1. **GİRİŞ**

Metabolik Sendrom ilk olarak 1983 yılında oluşturduğu arterosklerotik risk faktörleri kümesi olarak tanımlanmıştır. Ancak bu faktörler kümesi Metabolik Sendrom olarak isimlendirilmeden önce uzunca bir süre sendrom X olarak anılmıştır. Reaven isimli araştırıcı 1988’de ilk kez bu isimlendirmeyi yapmış ve insülin rezistansı ile bu risk faktörleri kümesinin yakın birlikteliğinin önemini vurgulamıştır. Dislipidemi, insülin rezistansı, hipertansiyon ve obezite bu risk faktörleri kümesinin temel taşları olduğu için bu sendrom; multible Metabolik Sendrom, insülin rezistans sendromu, dismetabolik sendrom, öldürücü dörtlü, DROP (dispilidemi, insülin rezistansı, obezite, yüksek kan basıncı) sendromu gibi isimlerle de anılmıştır. Ancak 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tek tip bir isimlendirmenin uygun olacağını belirterek bu risk faktörleri kümesinin “Metabolik Sendrom’’ olarak isimlendirilmesine karar vermiş ve sendromun tanı kriterlerini de yayınlamıştır (*Derici*, 2004). Bunun yanında American Heart Association (AHA) ve National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) birlikte Metabolik Sendrom tanısı için kriterlerini de bildirmiştir (*Aker ve diğerleri*, 2009).

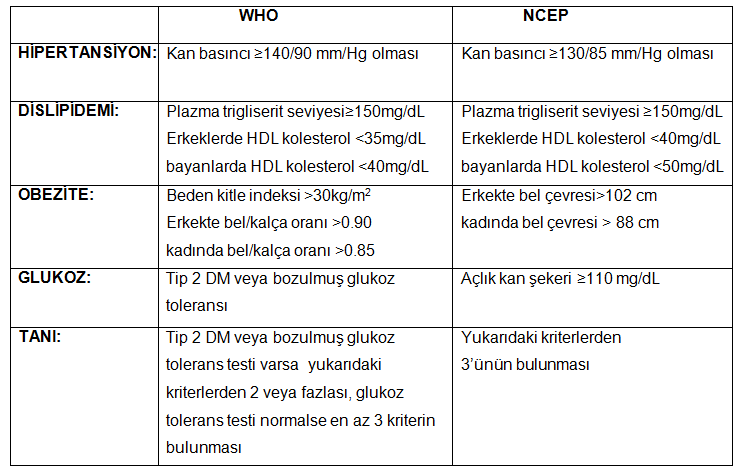
* 1. **Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri ve Kapsam**

Metabolik Sendrom tanısında kullanılan kriterleri standardize etme çalışmaları hala devam etmektedir. 1998 yılında WHO’nun insülin rezistansının kanıtına dayalı belirlediği kriterler 2001 yılında NCEP/ATP III’de daha farklı bir boyut kazanmıştır. WHO’nun belirlediği tanı kriterlerine göre bozulmuş glukoz toleransı, aşikar diabetes mellitus veya insülin rezistansının gösterilmiş olmasına ilaveten aşağıdaki kriterlerinden herhangi ikisinin olması olarak tanımlamıştı.

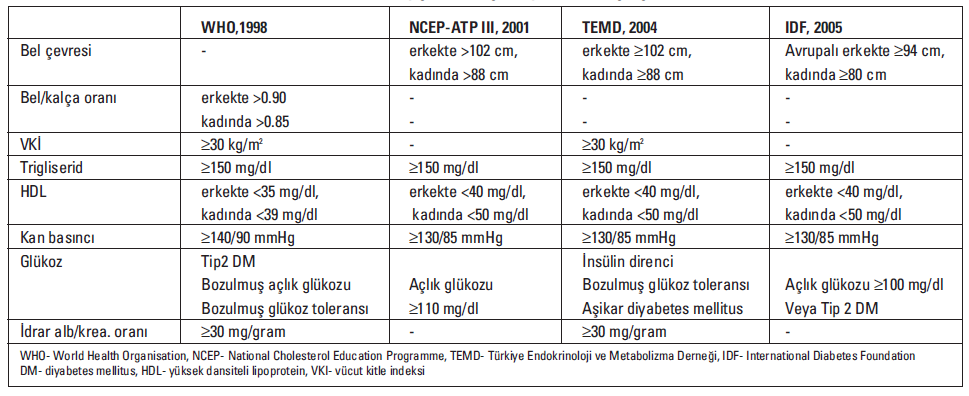
1. Hipertansiyon: >140/90 mmHg
2. Dislipidemi: plazma trigliseridleri >150 mg/dL , HDL kolesterol<35 mg/dL (erkekte), <40 mg/dL (kadında)
3. Santral veya genel obezite: Bel/kalça oranı (erkekte):>0.90, (kadında)>0.85 veya vücut kitle indeksi>30 kg/m2
4. Mikroalbuminüri: Üriner albumin atılım hızı >20 mg/dakika veya albumin/kreatinin>30 mg/g (*Aker ve diğerleri*, 2009).

Ancak Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) uzman paneli, 2001 yılında yetişkinlerde yüksek kan kolesterolü tespiti, değerlendirme ve tedavisi raporunu (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) (ATP III’ü) hazırladı. ATP III raporunda, Metabolik Sendrom tanısı için belirtilen 5 kriterden üçünün varlığının yeterli olduğu bildirildi (*Işıldak ve diğerleri*, 2004).

**Tablo 1.1** Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (*Gören ve Fen*, 2008).



Turgan (2004)’e göre bu tanı kriterlerinden en anlaşılır olanı NCEP ATP III sistemidir. Fakat bu çalışmada insülin direnci ve hiperinsülinemiye yer verilmemektedir. Bu durum bize her hipertansif, hipertrigliseridemik ve her bel çevresi verilen kriterlerin üstünde olan kişilerde insülin rezistansı olmayabilir. Bundan dolayı insülin direncinin bu kadar önemli olduğu bu olguda tanı kriterleri arasında insülin direncinin olmaması güvenirliliği düşürmektedir. American Association of Clinical Endocrinologist (AACE), İnsülin Rezistans Sendromunun tanı kriterlerinden biri olarak, bozulmuş glukoz toleransını saptamak için Oral Glukoz Tolerans Testi yapılmasını önermekteydi. Fakat Tip 2 DM’luları insülin rezistans sendromu tanısına eklemedi. IDF 2005 kriterlerinde en önemli olarak bel çevresi ölçümü giderek azalmaktadır ve açlık kan şekeri sınırı da 100 mg/dL’ ye indirilmektedir. Bu tanı kriterleri göz önüne alındığında en eskisi olmasına karşın WHO kriterleri günümüzde en güvenli, kolay uygulanabilir ve toplum taramalarına en uygun olanıdır (*Yılmaz*,2007).

**Tablo 1.2** Yıllara ve Çeşitli Derneklere Göre Metabolik Sendrom Tanı kriterleri (*Dağdelen ve diğerleri,* 2008). 

Genetik faktörlerin önem taşıması, Metabolik Sendromun yalnızca genetik faktörlere bağlı geliştiğini göstermez. Bunun yanındaki çevresel ve diğer faktörleri de gözden kaçırmamak gerekir. Fiziksel aktivitenin azalmasının, sendrom gelişmesinde çok güçlü bir etkisi olduğu bilinmektedir (*Tanita ve diğerleri*,2008).

Yaş ve yaşla birlikte oluşan hormonal değişiklikler, Metabolik Sendrom riskini arttıran major faktörler olarak bilinmektedir. Bunun yanında yüksek kalorili diyet başlı başına önemli görünmektedir. Aslında diyet faktörü incelendiğinde gen-çevre iletişimi için çok güzel bir örnek oluşturduğu görülmektedir. Çeşitli çalışmalar PPARG polimorfizminin diyetteki yağa karşı fizyolojik yanıtımızı değiştirdiğini göstermektedir. Gen-çevre etkileşimi bu yaygın hastalığın tüm risk faktörleri ve komponentleri için tek tek geçerli olabilir. Özellikle obezite ve tip-2 diyabete yatkınlığa etkili olan birçok gen, Metabolik Sendromun gelişiminde de etkili olabilecek riskler taşımaktadır. Örneğin bazı genetik mutasyonların çeşitli yollarla LDL düzeyini arttırdığı bilinmektedir. Genomdaki bazı bölgelerin doğrudan sendroma yatkınlığa yol açtığını gösteren çalışmalarda vardır (*Aker ve diğerleri*, 2009).

Ayrıca insülin reseptörlerine ait 19. Kromozom üzerinde yer alan lokusta 50’den fazla mutasyon tanımlanmış olup bunlar insülin rezistansının oluşumundaki genetik nedenler olarak olarak tanımlanmıştır (*Derici*, 2004).

*Gerich* (1998)’e göre Diabetes mellitus, bütün dünyada ve bütün yaş gruplarında en sık görülen endokrin hastalıktır. Tip 2 diyabet, diyabet vakalarının yaklaşık %80-90’nı oluşturan ve tipik olarak ileri yaşlarda ortaya çıkan bir hastalıktır.

*Campagna ve Imperatore* (2001)’e göre son dönemlerde genç erişkinlerde ve çocukluk çağında da görülmeye başlanmıştır.

*Hopkins* (2001)’e göre Dünyada şu anda 140 milyon diyabet hastası vardır ve 2025 yılında bu sayının 300 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir. Tip 2 diyabet hastalığı olan populasyonda yaşa göre düzeltilmiş mortalite hızı, diyabeti olmayan populasyona göre yaklaşık iki kat artmış ve ortalama yaşam beklentisi ise 5-10 yıl kısalmıştır. Bu hastalığın tanısı, tedavisi ve komplikasyonlarının önlenmesi için sarfedilen bütün çabalara rağmen, mortalite hızının düştüğünü gösterecek hiçbir işaret bulunmamaktadır (*Toktamış ve Demirel*,2002).

*Kinlay ve Marceau* (1992)’ya göre diyabete bağlı ölümler %30 oranında bir artışla ölüm sebepleri arasında yedinci sırada yer almaktadır. Lipit, protein ve karbonhitrat metabolizması bozuklukları ile seyreden kompleks metabolik bir hastalık olan tip 2 diyabetin komplikasyonları; retinopati, nefropati, nöropati, kalp hastalıkları, hipertansiyon, gebelik komplikasyonları, periodontal hastalık v.b. gibi çok geniş bir yelpaze çizer (*Kinlay ve Marceau*,1992).

Hastalığın başlangıcı ve tanı koyulması arasında ortalama 4-7 yıl gibi bir süre olduğu düşünülürse, toplumda herhangi bir anda tanı koyulmamış diyabet hastalarının mevcut olduğu kolayca öngörülebilir. Tip 2 diyabet patogenezi oldukça karmaşıktır ve birçok yönden halen tartışma konusu olarak karşımıza çıkmaktadır. Kalıtım poligeniktir ve çevresel faktörlerle güçlü bir ilişkisi mevcuttur. Bozulmuş insülin sekresyonu ve bozulmuş insülin sensitivitesi söz konusudur. Hastaların birçoğunda yapılan çalışmalarda tip 2 diyabete yakalanmadan önce Metabolik Sendrom risk grubunda yer aldığı saptanmıştır. Hastaların çoğu obezdir ve özellikle intraabdominal obezite tip 2 diyabetle ve Metabolik Sendromla ilişkilidir (*Toktamış ve Demirel*,2002).

**1.2 Amaç**

Metabolik Sendrom , insülin direnci ve abdominal obezitenin yanında, tip 2 diabetes mellitus (tip 2 DM), dislipidemi, hipertansiyon (HT), mikroalbüminüri gibi bir çok kronik metabolik bozukluğu içeren kompleks bir hastalıktır (*Büyüktuncer ve diğerleri*,2009).

İnsülin rezistansına bağlı gelişen metabolik değişikliklerden kaynaklanan stresin, Metabolik Sendromun komplikasyonlarının oluşmasına katkıda bulunduğuna dair güçlü deliller bulunmaktadır (*Türkoğlu ve diğerleri*, 2008).

Bu çalışmada, K.K.T.C toplumunda kişilerin fiziksel özellikleri, yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı dikkate alınarak hasta ve kontrol grubu oluşturuldu. Bu kişilerde Abdominal obezite (bel çevresi), VKİ, trigliserit, HDL kolesterol , LDL kolesterol düzeyleri incelendi.

Bununla birlikte kan basıncı düzeyi, açlık plazma glukozu, ailede diyabet ve kroner kalp hastalığı öyküsüne bakıldı.

Deney ve kontrol gruplarından insülin değerleri dikkate alınarak HOMA-IR formülü ile insülin rezistansı hesaplandı.

Elde edilen bulgulara bakılarak K.K.T.C genelinde Metabolik Sendromun ve insülin direncinin Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesinden sağlanan hasta ve kontrol gruplarının yatkınlık oranları saptanmış ve K.K.T.C genelinde diyabete olan yatkınlıkları araştırılmıştır.

**2. GENEL BİLGİLER**

**2.1. Metabolik Sendrom Hakkındaki Kuramsal Yaklaşımlar**

Günümüzde kullanıldığı içerikle Metabolik Sendrom ilk kez Reaven (1988) tarafından erişkinlerde insülin direnci ile lipit bozuklukları, kan basıncı yüksekliği, tip 2 diyabet ve aterosklerotik kalp hastalıkları riskindeki artış arasındaki ilişkiye dikkat çekmek üzere tanımlanmıştır (*Toktamış ve Demirel*,2002).

Metabolik Sendrom insan hayatında önemli sorunlar yaratabilecek bir durum olduğundan, araştırmacılar son yıllarda bu konuyla ilgili çok yoğun çalışmalar yapmışlardır. Dünyada ve ülkemizde en önemli ölüm nedeni olarak nitelendirilen kardiovasküler hastalıkların en önemli risk faktörlerinden biri olan Metabolik Sendromun görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Tıp alanındaki tüm gelişmelere rağmen, akut myokard enfaktüsü nedeniyle ölüm, tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de ilk sıralarda yer almaktadır (*Özbakkaloğlu ve Demirci*, 2003, *Toktamış ve Demirel*, 2002).

İnsülin direnci sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom ya da ölümcül dörtlü gibi birçok isimlendirmesi bulunan Metabolik Sendrom, vücuttaki şeker ve insülin dengesindeki bozukluk sonucu kan yağlarında artış, bel çevresinde olan kilo fazlalığı, tansiyon yüksekliği ve şeker dengesizliği başta olmak üzere aynı anda bir çok organlarda çeşitli sorunlarla kendini gösteren, toplumda çok sık görülen ve sıklığı giderek artan ölümcül bir endokrinopatidir (*National Institutes of Health* 2001, *Kazanç* 2006*, Toktamış ve Demirel*, 2002).

Dünya Diyabet Federasyonu (IDF) ve Uluslararası Obezite Çalışma Birliği (IASO) tarafından yapılan açıklamalar, dünyada bir milyar erişkinin fazla kilolu ve bunların 300 milyonunun obez olduğunu göstermiştir. Ayrıca obezitenin tip 2 diyabet için temel risk faktörü olduğunu da belirtilmektedir (Diabetes and Obesity 2004 *;Toktamış ve Demirel*, 2002).

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı [National Cholesterol Education Program (NCEP)] Uzman Paneli, 2001 yılında yetişkinlerde yüksek kan kolesterolü tespiti, değerlendirme ve tedavisi raporunu (ATP III) hazırladı (*Mollaoğlu ve diğerleri*,2010).

Metabolik Sendrom endüstrileşme ile ortaya çıkan bir sağlıksız yaşam hastalığıdır. Dünya küreselleştikçe, insanların yaşam biçimleri küreselleşme süreci içinde birbirine benzeyerek, aynı hastalığın herkeste görülmesine neden olmaktadır. Metabolik Sendromdan en çok etkilenen grup şehirleşme sürecinde yaşayan ve beslenme tipinin hazır yemek tarzında gerçekleştiren gruptur. Henüz hiçbir hastalık belirtisinin ortaya çıkmadığı riskli kişiler, en erken evre Metabolik Sendromu olan kişiler olarak kabul edilmelidir. (*Karadeniz ve diğerleri*,2007).

**2.2.Metabolik Sendrom ve Metabolizma**

İnsülin, kan şekerini organizmada depo ettiren tek hormondur ve üç ana hedef dokusu vardır. Bunlar kas, yağ ve karaciğerdir. Değişim sürecinde karaciğer kitlesinin aynı kaldığı kabul edilirse insülinin “fazla glikozu” depo etmek için kullandığı kas ve yağ dokusu oranlarının değişimi farklı sonuçlar doğurmuştur(*Korkmaz ve diğerleri*, 2006).

İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için, pankreas beta hücrelerinden salınması, karaciğer yoluyla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan hedef dokulara ulaşarak bu doku hücrelerinin membranlarında bulunan spesifik reseptörlerle ilişkiye girmesi gerekmektedir. Reseptörü ile birleşen insülin bir dizi postreseptör olayı tetikler. Bu basamakların herhangi birinde veya birkaçında gerçekleşecek bir aksama, organizmanın insüline normalin altında yanıt vermesiyle sonuçlanacaktır (*Türker*,2006).

Egzersiz/hareket, glikoz akışını kas dokusuna yönlediren en önemli faktördür. Ancak modern insanda bu durum farklıdır. Hareketlilik az olduğu için, kas/yağ dokusu oranı daha düşüktür. Böylece insülin, glikozun oransal olarak daha büyük bölümünü yağ dokusu içine depo eder. Bu süreç, organizmada yağ dokusu kitlesinin artmasına neden olur ve şişmanlık ortaya çıkar. Beslenme şartlarında bir değişiklik olmadığı sürece hiperglisemi, daha fazla insülin salgılanması sonucu, karaciğer ve yağ dokusunda da insülin direnci ortaya çıkar. Bu dönemde fazla insülin salgılayan pankreas yorulur ve insülin salgısı azalır. Modern insan, kaslarını daha az kullanarak bu sürecin daha hızlı gelişmesine yardımcı olur ve yağ dokusunun birikmesi ile pankreası yorar (*Korkmaz ve diğerleri*, 2006).

Obezite, insülin rezistansı ve tip 2 diyabet gelişiminde kesinlikle en kritik ama düzeltilebilme potansiyeli de olan bir faktördür . Şişmanlık insülin sensitivitesinde görülen değişkenliğin %50’sinden sorumludur. Şişmanlık en iyi VKİ veya bel çevresi ölçümü ile değerlendirilir. Geniş popülasyon baz alınmış çalışmalarda, bel çevresi en iyi tarama kriteri olabilir. Artmış yağ dokusu ile birlikte insülin rezistansı gelişerek, glukoz intoleransına yol açar. İnsülin rezistansı durumunda, insülin duyarlı dokunun insüline normal yanıtı yoktur. Bu bozukluk genetik, metabolik,beslenme vb. ile ilgili olarak çok farklı aşamalarda olabilir *(Francine*,2006).

Metabolik Sendromun hastalık etmenleri, insülin rezistansı ve buna bağlı oluşan hiperinsülinemidir. İnsülin karbonhidrat, yağ ve protein moleküllerinden enerji sağlama ve normal metabolizma için gerekli bir hormondur. Karaciğerde glukoneogenez ve glikojenolizi inhibe ederek glikojen depolanmasını sağlar. Kas ve yağ dokusunda ise glukozun tutulumunu, depolanması ve ilk olarak karbonhitratların kullanımını uyarır. Uzun süren açlıklarda, karaciğer ve kasta depolanmış olan glikojen parçalanarak enerji maddesi olarak kullanılmaktadır. Açlığın uzadığı durumlarda, glikojen depoları tükendiğinden yağ dokusundaki trigliseritler gliserol ve serbest yağ asitlerine dönüşür. Bir trigliseritten, üç tane serbet yağ asidi oluşmaktadır. Bunlar dolaşıma katılarak, karaciğerde Beta-Oksidasyonuna girer ve kaslar da kullanılırlar. İnsülin ayrıca protein ve lipid metabolizmasında önemli role sahiptir. İnsülinin diğer etkileri ise; kaslar da potasyum transportunun, adipositler de hücresel farklılaşmanın, overlerden androjen üretiminin uyarılması ve böbrekte sodyum tutulumudur (*Gören ve Fen*,2008).

Epidemiyolojik olarak yapılan çalışmalardan elde edilen bulgularda, insanlarda yağ depolanma biçiminin iki türlü olduğu saptanmıştır. İlk olarak yağ kalçalarda, ya da batın içerisinde lokalize olmaktadır. Eğer vücut içerisindeki yağlar kalçada lokalize olmuş ise kadın tipi şişmanlık ya da armut tipte olan olan şişmanlık, batın içinde lokalize ise erkek tipi şişmanlık ya da elma tipte şişmanlık ifadesi kullanılmaktadır. Kalça içerisinde bulunan ya da batında lokalize olan yağın metabolik aktivitesi çok değişiktir. Kalça yağı oldukça inaktif bir yağ olup, kadınlarda gebelik sırasında fetusun ihtiyaçları için kullanılmaktadır. Batın içi yağ, metabolik olarak çok aktiftir. Aktif olan batın içi yağ dokusundan, serbest yağ asitleri açığa çıkarak portal sistem ile karaciğere ulaşarak , karaciğerde yüksek serbest yağ asidi varlığı insülin rezistansına ve hiperinsülinemiye yol açmaktadır (*Görpe*,1997).

Yapılan bir çalışmada, kadınlarda MS sıklığının erkeklerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (*De Hert ve diğerleri*,2006, *McEvoy ve diğerleri*,2005). McEvoy ve diğerleri (2005)’te yaptığı çalışmada ise MS sıklığını erkeklerde %36 bulurken kadınlarda % 51.6 bulmuştur.

**2.2.1 Pankreas Hormonları**

Pankreas hem endokrin hemde ekzokrin fonksiyona sahip bir bezdir.

1-Ekzokrin Fonksiyonu

Pankreas günde 1-2 L kadar 20’den fazla farklı sindirim enzimi içeren berrak, sulu, alkalen (pH 8.0-8,3) bir sıvı salgılamaktadır (*Özkan,*2008).

2-Endokrin fonksiyonu

Pankreasın Langerhans adacıkları tarafından yapılır. Langerhans adacıkları doku ağırlığının %2-3’ ünü oluşturur.α ve δ hücreleri periferde, β hücresi merkezde, F hücreleri ise pankreas başının arka kısmında yer alır(*Gürdol ve Ademoğlu*,2006).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Hücre tipi** | **Bulunma organı** | **Sentezlenen hormon** |
| A (α) | % 25 | Glukagon |
| B (β) | % 70 | İnsülin |
| D (δ) | < % 5 | Somatostain |
| F | Eser | Pankreatik polipeptid |

**Tablo 2.1** Pankreas hormonlarının dokuda dağılımı

Sentezlenen hormonlar, pankreatik ven yoluyla portal vene gider. İnsülin ve glukagonun başlıca etkisi karbonhitrat metabolizmasının düzenlenmesidir (*Gürdol ve Ademoğlu*,2006).

Pankreas adacıklarında 4 hormon salgılanır. Bunlar;

1. İnsülin

2.Glukagon: İnsülin ve glukagon birçok olayı etkilese de başlıca karbonhidrat metabolizmasını düzenlemektedir.

3.Somatostatin:İnsülin ve glukagon salınmasının düzenlenmesine katılır. Hipofizden GH salınımını baskılamaktadır.

4.Pankreatik polipeptid: Gıdaların sindirimi, emilimi, taşınması ve atık maddelerin atılması gibi mide-barsak fonksiyonlarına yardımcı olmaktadır.

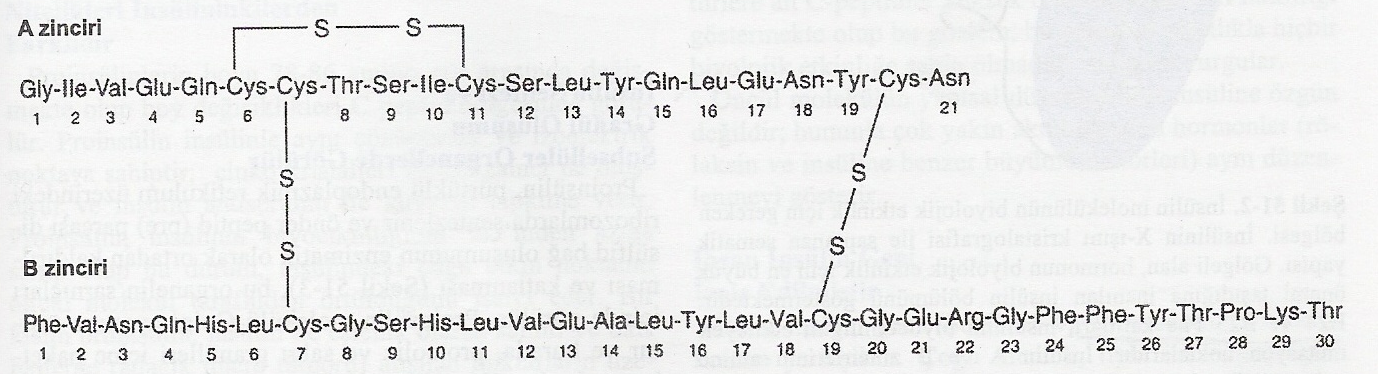
**2.2.1.1 İnsülin**

İnsülin ilk kez 1922’de Banting ve Best tarafından pankreastan izole edilmiştir.

*Bowen* (1999)’a göre İnsülin, tek zincirli polipeptid preprohormon (preproinsülin) olarak, pankreatik adacıkların β hücrelerinden sentezlenir. 23 aminoasitlik lider dizisinin ayrılması ile preproinsülinin işlenmesi proinsülini meydana getirir (*Hepdoğru*,2006).

*Hunter ve Garvey* (1998)’e göre Proinsülin katlanarak disülfid bağları ile karşılıklı bağlanır. İnsülin, A ve B polipeptid zincirlerini içerir. İnsülin, 21 amino asitlik A zinciri ile 30 amino asitlik B zincirinden oluşmuş bir polipeptid hormondur. A zincirinde N-terminal amino asit glisin, B zincirinde fenilalanindir. Buna karşılık C-uçları A zincirinde asparagin, B zincirinde treoninindir. A7-B7 ile A20-B19 arasındaki iki disülfit köprüsüyle birbiriyle bağlıdır. 3’üncü disülfit bağı A zincirinde 6 ve 11’inci Aminoasitler arasında bulunur (*Hunter ve Garvey*,1998; *Hepdoğru*,2006).

*Bowen* (1999)’a göre İnsülin, proinsülin ve C-peptid birbirlerinden bağımsız olarak kanda dolaşır. β hücresi uyarıldıgında insülin dışa atılım (ekzositosiz) ile hücreden salınır ve kılcal damarları yoluyla C-peptid ile birlikte kan dolaşımına katılır. Tedavi amacıyla uzun yıllar domuz ve öküz insülini kullanılmıştır. Günümüzde rekombinant DNA tekniği ile üretilen insülin kullanılmaktadır (*Hepdoğru*,2006).



**Şekil 2.1.** İnsan insülini’nin yapısı (*Yücekan*, 2005)

**2.2.1.2 İnsülin Biyosentezi**

İnsülin preprohormon olarak, ribozomda sentezlendikten sonra 23 aminoasitlik hidrofobik kısmı, molekülün endoplazmik retikulum sisternasına yönlenmesini sağlayarak ayrılır. Proinsülindeki 31 aminoasitten oluşan C zinciri, A ve B zincirleri arasındaki disulfit köprüleri oluşumu için gerekli konformasyonu sağlar. Proinsülin golgi’ye taşınarak sekretuar granüllerde depolanır. Proinsülinin %95’i insüline çevrilir. (*Gürdol ve Ademoğlu*, 2006) Proinsülin yapısında C (bağlayıcı) peptid de bulunmaktadır. Amino ucundan başlayarak üç zincir birbirine eklidir. B zinciri,C peptid ve A zincirleri.



**Şekil 2.2.** Proinsülin yapısındaki zincirler (*Yücekan*, 2005)

Aşağıdaki şekilde, insülin molekülünün biyolojik aktivite için gerekli kısmı koyu olarak gösterilmiştir. Şekilde karboksi uçları (-) ile, amino uçları (+) ile gösterilmiştir.

****

**Şekil 2.3.** İnsülin molekülünün biyolojik aktivite için gerekli kısmı (*Yücekan*, 2005)

**2.2.1.3.İnsülin’in işlevi**

Hücre düzeyinde, insülinin etkinliği oldukça farklıdır. Bunlar; hücreler arası ve hücre içi madde alışverişi, protein kinazların ve fosfatazların uyarımı, hücresel büyüme ve farklılaşmayı teşvik etmesi ve transkripsiyonu tetiklediği gibi bazı durumlarda da baskılamasıdır (*Baumann ve Saltiel,* 2001).

Değişen farklı mekanizmalar, alıcı proteine yakın veya birbirinden uzak olan uyarı ileti yollarıyla ilgilidir (*Baumann ve Saltiel,* 2001).

İnsülinin işlevi, metabolik ve büyümeyi devam ettiren etkisi olmak üzere ikiye ayrılır (*Kahn,* 1985).

Metabolik işlevi, insülin uyarı-ileti yolunu içine almaktadır. İnsülin uyarı-ileti yolunun en önemli aracısı olan alıcı proteinler, hormonları bağayan ve bu bağlanmadan sonra, hormonun fizyolojik işlevinin başlamasında aracı olan bağlanma bölgeleridir (*Kahn,* 1985).

**İnsülin Salgılanmasını Düzenleyen Faktörlerin Başında;**

A-Glukoz

B-Bazı hormonlar

C-Farmakolojik etkili bileşikler

**A-Glukoz**

İnsülin, tüm vücut hücrelerine glukoz alımını arttırarak ve glukoneogenezi inhibe ederek kan glukoz düzeyini düşürür. Ayrıca lipogenezi uyarır, lipolizi inhibe eder ve protein sentezini arttırır. Her ne kadar insülin sekresyonunu yöneten faktörler çok sayıda ve de karmaşıksa da en önemlisi, hücre dışı kan glukoz konsantrayonunun yükselmesidir. İnsülin salınımının en güçlü fizyolojik uyaranı hiperglisemidir. Glukoz düzeyi 80–100 mg/dL’yi aşınca sekresyon başlar,300–500mg/dL’de maksimuma ulaşır (*Özkan*,2008).

Glukozun insülin salınımını nasıl düzenlediği ile ilgili iki varsayım öne sürülmüştür;

**1**.İnsülin, hücre membranlarındaki özel reseptörlerine bağlanarak etkilerini oluşturur. Hücre membranındaki insülin reseptörleri üzerindeki α (insülin bağlanma bölgesi) alt birimleri, pankreastan salınan insülin ile aktive olduklarında ikincil reaksiyonlar başlar. Bu reaksiyonlar, insüline bağlı fosforilasyon reaksiyonlarıdır. “β” alt birimlerinde de tirozin kinaz aktivitesi denilen bir yapılanma vardır. β hücre membranında bulunduğu kabul edilen reseptörlere glikoz bağlanmasıyla olmaktadır (*Türkmen*, 2007).

**2.** Glikozun kan düzeyinin yükselmeye başlamasıyla, pankreas β hücrelerinde hipergliseminin devamında, buna bağlı olarak ATP oluşumu ortaya çıkıyor. Yani β hücresindeki ATP düzeyinin artmasıyla ATP’ye duyarlı K kanalları kapanıyor. Dolayısıyla normal konumunda polarize halde olan hücreler, glukozun yükselmesiyle tıpkı diger hücrelerde oldugu gibi voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının açılması ile (ikinci aşama) depolarize hale geçiyorlar. Dolayısıyla da hücre içi kalsiyum düzeyi yükseliyor ve buna bağlı olarakda kalsiyum aracılı insülin salgılanması gerçeklesiyor (*Türkmen*,2007).

**B-Bazı Hormonlar**

Bir çok hormon insülin salınımını etkiler. α-Adrenerjik agonistler, GH, kortizol, plasental laktojen, östrojenler ve progesteronun yüksek düzeylerine uzun süre maruz kalma, insülin salınımı artırmaktadır. Başta adrenalin olmak üzere β adrenerjik bileşikler, insülin salınımını baskılamaktadır. İnsülin salgılanması, glikoz tarafından uyarılmış olsa bile adrenalin salınınca insülin salınması baskılanır.

**C-Farmakolojik Etkili Bileşikler**

Sülfanilüre ilaçları, kalsiyum kanallarını kapatarak etki göstermektedirler. Sülfanilüre grubu ilaçlar β hücrelerini etkileyerek insülin salınımını uyarırlar. Bu ilaçlar tip II diyabetin tedavisinde kullanılmaktadır (*Türkmen*,2007).

**2.2.1.4 İnsülin Yıkımı**

İnsülinin, plazmada spesifik taşıyıcı proteini yoktur ve yarı ömrü yaklaşık 5 dakikadır. Başlıca karaciğer, böbrek ve plasentada yıkılır. İnsülin yıkımından sorumlu iki enzim sistemi bulunmaktadır. Bunlar, İnsüline spesifik bir proteaz (insülinaz) ve glutatyon insülin transdehidrogenazdır.

**2.2.1.5 İnsülinin Etkileri**

1-Glikozun yağ,kas,karaciğer hücresine girişini sağlar.

2-Hücrelerde glikozun yıkımını (glikoliz) arttırır.

3-Glikozun glikojene çevrilerek depolanmasını sağlar.

4-Yağların, yağ asitlerine çevrilmesini ve trigliserit şeklinde depolanmasını sağlar.

5-Protein sentezini arttırarak depolanmasını sağlar (*Özcan*,(t.y)).

**İnsülinin Metabolik Faliyetler Üzerindeki Etkileri:**

1. Karbonhidrat metabolizmasına etkileri

2. Lipid metabolizmasına etkileri

3. Protein metabolizmasına etkileri

**2.2.1.5.1. İnsülinin Karbonhidrat Metabolizmasına Etkileri**

İnsülin’in glukoz metabolizması üzerine olan etkileri, en belirgin olarak üç dokuda gözlenir; karaciğer, kas ve yağ dokusu. Karaciğerde, insülin, glukoneogenez ve glikojen yıkımını inhibe ederek, glukoz üretimini azaltır. Kas ve karaciğerde, insülin, glikojen sentezini arttırır. Kas ve yağ dokusunda, insülin, hücre membranlarındaki glukoz-taşıyıcılarını arttırarak, glukozun hücre içi alınımı çoğaltır (*Telefoncu ve diğerleri*,2004)

İnsülin’in net etkisi, kan glikoz düzeyini düşürmektir. Bunun için kan şekerini artıran tüm hormonlara zıt çalışır. Glukozun hücre içine alımını arttırır ve Glukozun glikolitik yol ile krebs siklusuna girmesini sağlar. Glikolitik yol enzimleri insülin tarafından stimüle edilirken,glukoneogenez enzimleri (piruvat karboksilaz) ise inhibe edilir.Glikojen sentezini arttırıp, yıkımını ise inhibe eder. İnsülin glikojen fosfataz enzimini inhibe, glukagon ise aktive eder*.*

İnsülin yetersizliğinde hiperglisemi ve buna bağlı glikozüri gelişir. İnsülin ilk olarak glikoz olmak üzere bazı şekerlerin hücre içine kolaylaştırılmış difüzyon ile taşınmasını sağlar. Bu etkiyi yeni glikoz taşıyıcılarının hücre içi depolardan hücre membranına translokasyonu artırarak yapar. Farklı hücrelerde ise farklı glikoz taşıyıcıları vardır.

([*Agote*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Agote%20M%22%5BAuthor%5D) *ve diğerleri,*2001).



**Şekil 2.4.** Pasif difüzyonla glikozun hücreye girişi (*Champeve Harvey*,1997).

Glikozun hücre içinde kullanımı üzerine etkileri:

~%50’si enerjiye çevirme (Glikoliz)

Yenilen glukoz ~%30-40’ı yağa çevirme (Lipogenez)

~ %10 glikojene çevirme (Glikojenez)

İnsülin bu yolların üçünü de uyarır. İnsülin eksikliğinde ise bu yollar baskılanır.

**1. Enerjiye çevrilme (Glikoliz):**

Dokuların insülin duyarlılıkları birbirinden farklı olduğundan, insülin direnci başladığında öncelikle kasta glikoz yıkımı azalır ve bu, postprandial hiperglisemiye yol açar. Bu durumu daha belirgin bir insülin etkisizliği izler ve karaciğerden glikoz çıkışı artar. Böylece hiperglisemisi saptanır hale gelir *(DeFronzo* ,1998).

İnsülin, glukokinaz, fosfofruktokinaz ve pirüvat kinaz dahil çeşitli enzimlerin etkinlik ve miktarını artırarak hepatik glikolizi artırır. Artmış glikoliz, glukoz tüketimini artırır ve dolayısı ile plazmaya glukoz salınmasını dolaylı olarak düşürür. İnsülin, karaciğerde bulunup kaslarda bulunmayan bir enzim olan, glukoz-6-fosfatazın etkinliğini de azaltır. Glukoz-6-fosfat, plazma zarını aşamadığından insülinin bu etkisi glukozun karaciğer hücresinde tutulması ile sonuçlanır (*Montogomery ve diğerleri*,2000)

**2. Glikojene çevrilme (Glikojenez):**

Glukozun karaciğerde depo edilmesidir. Karaciğer hücreleri ağırlığının %5-8’i kadar glikojen depolayabilirmektedir. Kas hücrelerinde ise%1 kadardır

Kas ve Karaciğer’de glikojen yapımını uyarır (*Ergün*,(t.y.)).

İnsülinin bütün etkileri içinde en önemli olanlardan biri, yemekten sonra emilen glukozun büyük bölümünün derhal karaciğerde glikojen şeklinde depo edilmesini sağlamaktır. Daha sonra kan glukoz konsantrasyonu düşmeye başladığı zaman, insülin salgılanması hızla azalır ve karaciğer glikojeni tekrar glukoza parçalanarak kana geçer ve kan glukoz düzeyinin fazla düşmesi önlenir (*İyigün*, 2006).

İnsülin, ayrıca glukoneogenezde anahtar görevi bulunan enzimlerin sentezini baskılamaktadır. Böylelikle glikoneogenezi kısıtlar.Glikoza zıt çalışan Glukagon, glukokortikoidler ile alfa ve beta adrenerjik ajanlar gibi hormonlar ise, aynı basamakları uyararak glikoneogenezi artırırlar.

**3. Yağa çevrilme (Lipogenez):**

İnsülin aynı zamanda, karaciğerdeki karbonhidratın fazlasını yağ asitlerine çevirir ve bu yağ asitleri de daha sonra yağ dokusuna taşınarak depo edilir. İnsülin ayrıca glikoneogenezi de inhibe eder ve glikoneogenez için gerekli karaciğer enzimlerinin aktivitesini azaltarak bu etkiyi yaratır(*İyigün*,2006).

**2.2.1.5.2. İnsülinin Lipid Metabolizmasına Etkileri**

Karbonhidrat metabolizmasındaki akut etkileri kadar belirgin olmamakla beraber, insülin uzun süre içinde yağ metabolizmasını da aynı önemde etkiler. İnsülin yokluğunun uzun süreli etkileri, özellikle ağır ateroskleroz, sıklıkla kalp krizi, serebral atak ve öteki vasküler bozukluklar dramatik önem taşımaktadır (*İyigün*, 2006).

İnsülin direnci ve yağ dokusunda artış, tip 2 DM patogenezinde iş birliği içinde görünmektedir. İnsülin direncinde; bir yandan plazma lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi azalıp, plazma trigliseritleri artarken, bir yandan da karaciğerde LPL aktivitesinin artması, nedeniyle HDL’nin yıkımı hızlanır (*Işıldak ve diğerleri*,2004).

Karaciğerde yağ asidi sentezini artıran çeşitli faktörlerin başında ilk olarak İnsülin, glukozun karaciğer hücrelerine transportunu artırır. Karaciğer glikojen konsantrasyonu % 5-6’ya ulaşınca, glikojen sentezi inhibe olur. Böylece, karaciğere gelen glukozun hepsi, yağ oluşumu için hazırlanmış olur. Glukoz önce, glikolitik yolla piruvata yıkılır, sonra piruvat asetil-CoA’ya çevrilir. Bu yağ asitlerinin sentez edildiği substrattır (*Guyton ve Hall* ,2006).

**2.2.1.5.3. İnsülinin Protein Metabolizmasına Etkileri**

Protein sentezini uyarması ve protein yıkımını geciktirmesinden ötürü, insülinin protein metabolizması üzerinde genelde anabolik etkisi vardır. Protein sentezini uyarır, yıkımını baskılar. Aminoasitlerin hücre içine taşınmasını kolaylaştırır ve taşıma ile ilgili membran proteinlerinin sentezini hızlandırır. İnsülin uygulaması amino asit’lerin protein yapısına katılmalarını uyarır. Protein sentezi inhibitörleri bu etkileri engeller.

*Sungurtekin*’ne göre, uzamış protein yıkımlarında, kas kitlesinin aşınmasına neden olur. Artmış protein desteği bu şekildeki bir katabolizmayı durduramadığı ve yoğun glikoz ve insülin desteğinin protein katabolizmasını iyileştirdiği gösterilmiştir. Androjen steroidler ve egzersiz de protein anabolizmasını uyardığı belirtilmektedir.

**2.2.2. Şeker Hastalığı (Diyabetes Mellitus)**

*2.2.2.1.* Tip I diyabetes mellitus

*2.2.2.2* Tip II diyabetes mellitus

*2.2.2.*3 Diğer spesifik tipler

*2.2.2.*4 Gestasyonel diyabetes mellitus

1-Tip I Diyabet : Tip I diyabetes mellitus’ ta, pankresasın beta hücrelerinin ürettiği insülin miktarının ortadan kalkması ile ortaya çıkan ve sonuçda tam insülin yetersizliğinin oluşması ile karakterize bir hastalıktır.

2-Tip II Diyabet : Tip II diyabetes mellitusta,belirgin insülin direnci yanında insülin salgısında yetersizlik söz konusudur.

3-Diğer spesifik tipler : Vücut dokularının insülin seviyesi normal olsa bile insüline yanıt vermemesi sonucunda oluşur (insülin seviyesinin normal olması ile tip 2 diyabetten ayrılır) ancak bu tür çok nadirdir. İnsülin etkisinde genetik olarak görülen kusurları, ekzokrin pankreas hastalıklarını, Cushing sendromu, hipertiroidi gibi endokrin hastalıklar sırasında görülen, ilaçlara ve infeksiyonlara bağlı olarak gelişenleri kapsamaktadır.

4-Gestasyonel diyabetes mellitus: ilk kez gebelikte tanı konulan olguları içermektedir (*Bennett ve diğerleri*,2005)

*Gürdol ve Ademoğlu* (2006)’na göre diyabet mellitus için tanı kriterleri; açlık kan glikozu 126 mg/dL ise, öğünlerden kısa bir süre sonra alınan kan örneklerinde, plazma glikoz düzeyi 200 mg/dL veya üstünde ise ve hastada bazı semptomlar var ise ve bununla birliklte oral glikoz tolerans testinde (OGTT) iki saatlik plazma glikozu 200 mg/dL veya üstünde olursa, diyabet tanısı konulur. DM, genetik (%80-90), otoimmün ve çevresel faktörlere bağlı oluşmaktadır.

DM iki tipe ayrılır. Türkiye ‘de yapılmış,en kapsamlı çalışma olan TURDEP *İlhan Satman ve diğerleri,*(2009)’un çalısmasına göre,diyabetes mellitus nüfusun %7,2’sinde,bozulmuş glukoz toleransı ise % 6,7’sinde bulunmaktadır.Yetmiş beş yaşın üzerinde her beş kişiden birinde, diyabetes mellitus bulunmaktadır.Diyabetes mellituslu olgularda, kalp hastalığı riski 2-4 kat daha fazladır.Görme kaybının ve son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli nedeni,diyabetes mellitustur.



**Şekil.2.5.** İnsülin eksikliğinin fizyopatolojisi (*Champeve Harvey*,1997).

**2.2.2.1.****Tip I Diyabetes Mellitus**

*Gürdol ve Ademoğlu* (2006)’na göre Tip I diyabet, juvenil diyabet veya insüline bağımlı DM(IDDM) diye adlandırılmaktadır ve Genellikle 40 yaşın altında oluşur.

*Çakır* (1993)’e göre tipik olarak, hiperglisemiye ikincil olarak oluşan, semptomların ani ortaya çıkışı ile kendini gösterir.Bu semtomplar; poliüri,ağız kuruluğu, çok su içme ve kilo kaybıdır. Başlangıçta, iştah artışı olsada, zamanla ketoasidoz gelişmesi ile birlikte bulantı, kusmada tabloya eklenebilir. Kan glukozundaki oynamalara, bağlı olarak, bulanık ve net görmeme de olabilir. Ketoasidoz açığa çıkması ile birlikte,karın ağrısı, iştahsızlık,bulantı kusma gibi gastrointestinal semptomlarda görülebilir.

Tip I diyabetes mellitus’lu olguların %20’sinde diyabetik ketoasidoz görülebilmektedir.Retinopati,nöropati ve nefropati gibi komplikasyonlar,uzun süreyle ( > 5 yıl ) hiperglisemiye maruz kalmakla oluştuğundan; tip I diyabetes mellituslu olgularda, tanı anında bulunmamaktadır.

**2.2.2.2** **Tip II Diyabetes Mellitus**

En sık görülen diyabetes mellitus tipidir. Tip II DM, erişkin diyabeti veya insüline bağımlı olmayan tip (NIDDM) olarak adlandırılır. İnsülin etkisizliği (insülin direnci) ve insülin yetersizliği sonucu açığa çıkmaktadır. Olguların önemi bir bölümü 40 yaşın üzerindedir ,% 50 ‘den fazlası ,55 yaş üzerindedir. Diyabetlilerin çoğunluğu bu grubu oluşturur. En sık görülen bulgular hiperglisemi, poliüri (çok idrar), glikozüri ve pollaküridir(sık idrara çıkmak). Kilo kaybı hiperlipemi ketonemi, asidoz diğer klinik belirtilerdir*(Gürdol ve Ademoğlu*,2006).

Tip 2 diyabetes mellituslu olgularda, semptomlar, baslangıçta görülmediğinden ,tanı gözden kaçmakta ve geç tanı konulmaktadır. Olguların önemli bir bölümünde, insülin direncine bağlı olarak, hiperinsülenemi oluşmakta, baslangıçta tokluk kan şekeri yükselmektedir. Zamanla, hipergliseminin daha da kötüleşmesi ile birlikte özellikle ,karaciğerden glukoz üretimi artışını takiben, açlık kan şekeri düzeyi de yükselmektedir.Tip 2 diyabetes mellitus’ ta diyabetik ketoasidoza, daha seyrek rastlanılmaktadır (*Buse ve diğerleri*,2003).

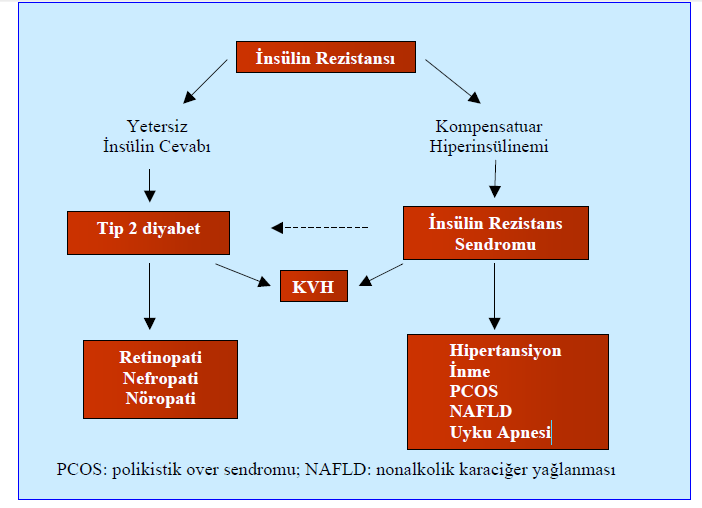
*Onat ve diğerleri* (2006)’nin çalışmalarına göre Tip II Diyabet olgularının %60 – 80 kadarı obezdir. Tip II Diyabet prevalansı ile fiziksel aktivite arasında ters ilişki bulunmaktadır. Günlük enerji tüketiminin 500 kcal artması, vücut ağırlığı ile ailesel DM öyküsünden bağımsız olarak Tip II DM riskini %6 azaltmaktadır.

**2.3. İnsülin Direnci (İnsülin Rezistansı) ve Metabolik Sendrom**

İnsülin direnci, abdominal obezite ile birlikte Metabolik Sendromun altında yatan baskın risk faktörüdür (*Scott ve diğerleri*,2005).

İnsülin direnci, fizyolojik miktarlardaki insülinin, hücreden normal bir insülin cevabı sağlanması için yeterli olamaması durumudur. İnsülin direnci gelişiminde intraabdominal yağ birikmesi anahtar rol oynar (*Oğuz*,2008).

İnsülin direnci klinik bir tanı olmayıp, fizyolojik bir anormalliktir. T2DM ve koroner kalp hastalığı ile sıklıkla birliktelik göstermektedir. İnsülin direnci olan bireylerde, esansiyel hipertansiyon, polikistik over sendromu, non-alkolik hepatoz, uyku-apne sendromu ve kanser sıklığı artmıştır. Bu yüzden insülin direncine neden olan mekanizmaların anlaşılması, bu tablo ile birliktelik gösteren hastalıkların patogenizinde ve tedavisinde önem kazanmıştır (*Tanyolaç* ,2009).



**Şekil 2.6.** İnsülin direncinin sonuçları (*Yücekan*, 2005)

İnsülin karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek, glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi, periferik dokulara taşıyarak, glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere, okside olmasını sağlar. İnsülin direnci, insülinin glukozu hücre içine gönderme etkisinin azalması veya kaybolması olayıdır. Bu olay sonunda kanda artan glikoz, insülin salgılama mekanizmasını uyarır. Böylece hiperglisemi ve hiperinsülinemi birlikte oluşur. Bu özellik insülin direncinin en göze çarpan tablosudur (*Bahadır*,2006).

İnsülin direnci anlamını, ilk kez 1936’da Himsworth insüline duyarlı ve insüline duyarlı olmayan iki diyabetik hastanın bulunduğunu açıklamıştır. Reaven 1988’ de obezite, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının, aynı hastada bulunmalarını gözlemleyerek bunların aynı metabolik bozukluktan kaynaklandığını ortaya atmıştır. Daha sonra Reaven 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 (*Reaven*,1988).

İnsülin direncinin (IR), Metabolik Sendrom klinik tanısından birini temsil ettiği düşünülmektedir (*Prentki ve diğerleri*, 2006).

İnsülin direnci, insüline normalde cevap veren yağ, karaciğer, iskelet kası, kalp kası gibi hedef organlarda insülinin sinyal yolunda yetersizlik olması ve biyolojik yanıtın alınması için daha fazla insülin gereksinimi olma hali olarak tanımlanmıştır (*Ergün ve Özer*,2006).

T2DM'nin etyopatogenezinde farklı mekanizmalar rol oynamaktadır. Hastaların %90'ından fazlasında, insülinin aracılık ettiği, hücreye glukoz alımındaki bozukluk sonucu insüline direnç tablosuna rastlanmaktadır. Sağlıklı bireyler arasında insülinin aracılık ettiği glukoz alımı (insulin mediated glucose uptake) 6 kat kadar değişkenlik göstermektedir (*Komshian ve diğerleri*, 2000). Bu değişkenliğin %50'lik kısmı adipoz doku miktarındaki ve fiziksel aktivite düzeyindeki farklılık ile açıklanmakta, geri kalanı ise genetik yatkınlığa bağlanmaktadır (*Bogardus ve diğerleri*,1985;*Lillioja ve diğerleri*,1987).

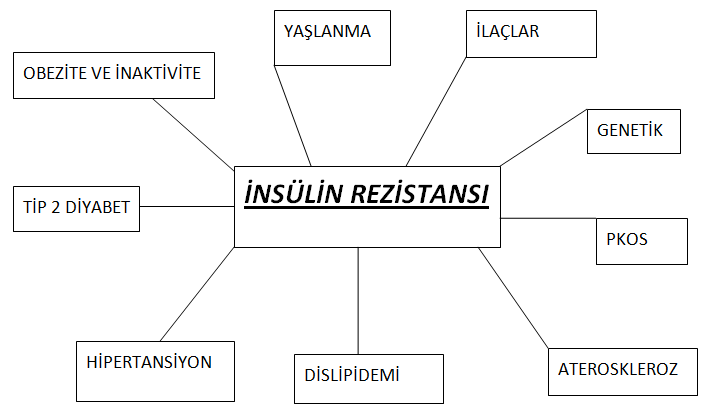
Obez ve/veya Tip 2 diyabetli insülin direnci olan kişilerde, Tip 2 diyabetli hastaların çocuklarında ve yaşlılarda yapılan çalışmalar, kaslarda trigliseritlerin ve ilgili lipidlerin birikimine yol açan mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda bir defekt olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca obezitenin fare modellerinde, endoplasmik retikulum gibi bir başka subsellüler organelin iştirak edebileceği gösterilmiştir. Muhtemelen, MS’da sinyalleme yolağındaki bu biyokimyasal değişiklikler, insülin ile kontrol edilen glukoz transportu ve metabolizmasında azalmaya yol açmaktadır (*Ergün ve Özer*,2006)

Metabolik Sendromu olan kişilerde insülin duyarlılığının %62 daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu veriler Metabolik Sendromun obezitenin basit bir sonucu olmadığını, daha çok bağımsız bir bileşen olarak insülin direnci olduğunda ortaya çıkan bir patoloji olduğunu göstermektedir (*Hatun ve Çizmecioğlu*,2005).

Pankreas adacık hücrelerinden salgılanan insülin, dokulardaki reseptörleri aracılığıyla etki ederek, glukozun hücreye girişini sağlar. İnsülin duyarlılığı, insülinin iskelet kası başta olmak üzere insüline bağımlı çeşitli dokulardaki glukoz alımına cevaplılığını, adipoz dokuda lipolizi ve karaciğerde glukoneogenezi baskılama yeterliliğini gösterir. Organizmanın, kendi insülinine etkisine karşı duyarsızlaşmasına insülin direnci denir (*Oğuz*,2008).

Metabolik Sendromda görülen patoloji post-reseptör düzeyde, yani insülinin reseptörüne bağlanmasından sonra hücre içi yolaklardaki bozukluklara bağlı olarak gelişen insülin direncidir

(*Oğuz*,2008; *Bahadır*,2006).



**Şekil 2.7.** İnsülin direncine eşlik eden patolojiler

**2.4. İnsülin Direnci Ölçüm Metodları**

Obezite ve insülin direnci ile oksidatif stres parametreleri arasında pozitif ilişkinin olduğu bilinmektedir. Fareler üzerinde yapılan deneysel çalışmada en fazla hidrojen peroksit (H2O2) üretiminin yağ dokusunda olduğu ve oksidatif stresten esas sorumlu olduğu gösterilmiştir (*Söylemez ve diğerleri*,2010).

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 insuline 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 sağlamıştır. Günümüzde periferik insülin direncini değerlendirme metodlarını şu şekilde sınıflanırken (*Altuntaş*, 2001) Metabolik senrom kriterleri dikkate alındığında OGTT ve HOMA modellerinin daha çok ortaya çıktığı saptanmıştır.

**2.4.1. Oral Glukoz Tolerans Testi**

Geçmişte, glukoz tolerans testi, diyabetes mellitus tanısında sık kullanılan bir testti. Hastalara gece boyu açlıktan sonra 75 g glukoz oral olarak verilir ve 30 dk.’lık aralarla kan glukoz düzeyi belirlenir. Diyabetikler de açlık kan glukozu başlangıçta yüksektir ve glukozun oral alımından sonra değerler 200 mg/dL’nin üzerine çıkar. Böbrekte glukozun glomerüler filtrasyon hızı reapbsorbsiyon kapasitesini aşar ve idrar da glukoz çıkar. Bunun tersine, normal kişide, açlık kan glukoz düzeyi 70-90 mg/dL dolayındadır ve glukoz yüklemesinden sonra sadece 140 mg/dL’ye kadar çıkmaktadır (*Champe ve Harvey*,1997).

**2.4.2. Homeostasis Model Assesment ( HOMA)**

Genetik faktörler, fiziksel inaktivite, obezite ve yaşın ilerlemesi insülin direncine neden olur. Sağlıklı populasyonda % 25, bozulmuş glukoz toleransında % 60 ve tip 2 DM’si olanlarda % 60-75 oranında insülin direnci görülür *(Türkoğlu ve diğerleri*,2008).ty

İnsülin direnci, genelde hiperinsülinemiyle birliktedir. Fakat her zaman hiperglisemiyle birlikte seyretmez. Hiperglisemi, insülin direncinin ileri evresidir. Altın standart tanı yöntemi, öglisemik insülin klemp testidir. Pahalı ve zahmetli bir tes olup, klinik pratikte kullanılmaz. Klinik pratikte en sık kullanılan yöntem, HOMA-IR formülüdür. HOMA değeri sağlıklı kişilerde 2.5’den düşük olarak bildirilmektedir, 2.5’in üzeri ise değişik derecelerde insülin direncini yansıtır (*Arslan ve diğerleri*,2009).

HOMA-IR= [Açlık plazma insülini (U/ml) x Açlık kan şekeri(mg/dL)] / 405

β-hücre fonksiyonu ve insülin resistansı (IR)’nın homeostatik model değerlendirmesi (Homeostatic Model Assessment-HOMA) ilk defa 1985 yılında tanımlanmıştır (*Matthews ve diğerleri*,2004).

Bu teknik bazal glukoz, insülin veya C-peptid konsantrasyonundan β- hücre fonksiyonu ve IR değerlendirme metodudur (*Bahadır*,2006).

**2.5. Metabolik Sendrom Oluşumunda Altta Yatan Diğer Mekanizmalar**

**2.5.1. Obezite ve Bel Çevresi**

Obezitenin tanınmasının en hızlı ve kolay yolu, her hastada ve her vizitte beden kitle indeksi (BKİ)’nin hesaplanmasıdır (kg/m2). Bu, kilo çarkı, hesap makinesi ile yapılabilir. Bundan sonra, kilolu (overweight) (VKİ> 25) ve bel çevresi için, erkekte (≥102 cm), kadında (≥88 cm) olan hastalar Metabolik Sendrom icin taranmalıdır (*Legro*,2009).

Obezitede insüline bağlı glukoz kullanımı azalır. Abdominal obezite fenotipine artmış serbest yağ asit (SYA) sekresyonu ve konsantrasyonu eşlik eder. Artmış SYA konsantrasyonunun, insülin direncinin temel mediatörü olduğu ve endotel disfonksiyonuna yol açtığı, pankreatik beta-hücre fonksiyonunu bozduğu ve kan basıncını akut olarak yükselttiği bilinmektedir. İskelet kasına fazla SYA taşınması, direk olarak veya kasta intramiyosellüler trigliserit depolarının birikmesi yolu ile insülin direncine yol açar. Benzer olarak karaciğere fazla SYA taşınması, intrahepatosellüler trigliserit birikimine ve artmış çok küçük-dansiteli lipoprotein (VLDL) sentez ve salınımına yol açarak hepatik insülin direncinden sorumlu olabilir (*Ergün ve Özer*,2006).

İnsülin direnci, obez hastaların birçoğunda görülen bir tablodur. Bu hastaların kas dokusunda IR ekspresyonunda azalma olmaktadır (*Youngren ve diğerleri*,1996).

İnsülin direnci gelişiminden genetik nedenler, obezite ve fiziksel inaktivite gibi faktörler sorumludur. Daha çok visseral ve deri altı yağ dokusu gibi hedef hücrelerde insülin reseptör defekti oluşması sonucu, insülin direnciyle karşılaşılır. Obezlerde insülin direnci orta derecededir ve glukoza hassasiyet azalmıştır. Düşük kalorili bir diyet ve egzersizle insülin düzeyi düşer, reseptör sayısı artar ve insüline direnç azalır. Çalışmalarda fruktoz diyeti ile obezite oluşturulmuş sıçan modellerinin hepsinde insülin direnci gelişmiştir (*Shuldiner ve diğerleri*, 2001).

K121Q polimorfizminin obezite ile birliktelik gösterdiğine dair çalışmalar mevcuttur. *Meyre ve ark.* Q alelin de içinde bulunduğu bir risk haplotipinin şişmanlık ile birliktelik gösterdiğini bildirmiştir. Bu haplotipe sahip olanların (Q-delT-G) insülin direnci parametreleri daha belirgindir (*Meyre ve diğerleri,*2005).

Metabolik Sendrom, obezite ve insülin direncini önlemek ve tedavi etmek için kişiler yararlı bir "yaşam tarzı değişiklikleri" benimsemelidir. Kalori kısıtlaması, kilo kaybı ve fiziksel aktivite artışı obezitenin önlenmesinde öne çıkan faktörlerdir (*Tenenbaum ve Fisman*, 2011).

İnsülin dirençli kişiler klinik olarak obez olmak zorunda değillerse de, yine de sıklıkla üst vücut yağında baskın olan anormal yağ dağılımına sahiptirler. Üst vücut obezitesi, insülin direnci ile güçlü birliktelik göstermektedir. Aşırı üst vücut yağı visseral yağ veya subkutanöz olarak birikebilmektedir. Birçok araştırmacı aşırı visseral yağın, insülin direnci ile ilişkisinin diğer adipoz doku bölgelerine göre daha güçlü olduğunu iddia etmektedir (*Brochu ve diğerleri*,2000). Üst vücut obezitesinin bir diğer bulgusu adipoz dokudan esterleşmemiş yağ asitlerinin yüksek salınımıdır. Bu durum lipidlerin adipoz doku dışındaki diğer bölgelerde birikmesine katkıda bulunmaktadır. Kasta ve karaciğerde ektopik lipid birikimi insülin direncine ve dislipidemiye yol açmaktadır.

Farede yapılan bir çalışmada yağ dokusunda ekspirese olan 1660 genden 297’sinin (%17,9) ekspiresyonunun, visseral ve subkutanöz yağ dokusunda farklı olduğu gösterilmiştir. Glukoz homeostazı, insülin etkisi ve lipid metabolizmasına iştirak eden genlerden 20’sinin visseral yağda ekspiresyonunun 3-7 kat, diğer 20 genin de subkutan yağ dokusunda ekspiresyonunun 3-150 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Adiponektin geninin ekspiresyonu visseral yağda 4 kat fazla bulunmuştur (*Ergün ve Özer*, 2006).

**2.5.2. Adiponektin**

Metabolik değişiliklikler ve yağ dokusu arasındaki en önemli bağı insülin direnci oluşturmaktadır. Yıllar içinde tanımlanan birçok inflamatuvar belirteç ve adipositokinin obezite derecesi ve Metabolik Sendrom ile ilişkisi gösterilmiştir. Adipoz dokunun sadece enerji kaynağı olmaması, birçok sitokin ve yağ dokusu kaynaklı peptidleri salgılama yeteneği olan aktif bir organ olması, yeni metabolik belirteçlerin varlığını araştırmak için çalışmalara kaynak oluşturmaktadır (*Görar ve diğerleri*,2010).

Obezitede yağ dokusu artmakta ve bu artış miktarıyla orantılı şekilde leptin ve adiponektin gibi hormonlar salgılanmaktadır (*Söylemez ve diğerleri*,2010).

Adipoz doku bir enerji deposu olmak dışında, dolaşıma birçok peptid kompleman faktörü ve sitokin salgılayan bir endokrin organ görevi görmektedir. Adiponektin yağ dokusunun salgıladığı bir plazma proteinidir. Plazmadan glukozun, trigliseridlerin ve SYA'lerin temizlenmesini kolaylaştırır ve karaciğerde glukoz üretimini baskılar (*Görar ve diğerleri*,2010)

Adipokinler insülin sensitivitesi veya rezistansıyla yakından ilişkilidir. İnsülin rezistansını etkileyenler ise resistin, TNF-α ve IL-6’dır (*Gülcü ve diğerleri* , 2006). En yeni tanımlanan adipositokin olan adiponektin özellikle adipoz dokuda bol bulunan yeni bir peptidtir.

Plazma adiponektin düzeyinin diyabetik kişilerde düşük olması ve glukoz kullanımı ile pozitif korelasyon göstermesi nedeni ile adiponektin glukoz homeostasisi ile bağlantılı görünmektedir. Adiponektin düzeyleri obezlerde obez olmayan kişilere göre daha düşük bulunmuştur. Ayrıca kilo verildikten sonra adiponektin düzeyinde artma görülmüştür. Adiponektin konsantrasyonu total vücut yağı, visseral ve abdominal yağ, bel-kalça oranı, insülin ve leptin düzeyleri ile negatif korelasyon göstermektedir. Adiponektin insan yağ hücrelerinde ençok bulunan gen transkript proteinlerinden birisidir. Adipositlerde ekspirese olan APM 1 geni ile kodlanır. Glukoz lipid ve enerji metabolizmasının homeostatik kontrolünde fonksiyon görür. Metabolik Sendromun kapsadığı bozukluklarda (insülin direnci, şişmanlık, Tip 2 DM ve koroner arter hastalığı) ortaya çıktığı öngörülmüştür (*Ergün ve Özer* ,2006).

**2.5.3. Dislipidemi**

Dislipidemi diyabetes mellitus ve hipertansiyon oluşumunu destekleyen önemli bir faktördür (*Gülcü ve diğerleri* , 2006).

Metabolik Sendromda yüksek trigliserit ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) miktarında artma, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyesinde azalma ile seyreden dislipidemi, aterojenik plak oluşumunu hızlandırmakta ve risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (*Kitiş ve diğerleri*,2010).

Tip 2 diyabette, serbest yağ asitlerinin insülin direnci nedeni ile periferik dokularca alınamaması ve artmış yağ dokusundan fazla miktarda serbest yağ asidinin karaciğere dönüşü, diyabetik dislipideminin temelini oluşturur. Sonuçta, postprandiyal hiperlipideminin düzelmesinden sorumlu enzim olan lipoprotein lipaz aktivitesinin azalmasının katkısı ile diyabetik dislipideminin özelliği olan hipertrigliseridemi, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) düşüklüğü ve oksidasyona daha yatkın olan küçük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) artışı ortaya çıkar (*Johnstone ve Nesto*, 2005).

İnsülin direnci, kolesterol ester transfer protein (CETP) enzim aktivitesini, VLDL kolesterol düzeylerini, LDL düzeylerini arttırır ve HDL kolesterol düzeylerini düşürür. *Framingam* kalp çalışmasında düşük HDL kolesterol düzeyleri ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski arasında bir ilişki ortaya koymuştur. *Kannel ve ark*, HDL kolesterolün her 10 mg/dl artışında aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskinin %50 kadar azaldığını bildirmişlerdir (*Kannel* ,1983).

**2.5.4. Hipertansiyon**

Hiperinsülinemi sempatik sinir sistemi aktivitesini artırarak, vasküler yanıtı etkileyerek, sodyum tutulumuna yol açarak, kan basıncı yüksekliğine neden olur. Hipertansiyonlu hastaların %50 kadarında insülin direnci ve hiperinsülinemi bulunduğu saptanmıştır (*Laughlin ve Reaven*,2000).

Metabolik Sendrom riski taşıyan hastalarda kan basıncının (≥ 130/85) bu sınırların üzerinde olması beklenmektedir. Metabolik Sendromlu kişilerde primer olarak insülin rezistansı ve bundan dolayı hiperinsülinemi vardır. İnsülin böbreklerde sodyum ve su retansiyonunu artırır. İnsülin ve IGF-1 (İnsülin Like Growth Factor-1) damardaki düz kas hücrelerinin poliferasyonuna yol açtığından, damar duvarları kalınlaşıp bu riskin daha da yükselmesine sebep olur. Damar lümeni daralır ve arteriyel dolaşım bozuklukları ortaya çıkar. Bu arada, hücrelere gidecek insülin ve glukoz miktarında da azalma olacağından, hiperinsülinemi ve insüline karşı direnç daha da artar. Metabolik Sendromda adipoz doku renin-anjiotensin sisteminin, insülin rezistansının gelişimine ve hipertansiyona katkısı olduğu kabul edilmektedir. (*Görpe*,1997).

**2.5.5. Yağlı Karaciğer Hastalığı**

Normal karaciğerde lipidlerin miktarı karaciğer ağırlığının %5’ini geçmez ve bunun içerisinde trigliseritler (TG), fosfolipitler (FL), kolesterol ve kolesterol esterleri bulunur. Yağlanmış karaciğerde bir yandan genel olarak lipit miktarı artarken diğer yandanda trigliserit birikiminin önplana çıktığı görülür. Normalde trigliseritler karaciğerdeki lipitlerin %15 kadarını oluştururken, yağlanmış karaciğer de bu oran %60’lara kadar yükselir. Trigliseritler karaciğerde yağ asitlerinden sentezlenirler. Diyetle alınan, periferik kaynaklardan gelen veya doğrudan hepatositlerde sentezlenen serbest yağ asitleri ya trigliserit, fosfolipit, kolesterol gibi lipid moleküllerinin sentezinde, ya da mitokondrilerde beta oksidasyon döngüsü içerisinde enereji oluşumu için kullanılır. Hepatositlerde sentezlenen trigilserit VLDL molekülü içerisinde dolaşıma geçer. Bu metabolik süreçten de anlaşılacağı gibi karaciğer yağlanması ya trigliserit sentezinin artması (karaciğere gelen SYA miktarının artması veya beta oksidasyonun azalması), veya sentezlenen trigliserit molekülünün hepatosit dışına çıkışının yetersiz olması sonucunda meydana gelmektedir. Birçok çalışmada MS ile non-alkolik hepatik steatozis arasında önemli bağlantı gösterilmiştir. Alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmaları incelendiğinde, hastaların yaklaşık %90’ın da Tip II Diabetes Mellitus, obezite ve hiperlipidemi gibi hastalıkların bir veya birden fazlasının mevcut olduğu görülmektedir. Hepatik steatozisli hastaların yarısından çoğunda MS bulunmuştur (*Sonsuz* ,2004).

**2.5.6. Polikistik Over Sendromu ve Metabolik Sendrom**

Polikistik over sendromu (PKOS), özellikle kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm ile karakterize çocuk doğurma çağındaki kadınlarda, sık görülen bir endokrin bozukluktur ve sıklıkla insülin direnci (IR) ve obezite ile ilişkilidir. Metabolik Sendrom ve PKOS’un ortak etiyolojisi insülin direncidir. Polikistik over sendromu doğurganlık çağındaki kadınların yaklaşık % 6 etkileyen yaygın bir endokrinopatidir (*Tan ve diğerleri,* 2010).

Polikistik over sendromu 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 (*Lavin*,2002).

Polikistik over sendromu olan genç kadınlarda yapılan bir çalışmada, hipertrigliseridemi %43, düşük HDL-K düzeyi %71, hipertansiyon %36, bozulmuş glukoz toleransı %10, Tip 2 DM %37 ve MS %44 oranında tespit edilmiştir. Polikistik over sendromu olan kadınların genel popülasyona kıyasla daha fazla kardiyovasküler hastalık ve Tip 2 DM gelişme riski altında oldukları bildirilmiştir(*Ergün ve Özer* ,2006).

**2.5.7. Metabolik Sendrom, Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi**

Metabolik Sendrom kardiyovasküler hastalıklar ve diyabetes mellitus gelişimi için risk faktörlerinin bir arada kümelendiği klinik durumdur (*Grundy ve diğerleri*, 2004).

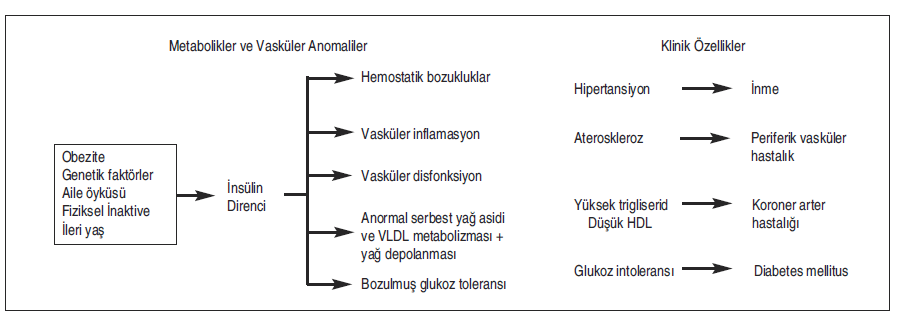
Metabolik Sendrom artmış diyabet (*Haffner ve diğerleri*, 1992), kalp-damar hastalığı (*Isomaa ve diğerleri*, 2001) ve mortalite (*Trevisan ve diğerleri*, 1998) riski ile ilişkilidir. Metabolik Sendrom tanısı alanlar 3 kat artmış koroner arter hastalığı ve inme riskine, bunun yanında 6 kat artmış kardiyovasküler mortalite riskine sahiptirler (*Isomaa ve diğerleri*, 2001).

Koroner arter hastalığı olan bir popülasyonda yapılan çalışmada MS oranı %51 bulunmuştur. Bir başka çalışmada 50 yaş üzerinde diyabeti olmayan MS’lu kişilerde kardiyovasküler hastalık oranı %13.9 iken, diyabetli MS’lularda bu oran %19,2 bulunmuştur (*Ergün ve Özer* , 2006).

Metabolik Sendromu olan kişilerin aterosklerotik kardiyovasküler hastalık açısından artmış mutlak riske sahip oldukları saptanmıştır. Ateroskleroz damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolması ile karakterize arteryel hastalık grubunun bir parçasıdır. Ateroskleroz, endotel fonksiyonlarında bozulma ile başlar. Endotel altında lipid birikimi, makrofajların köpük hücresi oluşturması, daha sonraki aşamalarda trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ile karakterize olan aterogenezin her aşamasında endotel, hem olaya birinci derecede katkıda bulunan ve hem de olaydan birinci derecede etkilenen bir dokudur (*Schwenke ve Carew*,1989).

**Tablo 2.2** Metabolik Sendromun gelişimine katkıda bulunan faktörler

(*Gören ve Fen*, 2008).



**3. MATERYAL VE METOD**

**3.1.Materyal**

K.K.T.C genelinde Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi Diyabet Merkezi yetişkin polikliniğinden izlenen diyabet riski taşıyan hastaların arasından ATP III kriterlerine uygun olarak seçilen gönüllü 60 kişi (30-75 yaş arası) çalışmaya dahil edildi. Araştırma grubunun 40’ını hasta, 20’sini de kontrol kontrol grubu oluşturmuştur. Çalışmaya dahil edilen kişiler dahili muayeneleri endokrinoloji uzmanı tarafından yapılmıştır. Araştırmaya dahil edilen kişilerin obezite ve dislipidemi yönünden Metabolik Sendrom kriterlerine uygun olmasına dikkat edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık ve izlem süreleri, sigara ve alkol alışkanlıkları, kullandıkları ilaçlar,özgeçmişleri, soygeçmişte kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili verileri kaydedildi. Tip II Diyabet, birinci ve ikinci derece akrabalarda diyabet öyküsü dahil olmak üzere detaylı bir tıbbi öykü sorgulaması yapıldı. Araştırmaya katılan kişilerin hepsine hasta onam formu imzalatılmıştır.

Hasta seçiminde aşağıdaki kriterler uygulanmıştır;

*A- Çalışmaya alınma kriterleri:*

1- Metabolik Sendrom tanısı olması

2-30-75 yaş arası olması

3-Tekrarlanan ölçümlerde kan basıncının sistolik 140 mmHg ve/veya diastolik 85 mmHg’dan yüksek ve sistolik 170 mmHg ve/veya diastolik 110 mmHg’dan düşük bulunması

*B- Çalışmaya alınmama kriterleri:*

1-HbA1c düzeyinin ≥%7 olması

2-İnsülin veya oral antidiyabetik tedavi kullanıyor olması

3-Hepatik ve renal fonksiyonlarda bozukluk saptanması

4-Lipidler üzerine etkisi olan bir tedavi alması

**3.2. Metod**

Diyabet polikliniğine başvuran insülin kullanmayan, aşikar proteinürisi olmayan, normal renal fonksiyonlu 40 Metabolik Sendromlu hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm olgulara tam bir fizik muayene, biyokimyasal, hematolojik ve şüpheli bir durum söz konusuysa, gerekli tetkikler Dr. Burhan Devlet Hastanesi bünyesinde bulunan biyokimya laboratuvarında yapıldı.Tüm denekler 12 saatlik geceboyu açlık sonrası, Diyabet Merkezinde incelemeye alındı. Katılımcıların boy ve kiloları alınarak beden/vücut kitle indeksi hesaplanmıştır. VKİ [kg cinsinden ağırlık/(metre cinsinden boy)2] formülü ile hesaplandı. VKİ 25 ile 29.9 kg/m2 arasında olanlar kilolu, ≥30 kg/m2 olanlar obez olarak değerlendirilmiştir. Bel çevresi (cm) olarak ölçüldü. Bel çevresininde erkekte (≥102 cm), kadında (≥88 cm) olmasına dikkat edilmiştir. İnsülin (µU/ml) hormonu, alınan hastalardan kuru tüpe alınan kan örnekleri Elecsys adlı hormon cihazında insülin kiti (Lot no:155968) ile 500 mikrolitrelik godelere konularak hazırlanan örnekler çalışıldı. Serum açlık kan şekeri (AKŞ), 2. saat tokluk kan şekeri (TKŞ), total kolesterol (T-kol), trigliserit (TG), HDL-kolesterol (HDL-kol) düzeyleri optik olarak (Abbott Laboratories, ARCHITECT- c8000) cihazı ile (HbA1C) ve insülin düzeylerinin analizi optik olarak okunan (Roche Diagnostics ,Elecsys, Cobas e411 analyzer) ile ölçülmüştür. OGTT için 75 gram glukoz oral olarak verilerek plazma glukoz değerleri için 30 dk.’lık aralarla tekrar kan örneği alınarak bakılıdı. İnsülin direnci ise, HOMA-IR = [(Açlık insülin (µU/ml) x Açlık kan şekeri (mg/dL)] /405 formülü ile hesaplanmış ve bulunan değerlerin 2.5 üzerinde olanların Metabolik Sendrom risk grubuna girdiği belirtilmiştir.

**3.3. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analiz SPSS 16.0.1 programı kullanılarak hesaplandı. Verilerin değerlendirilmesinde (ortalama, standart sapma) tanımlayıcı istatistiksel metotların yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, kullanılmıştır. Bağımsız parametrelerin birbiri ile olan ilişlkisinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Grupların karşılaştırılmasında elde edilen p değerinin <0,05 ve <0.01 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**4. BULGULAR**

Araştırmada K.K.T.C Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi Diyabet Merkezine başvuran kişilerden deney ve kontrol grubu olmak üzere iki grup incelemeye alınmıştır. Tablo 4.1’ de gösterildiği gibi deney grubunun %57,5’i (23) bayanlardan, %42,5’i (17) erkeklerden oluşurken, kontrol grubunun %80’i bayanlardan ve %20’si erkeklerden oluşmaktadır.

**Tablo 4.1** Deney ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | CİNSİYET | | TOPLAM |
| KADIN | ERKEK |
| DENEY GRUBU | SAYI | 23 | 17 | 40 |
| YÜZDELİK | %57.5 | %42.5 | %100 |
| KONTROL GRUBU | SAYI | 16 | 4 | 20 |
| YÜZDELİK | %80 | %20 | %100 |
| TOPLAM | SAYI | 39 | 21 | 60 |
| YÜZDELİK | %65 | %35 | %100 |

**Tablo 4.2** Katılımcıların cinsiyet dağılımını gösteren sütun grafiği

**Tablo 4.3** Bireylerin sigara içme durumlarına göre insülin direnci

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| İNSÜLİN DİRENCİ | | | | | |
| SİGARA | N | Ortalama (X) | Std. Sapma (SS) | t | p |
| EVET | 25 | 4,56 | 3,00 | -0,425 | 0,672 |
| HAYIR | 35 | 4,88 | 2,88 |

Yapılan çalışmalarda obezite, sedanter yaşam tarzı, sigara içimi ve düşük doğum ağırlığı insülin direnci gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (Reaven,2002).

Günde 20 veya daha fazla sigara içenlerde koroner kalp hastalığı, içmeyenlere göre 2 – 3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (*Balkan*,2005).

Sigara tüm önlenebilir ölümlerin %50’sinden sorumludur ve bunların yarısı kardiyovasküler hastalıklara bağlıdır (*Bartechi ve diğerleri,* 1994).

Sigara içiciliği KAH riskini 2-3 kat artırır ve diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin artışına neden olur (*Castelli ve diğerleri*, 1981)

Sigaranın bu olumsuz etkisi, içilen günlük sigara miktarına ve alışkanlığın süresine bağlı olarak değişir. Her ne kadar, sigara içme alışkanlığının aterosklerotik damar hastalığı riskini yükseltmesine yol açan kesin mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılamamışsa da bu alışkanlık hem aterosklerozun gelişmesini hem de onun üzerine eklenen trombotik olayları güçlendirmektedir (*Mansonve diğerleri,* 1992).

Yaptığımız çalışmada bireylerin sigara içme durumlarına göre insülin direnci arasındaki ilişki incelendiğinde, Tablo 4.3’de gösterildiği gibi yapılan istatistiksel analizde Sigara içen bireylerle (X=4,56, SS=3.00) içmeyen bireylerin (x=4.88, SS=2.88) insülin değerlerinin birbirine benzer olduğu sonucuna ulaşılmıştır (p=0.67). Bu sigara içme durumunun insülin direncini etkilemediği şeklinde yorumlanabilir. Ancak sigara kullanımı bağımsız bir risk faktörü olarak, diğer risk faktörleri gibi insülin direnci ile de etkileşerek dolaylı şekillerde etki gösterdiği bilinmektedir.

**Tablo 4.4** Deney ve kontrol grupları arasındaki biyokimyasal test tutarlılıkları

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| GRUP | | N | ORTALAMA  (X) | STD.SAPMA  (SS) | STD.HATA | t | p |
| İNSÜLİN DİRENCİ | DENEY | 40 | 6.28 | 2.33 | 0.36 | 8.63 | 0.000 |
| KONTROL | 20 | 0.83 | 0.70 | 0.15 |
| TOTAL KOLESTEROL | DENEY | 40 | 228.42 | 45.43 | 7.18 | 4.81 | 0.000 |
| KONTROL | 20 | 176.80 | 20.96 | 4.68 |
| HDL | DENEY | 40 | 40.87 | 13.74 | 2.17 | -2.37 | 0.021 |
| KONTROL | 20 | 62.50 | 16.82 | 3.67 |
| LDL | DENEY | 40 | 142.62 | 36.43 | 5.76 | 5.05 | 0.000 |
| KONTROL | 20 | 95.85 | 27.69 | 6.19 |
| TRİGLİSERİT | DENEY | 40 | 156.57 | 66.01 | 10.43 | 2.58 | 0.012 |
| KONTROL | 20 | 116.30 | 31.08 | 6.95 |
| AÇLIK KAN ŞEKERİ | DENEY | 40 | 117.00 | 16.94 | 2.67 | 5.82 | 0.000 |
| KONTROL | 20 | 93.55 | 8.38 | 1.87 |
| HBA1C | DENEY | 40 | 5.42 | 0.45 | 0.07 | 12.21 | 0.000 |
| KONTROL | 20 | 3.93 | 0.44 | 0.09 |
| İNSÜLİN | DENEY | 40 | 21.74 | 7.34 | 1.16 | 8.62 | 0.000 |
| KONTROL | 20 | 7.24 | 2.09 | 0.46 |

Tablo 4.4’de gösterildiği gibi yapılan istatistiksel analizde belirtildiği üzere hasta grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark ortaya konmuştur.

Bütün elde edilen veriler genel olarak kıyaslandığı zaman, hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılıklar olduğu gözlenmiştir (t=8.63 p=0.000).

İnsülin direnci değerlerine bakıldığı zaman deney grubundaki bireylerle (X=6.28, SS=2.33), kontrol grubundaki bireylerin (X =1.68, SS=0.55) insülin direnci değerleri arasında anlamlı bir farklılık (t=8.63 p=0.000) olduğu belirlenmiştir. Bu anlamlı farklılık kontrol grubundaki bireyler lehinedir.

Total kolesterol değerleri incelendiğinde, deney grubu için (x=228.42 , SS=45.43), kontrol grubu için (X =176.80, SS=20.96) (t=4.81 p=0.000) olduğu söylenmektedir ve bu farklılık anlamlı bulunmuştur.

HDL kolesterol, deney grubu için (X =40.87, SS=13.74), kontrol grubu için ise (X =62.50, SS=16.82) olduğu (t=-2.37 p=0.021) saptanmıştır. HDL kolesterol düzeyinin deney grubunda daha düşük bulunması Metabolik Sendromun ortaya çıkmasını destekler niteliktedir.

LDL kolesterol açısından incelendiğinde de deney grubu için (X=142.62, SS=36.43 ), kontrol grubu için ise (X =95.85, SS=27.69) olduğu (t=5.05 p=0.000) dağılımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir.

Trigliserit, deney grubu için (X=156.57, SS=66.01) kontrol grubu için ise (X=116.30, SS=31.08) olduğu (t=2.58 p=0.012) dağılımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermiştir.

Açlık kan şekeri değerleri incelendiğinde ise deney grubu için (X=117.00, SS=16.94), kontrol grubu için ise (X=93.55, SS=8.38) olduğu (p=0.000) güvenle söylenmektedir ve bu farklılık anlamlı bulunmuştur.

HBA1c deney grubu için (X=5.42, SS=0.45) kontrol grubu için ise (X=3.93, SS=0.44) olduğundan (p=0.000) farklılığın anlamlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

İnsülin değerleri incelendiğinde ise deney grubu için (X=21.74, SS=7.34) kontrol grubu için ise (X=7.24, SS=2.09) olması (p=0.000) güvenle söylenmektedir ve dağılımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermiştir.

Kontrol grubu ile deney grubunun bel çevresi karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Deney grubunun, bel çevresi genişliği ortalama ve standart sapmaları ( X=109.47, SS=9.92) olarak (p=0.000) güvenle saptanmıştır. Kontrol grubu değerleri ise (X=87.40, SS=5.83) olarak (p=0.000) güvenle ortaya çıkmıştır. Bu bize kontrol ve deney grupları ile bel çevresi arasında Metabolik Sendrom tanı kriterleri açısından anlamlı bir farklılık olduğunu göstermektedir.

Ailede diabet öyküsü olma durumuna göre insülin direnci incelendiğinde bireylerin (X=6,89, SS=7,24) insülin değerlerinin ailesinde diabet hastası olmayanlara (X=2,59, SS=7,24) göre daha yüksek risk taşıdığı sonucuna ulaşılmıştır (p=0.044).

İnsülin direnci ile ailede kroner kalp hastası olma durumunun ilişkisine bakıldığında ise, (X=7.64,SS=7.73) kroner kalp riski taşıyan bireylerin, insülin direncine yakalanma riski daha fazla olduğu belirlenmiştir (p=0.014).

**Tablo 4.5** Biyokimyasal testlerin ilişkisini gösteren korelasyon tablosu (\*p<0.05 ve \*\*p<0.01)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | Açlık kan şekeri | HBA1c | VKI | İnsülin  direnci | insülin | Trigliserid | LDL | HDL | T.KOL | BEL ÇEVRESİ |
| Açlık kan şekeri | Pearson korelasyon | 1 | 0.748\*\* | 0.276\* | 0.677\*\* | 0.472\*\* | 0.170 | 0.332\*\* | -0.194 | 0.317\* | 0.575\*\* |
| Sig ( 2-tailed) |  | 0.000 | 0.033 | 0.000 | 0.000 | 0.194 | 0.009 | 0.137 | 0.014 | 0.000 |
| N | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| HBA1c | Pearson korelasyon | 0.748\*\* | 1 | 0.220 | 0.770\*\* | 0.690\*\* | 0.366\*\* | 0.498\*\* | -0.257\* | 0.497\*\* | 0.704\*\* |
| Sig ( 2-tailed) | 0.000 |  | 0.091 | 0.000 | 0.000 | 0.004 | 0.000 | 0.047 | 0.000 | 0.000 |
| N | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| VKİ | Pearson korelasyon | 0.276\* | 0.220 | 1 | 0.271\* | 0.264\* | -0.045 | 0.208 | -0.164 | 0.196 | 0.627\*\* |
| Sig ( 2-tailed) | 0.033 | 0.091 |  | 0.036 | 0.042 | 0.732 | 0.110 | 0.211 | 0.134 | 0.000 |
| N | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| İnsülin direnci | Pearson korelasyon | 0.677\*\* | 0.770\*\* | 0.271\* | 1 | 0.960\*\* | 0.185 | 0.419\*\* | -0.122 | 0.444\*\* | 0.636\*\* |
| Sig ( 2-tailed) | 0.000 | 0.000 | 0.036 |  | 0.000 | 0.157 | 0.001 | 0.353 | 0.000 | 0.000 |
| N | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| İnsülin | Pearson korelasyon | 0.472\*\* | 0.690\*\* | 0.264\* | 0.960\*\* | 1 | 0.176 | 0.431\*\* | -0.119 | 0.449\*\* | 0.610\*\* |
| Sig ( 2-tailed) | 0.000 | 0.000 | 0.042 | 0.000 |  | 0.177 | 0.001 | 0.366 | 0.000 | 0.000 |
| N | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| Trigliserid | Pearson korelasyon | 0.170 | 0.366\*\* | -0.045 | 0.185 | 0.176 | 1 | 0.339\*\* | -0.204 | 0.519\*\* | 0.092 |
| Sig ( 2-tailed) | 0.194 | 0.004 | 0.732 | 0.157 | 0.177 |  | 0.008 | 0.118 | 0.000 | 0.487 |
| N | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| LDL | Pearson korelasyon | 0.332\*\* | 0.498\*\* | 0.208 | 0.419\*\* | 0.431\*\* | 0.339\*\* | 1 | -0.191 | 0.868\*\* | 0.400\*\* |
| Sig ( 2-tailed) | 0.009 | 0.000 | 0.110 | 0.001 | 0.001 | 0.008 |  | 0.143 | 0.000 | 0.002 |
| N | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| HDL | Pearson korelasyon | -0.194 | -0.257\* | -0.164 | -0.122 | -0.119 | -0.204 | -0.191 | 1 | 0.118 | -0.141 |
| Sig ( 2-tailed) | 0.137 | 0.047 | 0.211 | 0.353 | 0.366 | 0.118 | 0.143 |  | 0.369 | 0.282 |
| N | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| T.KOL | Pearson korelasyon | 0.317\* | 0.497\*\* | 0.196 | 0.444\*\* | 0.449\*\* | 0.519\*\* | 0.868\*\* | 0.118 | 1 | 0.416\*\* |
| Sig ( 2-tailed) | 0.14 | 0.000 | 0.134 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.369 |  | 0.001 |
| N | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| Bel çevresi | Pearson korelasyon | 0.575\*\* | 0.704\*\* | 0.627\*\* | 0.636\*\* | 0.610\*\* | 0.092 | 0.400\*\* | -0.141 | 0.416\*\* | 1 |
| Sig ( 2-tailed) | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.487 | 0.002 | 0.282 | 0.001 |  |
| N | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |

Yukarıda gösterilen Tablo 4.5’den çıkan analiz sonuçları ve bu sonuçların birbirleriyle olan ilişkileri aşağıda belitildiği gibidir;

1-Açlık kan şekeri ile HBA1c arasında yüksek düzeyde pozitif bir ilişki bulunmuştur.

2-Açlık kan şekeri ile VKİ arasında ise pozitif yönde düşük bir ilişki bulunmuştur.

3-Açlık kan şekeri ile insülin direnci arasında orta düzeyde pozitif yönde ilişki olduğu bulunmuştur.

4-Açlık kan şekeri ile insülin arasında düşük düzeyde pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır.

5-Açlık kan şekeri ile trigliserit arasında düşük düzeyde pozitif yönde ilişki bulunmuştur.

6-Açlık kan şekeri ile LDL ve total kolesterol arasında orta düzeyde pozitif ilişki bulunmuştur.

7-Açlık kan şekeri ile HDL kolesterol arasında negatif bir ilişki saptanmıştır.

8-Açlık kan şekeri ile bel çevresi genişliği arasında orta düzeyde pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır.

9-HBA1c ile VKİ arasında düşük düzeyde pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur.

10-HBA1c ile insülin ve insülin direnci ,total Kolesterol, trigliserit ve LDL arasında orta düzeyde pozitif yönde bulunmuştur.

11-HBA1c ile HDL arasında negatif yönde düşük bir ilişki söz konusudur.

12-HBA1c ile bel çevresi arasında yüksek düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır.

13-VKİ ile insülin ve insülin direnci arasında düşük düzeyde pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur.

14-VKİ ile trigliserit arasında negatif yönde orta düzeyde bir ilişki bulunmuştur.

15-VKİ ile total kolesterol ve LDL arasında pozitif yönde düşük bir ilişki saptanmıştır.

16-VKİ ile HDL arasında negatif yönde düşük bir ilişki saptanmıştır.

17-VKİ ile bel çevresi arasında orta düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır.

18-İnsülin direnci ile insülin arasında yüksek düzeyde pozitif yönde ilişki saptanmıştır.

19-İnsülin direnci ile trigliserit arasında düşük düzeyde pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır.

20-İnsülin direnci ile LDL arasında orta düzeyde pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır.

21-İnsülin direnci ile HDL arasında negatif yönde düşük bir ilişki saptanmıştır.

22-İnsülin direnci ile bel çevresi ve total kolesterol arasında pozitif yönde orta düzeyde bir ilişki saptanmıştır.

23-İnsülin ve trigliserit arasında düşük düzeyde pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır.

24-İnsülin ve LDL arasında orta düzeyde pozitif yönde bir ilişki söz konusudur.

25-İnsülin ve HDL arasında negatif yönde düşük bir ilişki saptanmıştır.

26-İnsülin ile bel çevresi ve total kolesterol arasında orta düzeyde pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır.

27-Trigliserit ile LDL arasında orta düzeyde pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır.

28-Trigliserit ile HDL arasında negatif yönde düşük bir ilişki saptanmıştır.

29-Trigliserit ile total kolesterol arasında pozitif yönde yüksek düzeyde bir ilişki saptanmıştır.

30-Trigliserit ile bel çevresi genişli arasında pozitif yönde düşük bir ilişki saptanmıştır.

31-LDL ile HDL arasında negatif yönde düşük bir ilişki saptanmıştır.

32-LDL ile total kolesterol arasında pozitif yönde yüksek bir ilişki bulunmuştur.

33-LDL ile bel çevresi genişliği arasında ise pozitif yönde orta düzeyde bir ilişki bulunmuştur.

34-HDL ile total kolesterol arasında pozitif yönde düşük bir ilişki saptanmıştır.

35-HDL ile bel çevresi genişliği arasında ise negatif yönde düşük bir ilişki bulunmuştur.

36-Total kolesterol ile bel çevresi genişliği arasında pozitif yönde orta düzey bir ilişki saptanmıştır.