular mechanism of insulin resistance in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* **2009**;15: 4356-64
81. Harrison SA. Insulin resistance among patients with chronic hepatitis C: Etiology and impact on treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. **2008**; 6: 864-76
82. Romero-Gomez M, Del Mar Vitoria M, Andrade RJ, Salmeron J, Diago M, Fernandez-Rodriguez CM, Corpas R, Cruz M, Grande L, Vazquez L, Munoz-De-Rueda P, Lopez-Serrano P, Gila A, Gutierrez ML, Perez C, Ruiz-Extremera A, Suarez E, Castillo J. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* **2005**; 128: 636-641
83. Khattab M, Emad M, Abdelaleem A, et al. Pioglitazone improves virological response to peginterferon α -2b/ribavirin combination therapy in hepatitis C genotype 4 patients with insulin resistance. *Liver Int* **2009**; 30: 447-54.
84. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications trial. *Diabetes Care*. **2002**; 25:275 278
85. Chan WB, Chan JCN, Chow CC, Yeung VTF, So WY, Li JKY, Ko GTC, Ma RCW, Cockram CS. Glycaemic control in type 2 diabetes: the impact of body weight, beta cell function and patient education. *Q J Med* **2000**; 93:183-190.
86. Perriello G, Misericordia P, Volpi E, Pampanelli S, Santeusanio F, Brunetti P, Bolli GB. Contribution of obesity to insulin resistance in non insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metabol*. **1995**;80:2464 9.

87. **Tiikkainen M, Hakkinen AM, Korsheninnikova E, Nyman T, Makimattila S, Yki-Jarvinen H.:** Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* **2004**; 53:2169–76.
88. **Hillman N, Herranz L, Grande C, Vaquero P.M, Pallardo L.F.** What is the relative contribution of blood glucose levels at different time points of the day to HbA1c in Type1 diabetes? **2004**;57:1464-5491.
89. **Ford ES, Giles WH, Dietz WH:** Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* **2002**; 287:356–359
90. **Ford ES:** Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care.* **2005**; 28:2745-2749.
91. **E. Ferrannini, A. Natali, P. Bell, P. Cavallo-Perin, N. Lalic and G. Mingrone,** Insulin resistance and hypersecretion in obesity. The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR), *J Clin Invest* **1997**; 100: 1166–1173
92. **Laws A, Reaven GM.** Evidence for an independent relationship between insulin resistance and fasting plasma HDL-cholesterol, triglyceride and insulin concentrations. *J Intern Med.* **1992**;231:25-30.
93. **Duncan GE, Hutson AD, Stacpoole PW.** QUICKI does not accurately reflect changes in insulin sensitivity with exercise training. *J Clin Endocrinol Metab* **2001**;86:4115–4119.
94. **Taylor, SI, Dons, RS, Hernandez, E, Roth, J, Gorden, P.** Insulin resistance associated with androgen excess in women with autoantibodies to the insulin receptor. *Ann Intern Med* **1982**; 97: 851–855

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : Hüseyin YILMAZ
Doğum Tarihi ve Yeri : 29 / 10 / 1982 – Gaziantep
Medeni Durumu : Evli
Adres : D.S.İ. TOKİ Evleri DG-5B No:18 ADANA
Telefon : 0 (505) 297 33 03
E-Mail : dr.huyilmaz@gmail.com
Mezuniyet : Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yabancı Diller : İngilizce