



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**OBEZ BİREYLERDE İNSÜLİN DİRENCİNİN
BELİRLENMESİNDE C-PEPTİT VE C-PEPTİT İNDEKSİ
KULLANILABİLİR Mİ?**

Dr. Burcu DOMAÇ
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Temmuz, 2019

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**OBEZ BİREYLERDE İNSÜLİN DİRENCİNİN
BELİRLENMESİNDE C-PEPTİT VE C-PEPTİT
İNDEKSİ KULLANILABİLİR Mİ?**

Dr. Burcu DOMAÇ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Bülent CAN

İSTANBUL
Temmuz, 2019

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Burcu DOMAÇ'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "OBEZ BİREYLERDE İNSULİN DİRENCİNİN BELİRLENMESİNDE C-PEPTİT VE C-PEPTİT İNDEKSİ KULLANILABİLİR Mİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

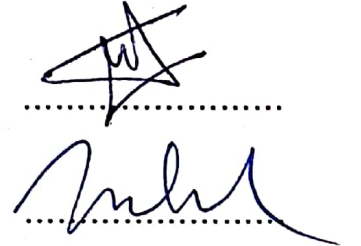
Tez Danışmanı:

Dr. Öğr. Üyesi Bülent CAN



Üyeler:

Prof. Dr. Mehmet Sargın
Doç. Dr. M. Reşat DARBAN



Tez Savunma Tarihi: 28/06/2019

Yazar Bildirimi

“OBEZ BİREYLERDE İNSÜLİN DİRENCİNİN BELİRLENMESİNDE C-PEPTİT VE C-PEPTİT İNDEKSİ KULLANILABİLİR Mİ ?” isimli uzmanlık tezinde Dr. Burcu DOMAÇ;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır

Temmuz, 2019

İmza:

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Herhangi bir firma desteği veya sponsorluğu ile kongreye katılmadım.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanlar; Dr. Öğretim Üyesi Bülent CAN
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Burcu DOMAÇ

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda bulunduğum süre boyunca eğitimime katkıda bulunan tüm değerli hocalarıma;

Asistanlık hayatım boyunca hoca olarak bilgilerini ve tecrübelerini paylaşmasıyla, zorlandığım her safhada desteğini ve güvenini hissettiren İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mehmet SARGIN'a;

Uzmanlık eğitimimin tüm aşamalarında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen hocalarım Doç. Dr. Zuhal AYDAN SAĞLAM, Dr. Öğr. Gör. Hacer Hicran MUTLU'ya;

Gerek endokrinoloji rotasyonum gerekse obezite polikliniğinde çalıştığım aylar boyunca bilgilerini ve fikirlerini benimle paylaşan aynı zamanda tez danışmanım olmasıyla da bu süreçte desteğini esirgemeyen Endokrinoloji Anabilim Dalı'nın saygıdeğer hocalarından Dr. Öğr. Gör. Bülent CAN'a ve Uz. Dr. Kağan GÜNGÖR'e;

Asistanlık sürecimde tanı alan ailevi sağlık problemimde her daim yanımda olan, her telefon açtığımda benimle beraber çözüm arayan, desteklerini hep hissettiğim ve haklarını asla ödeyemeyeceğim; öncelikle annemi bana tekrar kazandıran Kadın Doğum Anabilim Dalı'nın saygıdeğer hocalarından Doç. Dr. Mesut POLAT'a ve Gastroenteroloji Anabilim Dalı'nın saygıdeğer hocalarından Prof. Dr. Ebubekir Şenates'e

Asistanlık sürecinde bana destek olan ve bu sürecin daha verimli ve keyifli olmasını sağlayan başta Dr. Duygu BİLGİN olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca hep yanıbaşımdaya olan, bana olan sonsuz güvenini ve desteğini hep hissettiğim gurur kaynağım biricik babam Yüksel TAHTA'ya, biricik annem Hatice TAHTA'ya ve kardeşim Ahmet Can TAHTA'ya, şu an yanımda olmasa da mesleğime karar vermemde ve bu yolda yürümemde büyük etkisi olan rahmetli babaannem Fatma TAHTA'ya;

Ve bütün bu süreçte yanımda olan hayat arkadaşım Berk DOMAÇ'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Burcu DOMAÇ

Özet

OBEZ BİREYLERDE İNSÜLİN DİRENCİNİN BELİRLENMESİNDE C-PEPTİT VE C-PEPTİT İNDEKSİ KULLANILABİLİR Mİ?

Amaç: İnsülin direnci (İD) dolaşımında insülin bulunmasına (endojen veya eksojen insülin) rağmen dokuların insülin aracılı glukoz kullanımının azalması ve karaciğerin glukoz yapımının artmasıyla ortaya çıkan metabolik bozukluktur. İnsülin direnci yağ ve protein metabolizması, kas-iskelet sistemi, adipoz doku, üreme sistemi, bağışıklık sistemi ve santral sinir sistemi gibi pek çok sistemi etkiler.

Dünyada sıklığı giderek artmakta olan insülin direnci önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Sedanter yaşam tarzının benimsenmesi, yüksek kalorili beslenme alışkanlığı ve genetik faktörler rol almaktadır. İnsülin direnci; abdominal obezite, hipertansiyon, dislipidemi, tip 2 diyabet (T2DM) ve kardiyovasküler hastalık ilişkisi nedeniyle klinik açıdan ciddi önem taşımaktadır.

Bu çalışmada İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Obezite Polikliniği'ne kilo verme amacıyla başvuran obez (BKİ>30), diyabetik olmayan (HbA1c <%6.5) hastalarda HOMA-IR, c-peptit, c-peptit indeksi (CPI), $1080/[F-CPR \text{ (ng/mL)} \times FPG \text{ (mg/dL)}]$ ve biyoelektriksel impedans ölçümlerini de kullanarak insülin direncini değerlendirmeyi ve alternatif bir ölçüm tekniği olup olmadıklarını araştırdık. Hastaların başvuru anı ve 6. ay kontrollerindeki tanita cihazı ile aldığımız vücut kompozisyon değerleri ile hastaların AKŞ, insülin, HbA1c, c-peptit gibi metabolik değerleri ve vücut ağırlığı, vücut yağ miktarı (kg ve % olarak), abdominal yağ miktarı (kg ve % olarak) gibi diğer metabolik ölçülerini de değerlendirdik.

Yöntem: Çalışmamız İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Obezite Polikliniği'nde 01.11.2018 – 01.01.2019 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya obezite polikliniğine başvuran DM tanısı olmayan (HbA1c <%6.5), BKİ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ve abdominal obez (erkeklerde bel çevresi >102 cm, kadında bel çevresi >88 cm), insülin direnci varlığı daha önceden tanı almış fakat metformin kullanmayan,

18 yaşından büyük; başvuru anında HbA1c, c-peptit, insülin, açlık kan şekerine bakılmış ve biyoelektriksel impedans yöntemiyle kilo ve yağ ölçümleri yapıp BKİ değeri hesaplanmış ve 6. Ayda HbA1c, c-peptit, insülin, açlık kan şekerine bakılmış ve biyoelektriksel impedans yöntemiyle kilo ve yağ ölçümleri yapıp BKİ değeri hesaplanmış olan 50 kadın hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hasta dosyalarından retrospektif olarak obezite polikliniğine başvuru anı ve 6. ay kontrollerinde yapılan antropometrik ölçümleri, yaş, cinsiyet, açlık kan şekerleri, insülin, c-peptit, boy, vücut ağırlığı değerleri ve biyoelektriksel impedans yöntemi ile hesaplanmış kg ve % olarak vücut yağ miktarı ve abdominal yağ miktarı ölçümleri kaydedildi. BKİ, Quetelet İndeksi kullanılarak hastaların kiloları boylarının karesine bölünerek [ağırlık (kg)/boy² (m²)] hesaplandı. Her bir hastanın hem polikliniğine başvuru anındaki hem de 6. ay kontrollerinde ki insülin direnç değerleri hesaplandı. Hastalarda insülin direncini saptamak için kullanılan metotlar ise; HOMA-IR: Açlık kan glukozu (mg/dL) x Açlık insülin (uU/mL) /405, 1080/[Açlık kan glukozu (mg/dL) x Açlık c-peptit (ng/mL)] veya 20/[Açlık kan glukozu (mmol/L) x Açlık c-peptit (nmol/L)], CPI: [100 x Açlık c-peptit (ng/mL)/ Açlık kan glukozu (mg/dL)] şeklindedir. Her bir hasta için bu değerler hesaplandı.

İstatistiksel analizler için tüm veriler bilgisayara kaydedilerek SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows programı kullanılarak değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Anlamlılık en az p <0.05 düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 50 kadın hasta dahil edildi. Hastaların yaş dağılımlarına bakıldığında 19-67 yaş aralığında ve ortalaması 48.10±11.70 yıldır.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre HOMA-IR ile 1080/ (F-CPR x FPG) formülünü karşılaştırdığımızda hem başvuru anında (r: -0.732, p:0.000; p<0.01) hem 6. ay kontrollerde (r: -0.755, p: 0.000, p<0.01) aralarında negatif yönde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir korelasyon olduğunu gördük. HOMA-IR ile CPI'yi karşılaştırdık. Hem başvuru anında (r: 0.418, p: 0.003; p <0.01) hem de 6. ay kontrollerde (r:0.646, p:0.000; p<0.01) ikisi arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak

anlamli bir korelasyon vardi. HOMA-IR ile hastalarn c-peptit değerlerini hem başvuru anında (r: 0.858, p: 0.000; p <0.01) hem de 6. ay kontrollerde (r: 0.774, p:0.000, p <0.01) karşılaştığımızda ise ikisi arasında pozitif ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamli bir korelasyon olduğunu tespit ettik.

Sonuç: İnsülin direnci tanısı açısından; açlık c-peptit düzeyi ve $1080 / (F-CPR \times FPG)$ formülü günümüzde çok sık kullanılan HOMA-IR ile ileri derecede korelasyon göstermektedir. Açlık c-peptit düzeyi ve $1080 / (F-CPR \times FPG)$ formülü obez bireylerde insülin direncini belirlemede kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, $1080 / (F-CPR \times FPG)$, HOMA-IR, CPI, c-peptit, İnsülin Direnci

Abstract

CAN C-PEPTIDE AND C-PEPTIDE INDEX BE USED TO DETERMINE INSULIN RESISTANCE IN OBESE INDIVIDUALS?

Objective: Insulin resistance (IR) is a metabolic disorder caused by insulin-mediated glucose use decrease in tissues and increase in liver glucose production despite the presence of insulin in the circulation (endogenous or exogenous insulin). Insulin resistance affects many systems such as fat and protein metabolism, musculoskeletal, adipose tissue, reproductive system, immune system and central nervous system.

Insulin resistance, which is gradually increasing in the world, is an important cause of morbidity and mortality. Adoption of sedentary lifestyle, high-calorie eating habits and genetic factors play a part. Insulin resistance is clinically important due to its association with abdominal obesity, hypertension, dyslipidemia, type 2 diabetes (T2DM) and cardiovascular disease.

In this study, by using the HOMA-IR, c-peptide, c-peptide index(CPI), $1080/[F-CPR \text{ (ng/mL)} \times FPG \text{ (mg/dL)}]$ and bioelectrical impedance measurements in obese (BMI>30), non-diabetic patients (HbA1c <%6.5) who applied to the Obesity Polyclinic of Göztepe Training and Research Hospital, Istanbul Medeniyet University to lose weight, we evaluated insulin resistance and researched whether they are alternative measurement techniques.

We evaluated the body composition values of the patients with the tanita device at the time of admission and in the 6th month controls and the metabolic values of patients such as FBG, insulin, HbA1c, c-peptide and body weight, body fat amount (in kg and%), abdominal fat amount (kg and%) other metabolic measures.

Method: Our study was carried out in Obesity Polyclinic of Göztepe Training and Research Hospital, Istanbul Medeniyet University between 01.11.2018 - 01.01.2019. BMI $\geq 30 \text{ kg / m}^2$ and abdominal obese (waist circumference > 102 cm in women, waist circumference > 88 cm in women) who had no diagnosis of DM (HbA1c <6.5%), admitted to the obesity outpatient clinic,

who had previously been diagnosed with insulin resistance but did not use metformin. 50 women, more than 18 years, whose HbA1c, c-peptide, insulin, fasting blood sugar were measured at the time of admission and whose weight and fat measurements were carried out with bioelectrical impedance method and BMI value was calculated and whose HbA1c, c-peptide, insulin, fasting blood sugar were measured and whose weight and fat measurements were carried out with bioelectrical impedance method and BMI value was calculated in the 6th month, were included in the study.

Anthropometric measurements, age, sex, fasting blood sugars, insulin, c-peptide, height, body weight values and body fat amount calculated by bioelectrical impedance method as kg and % and abdominal fat measurements performed at the time and 6th month controls were recorded from the patient files retrospectively. BMI was calculated by dividing the weight of the patients by the square of their height [weight (kg) / height² (m²)] using the Quetelet Index. Insulin resistance values of each patient were calculated both at the time of admission and in 6-month follow-up. Methods used to determine insulin resistance in patients; HOMA-IR: Fasting blood glucose (mg / dL) x Fasting insulin (uU / mL) / 405, 1080 / [Fasting blood glucose (mg / dL) x Fasting c-peptide (ng / mL)] or 20 / [Fasting blood glucose (mmol / L) x Fasting c-peptide (nmol / L)], CPI: [100 x Fasting c-peptide (ng / mL) / Fasting blood glucose (mg / dL)]. These values were calculated for each patient.

For statistical analysis, all data were recorded on a computer and evaluated using SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows. Descriptive statistical methods (mean, standard deviation, median, frequency, ratio, minimum, maximum) were used to evaluate the study data. Significance was evaluated as minimum p <0.05.

Results: Fifty female patients were included in the study. When the age distribution of the patients is considered, it was between 19 and 67 and the mean age was 48.10 ± 11.70 years.

When we compare HOMA-IR with 1080 / (F-CPR x FPG) formula according to the results of our study, a negative and statistically significant correlation between the patients are observed at the time of admission (r: - 0.732, p: 0.000; p <0.01) and in the 6th month controls (r: - 0.755, p: 0.000, p <0.01). We compared HOMA-IR to CPI. A positive and statistically

significant correlation as found between the two at the time of admission (r: 0.418, p: 0.003; p <0.01) and in the 6 month controls (r: 0.646, p: 0.000; p <0.01). When we compare the c-peptide values of patients with HOMA-IR at the time of admission (r: 0.858, p: 0.000; p <0.01) and in the 6th month controls (r: 0.774, p: 0.000, p <0.01), we found a positive and a statistically highly significant correlation.

Conclusion: In terms of insulin resistance diagnosis; the fasting c-peptide level and the formula $1080 / (F-CPR \times FPG)$ are found to be highly correlated with the currently used HOMA-IR. The fasting c-peptide level and formula $1080 / (F-CPR \times FPG)$ may be used to determine insulin resistance in obese subjects.

Key Words: Obesity, $1080 / (F-CPR \times FPG)$, HOMA-IR, CPI, c-peptide, Insulin Resistance

İçindekiler

Şekil Listesi	xiii
Tablo Listesi	xiv
Kısaltmalar	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 İNSÜLİN DİRENCİ	2
2.1.1 Tanım	2
2.1.2 Etyoloji.....	3
2.1.3 Moleküler Mekanizması.....	4
2.1.4 Epidemiyolojisi.....	11
2.1.5 Klinik Özellikleri.....	11
2.1.5.1 İnsülin Direnci ve Kardiyovasküler Hastalık	11
2.1.5.2 İnsülin Direnci ve Hipertansiyon.....	12
2.1.5.3 İnsülin Direnci ve Dislipidemi.....	13
2.1.5.4 İnsülin Direnci ve Hiperkoagülabilite- Protrombotik Durum	13
2.1.5.5 İnsülin Direnci ve Tip-2 Diabetes Mellitus	13
2.1.5.6 İnsülin Direnci ve Obezite.....	14
2.1.6 İnsülin Direnci Tanı Testleri.....	17
2.1.6.1 Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT).....	18
2.1.6.2 Açlık İnsülin Düzeyleri.....	20
2.1.6.3 Açlık İnsülin/Glisemi ve Açlık İnsülin/C-Peptit Oranı	20
2.1.6.4 Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli-Continuous Infusion Of Glucose With Model Assessment (CIGMA).....	21
2.1.6.5 Minimal Model İle Frequently Sampled İntravenous Glucose Tolerance Test (FSIVGTT)....	21
2.1.6.6 QUICKI (Quantative İnsülin Sensitivity Check Index)	23
2.1.6.7 Homeostasis Model Assesment (HOMA-IR).....	23
2.1.6.8 Hiperglisemik Klemp ve Öglisemik Hiperinsülinemik Klemp Test.....	26
2.1.6.9 İnsülin Tolerans Testi (ITT)	29
2.1.7 İnsülin Direnci, C-Peptit İndeksi (CPI) ve 1080/(F-CPR x FPG).....	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM	30
3.1 ÇALIŞMANIN TASARIMI, EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ.....	30
3.2 ÇALIŞMANIN AMACI.....	30
3.3 VERİ TOPLAMA ARACI, ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ	31

4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	40
5.1 TARTIŞMA	40
5.2 TEZİN KISITLILIKLARI	44
5.3 SONUÇ	44
Kaynaklar	46
EK A. Etik Kurul Onay Formu	55



Şekil Listesi

1: İnsülinin hücre içi etkileri ve sinyal yolları.....	5
2: Çevresel faktörlerin insülin direnci oluşumundaki etki mekanizmaları	6
3: Kasta insülin direnci oluşumunun mekanizması	7
4: TNF-Alfa ve insülin direnci ilişkisi.....	8
5: HOMA-IR modelinin fizyolojik temeli (50).....	25
6: HOMA-IR ile 1080/ (F-CPR x FPG) oranı korelasyon grafiği (0. ayda bakılan)	36
7: HOMA-IR ile c-peptit (ng/mL) korelasyon grafiği (0.ayda bakılan)	36
8: HOMA-IR ile CPI korelasyon grafiği (0. ayda bakılan)	37
9: HOMA-IR ile 1080/(F-CPR x FPG) oranı korelasyon grafiği (6. Ayda bakılan)	38
10: HOMA-IR ile c-peptit (ng/mL) korelasyon grafiği (6. Ayda bakılan)	38
11: HOMA-IR ile CPI korelasyon grafiği (6. ayda bakılan)	39

Tablo Listesi

1: Hiperglisemik Klemp Testi, Glikoz İnfüzyon Hızı	27
2: Öglisemik Hiperinsülinemik Klemp Testi, İnsülin İnfüzyon Hızı	28
3: Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı	33
4: Takiplerdeki ölçümlerin değerlendirilmesi.....	33
5: HOMA-IR ile $1080 / (F-CPR \times FPG)$, c-peptit, CPI arasındaki korelasyon analizi (0. Ayda bakılan)	35
6: HOMA-IR ile $1080 / (F-CPR \times FPG)$, c-peptit, CPI arasındaki korelasyon analizi (6. Ayda bakılan).....	37

A1C	Glikozile hemoglobin A1c (HbA1c)
ABDY (kg)	Abdominal yağ miktarı (kg)
ABDYO(%).....	Abdominal yağ oranı (%)
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
BAG	Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose)
BGT	Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance)
BKİ	Beden kütle indeksi (BKI)
cAMP	Siklik adenzin monofosfat
CIGMA	Glukozun Sürekli İnfüzyon Testi
CPI.....	C-Peptit indeksi
DAG.....	Diaçil Gliserol
DKA.....	Diyabetik ketoasidoz
DKB.....	Diastolik Kan Basıncı
DM	Diabetes mellitus
DPP4i.....	Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörü
EAA	Eğri Altındaki Alan
eGFR	Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (estimated glomerular filtration rate)
F-CPR.....	Plazma Açlık C-peptit
FFA.....	Serbest Yağ Asitleri
FIVGTT	Frequently Sampled İV Glukose Tolerance Test
FOXO.....	Forkhead/Winghead Helix Transcription Factor O
FPG	Plazma Açlık Glukozu
FPI.....	Plazma Açlık İnsülini
GDM	Gestasyonel diabetes mellitus
GDR.....	Glucose Disposal Rate
GIR	Glucose Infusion Rate
GIP	Glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid
GLP-1	Glukagona benzer peptid-1 (glucagon like peptid-1)
GLP-1A	Glukagona benzer peptid-1 reseptör agonistleri (glucagon-like peptide-1 receptor agonists)
GLUT-4.....	Glucose transporter 4
HDL-kolesterol.....	Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
HHD	Hiperozmolar hiperglisemik durum
HIC	Hepatic Insulin Clearance

HOMA-IR	Homeostasis Model Assesment (HOMA-IR)
HT	Hipertansiyon
ID	İnsülin Direnci
IgG.....	İmmünglobülin G
IGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
IL-6.....	İnterlökin 6
IR.....	İnsülin Reseptörü
IRAS	İnsülin Resistance Atherosclerosis Study
IRS	İnsulin Reseptör Substrat
ISI.....	Insulin Sensitivity Index
ITT	İnsülin Tolerans Test
IVGTT	İV Glukose Tolerance Test
İKK	İnhibitör Kappa Beta Kinase
KAH.....	Koroner arter hastalığı
KB	Kan basıncı
KV	Kardiyovasküler
KVH.....	Kardiyovasküler hastalık
KY.....	Kalp yetmezliği
LDL-kolesterol	Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
LPL	Lipo Protein Lipaz
MACE	Majör adevers kardiyovasküler olaylar
MAPK.....	Ras-Mitojen Active Protein Kinaz
MCP-1	Monosit Kemoatraktan Protein 1
Mİ.....	Miyokard infarktüsü
MM	MinMod,Minimal Model
MONİCA.....	Kardiyovasküler Hastalıkta Belirleyicilerin ve Eğilimlerin Çokuluslu İzlenmesi
Mrna.....	Messenger RNA
MS.....	Metabolik Sendrom
MTT	Meal Tolerance Test
NFkB	Nükleer Faktör Kappa-B)
NIDDM.....	İnsülin Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus
NK	Natural Killer
NO	Nitrik Oksit
OGTT.....	Oral glukoz tolerans testi
PAI1.....	Plazminojen aktivatör inhibitör-1

PCGR.....	Postpirandiyal C Peptit Glukoz Oranı
PG	Plazma glukoz
PI3K.....	Phosphatidylinositol 3-kinase
PKB	Protein Kinaz B
PKC	Protein Kinaz -C
PKOS	Polikistik over sendromu
PPAR.....	Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptörü
PPG	Postprandiyal glukoz
PTP1B.....	Protein Fosfataz 1 B
RBP4	Retinol Bağlayıcı Protein 4
ROS	Reaktif Oksijen ürünleri
SOCS.....	The Suppressor of Cytokine Signaling
SVH	Serebrovasküler hastalık
SYA.....	Serbest Yağ Asitleri
T2DM.....	Tip 2 Diabetes Mellitus
TG	Trigliserid
TNF-Alfa	Tümör Nekroz Faktör Alfa
TURDEP	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
TZD	Tiazolidindion
VY (kg)	Vücut yağ miktarı (kg)
VYO (kg).....	Vücut yağ oranı (kg)
WHO.....	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization) (DSÖ)

GİRİŞ ve AMAÇ

İnsülin direnci (İD) dolaşımında insülin bulunmasına (endojen veya eksojen insülin) rağmen dokuların insülin aracılı glukoz kullanımının azalması ve karaciğerin glukoz yapımının artmasıyla ortaya çıkan metabolik bozukluktur. İnsülin direnci yağ ve protein metabolizması, kas-iskelet sistemi, adipoz doku, üreme sistemi, bağışıklık sistemi ve santral sinir sistemi gibi pek çok sistemi etkiler (1).

İnsülin direnciyle; günümüzde sedanter yaşam tarzının benimsenmesi ve yüksek kalorili beslenme alışkanlığının artması nedeniyle daha sık karşılaşmaktayız. İD'nin, obezite, hipertansiyon ve dislipidemi ile olan ilişkisi düşünüldüğünde, önemi ortaya çıkmaktadır. Başlıca obez/kilolu (BKİ ≥ 25 kg/m²) ve özellikle santral obez kişileri, bel çevresi kadın ≥ 80 cm ve erkek ≥ 94 cm olanları, T2DM tanısı almış kişileri, insülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları [Akantozis nigrikans veya skin tags (et beni)] olan kişileri, koroner - periferik veya serebrovasküler hastalığı olan ya da aile öyküsü olan bireyleri, 1. dereceden bir veya 2. dereceden iki veya daha fazla yakınında diyabet bulunan kişileri, dislipidemisi olanları, hipertansif bireyleri (Kan Basıncı $> 140/90$ mmHg), iri bebek doğuran (> 4000 gram) ya da daha önce gestasyonel diabetes mellitus (GDM) tanısı almış kadınları ve Polikistik sendromu (PKOS) olan kadınları insülin direnci açısından taramak gereklidir (44).

İnsülin direnci tanısını koymada altın standart test Hiperinsülinemik-öglisemik Klempert testi olsada rutinde kullanımı pahalı ve zor olduğu için günümüzde yaygın olarak HOMA-IR kullanılmaktadır (53,54).

Bu çalışmada İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Obezite Polikliniği'ne kilo verme amacıyla başvuran obez (BKİ >30), diyabetik olmayan (HbA1c <%6.5) hastalarda HOMA-IR, c-peptit, c-peptit indeksi (CPI), $1080/[F-CPR(ng/mL) \times FPG(mg/dL)]$ ve biyoelektriksel impedans ölçümlerini de kullanarak insülin direncini değerlendirmeyi ve alternatif bir ölçüm tekniği olup olmadıklarını araştırdık.



GENEL BİLGİLER

2.1 İNSÜLİN DİRENCİ

2.1.1 Tanım

İnsülin direnci (İD) dolaşımda insülin bulunmasına (endojen veya eksojen insülin) rağmen dokuların insülin aracılı glukoz kullanımının azalması ve karaciğerin glukoz yapımının artmasıyla ortaya çıkan metabolik bozukluktur. İnsülin direnci yağ ve protein metabolizması, kas-iskelet sistemi, adipoz doku, üreme sistemi, bağışıklık sistemi ve santral sinir sistemi gibi pek çok sistemi etkiler (1).

İnsüline karşı in vivo biyolojik yanıtlar, insülinin konsantrasyonuna, insülin salınım hızına ve dolaşımda kalış süresine bağlı olarak değişkenlik gösterir. İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için, pankreas beta hücresinden sekrete edilmelidir. Portal yolla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan interstisyuma geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak bu dokuların hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanması gerekmektedir. Reseptöre bağlanan insülin hücre içine girerek hormonun etkisini gerçekleştirecek birseri post reseptör olayı başlatır. Bu basamakların birinde veya birkaçında gerçekleşebilecek olan aksamalar sonucunda sistemlerin insuline anormal yanıt veya subnormal yanıt vermesiyle sonuçlanır.

İnsülin direnci terimi 1922'de insülinin tedaviye girmesi ile bazı hastalarda hiperglisemiyi düzeltmek için aşırı doz insülinin gerektiği durumlar için kullanılmaya başlanmıştır. İlk kez Himsworth ve Carr isimli araştırmacılar 1936 yılında obez diyabetik bireylerde eksojen insüline yetersiz glisemik yanıtla kendini gösteren bu durumu insülin insensitivitesi (duyarsızlığı)

olarak adlandırmışlar. Bu terim insülin direnci ile eş anlamlı kabul edilmektedir (2).

2.1.2 Etyoloji

İnsülin direnci fizyolojik durumlarda (puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel inaktivite), metabolik hastalıklar (T2DM, obezite, esansiyel hipertansiyon, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, ovaryal disfonksiyon, dislipidemi) ve ilaç alımlarında (kortikosteroid, bazı oral kontraseptifler, diüretikler) görülebilen bir durumdur (2).

İnsülin direnci, kalıtsal ve edinsel mekanizmalar ile gelişir. Kalıtsal nedenler; insülin reseptör, glukoz transporter ve signal proteinlerin mutasyonu ile oluşur. Edinsel sebepler; fiziksel inaktivite, sağlıksız diyet, ilaçlar, glukoz toksisitesi, artmış serbest yağ asitleri (FFA) ve yaşlanma ile gelişir.

İnsülin direncinin altta yatan nedenleri, reseptörün yerine göre değişir. Prereseptör nedenler; anormal insülin mutasyonları, anti-insülin antikorlarıdır. İnsülin reseptörüne ait nedenler; insülin reseptör sayılarının azalışı ile tirozinkinaz aktivasyonunun gerçekleşmemesi, insülin bağlanmasının azalması, insülin reseptör mutasyonları ve insülin reseptör bloker antikorlarının varlığıdır. Postreseptör nedenler ise defektif signal transdüksiyonu (İnsülin reseptör substrat fosforilasyon (IRS) ve defosforilasyon bozuklukları, adipokin ve proinflamatuvar sitokinler, Nükleer faktör Kappa-B (NFkB) ve inhibitör kappa beta kinase (IKK) aktivite bozuklukları, mitokondrial reaktif oksijen ürünleri atışı) ve GLUT-4 mutasyonlarıdır. İnsülin direnci nedenlerinin bir arada görülmesi sıktır. Obezite, insülin direncinin en sık nedenlerinden biri olup, postreseptör anomali ile insülin salgısının azalışı ile de ilişkilidir. Diğer reseptör ve postreseptör insülin direnci nedenlerini, Tip A sendromu, tip B sendromu, leprechaunism, lipodistrofik durumlar, ataksi-telenjiektazi, Wermer sendromu, Rabson-Mendenhall sendromu, pineal hipertrofik sendrom olarak sıralayabiliriz (1,3,4,5).

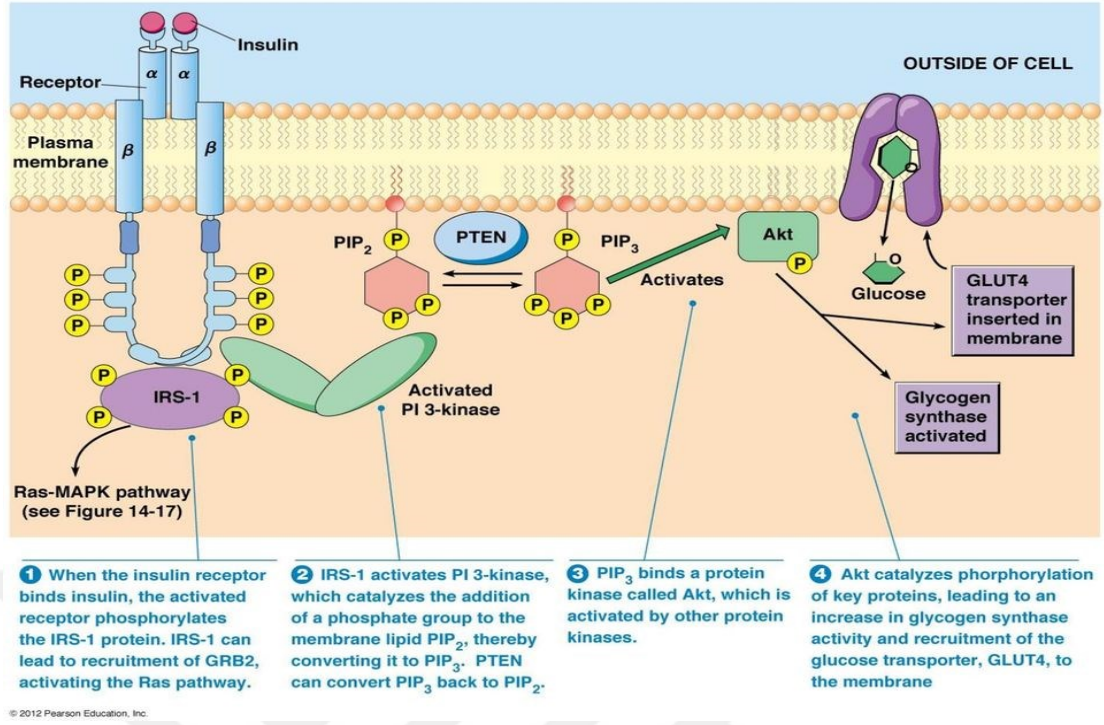
Bazı spesifik durumlar ve ilaçlar da, insülin direncinin nedenleri arasındadır. Örneğin, yaşlanma ile, GLUT-4 üretimi azalır ve insülin direnci artar. Cushing sendromu ve Akromegali de insülin direncini arttıran endokrin kaynaklı nedenlerdir. Travmalar, cerrahi girişimler, ciddi infeksiyonlar gibi stres durumları, üremi, karaciğer sirozu, diyabetik ketoasidoz da insülin antagonistlerinin üretimini arttırarak insülin direncine neden olurlar. Glukokortikoidler, siklosporin, niasin ve proteaz inhibitörleri insülin direncine neden olan ilaçlardır. Glukokortikoid tedavi ile, glukoz intoleransı gelişimi sıktır.

Yüksek sodyum alımı, artmış glukokortikoid üretimi ve insülin direnci ile ilişkilidir. Anti-HIV tedaviler, insülin direncine neden olurlar. Anti-androjen tedaviler, hipogonadizm ve istenmeyen metabolik değişikliklere neden olurlar. İnsülin tedavisinin kendisi de, düşük titreli immunglobulin G ve anti-insülin antikoları seviyelerinde artışa neden olur ki, bu durum prereseptör insülin direncine bir örnektir. Özellikle eski yıllarda kullanılan sığır insülinleri ile bu antikoların artışı belirginken günümüzde kullanılan insülinlerde bu artış belirgin değildir (3-5).

2.1.3 Moleküler Mekanizması

İnsülin reseptörü 2 alfa 2 beta subunitten oluşmaktadır. İnsülinin bağlanması sonrası hücre içi sinyal ileti sistemi başlamaktadır. İnsülinin reseptöre bağlanması, alfa subünitte yapısal değişikliğe neden olarak beta sunünitin tirozin kinaz aktivitesi kazanmasını sağlar. İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesi hem insülin reseptörünün otofosforilasyonuna hem de sitoplazmadaki inaktif IRS'lerin tirozin rezidülerinin fosforlanarak aktifleşmesine neden olur. Bugün için bilinen 4 adet IRS subtipi (IRS1, IRS2, IRS3, IRS4) vardır. IRS1 ve IRS2 insülin direncinin oluşmasında etkili olan ve en çok araştırılmış subtiplerdir.

Aktif IRS'ler hücre içinde 2 farklı sinyal yolağını tetikler. Bunlar Fosfoinositol-3 Fosfat (PI3K) ve Ras –Mitojen Aktive Protein (MAP) Kinaz yolağıdır (Şekil 1).



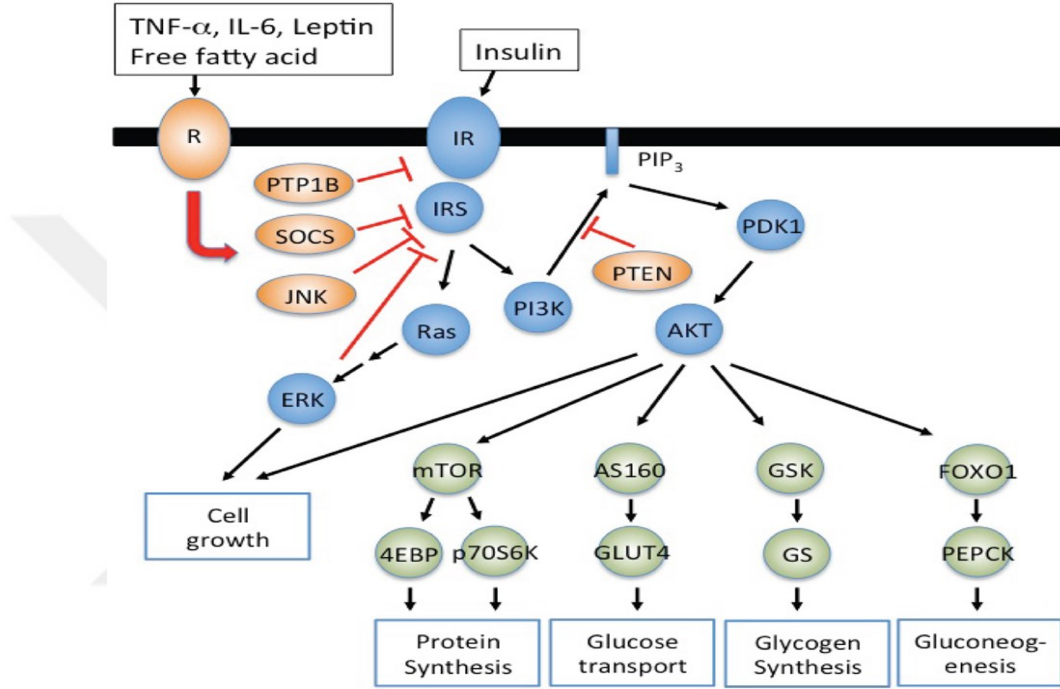
Şekil 1: İnsülinin hücre içi etkileri ve sinyal yolları

PI3K yolağı; fosforlanmış ve aktive olmuş IRS1 ve IRS2 ile aktifleştirilir.

Ras-MAPK yolağı; aktifleşen IRS'lerin Ras molekülünü fosforlamasıyla aktif hale geçer. Ras daha sonra Mitojen Aktive Protein (MAP) gibi moleküllerin ardışık olarak fosforlanmasına yol açarak aktifleştirir. Bu yolak insülinin farklı hücrelerde mitojenik ve vasküler etkilerini oluşturur. Bu etkilerle hücre büyümesi ve farklılaşması sağlanmaktadır.

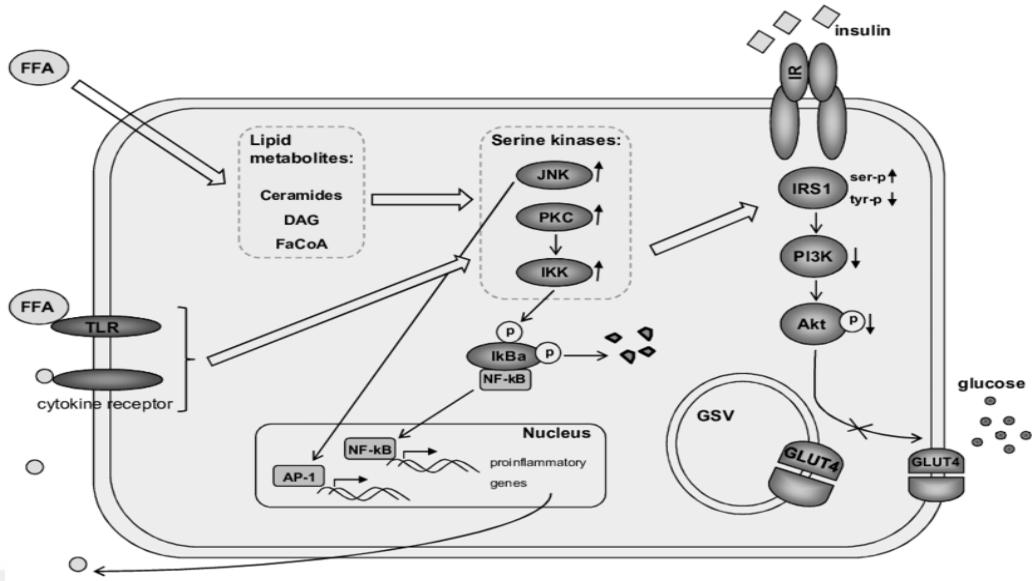
Hiperglisemi ve dislipidemi hücre içinde seramid yükselmesine serbest oksijen radikallerinin ve uzun zincirli yağ asitlerinin artmasına ve diaçil gliserol üretiminin (DAG) oluşumuna neden olur. DAG protein kinaz-C'nin (PKC) farklı subunitlerini aktive ederek (PKC-Beta, PKC-Delta, PKC-Teta), IRS'lerin serin/threonin aminiasitlerinden fosforlanmasına neden olur. Bu olay hücre içi sinyal iletiminin duraksatır. IRS1 ve IRS2'nin fosforilasyonundaki herhangi bir bozukluk alt sinyal yollarında iletimin engellenmesine neden olur. Bunlardan birisi glukoz ve lipid metabolizmasını etkileyen forkhead/winghead helix transcription factor O (FOXO) yolağıdır. IRS1 ve IRS2 normalde sitoplazmada Foxa2, Foxo1 transkripsiyon faktörlerini inhibe ederler ve böylelikle karaciğerdeki glukoz ve lipid metabolizmasını kontrol eder. IRS yolağındaki zayıflama

öncelikle Foxo1 üzerindeki inhibisyonun ortadan kalkmasına neden olur. Glukoneogenez ve lipogenez artar ki bu durum İnsülin direncinde nasıl hepatik steatoz olduğunu açıklamaktadır (Şekil 2). Hiperglisemi, insülin karşıt hormonlar da karaciğer üzerinde aynı yolağı kullanarak insülin direncine neden olmaktadır. Hiperglisemi ve dislipidemi doğrudan alım veya giriş fazlalığı nedeniyle benzer etkilere neden olurlar.



Şekil 2: Çevresel faktörlerin insülin direnci oluşumundaki etki mekanizmaları

Kas dokusunda ise, IRS1'in serin/threonin fosforilasyonu PI3K'nın inaktif hale geçmesine neden olur ve GLUT-4'lerin sitoplazmadan kas membranına transportu engellenir. Kas hücrelerine glukoz girişi gerçekleşemez, glikojen sentezi engellenir ve insülin direnci artar (Randle siklusu). Glukozun kullanılmaması serbest yağ asitlerinin kasa geçişine neden olur. Kasa geçen serbest yağ asitleri enerji kaynağı olarak kullanılır. Hücre içinde DAG birikir ve buna bağlı olarak PKC-teta kas hücrelerinde aktifleşir. Bu durum kas kitlesinde yağlanmaya, dejenerasyona ve hipotrofiye neden olur (Şekil 3) (1).



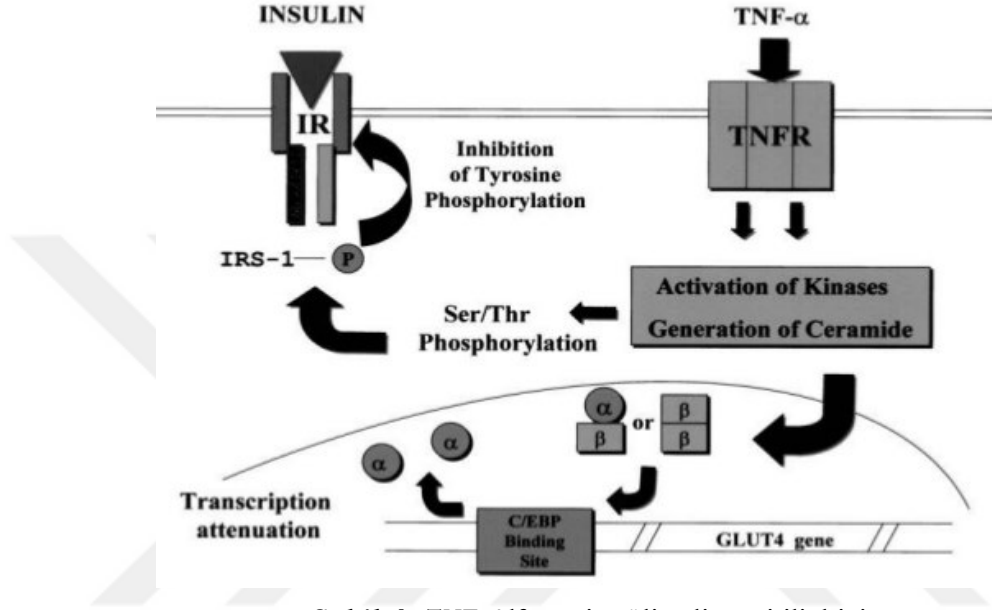
Şekil 3: Kasta insülin direnci oluşumunun mekanizması

İnsülin direnci ile ilişkili moleküller;

- TNF-Alfa
- IL-6
- Resistin
- Visfatin
- Apelin
- Retinol Bağlayıcı Protein (RBP4)

TNF-Alfa: İlk defa makrofajlardan salındığı bulunan TNF; esas olarak yağ dokudan salgılanmaktadır. Hücresel kaynakları: Makrofajlar, monositler, keratinositler, T/B Lenfositler, NK Hücreler, endotel hücreleridir. Visceral yağ dokusundan salınımı subkutan yağ dokusuna göre 67 kat fazladır. Septik şok, romatoid artrit, konakçı paraziter hastalıklar ve obezitede ve insülin direnci gelişen bireylerde plazma düzeyi yüksektir. Parakrin etki sağlar. Yağ hücre sayısını ve volümünü düzenler, lipolizi aktive eder. TG'lerin yağ dokusunda depolanmasını sağlayan lipoprotein lipaz, yağ asidi transfer protein ve asetil Ko enzim-A sentetazın üretimini baskılar. 2 reseptörü vardır. p60 (Tip1) ve p80 (Tip2). p60 reseptörü; insülin reseptör sinyali ve glukoz transportu ile ilgilidir. Preadipozitlerin farklılaşmasını inhibe eder. p80 reseptörü; insülin direnci patogenezinde görevlidir. Preadipozit farklılaşmasını eksite eder. İnsülin reseptör sayısını azaltarak

insülin direncine neden olur. İnsülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini bozar ve hücreye daha az glikoz alımına sebep olur. İskelet kasında insülin reseptör substrat-1 ile ilişkili fosfotidilinositol-3 kinaz (PI-3 kinaz) aktivitesini azaltmaktadır. GLUT4 gen transkripsiyonunu baskılar (Şekil 4). IL-6 ile sinerjik etki gösterir (6).



Şekil 4: TNF-Alfa ve insülin direnci ilişkisi

IL-6: T ve B Lenfositlerin büyüme ve farklılaşmasını arttırmaktadır. Hücrel kaynakları; T lenfositler, monositler, makrofajlar, fibroblastlar, endotel hücreler, mast hücreleri, hepatositler ve nöronal hücrelerdir. Otokrin ve parakrin olarak etki eder. Visceral yağ dokusundan salınımı subkutan yağ dokuya göre 3 kat fazladır. Adipoz dokuda üretimi ve dolaşımdaki miktarı; obezite, bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnci durumlarında artar. Portal yolla karaciğere ulaşarak TG oluşumunu ve sekresyonunu artırır ve hipertrigliseritemiye neden olur. Yağ dokusundan lipoprotein lipaz aktivitesini azaltır. IL-6 glikojen sentazı inhibe ederek, glikojen fosforilaz aktivitesini uyararak hepatik glikoz üretiminde artışa sebep olur. IL-6 insülin sekresyonunu artırır ve periferde insülin etkisini azaltır. Bu durum insülin direncine neden olur (6).

Resistin: Resistin son yıllarda keşfedilen, yağ hücresinden salgılanan hormondur. Obezite ve Tip-2 diabet ile bağlantılı, periferik sinyal molekülü

olan yeni bir polipeptid olarak tanınmaktadır. Resistin, antidiyabetik ilaç thiazolidinedione (TZD)lerin mekanizması araştırılırken saptanmıştır. TZD özellikle yağ hücresinde (Araştırmalarda genellikle 3T3-L1 yağ hücresi kullanılmıştır) belirgin olarak farklılaşma sağlayan, hücre içine yağ asidi alımını artıran, plazma serbest yağ asidi miktarını azaltan ve insüline duyarlılığı artırarak antidiyabetik etkili bir ilaçtır (7-9).

TZD; peroksisom proliferatör aktive reseptör (PPAR α) affinitesini artırır. TZD ile resistin antidiyabetik etkiyi birlikte gen ekspresyonu azaltarak yaparlar. PPAR γ yağ hücresinde bulunan en iyi adipojenik determinasyon sağlayan faktördür. TZD'nin antidiyabetik etkisi PPAR γ üzerinden olup, TZD tedavisi insülin direncine bağlı 3T3-L1 yağ hücresinde, invitro koşullarda, mRNA farklılaşması ve geninin azalmasına ve resistin azalmasına yol açtığı görülmüştür. 3T3-L1 yağ hücresi, insülin ile stimüle edildiğinde, glukoz alımı (transportu), belirlenebilen ve ölçülebilen model hücre olarak kullanılmaktadır, bu hücreler ile otokrin ve parakrin mekanizmaları açıklayan kültür çalışmaları, resistinin keşfine neden olmuştur. 3T3-L1 hücreleri adipogenez sırasında resistin proteini mRNA'nın indüklenmesiyle resistin sentezi yaparlar. Bu hücrelerin, insülinle stimüle edilmeden önce ve stimüle edildikten sonra ve 2-deoksiglukoz alımı ölçümleri yapılarak 3T3-L1 hücrelerinin fonksiyonu ölçülür. Bu hücrelerde, kontrollere göre, IgG etkisiyle glukoz alımının %42 arttığı saptanmış ve benzer etkinin resistin-antiserum ile insüline rağmen glukoz alımını azalttığı görülmüştür (9-11). 3T3-L1 yağ hücresinde, resistin ve resistin mRNA seviyesinin, antidiyabetik TZD uygulamasının down regülasyonuna neden olduğu ve resistini azalttığı invivo gösterilmiştir (7,10). TZD hedef dokuda invivo insüline hassasiyeti, PPAR γ 'a yüksek yatkınlık (affinite) sağlayarak artırır (12).

Resistin iki bağımsız grubun aynı zamanda çalışmaları sonucu elde edilmiştir. İlk olarak Steppan ve grubu, 1998'de, FIZZ1 olarak resistin benzeri proteinin ayırımını yapmıştır. 2000 yılında Holcomb ve arkadaşları resistini FIZZ3 olarak akciğer inflamasyonu ile ilgili bir protein olarak saptamışlardır. Uluslararası komite tarafından resistin adı; resistin, FIZZ3, ADSF, RELM-, FIZZ1, Retn1, adipofilin adları arasından, insülin direncindeki rolü nedeniyle, seçilmiştir (7,13).

Visfatin: Polipeptittir ve geni 7. kromozomun uzun kolunda bulunmaktadır. Viseral yağ dokusu, lenfosit, monosit, nötrofil, hepatosit, iskelet kası ve pnömositlerde sentezlenmektedir (14,15). Fukuhara ve ark. visfatinin insülininden farklı bir bölge üzerinden insülin reseptörüne (IR) bağlandığını ve IR'yi direkt olarak aktive ettiğini bildirmiş (16) olmalarına rağmen daha sonraki çalışmalar, visfatinin bu etkileri ile ilgili çelişkili sonuçlar ortaya çıkarmıştır (17,18). Visfatinin insülin rezistansı durumundaki hiperglisemiye karşı kompensatuar olarak salınabileceği de iddia edilmiştir. İn vitro bir çalışmada glikozun adipositlerden visfatin salınımına direkt etkisinin PI3-kinaz/Akt yolu aktivasyonu aracılığıyla olabileceği belirtilmiştir. Uzun süreli hiperglisemisi olan T2DM hastalarında plazma visfatin seviyelerinin yüksek olduğu birçok çalışmada gösterilmiş olmasına karşın, kısa dönem glikoz yükselmesinde (OGTT sonrası 60 ve 120. dk) plazma visfatin seviyeleri değişmemiştir (19).

Apelin: Vücudun çeşitli bölümlerinde endotelial hücrelerden üretilen, santral sinir sistemi ve kardiyovasküler bir risk faktörü olup kan basıncını düşüren, adipoz dokunun önemli bir üyesidir (20-23). Apelin endotel-bağımlı, nitrik oksit-aracılığıyla vazodilatasyon sağlar ve arteriyel kan basıncını azaltır. Vazopressini inhibe ederek diüretik etki gösterir. Obez bireylerde hiperinsülinemi ile birlikte apelin artışı gözlenmiştir (24-26). Apelin ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları farklılıklar göstermektedir. Yapılan bir çalışmada adipokinlerden yeni tanımlanmış olan apelinin serum düzeylerinin obezite, insülin direnci ve hiperinsülinemide arttığı bildirilmiştir (27). Ayrıca apelinin bir nöropeptid ve kardiyovasküler peptid olduğu kabul edilmektedir (20).

Retinol Bağlayıcı Protein (RBP-4): RBP-4 çoğunlukla karaciğer ve yağ hücrelerinden salınan bir adipokindir. RBP-4 plazmada retinol taşıyan bir proteindir ve glikoz metabolizması ve insülin direncinde önemli rol oynamaktadır. Artmış RBP-4 plazma düzeyi, kas hücrelerinde PI3K sinyal yolağını ve IRS-1'in fosforilasyonunu inhibe ederek glikoz alımını azaltabilir ve insülin direncine yol açabilir. Kanda RBP-4 düzeyinin obez bireylerde insülin direnci ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bazı çalışmalar, kas hücrelerinde, GLUT4 protein ekspresyonunun obez bireylerde kan RBP-4 düzeyi ile ters ilişkili olarak göstermiştir. Ek olarak,

obez bireylerden izole edilmiş yağ hücrelerinde azalmış GLUT4 ekspresyonu artmış RBP-4 salınımı ile ilişkilendirilmiştir (28-30).

2.1.4 Epidemiyolojisi

İnsülin direnci; normal populasyonda erkek ve kadınlarda %25 oranında görülmektedir. Bozulmuş glikoz toleransı ve bozulmuş açlık glikozu olanlarda; erkeklerde %58, kadınlarda %59, diyabetik erkek hastalarda %87, diyabetik kadın hastalarda ise %89 oranında görülür. İnsülin direnci yaşla birlikte artar fakat diyabetik hastalarda böyle bir fark yoktur (31).

2.1.5 Klinik Özellikleri

İnsülin direncinin, klinikteki görünümü, insülin direnci durumunun tipine ve evresine bağlı olarak değişir. Hastalar çoğunlukla klinikte kendisini, metabolik sendrom, obezite, T2DM, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, dislipidemi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, inme, periferik arter hastalığı, mikrovasküler anjina ile gösterir (32).

2.1.5.1 İnsülin Direnci ve Kardiyovasküler Hastalık

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişiminde risk oluşturduğu kabul edilen majör faktörler yaş, total kolesterol, sistolik kan basıncı, HDL kolesterol, diabetes mellitus ve sigara olarak tanımlanmıştır. Bunlara ilave bazı biyolojik göstergeler (hs-CRP, ApoB, kreatinin veya eGFR mikroalbuminüri), subklinik kardiyovasküler hastalık ölçütleri (Bacak kol indeksi, koroner arter kalsifikasyon skoru, karotis intima media kalınlığı) ve aile öyküsü de risk değerlendirilmesinde yardımcı olmaktadır.

Kardiyovasküler hastalık gelişiminde birden fazla risk faktörü sorumludur. Bu nedenle yüksek kardiyovasküler riskin metabolik sendrom (MS) tanımı kullanılarak vurgulanması ve KV risk ile insülin direnci ilişkisinin ortaya konulması büyük önem taşımaktadır. MS'nin karakteristik özellikleri abdominal obezite, aterojenik dislipidemi (TG yüksekliği, küçük LDL partikülleri, düşük HDL), kan basıncı yüksekliği, insülin direnci, protrombotik/proinflamatuvar durum olarak sıralanmaktadır (1).

MS tanımlaması;

- Artmış Bel Çevresi E>102 cm K >88 cm
- TG Yüksekliği* ≥ 150 mg/dl
- Düşük HDL* E<40 mg/dl, K<50 mg/dl
- Yüksek Kan Basıncı* SKB ≥ 130 mmHg ve/veya DKB ≥ 85 mmHg
- Yüksek Açlık Glukozu * ≥ 100 mg/dl

* ilaç kullanıyor olmak

Tanı için bu risk faktörlerinden en az ≥ 3 tanesinin varlığı gerekmektedir (33).

İnsülin direnci diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak da endotel disfonksiyonu, protrombotik/proinflamatuvar durum, glikoz regülasyon bozukluğu, hipertansiyon ve dislipidemi üzerinden KV hastalık riskini arttırmaktadır. IRAS (İnsülin Resistance Atherosclerosis Study) çalışmasında da insülin direnci ile karotis intima-media kalınlığı arasında korelasyon bulunması, insülin direncinin aterosklerozda bağımsız etken olduğunun işareti olarak kabul edilmiştir (1,39).

2.1.5.2 İnsülin Direnci ve Hipertansiyon

İnsülinin santral sempatik aktiviteyi artırıp, böbrekten su ve tuz tutulumunu uyarmasıyla beklenen hipertansif etkisi, normal fizyolojik koşullar altında oluşturduğu periferik vazodilatasyona bağlı hipotansif etkisiyle dengelenmiştir. İnsülin direnci varlığında, periferik vazodilatör etkisine de direnç geliştiği için bu etki vazokonstriksiyon yönüne kaymaktadır. Ortalama kan basıncı ile insüline bağlı glukoz alımı negatif korelasyon göstermekte ve insülin direnci arttıkça sistemik vasküler direnç de artmaktadır. İnsülin direnci olan obez bireylerde norepinefrinin kontraktıl etkilerine duyarlılık artmış ve klirensi azalmıştır. Endotel disfonksiyonu sonucu ortaya çıkan NO azalması da vazodilatasyonu azaltarak kan basıncını yükseltir (1,34).

2.1.5.3 İnsülin Direnci ve Dislipidemi

İnsülin direnci etkisi ile gelişen dislipidemi; HDL kolesterol düşüklüğü ve TG yüksekliği ile karakterizedir. LDL kolesterol genellikle normal düzeylerde olmasına rağmen aterojenik ve küçük yoğun LDL alt gruplarında artış vardır. Hipertrigliseridemi ve HDL düşüklüğü kardiyovasküler hastalık riskini arttırır (1,35).

İnsülin direncinde; bir yandan plazma lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi azalıp plazma trigliseridleri artarken, bir yandan da karaciğerde LPL aktivitesinin artması nedeniyle HDL'nin yıkımı hızlanır. İnsülin direncinin özelliklerinden biri de artmış plazma serbest yağ asitleri (SYA) konsantrasyonudur. SYA karaciğerde trigliserid birikmesini uyarır. Yakın zamanda yapılmış çalışmalarda görülmüştür ki SYA'lar hem kas dokusunda glikoz alımını azaltmak hem de karaciğerden glikoz çıkışını arttırmak yönünde insülin karşıtı etkiler sergilemekte (36).

2.1.5.4 İnsülin Direnci ve Hiperkoagülabilité-Protrombotik Durum

Klinik çalışmalar insülin direncinin, koroner arter hastalığının bağımsız risk faktörlerinden biri olan PAI-1 (Plasminojen Aktivatör inhibitörü) ekspresyonu ve regülasyonunda da önemli olabileceğini göstermiştir. PAI-1 düzeylerindeki artış nedeniyle, hiperinsülinemide bozulmuş fibrinolitik aktivite ve koagülasyona yatkınlık beklenilir. İnsülin direnci PAI-1 ile birlikte Faktör VII, Faktör VIII, von-Willebrand Faktör ve fibrinojen düzeylerini yükselterek hiperkoagülabilitéye eğilim oluşturmaktadır (1,37,38).

2.1.5.5 İnsülin Direnci ve Tip-2 Diabetes Mellitus

İnsülin direnci hiperinsülinemiye ve pankreatik beta hücre harabiyeti başladıktan sonra T2DM'a yol açmaktadır. T2DM gelişme sürecinde öncelikle ortaya çıkan, dokuların insülin etkisine karşı direnç geliştirmesidir. Hiperglisemi daha sonra belirir. Dokuların insülin duyarlılıkları birbirinden farklı olduğundan, insülin direnci başladığında öncelikle kasta glikoz yıkımı azalır ve bu durum postprandial hiperglisemiye yol açar. Devamında daha belirgin bir insülin etkisizliği meydana gelir ve

karaciğerden glikoz çıkışı artar. Böylece hem açlık hem tokluk hiperglisemisi saptanır hale gelir (40).

2.1.5.6 İnsülin Direnci ve Obezite

Dünyada sıklığı giderek artmakta olan insülin direnci önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Sedarer yaşam tarzının benimsenmesi, yüksek kalorili beslenme alışkanlığı ve genetik faktörler rol almaktadır. İnsülin direnci; abdominal obezite, hipertansiyon, dislipidemi, T2DM ve kardiyovasküler hastalık ilişkisi nedeniyle klinik açıdan ciddi önem taşımaktadır.

İnsülin direnci obezite ve abdominal yağ dokusu ile yakından ilişkili bir metabolik bozukluktur. Obezite insülin direncinin en sık nedenidir ve sıklığı günden güne artmaktadır. Tüm toplumlarda çok yaygın görülen bir sağlık sorunudur ve giderek küresel bir epidemi halini almaktadır. DSÖ tarafından Asya, Afrika ve Avrupa'nın 6 ayrı bölgesinde yapılan ve 12 yıl süren MONICA (Kardiyovasküler Hastalıkta Belirleyicilerin ve Eğilimlerin Çokuluslu İzlenmesi) çalışmasında obezite prevalansında 10 yılda %10-30 arasında bir artış olduğu bildirilmiştir. DSÖ 2014 verilerine göre dünyada 18 yaş üstü popülasyonun %39'u fazla kilolu (BKİ >25 kg/m²), %14'ü de obez grubundadır.

Türkiye'de de obezite prevalansı gelişmiş batılı ülkelerden aşağı kalmamakta %30'ların üzerinde belirgin yüksek oranlara ulaşmaktadır. Toplam 24.788 kişinin tarandığı Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması-I (TURDEP) çalışmasının sonuçları değerlendirildiğinde obezite prevalansı kadınlarda %30, erkeklerde %13, genelde ise %22.3 düzeylerinde tespit edilmiştir. Yaş dağılımına göre incelendiğinde prevalansın 30'lu yaşlarda arttığı, 45-65 yaşları arasında pik yaptığı görülmüştür. Obezite prevalansı kentsel alanda %23.8 iken kırsal alanda %19.6 olarak tespit edilmiştir. Ülke geneli değerlendirildiğinde doğu bölgelerinde daha az obeziteye rastlanmıştır. Santral obezite (bel çevresi kadında >88 cm, erkekte >102 cm) prevalansı kadınlarda %49, erkeklerde %17, genelde %35 olarak tespit edilmiştir. TURDEP-I çalışmasından 12 yıl sonra yapılan TURDEP-II çalışmasında Türk erişkin toplumunda 1998'de %22.3 olan obezite prevalansının %40 artarak 2010'da %31.2'ye ulaştığı

görülmüştür. Kadınlarda obezite prevalansı %44, erkeklerde ise %27 olarak saptanmış ve son 12 yılda prevalansın kadınlarda %34, erkeklerde %107 arttığı bildirilmiştir. TURDEP-II çalışmasında morbid obezlerin (BKİ ≥ 40 kg/m²) oranı ise %1'den %3.1'e yükselmiştir.

Ülkemizde 5 yılda bir tekrarlanan 15-49 yaş grubu kadınların çalışma kapsamına alındığı Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) sonuçları incelendiğinde de obezitenin kadın nüfusta giderek arttığı görülmektedir. Bu araştırma sonuçlarına göre, 15-49 yaş grubu kadınlarda fazla kilolu (BKİ =25-29.9 kg/m²) prevalansı 1998, 2003, 2008 ve 2013 yılında sırasıyla %33.4, %34.2, %34.4 ve %28.5'tur. Obezite (BKİ ≥ 30 kg/m²) prevalansı ise %18.8, %22.7, %23.9 ve %26.5 olarak bulunmuştur. Son olarak Sağlık Bakanlığımızca yapılan Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TSBA-2010) sonuçlarına göre obezite prevalansı; 19 yaş ve üzerindeki bireylerde %30.3 iken bu prevalans erkeklerde %20.5 ve kadınlarda %41 olarak bulunmuş ayrıca fazla kilolu olma prevalansı ise %34.6 olarak tespit edilmiştir.

Fazla kilolu gruptan başlayarak, obezitenin derecesi arttıkça, başta metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere, komplikasyonların varlığı ve şiddeti artar. Obezite tüm dünyada kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin en önemli sebepleri arasındadır. Türkiye Ulusal Hastalık Yük-Maliyet Etkililik 2004 çalışmasına göre; obezitenin önlenmesi ile ölümler erkeklerde %11 ve kadınlarda ise %16 oranında azalır. Erkeklerde önlenilecek hastalık yükü %7 iken kadınlarda bu oran %8'dir.

Kronik aşırı beslenme obezitenin en önemli nedenidir. Bununla beraber; genetik yatkınlık, sedanter yaşam ve yağın aşırı depolanmasına karşı bireyi koruyan mekanizmalarda bozulma gibi diğer faktörler de rol oynayabilirler. Sürekli aşırı enerji alımı aşırı trigliserid depolamaya bağlı olarak adipositlerin hipertrofisine yol açar. Devamında trigliserid depo ihtiyacı adipositlerin kapasitesini aşar ve trigliserid ve/veya diğer lipid metabolitleri kas, karaciğer, pankreas gibi adipoz doku dışı organlara dağılır. Ektopik lipid depolama olarak tanımlanan bu fenomen, karaciğer ve kasda insülin sinyal kaskadı ile etkileşim ve pankretik beta hücrelerin apoptozisinde artmaya bağlı insülin senkresyonunda bozulma yolu ile insülin direncini indükler. Obezlerde yağ dokusunda yetersiz lipid depolama kapasitesi

kronik olarak dolaşımdaki serbest yağ asidi düzeylerinin artmasına ve buna bağlı olarak hem insülin duyarlılığı hem de insülin sekresyonunun direk olarak azalmasına yol açar.

Sürekli aşırı enerji sağlanması tarafından indüklenen hipertrofik adipozitler ince adipozitlere göre apoptozise daha eğilimlidirler. Hipertrofik adipozitlerde artan hipoksi ve oksidatif stres, reaktif oksijen ürünlerinin artışı (ROS) tetikleyerek, adipozit ölümü, makrofaj infiltrasyonu ve sonuçta da TNF-alfa, IL-6 ve Monosit Kemoatraktan Protein (MCP-1) gibi inflamatuvar sitokinlerin artışına yol açar. Ortaya çıkan bu düşük dereceli inflamasyon insülin direncini daha da artırır. Bu pro-enflamatuvar moleküller sistemik dolaşıma katılır ve obezite, T2DM ve ateroskleroziste görülen subklinik enflamasyonun gelişiminde önemli rol oynarlar.

Genellikle, obez kişilerin yağ dokusu daha fazla pro-enflamatuvar faktör ve insülin direnci indükleyen faktörler (örn. TNF- α , yağ asidi bağlayan protein 4, rezistin, İnterlökin-6) ve daha az anti-enflamatuvar ve insülin duyarlaştıran faktörler (örn. adiponektin) üretirler. Obezitede yağ dokusu tarafından üretilen proenflamatuvar faktörlerin üretimindeki artış, yalnızca insülin direncini indüklemez aynı zamanda direkt olarak aterosklerozis gelişimini artırır.

Abdominal obez bireylerde hipotalamo-pituiter-adrenal aksın işleyişi etkilenir ve kortizol salınımının diurnal varyasyonu bozulur. Viseral adipoz doku hem kortizolün etkilerine karşı daha duyarlıdır hem de kendisi kortizol üretme kapasitesine sahiptir. Sonuç olarak kortizol üzerinden adipogenez, lipoliz ve adipokin salınımı etkilenir ve insülin direncinin artışına katkı sağlar.

Viseral adipoz doku sempatik sinir aktivitesi artmıştır ve bu faktör lipolizi hızlandırarak sirkülasyona FFA akışını etkiler. Sempatik aktivite artışı ayrıca beyaz yağ dokunun, kahverengi yağ dokuya dönüşümünü de engeller. Hem FFA artışı hem de kahverengi yağ doku azalması insülin direncini artırır (1,41-43).

Obezitede insülin direnci ile başlayan metabolik disfonksiyon, Metabolik Sendrom ve prediyabete ilerler. Takiben kardiyovasküler hastalık (KVH) ve Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) gelişebilir. Bu nedenle obez bireylerin bu

hastalıklar açısından düzenli olarak taranması ve takibi gerekir. Taramaların amacı, diyabete ilerlemeyi durdurmak ve komplikasyon gelişmesini engelleyecek önlemleri almaktır .

2.1.6 İnsülin Direnci Tanı Testleri

İnsülin direnciyle; günümüzde sedanter yaşam tarzının benimsenmesi ve yüksek kalorili beslenme alışkanlığının artması nedeniyle daha sık karşılaşmaktayız. İD'nin, obezite, hipertansiyon ve dislipidemi ile olan ilişkisi düşünüldüğünde, önemi ortaya çıkmaktadır. Başlıca obez/kilolu (BKİ ≥ 25 kg/m²) ve özellikle santral obez kişileri, bel çevresi kadın ≥ 80 cm ve erkek ≥ 94 cm olanları, T2DM tanısı almış kişileri, insülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları [Akantozis nigrikans veya skin tags (et beni)] olan kişileri, koroner - periferik veya serebrovasküler hastalığı olan ya da aile öyküsü olan bireyleri, 1. dereceden bir veya 2. dereceden iki veya daha fazla yakınında diyabet bulunan kişileri, dislipidemisi olanları, hipertansif bireyleri (Kan Basıncı $>140/90$ mmHg), iri bebek doğuran (>4000 gram) ya da daha önce gestasyonel diabetes mellitus (GDM) tanısı almış kadınları ve Polikistik sendromu (PKOS) olan kadınları insülin direnci açısından taramak gereklidir.

İnsülin direncini değerlendirmede direkt ve indirekt metotlar kullanılır.

İndirekt Metotlar:

İnsülin direncinin kalitatif değerlendirilmesi.

- Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)
- Açlık İnsülin Düzeyi
- Açlık İnsülin/Glisemi Oranı
- Açlık insülin/C-Peptit Oranı

Direkt Metotlar:

İnsülin direncinin kantitatif değerlendirilmesi:

➤ İnsülin direncini ve sekresyonunu birlikte ölçen metotlar:

- Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli-Continuous Infusion Of Glucose With Model Assessment (CIGMA)

- Minimal Model İle Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test (FSIVGTT)
 - QUICKI (Quantative İnsülin Sensitivity Check Index)
 - Homeostasis Model Assesment (HOMA-IR)
 - Hiperglisemik Klemp
- Sadece insülin direncini ölçen metotlar:
- Öglisemik Hiperinsülinemik Klemp
 - İnsülin Tolerans Testi (ITT) (44).

2.1.6.1 Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)

İlk defa 1930'ların sonlarında Himsworth, oral glukoz tolerans testini kullanarak insülin duyarlılığı hakkında bilgiler vermiş. Son dönemde OGTT ile insülin rezistansını daha etkin ve daha doğru tespit etmek için bazı çalışmalar yapılmıştır. Matsuda ve De Fronzo'nun geliştirdikleri formül ile belirledikleri tüm vücut insülin sensitivite indeksi OGTT'yi daha sensitif hale getirmiştir. Volpicelli ve arkadaşlarının geliştirdiği bilgisayar kontrollü OGTT ile de, OGTT sırasında insülin rezistansı tespitini olumsuz etkileyebilen dış etkenlerden uzaklaşmaya çalışılmış ve test daha spesifik hale gelmiştir.

OGTT, esas olarak karbonhidrat toleransını sınıflandırmak amacıyla yaygın olarak kullanılan bir testtir. Bununla beraber, test sırasındaki plazma glukoz ve insulin cevabı, pankreas Beta hücrelerinin insülin salgılama gücünü ve dokuların insüline sensitivitesini yansıttığı için OGTT beta hücre fonksiyonunu ve insülin rezistansını değerlendirmek amacıyla sık olarak kullanılır.

OGTT sırasında elde edilen plazma glukoz ve insülin değerlerinden eğri altındaki glukoz ve insülin alanlarının tespit edilip insülin rezistansını belirlemek eskiden beri kullanılan ve günümüzde de pek çok çalışmada yararlanılan bir yöntemdir.

12 saatlik açlıktan sonra sabah saat 08:00'de hastaya bazal (0. dakika) ve 75 g glukoz içirildikten sonra 30., 60., 90., 120., ve 180. dakikalarda kan glukozu ve plazma insülin değerleri ölçülür. Hastanın glukozu ve plazma insülin değerlerinin 0., 30. 60., 90., 120. ve 180. dakika ölçüm sonuçları

toplamı ile glukoz ve insülin için eğri altındaki alanlar (EAA) tespit edilir ve buradan insülin rezistansı değerlendirilir. Pik insülin cevabı ne kadar yüksekse veya eğri altında alan hesaplandığında ne kadar yüksekse direnç lehinedir.

OGTT insülin duyarlılığının araştırılmasında en basit yöntemlerden birisidir. Ancak, çeşitli faktörlerden etkilenebileceği için bazen yanıltıcı sonuçlar verebilmektedir; Pankreas beta hücrelerinin insülin salgılamasının ana düzenleyicisi glukoz olmasına rağmen, bu etkinin oluşmasında pekçok nöral ve hormonal stimulus katkıda bulunur. Özellikle besinlerin absorpsiyonu sonrası, intestinal endokrin hücrelerin salgıladığı hormonlar glukozun indüklediği insülin salınımını stimüle eder. Gluko-inkretinler veya insülinotropik hormonlar denilen ve en önemlileri GIP (gastrik inhibitör polipeptid veya glukoz-dependent insülinotropik polipeptid) ve GLP-1 (glukagon-like polipeptid-1) olan bu protein yapılı hormonlar postprandial glukoz hemostazının majör regülatörleridir. Oral glukoz, i.v. glukozdan daha büyük insülin cevabına neden olur ve bu cevabın oluşmasında özellikle GIP önemli rol oynar.

OGTT'de insülin ve glukoz konsantrasyonları inkretinlerden ve bağırsağın motilitesini ve absorpsiyon hızını düzenleyen gastrointestinal faktörlerden etkilenebilir. Ayrıca yaşa bağlı olarak insülin fraksiyonel katabolik hızı azalabilir. Normal kişilerde, OGTT sırasında insülineminin artışı, primer olarak insülinin lipolizi inhibe etmesi ve hepatik glukoz kullanımının stimülasyonuna bağlı olarak serbest yağ asitleri (FFA) düzeylerinde azalmayla birlikte. İnsülin rezistansı bulunan kişilerde FFA'deki azalma insülin rezistansının derecesine bağlı olarak zayıflamıştır. Glisemik eğri test sırasında normal sınırlarda kalırken, FFA düzeyleri direkt olarak kontrol edilemez ve insülineminin düzeyine göre fluktuasyon gösterebilir. OGTT'de, FFA'nın yüksek düzeylerde kalması insülin rezistansının hem sebebi, hem sonucu olabilir.

OGTT'nin kolay ve diğer testlere göre daha ucuz, daha az ekipman gerektiren ve daha az invaziv olması özellikle epidemiyolojik çalışmalarda tercih edilmesine neden olur (45).

2.1.6.2 Açlık İnsülin Düzeyleri

Açlık plazma insülin (FPI) konsantrasyonları genellikle insülin direncini teşhis etmek için kullanılır. En sağlıklı sonuç gece boyu açlık sonrası ertesi gün sabah yapılan insülin ölçümüdür.

Normoglisemik bireylerde yüksek insülin konsantrasyonları insülin direnci tanısı için diagnostiktir. İnsülin konsantrasyonu; insülinin sekresyonu, klirensi ve dağılımı gibi birçok faktöre bağlı olduğu için insülin direncinde ki değişikliğin sadece bir kısmını gösterebilir. T2DM'lilerde başlangıçta açlık insülin seviyeleri yüksek olma eğilimindedir ama zamanla pankreasın yorulmasıyla insülin seviyeleri azalır. Bu durum T2DM'lilerde sadece açlık insülin seviyelerine bakarak insülin direncinin değerlendirilmesinde hatalı sonuçlara neden olur.

Açlık insülin düzeyinin de tek başına insülin direncini doğruya yakın olarak yansıtılabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Normal glikoz toleranslı bireylerde, açlık insülin düzeyi 13 mikroU/ml olanların %74'ünde, ≥ 18 mikroU/mlolanların da tümünde, insülin direnci saptanmıştır. Açlıkta normal insülin düzeyi 2-10 mikroU/mL'dir (46-49).

2.1.6.3 Açlık İnsülin/Glisemi ve Açlık İnsülin/C-Peptit Oranı

Yüksek açlık kan glukozu (FPG) düzeyleri sıklıkla bozulmuş glukoz toleransı taraması için kullanılır.

FPI/FPG oranı büyük tarama çalışmalarında yaygın olarak kullanılır. Ancak Klemp testiyle kıyaslandığında bireysel ölçümlerden daha iyi performans göstermemektedir.

Açlık insülin, glukoz ve c-peptid oranları kolay, ucuz ve pratik bir seçenektir. Oranlar hiperinsulinemik öglisemik klemp testi ile karşılaştırıldığında güçlü bir korelasyon göstermektedir.

İnsülin (pM)/Glisemi (pM) >22 veya

Glisemi (mg/dL)/İnsülin(mU/mL) <6 veya

İnsülin (pM)/C-Peptit (pM) >0.1 bulunması hasta da insülin direnci olduğunu gösterir (50).

2.1.6.4 Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli-Continuous Infusion Of Glucose With Model Assessment (CIGMA)

CIGMA glukoz intoleransı, insülin rezistansı ve beta hücre fonksiyonları hakkında bilgi veren bir testtir.

Kan örneklerinin alınacağı ven arteriyelize edilir (60 C sıcaklıktaki sıvı olmayan ortamda, 30 dakika bekletilerek). Diğer koldan vücut yüzey alanına göre, 5 mg/kg/dk dozunda %20 glukoz infüzyonu başlatılır. Testin 50., 55. ve 60. dakikalarında kan örnekleri alınır. Bu üç değerlerin ortalamasından elde edilen rakamlar (glukoz, mmol/l'ye; insülin, mU/ml'ye; c-peptid, nmol/l'ye dönüştürülür), hastanın beta hücre fonksiyonunu, insülin direncini değerlendirmek amacıyla kullanılır.

Dezavantajı iv glukoz uygulandığı için CIGMA T1DM'lilere uygulanamaz ve zayıf pankreas insülin yanıtı olan kişilerde çok kesin değildir. Göreceli basitlik, güvenlik ve potansiyel fizyolojik doğruluk; araştırmalar ve bazı sınırlı klinik çalışmalarda bu testi kullanılabilir kılsa da testin kısıtlılıkları klinik çalışmalar açısından daha az kullanışlı veya daha düşük doğru yanıtı neden olur (46,51).

2.1.6.5 Minimal Model İle Frequently Sampled İntravenous Glucose Tolerance Test (FSIVGTT)

Doğrudan Değerlendirme (Direct Assessment):

Glikoz toleransının intravenöz glukoz enjeksiyonu ile değerlendirilmesi, uzun zamandır kullanılan bir uygulamadır. Özellikle, 1920'lerde - 40'larda bu yaklaşımı tartışan çok sayıda çalışma yapılmıştır.

IVGTT ilk kez 1917'de Jorgensen ve Plum tarafından kullanılmış ve 1962'de diyabet tanısı için tercih edilen bir test olduğunu iddia eden Lundbaek tarafından geliştirilmiştir.

Hem pankreas Beta hücrelerinin glukozu olan cevabını, hem de bu düzeydeki insülinle glukozun hücre içine alınma hızını yansıtır. Ancak glukoz iv verildiği için gastrointestinal hormonların pankreas üzerine etkileri ölçülemeyeceği için fizyolojik bir test değildir.

İVGTT, OGTT'nin uygulanamayacağı mide rezeksiyonlu hasta grubunda, bulantı-kusma veya malabsorbsiyonu bulunan hastalarda uygulanabilir. DM tanısı amacıyla da kullanılır. Glukoza insülin cevabının birlikte değerlendirilmesinin hem Tip-1 hem de Tip-2 DM erken tanısında da yeri vardır.

Enfeksiyonlar, akut serebral veya kardiovasküler hastalıklar, karaciğer ve böbrek hastalıkları, hipokalemi ve hipokalsemi spnuçların hatalı yorumlanmasına neden olabilecek durumlardır. Bu durumlar düzeltilmeden İVGTT uygulanmamalıdır.

Minimal Model Based Assessment (Semi-Direct):

Glikoz kinetiğinin Minimal Modeli (MM), İVGTT protokolü sırasında gözlemlenen glikoz kinetiğinin basitleştirilmiş bir açıklaması olarak Bergman ve arkadaşları 1979 tarafından sunulmuş.

Model parametrelerinin İVGTT verileriyle eşleştirilmesiyle glikoz metabolizması hakkında metabolik bilgiler elde edilebilir. İnsüline glisemik cevabı değerlendirebilmek ve yeterince yüksek insülin konsantrasyonları elde edebilmek için tolbutamide veya ekzojen insülin ile modifiye edilmiştir. İnsüline bağımlı alım, plazmadan uzak bir bölgede insülin etkisine aracılık eder ve hem çevresel hem de hepatik duyarlılıkları temsil eder. Bu nedenle model, en önemli fizyolojik yönlerin minimal bir açıklamasını içerir. Ayrıca, insülin duyarlılığını test etmek için ilk matematiksel model ve bilgisayar kullanımı bu test üzerinde gerçekleştirilmiş.

Klemp testinden daha kolay olmasına rağmen belli bir zaman aralığında örnekleme gerektirir. İnsülin veya tolbutamide eklenmediği sürece IGT (Bozulmuş Glukoz Toleransı) ve T2DM'lilerde model değişkenlerinin tekrar tekrar belirlenmesi testin başarısız olmasına neden olabilir.

FIVGTT'i sabah 08.00 de 10 saatlik açlık sonrasında başlatılır. -15, -10, -5, -1 ve 0. dakikalarda kan örnekleri alındıktan sonra 0.5gr/kg intravenöz glukoz hızlı olarak verilir. Sonrasında 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 19, 22, 25, 27, 30, 33, 40, 50, 60, 70, 80, 100, 120, 140, 160 ve 180. dakikalarda kan örneği alınır ve bilgisayar programı yardımıyla (MinMod) hesaplanır. Daha az invaziv olması, yapılması için kompleks donanım ve özel eğitim

görmüş kişi gerektirmemesi, test sonuçlarının oldukça duyarlı olması nedeniyle bilimsel çalışmalarda yoğun olarak kullanılır (52-59).

2.1.6.6 QUICKI (Quantative İnsülin Sensitivity Check Index)

Katz ve arkadaşları insülin ve glikoz düzeylerinin logaritmasını alarak insülin duyarlılığının daha iyi tahminini sağlayan Kantitatif İnsülin Duyarlılığı Kontrol İndeksi (QUICKI) olarak adlandırılan bir test geliştirmişler. Obez olmayan, Obez ve Tip 2 diyabetik hastaları incelemişler ve QUICKI ile Klemp testi arasında insülin duyarlılığı açısından korrelasyon olduğunu bulmuşlar.

QUICKI = $1/(\log(\text{insülin}) + \log(\text{plazma glukozu}(\text{mg/dL})))$ olarak hesaplanır. Açlık glukozu ve açlık insülin düzeyi kullanıldığından QUICKI daha çok hepatik insülin sensitivitesini göstermektedir. Diyabetik ve glukoz intoleransı olanlarda duyarlılığı daha azdır. Çok vakalı araştırmalarda kullanılabilir. İnsülin direnciyle ters orantılıdır, değeri arttıkça insülin direnci azalmaktadır. İnsülin duyarlılığındaki değişiklikleri uygun şekilde öngörebilen basit, tekrarlanabilir bir yöntemdir.

Log (HOMA-IR); kabaca QUICKI ile karşılaştırılabilir. QUICKI ve HOMA-IR tamamen farklı ölçümlerle değerlendirilirler. Bununla birlikte, bu testler matematiksel olarak ilişkilidir; yani, QUICKI, $1/\log(\text{HOMA-IR})$ ile orantılıdır (60,61).

2.1.6.7 Homeostasis Model Assesment (HOMA-IR)

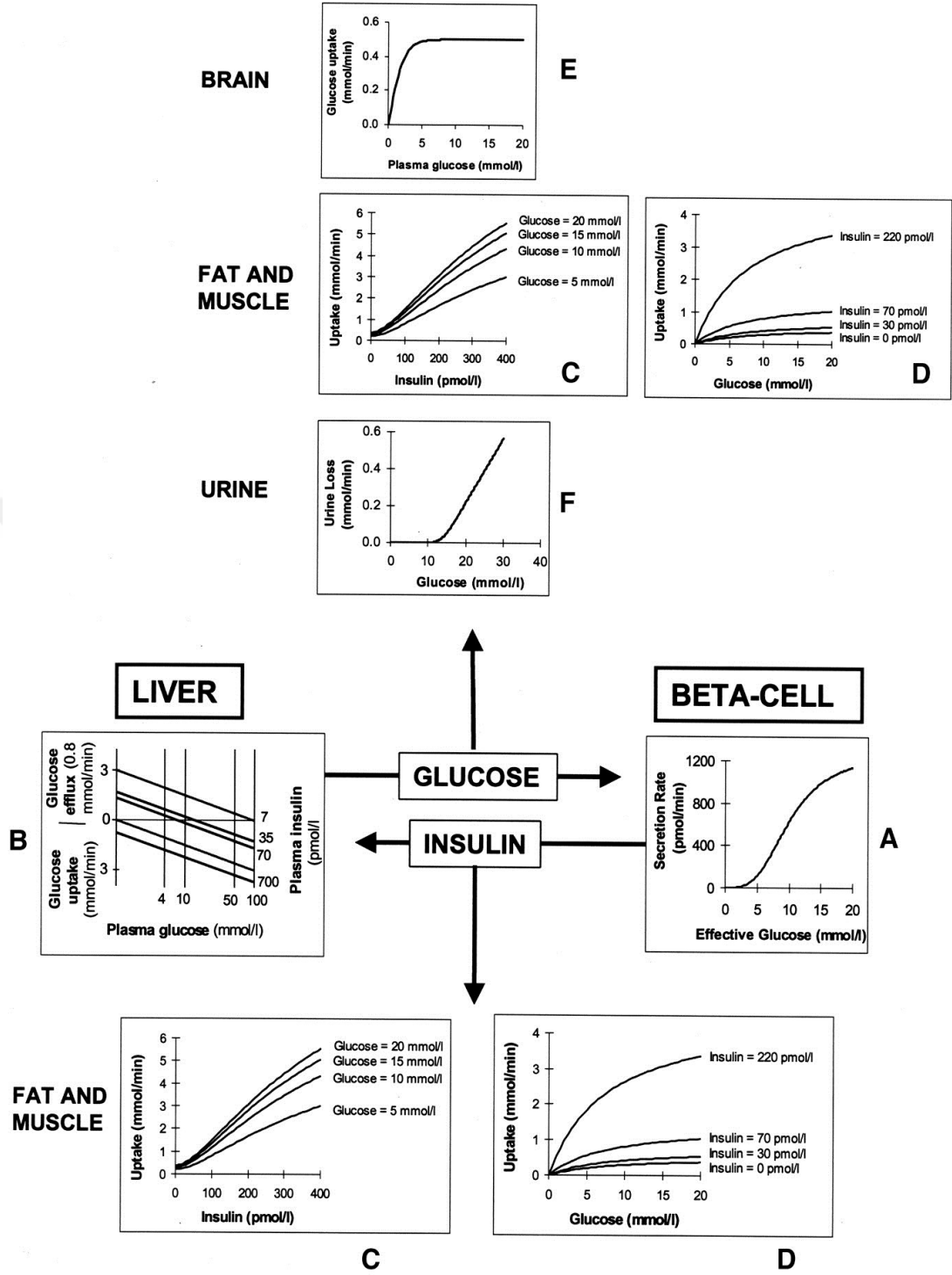
Matthews ve arkadaşları tarafından 1985'de tanımlanan HOMA-IR, hem insülin rezistansı hem de β -hücre fonksiyonunu gösterebilen diğer yöntemlere göre uygulanması daha kolay bir testtir. HOMA-IR esas olarak hepatik insülin direncini yansıtır (64).

HOMA-IR: $[\{\text{açlık insülini} (\mu\text{u/mL}) \times \text{açlık plazma glukozu} (\text{mg/dL})\} / 405]$ ile hesaplanır. HOMA-IR ile ölçülen İD'nin (HOMA-IR), hiperinsülinemik öglisemik klemp, açlık insülin konsantrasyonu ve hiperglisemik klemp ile ölçülen ID ile kuvvetli korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

Öglisemik insülin klemp testinin pahalı ve zahmetli olması ve özellikle büyük hasta popülasyonlarında pratik araştırma olanağı sağlaması nedeniyle klinik pratikte en sık kullanılan insülin direnci ölçüm metodu; HOMA-IR'dır.

HOMA-IR da ölçülen değer arttıkça insülin direncinin yüksek olduğunu gösterir. Her toplumun kendi normal HOMA-IR değerini bulması gerekir ama günümüzde kabul edilen değer sağlıklı bireylerde HOMA-IR'nın 2,7'den küçük olmasıdır. HOMA-IR 2,7 ve üzerinde olması genel olarak insülin direncini olduğunu yönündedir (50,62,63).





Karaciğer ve Beta hücresi arasındaki feedback modelin merkezidir. Plazma glukoz konsantrasyonu bazal durumda insüline bağımlı hepatik glukoz salınımı ile düzenlenir (B). İnsülin konsantrasyonu (beta) hücresinin glukozu yanıtına bağlıdır (A). İnsülin yağ ve kasta glukoz alınımını sağlar (C ve D). Glukoz kullanımı beyin (E) ve böbrekte (F) sadece glukozu bağlıdır. Buna karşın yağ ve kasta glukoz ve insülin konsantrasyonuna bağlıdır (C ve D) (Matthews ve ark.: Use and Abuse of HOMA-IR Modeling. Diabetes Care 27:1487-1495, 2004 den alınmıştır).

Şekil 5: HOMA-IR modelinin fizyolojik temeli (50).

2.1.6.8 Hiperglisemik Klemp ve Öglisemik Hiperinsülinemik Klemp Test

Hiperglisemik Klemp: Hiperglisemik klemp tekniği, kontrollü bir hiperglisemik uyarıcıyı takiben vücut tarafından metabolize edilen glikoz miktarını ölçmenin yanı sıra glikoza karşı beta hücre duyarlılığını değerlendirmek için oldukça tekrarlanabilir bir yöntemdir. Plazma glikoz konsantrasyonu, dar limitler içerisinde seçilen bir hiperglisemik platoda akut olarak yükseltilebilir ve korunabilir. Beta hücreye uyarıcı kontrol edildiğinden, farklı hasta popülasyonları arasında beta hücre duyarlılığı çalışmaları güvenilir bir şekilde karşılaştırılabilir. Ayrıca, tüm hastalarda aynı sabit seviyede plazma glikoz konsantrasyonunun korunması, insülin / glukoz oranının kullanılma ihtiyacını ortadan kaldırır ve plazma insülin cevabının doğrudan değerlendirilmesine izin verir.

Hiperglisemik klemp tekniği, üç önemli fizyolojik değişkenin değerlendirilmesine izin verir. İçinde metabolize edilen toplam glikoz miktarının bir ölçüsünü sağlamanın yanı sıra, beta hücrenin tepkisini, erken ve geç insülin sekresyon fazlarını bağımsız olarak ölçmektedir.

Teste başlayabilmek için 10 saatlik açlık gerekir. Eğer hasta insülin kullanıyorsa 24 saat öncesinden orta etkili insülinler kesilir ve normoglisemi insülin infüzyonu ile sağlanır. Testten 2 saat sonra insülin infüzyonuna son verilir. Kan örneğinin alınacağı ven, arteriyalize edilir. Hiperglisemik klemp testinin amacı plazma glukoz konsantrasyonunu akut sabit bir hiperglisemik platoya yükseltmek ve 2 saat bu seviyede tutmaktır. Bu 2 fazdan oluşan iv glukoz infüzyonu ile gerçekleştirilir: 1) ilk 15 dk da plazmada ve ekstrasellüler glukoz kompartmanlarında glukoz seviyesini istenen platoya yükseltmek için verilen başlangıç dozu, 2) bakım dozu. Başlangıç dozu; toplam plazma glikoz konsantrasyonunu ilk 14 dakikada 125 mg/dl artırmak için gerekli glikoz hazırlama dozu $9.622 \text{ mg} / \text{m}^2$ dir. Bu, normal kilolu kişilerde yaklaşık 240 mg/kg vücut ağırlığına veya plazma glukozundaki her mg/dl artış için yaklaşık 2 mg/kg'ye eşdeğerdir. Bakım dozu; negatif feedback prensibine dayanarak her 5 dakikada bir glikoz infüzyon dozunda ayarlamalar yapılır. Hesaplanan glisemi değeri hedeften daha yüksekse infüzyon azaltılır; hedeften daha düşükse infüzyon artırılır (65).

Tablo 1: Hiperglisemik Klemp Testi, Glikoz İnfüzyon Hızı

Dakika	Glikoz İnfüzyon Hızı mg/m ²
0-1 dk	1.768
1-2 dk	1.428
2-3 dk	1.156
3-4 dk	918
4-5 dk	782
5-6 dk	646
6-7 dk	544
7-8 dk	442
8-9 dk	408
9-10 dk	374
10-11 dk	340
11-12 dk	306
12-13 dk	272
13-14 dk	238
Ve total 9.622 mg/m ²	

Öglisemik Hiperinsülinemik Klemp: Periferik insülin direncini belirlemede “altın standart” olarak kabul edilir. Testin amacı, hiperinsülinemik bir ortam yaratarak, bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glukozun kullanım hızını saptamaktır.

Teste başlayabilmek için 10 saatlik açlık gerekir. Eğer hasta insülin kullanıyorsa 24 saat öncesinden orta etkili insülinler kesilir. Glikoz düzeyinin sağlıklı aralıkta tutulması insülin infüzyonu ile sağlanır, testten 2 saat sonra infüzyona son verilir. Testin ilk 10 dakikasında 127.6 mU/m² den insülin infüzyonu başlanır. Her 1 dakikalık periyotlarda insülin infüzyonu azalacak şekilde ayarlanır. En son 40 mU/ml dozuna ulaşıldığında bu dozda sabit kalacak şekilde insülin infüzyonuna devam edilir ki bu doza ulaşmak ilk 10 dakika içinde gerçekleşir. 10. dakikadan sonra insülin dozu sabit tutulur.

Tablo 2: Öglisemik Hiperinsülinemik Klemp Testi, İnsülin İnfüzyon Hızı

Dakika	İnsülin İnfüzyon Hızı mU/m ²
0-1	127.5
1-2	113.6
2-3	101.2
3-4	90.2
4-5	80.2
5-6	71.4
6-7	63.6
7-8	56.8
8-9	50.4
9-10	45.0
10-120	40.0

İnsülin infüzyonunun 4. Dakikasının bitiminde 2 mg/kg/dk dozunda glukoz infüzyonu başlatılır. İnfüzyon hızı, 10. dakikanın bitiminde 2.5 mg/kg/dk dozuna çıkarılır ve her 10 dakikada bir saptanan glisemi dozuna göre değiştirilir. Bu değerlere göre kan şekerini öglisemik düzeyde tutmak için glikoz hızı artırılıp, azaltılır. Test süresi 120-180 dakikadır. Test sırasında kullanılan glukoz miktarları önce ml cinsinden bulunur ve bu değerler daha sonra grama çevrilip ortalaması alınır. Bulunan değer mg/kg/dk dozunda hesaplanarak 'M Value' elde edilir ki M değeri metabolize olan ortalama glukoz miktarı olup, dokuların insülin duyarlılığının direkt göstergesi olarak kabul edilir. M değerinin normalinin alt sınırı 40 mU/m²/dk, insülin infüzyon hızında 4.7 mg/kg/dk dır. Normal bireylerde glukoz kullanım hızı 4.7-8.8 mg/kg/dk olarak bulunmuştur. İnsülin direnci olan bireylerde glukoz kullanım hızı azalmış olarak bulunur. Duyarlılık arttıkça M değeri yüksek çıkacaktır.

Hiperglisemik klemp sırasında da insülin duyarlılığı hesaplanabilmektedir. Ancak burada pankreasın hiperglisemiye duyarlılığı ve bunun sonucu olan farklı insülinemi düzeyleri de işin içine gireceğinden, elde edilen M değerlerinin insülinemiye oranlanması (M/İ) daha geçerli bir parametredir. Öglisemik klemp için M/İ'yi hesaplamanın yorumun doğruluğuna katkısının olmadığı belirtilmiş (53,54).

Öglisemik klemp elde edilen sonuçların yorumlanmasının oldukça komplike seçenekleri vardır. Ancak M değeri uygulanabilirliği en fazla olan,

yaygın olarak kullanılan ve bu yüzden standart testlerde önerilebilecek bir parametredir.

İnvaziv, her zaman uygulanması mümkün olmayan, özel ekipman ve bu konuda deneyimli kişilerin olması gerektiği için ve de pahalı ve fazla zaman ayırılmasından dolayı kullanımını zor ve sınırlıdır. Az vakalı araştırmalarda kullanılır. Sonuç olarak dünyada çok sayıda laboratuvarında uygulanan zorluklarına rağmen hala in vivo insülin duyarlılığının değerlendirilmesinde “altın standart” olarak kabul edilir (59,65,66).

2.1.6.9 İnsülin Tolerans Testi (ITT)

İnsülin tolerans testi; 12 saatlik açlık sonrası bazal kan örneği alınıp 0,05-0,1 IU/kg dozunda kısa etkili insülin parenteral yolla verilir. Sonrasında 0., 3., 6., 9., 12. ve 15. dk’larda glukoz değerleri bakılır. Plazma glukoz değerinin düşme hızı belirlenir. Glukozun yarılanma zamanı (t1/2) Least Square Analysis yöntemiyle bulunur. İnsülinin parenteral yolla verilmesinin devamında azalan kan glukoz değeri insülin duyarlılığını yansıtır (51,67).

2.1.7 İnsülin Direnci, C-Peptit İndeksi (CPI) ve 1080/(F-CPR x FPG)

İnsülin Direncini ölçmede kullanılan bir diğer metot ise CPI(c-Peptit İndeks) dır. Serum c-peptidin plazma glikoz konsantrasyonlarına oranı olan c-peptid indeksi (CPI), Beta hücre fonksiyonunun hali hazırda ölçülmüş bir indeksidir.

CPI, $100 \times \text{serum c-peptid seviyesi (ng / mL)} / \text{plazma glukoz seviyesi (mg / dL)}$ olarak hesaplanır.

İnsülin ve c-peptit pankreastan eş zamanlı salgılanır. İnsülinin %50’si karaciğer tarafından metabolize edilirken c-peptit hepatik ekstraksiyona maruz kalmaz, renal korteks tarafından katabolize edilir ve idrarda sadece küçük bir kısım atılır (68-70,73,74).

İnsülin direncini değerlendirme de kullanılan diğer formül ise $1080 / (\text{F-CRP} \times \text{FPG})$ ’dir.

$1080 / [\text{F-CRP (ng/ml)} \times \text{FPG (mg/dl)}]$; F-CRP (açlık plazma c-peptit düzeyi), FPG (açlık plazma glukozu) olarak ya da $20 / [\text{F-CPR (nmol/l)} \times \text{FPG (mmol/l)}]$ şeklinde hesaplanır (71,72).

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 ÇALIŞMANIN TASARIMI, EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Çalışmamız İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Obezite Polikliniği'nde gerçekleştirilmiş olup, 2015 yılı nisan ayı ile 2019 yılı ocak ayları arasında takip edilmekte olan hastaları içermektedir.

3.2 ÇALIŞMANIN AMACI

Bu çalışmada İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Obezite Polikliniği'ne kilo verme amacıyla başvuran obez (BKİ>30), diyabetik olmayan (HbA1c <%6.5) hastalarda HOMA-IR, c-peptit, c-peptit indeksi (CPI), $1080/[F-CPR \text{ (ng/mL)} \times FPG \text{ (mg/dL)}]$ ve biyoelektriksel impedans ölçümlerini de kullanarak insülin dirençlerini değerlendirmeyi planladık. C-peptit indeksinin abdominal yağ oranları ile korelasyonunu inceleyerek insülin direncini değerlendirmede alternatif bir ölçüm tekniği olup olmadığını araştırdık. Hastaların başvuru anı ve 6. ay kontrollerindeki tanita cihazı ile aldığımız vücut kompozisyon değerleri ile hastaların AKŞ, insülin, HbA1c, c-peptit gibi metabolik değerleri ve vücut ağırlığı, vücut yağ miktarı (kg ve % olarak), abdominal yağ miktarı (kg ve % olarak) gibi diğer metabolik ölçülerini de değerlendirdik.

3.3 VERİ TOPLAMA ARACI, ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamız tek merkezli olarak gerçekleştirilmiş olup obezite polikliniğinde ilk başvuru ve sonrası 6 aylık dönemde HbA1c düzeyi bakılmış olan ve stadiometre ile boy, biyoelektriksel impedans yöntemiyle kilo ve yağ ölçümleri yapılmış olan hastaların bilgileri retrospektif olarak arşiv dosya kayıtları kullanılarak kaydedildi.

Hastaların sosyodemografik özellikleri, antropometrik ölçümleri, yaş, cinsiyet, AKŞ, HbA1c, c-peptid, insülin, polikliniğimize başvuru anındaki boy, vücut ağırlığı, kg cinsinden vücut yağ miktarı, kg cinsinden abdominal yağ miktarı ve vücut yağ oranı ölçümleri % olarak, abdominal yağ oranı ölçümleri % olarak kaydedildi. Vücut kitle indeksi, Quetelet indeksi kullanılarak hastaların kiloları boylarının karesine bölünerek [ağırlık(kg)/boy² (m²)] hesaplandı.

Antropometrik ölçümlerin yapıldığı günün sabahı en az 8 saatlik gece istirahati sonrası, aç karnına ve boş mesane ile hastalara biyoelektrik impedans analizi uygulandı. İşlemden önce TANİTA cihazı kullanıldı. Bireyin üzerindeki metal süs ve giyim eşyaları çıkarıldı. Bireylerin elbiseli ancak ayakkabı ve çoraplarını çıkarmış şekilde cihazın alüminyum tabanlıklarına basarak dikey durumda durması istendi. Daha sonra alet açılarak istenen bilgiler (boy, yaş, cinsiyet) girildi ve ölçüm gerçekleştirildi. Tüm bireylerin 12 saatlik açlık sonrası sabah 08.00-08.30 arasında AKŞ, HbA1c, c-peptid, insülin düzeyleri için venöz kan örnekleri alındı. Parametrelerin ölçümü Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda yapıldı. Hastaların her biri için hem başvuru anındaki hem de 6. ay kontrollerinde ki insülin direnç değerleri hesaplandı.

Hastalar da insülin direncini saptamak için kullanılan metotlar:

HOMA-IR: Açlık kan glukozu(mg/dL) x Açlık insülin(uU/mL) /405

1080/[Açlık kan glukozu (mg/dL) x Açlık c-peptit(ng/mL)] veya

20/[Açlık kan glukozu(mmol/L) x Açlık c-peptit (nmol/L)]

CPI:100 x Açlık c-peptit (ng/mL)/ Açlık kan glukozu(mg/dL)

Çalışmaya obezite polikliniğine başvuran DM tanısı olmayan (HbA1c <%6.5), BKİ $\geq 30 \text{kg/m}^2$ ve abdominal obez (erkeklerde bel çevresi $>102 \text{cm}$, kadında bel çevresi $>88 \text{cm}$), insülin direnci varlığı daha önceden tanı almış fakat metformin kullanmayan, 18 yaşından büyük; başvuru anında HbA1c, c-peptit, insülin, açlık kan şekere bakılmış ve biyoelektriksel impedans yöntemiyle kilo ve yağ ölçümleri yapıp BKİ değeri hesaplanmış ve 6. ayda HbA1c, c-peptit, insülin, açlık kan şekere bakılmış ve biyoelektriksel impedans yöntemiyle kilo ve yağ ölçümleri yapıp BKİ değeri hesaplanmış olan hastalar dahil edildi.

Çalışmaya 18 yaşından küçük, DM tanısı olan, BKİ $<30 \text{kg/m}^2$, abdominal obez sayılmayan (erkeklerde bel çevresi $\leq 102 \text{cm}$, kadında bel çevresi $\leq 88 \text{cm}$), insülin direnci varlığı daha önceden saptanmış ve metformin kullanmaya başlamış olan ve 6. ayda HbA1c değerine bakılmamış, biyoelektriksel impedans yöntemiyle vücut ağırlığı ve yağ ölçümleri yapıp BKİ değeri hesaplanmamış olan hastalar dahil edilmedi.

İstatistiksel analizler için tüm veriler bilgisayara kaydedilerek SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows programı kullanılarak değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınıanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel verilerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare test ve Fisher-Freeman-Halton Exact testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Paired Sample t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin takiplerinin değerlendirilmesinde Repeated Measures test (Tekrarlı ölçümlerde Varyans Analizi) ve ikili karşılaştırmaların değerlendirilmesinde Bonferroni testi kullanıldı. Anlamlılık en az $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul onayı alındı. (Karar No:2019/0070 Tarih: 27.02.2019)

BULGULAR

Çalışma 01.11.2018 – 01.01.2019 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Obezite Polikliniği'nde %100.0'i (n=50) kadın toplam 50 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları 19 ile 67 arasında değişmekte olup, ortalama 48.40 ± 11.70 yıldır.

Tablo 3: Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

Tanımlayıcı özellikler		
Yaş (yıl)	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	19-67 (48)
	<i>Ort±Ss</i>	48,40±11,70
Cinsiyet; n (%)	Kadın	50 (100,0)

Tablo 4: Takiplerdeki ölçümlerin değerlendirilmesi

		Başlangıç	6.ay	p
HbA1c	<i>Ort±Ss</i>	5,53±0,28	5,48±0,23	0,094
BKİ (kg/m²)	<i>Ort±Ss</i>	35,56±3,86	32,95±4,39	0,000*
VYO (%)	<i>Ort±Ss</i>	39,01±4,27	36,31±5,13	0,000*
VY (kg)	<i>Ort±Ss</i>	35,41±7,96	30,91±8,20	0,000*
ABDYO (%)	<i>Ort±Ss</i>	16,35±3,50	15,15±3,81	0,000*
ABDY (kg)	<i>Ort±Ss</i>	14,86±4,17	12,94±4,26	0,000*
AKŞ(mmol/l)	<i>Ort±Ss</i>	5,27±0,46	5,06±0,46	0,006*
İnsülin(pmol/l)	<i>Ort±Ss</i>	62,45±29,70	48,88±18,35	0,002*
C-peptit(ng/ml)	<i>Ort±Ss</i>	2,18±0,73	1,89±0,56	0,004*

*p <0.01 ileri düzeyde anlamlı

Hastaların başlangıç BKİ (kg/m²) değerleri 30 ile 46,5 arasında ve ortalaması $35,56 \pm 3,86$ 'dır. 6. ay kontrollerde BKİ değerleri 21 ile 43,8

arasında ve ortalama değer 32,95±4,39'dur. Başvuru değerlerine kıyasla 6. ayda BKİ değerlerinde azalma tespit ettik ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (p: 0.000, p <0.01).

Hastaların başlangıç vücut yağ miktarı (VY) (kg) 22,1 kg ile 56,9 kg arasında ve ortalaması 35,41±7,96 kg'dır. 6. ay kontrollerde VY değerleri 13,4kg ile 49,5kg arasında ve ortalama değer 30,91±8,20 kg'dır. Başvuru değerlerine kıyasla 6. ayda VY (kg) değerlerinde azalma tespit ettik ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (p: 0.000, p <0.01).

Hastaların başlangıç vücut yağ oranları (VYO) (%) %28,2 ile %47,1 arasında ve ortalaması %39,01±4,27'dir. 6. ay kontrollerde VYO değerleri %21,4 ile %45,3 arasında ve ortalama değer %36,31±5,13'dir. Başvuru değerlerine kıyasla 6. ayda VYO (%) değerlerinde azalma tespit ettik ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (p: 0.000, p <0.01).

Hastaların başlangıç abdominal yağ miktarı (ABDY) (kg) 7,8 kg ile 23,1 kg arasında ve ortalaması 14,86±4,17 kg'dır. 6. ay kontrollerde ABDY değerleri 4,1 kg ile 22,5 kg arasında ve ortalama değer 12,94±4,26 kg'dır. Başvuru değerlerine kıyasla 6. ayda ABDY (kg) değerlerinde azalma tespit ettik ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (p: 0.000, p <0.01).

Hastaların başlangıç abdominal yağ oranları (ABDYO) (%) %7,5 ile %23,1 arasında ve ortalaması %16,35±3,50'dir. 6. ay kontrollerde ABDYO değerleri %6,8 ile %22,6 arasında ve ortalama değer %15,15±3,81'dir. Başvuru değerlerine kıyasla 6. ayda ABDYO (%) değerlerinde azalma tespit ettik ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (p: 0.000, p <0.01).

Hastaların başlangıç AKŞ (mmol/l) değerleri 4,38mmol/l ile 6,99 mmol/l arasında ve ortalaması 5,27±0,46 mmol/l'dir. 6. ay kontrollerde AKŞ değerleri 4,21 mmol/l ile 6,32 mmol/l arasında ve ortalama değer 5,06±0,46 mmol/l'dir. Başvuru değerlerine kıyasla 6. ayda AKŞ (mmol/l) değerlerinde azalma tespit ettik ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (p: 0.006, p <0.01).

Hastaların başlangıç insülin (pmol/l) değerleri 23,6pmol/l ile 183,3pmol/l arasında ve ortalaması 62,45±29,70 pmol/l'dir. 6. Ay kontrollerde insülin değerleri 21,5 pmol/l ile 94,4 pmol/l arasında ve ortalama değer 48,88±18,35 pmol/l'dir. Başvuru değerlerine kıyasla 6. ayda insülin

Bulgular

(pmol/l) değerlerinde azalma tespit ettik ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (p: 0.002, p <0.01).

Hastaların başlangıç c-peptit (ng/ml) değerleri 1,08ng/ml ile 4,63ng/ml arasında ve ortalaması 2,18±0,73 ng/ml'dir. 6. ayda kontrollerde c-peptit değerleri 0,99 ng/ml ile 2,87 ng/ml arasında ve ortalama değer 1,89±0,56 ng/ml'dir. Başvuru değerlerine kıyasla 6. ayda c-peptit (ng/ml) değerlerinde azalma tespit ettik ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (p: 0.004, p <0.01).

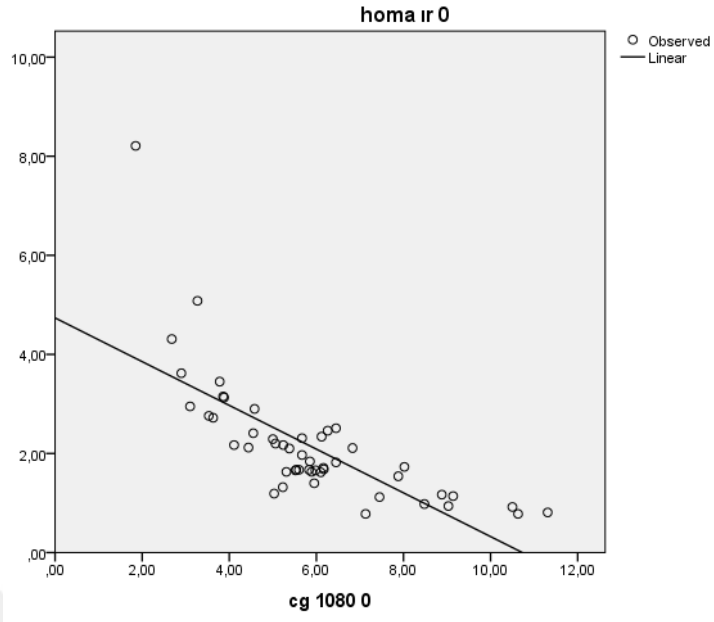
Hastaların başlangıç HbA1c (%) değerleri %4,6 ile %6,1 arasında ve ortalaması %5,53±0,28'dir. 6. ayda kontrollerde HbA1c değerleri %4,7 ile %6 arasında ve ortalama değer %5,48±0,23'dir. Başvuru değerlerine kıyasla 6. Ayda HbA1c (%) değerlerinde azalma tespit ettik ama bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p: 0.094, p >0.05).

Tablo 5: HOMA-IR ile 1080/(F-CPR x FPG), c-peptit, CPI arasındaki korelasyon analizi (0. Ayda bakılan)

	HOMA-IR 0 bütün hastalar (n:50)	
	r	p
1080/F-CPR x FPG 0	-0,732	0,000**
C-Peptit 0	0,858	0,000**
CPI 0	0,418	0,003**

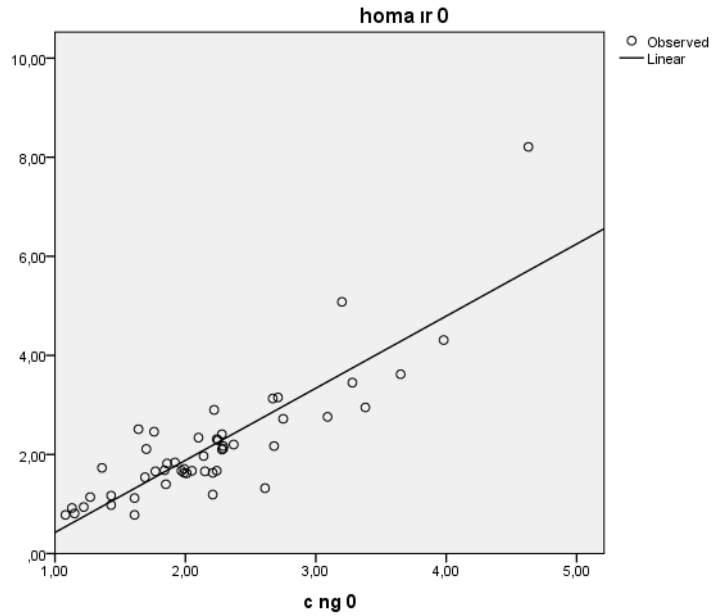
** p <0.01 ileri düzeyde anlamlı.

HOMA-IR ile 1080/ (F-CPR x FPG) oranı başvuru anında bakılan değerlerde ikisi arasında negatif yönde, %73.2 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır (r:-0.732, p: 0.000; p <0.01).



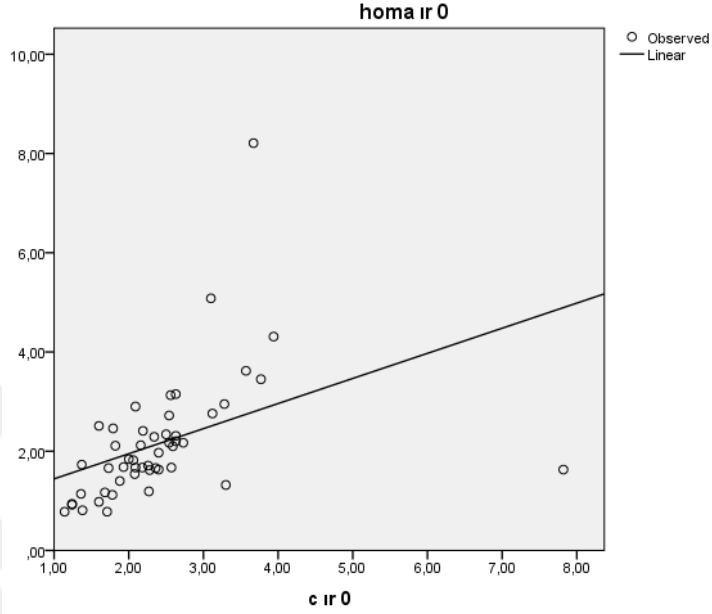
Şekil 6: HOMA-IR ile 1080/ (F-CPR x FPG) oranı korelasyon grafiği (0. ayda bakılan)

HOMA-IR ile c-peptit (ng/mL) başvuru anında bakılan değerlerde aralarında pozitif yönde, %85.8 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır ($r: 0.858$, $p: 0.000$; $p < 0.01$).



Şekil 7: HOMA-IR ile c-peptit (ng/mL) korelasyon grafiği (0.ayda bakılan)

HOMA-IR ile CPI başvuru anında bakılan değerlerde ikisi arasında pozitif yönde, %41.8 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır (r:0.418, p:0.003; p<0.01).



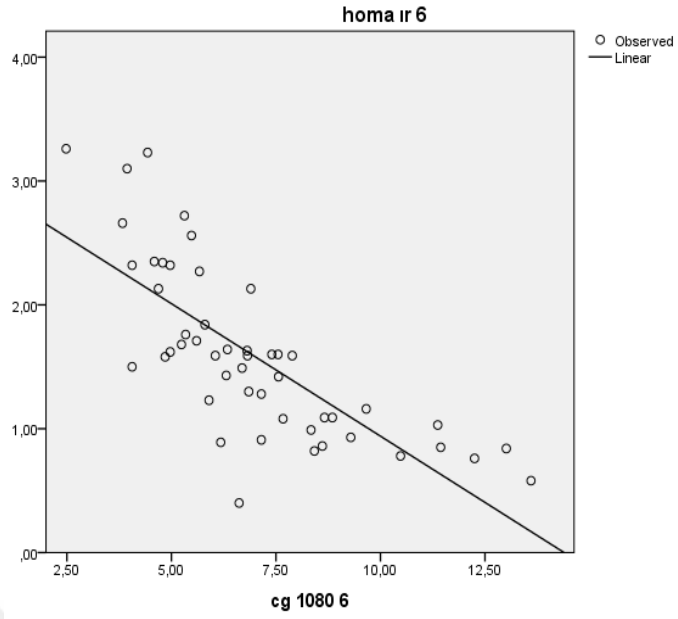
Şekil 8: HOMA-IR ile CPI korelasyon grafiği (0. ayda bakılan)

Tablo 6: HOMA-IR ile 1080/ (F-CPR x FPG), c-peptit, CPI arasındaki korelasyon analizi (6. Ayda bakılan)

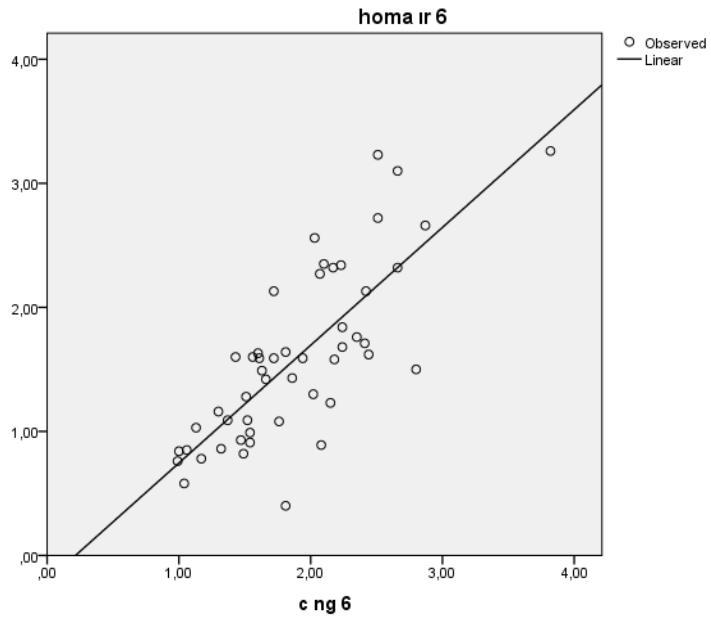
HOMA-IR 6		
bütün hastalar		
(n:50)		
	r	p
1080/F-CPRx FPG 6	-0,755	0,000**
C-Peptit 6	0,774	0,000**
CPI 6	0,646	0,000**

** p< 0.01 ileri düzeyde anlamlı.

HOMA-IR ile 1080/ (F-CPR x FPG) oranı 6. ay kontrolde bakılan değerlerde ikisi arasında negatif yönde, %75.5 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır (r:-0.755, p: 0.000, p <0.01).



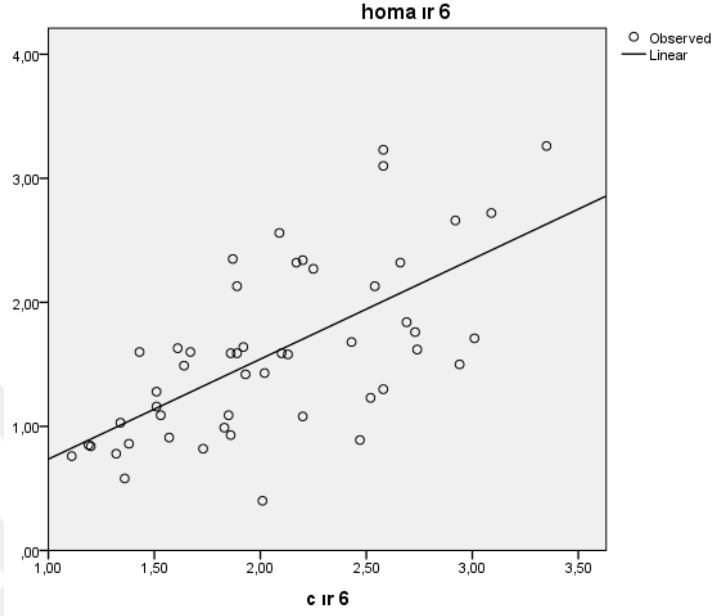
Şekil 9: HOMA-IR ile 1080/(F-CPR x FPG) oranı korelasyon grafiği (6. Ayda bakılan HOMA-IR ile c-peptit (ng/mL) 6. ay kontrolde bakılan değerlerde ikisi arasında pozitif yönde, %77.4 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır (r: 0.774, p: 0.000, p <0.01).



Şekil 10: HOMA-IR ile c-peptit (ng/mL) korelasyon grafiği (6. Ayda bakılan)

Bulgular

HOMA-IR ile CPI 6. ay kontrolde bakılan değerlerde ikisi arasında pozitif yönde, %64.6 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($r: 0.646$, $p: 0.000$; $p < 0.01$).



Şekil 11: HOMA-IR ile CPI korelasyon grafiği (6. ayda bakılan)

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

İnsülin direncini değerlendirmede birçok yöntem kullanılabilir. Günümüzde insülin direncinin tespiti açlık kan glukozu ve insülin ölçümü sayesinde HOMA-IR formülü ile kolaylıkla hesaplanabildiği için yaygın olarak kullanılmaktadır. Literatürde insülin direncini tespit etmek için HOMA-IR kadar kullanımı pratik ve kolay olan farklı formüllerde bulunmaktadır. Bizde çalışmamızda bu formülleri kullanarak insülin direncini tespit etmeye ve HOMA-IR ile arasında korelasyon olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

$1080/[F-CPR(\text{ng/ml}) \times \text{FPG} (\text{mg/dl})]$ formülünün $20/[F-CPR(\text{nmol/l}) \times \text{FPG} (\text{mmol/l})]$ şeklinde ki karşılığı Ohkura ve arkadaşları tarafından 2013 yılında '20/(fasting C-peptide \times fasting plasma glucose) is a simple and effective index of insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus: a preliminary report' çalışmasında kullanılmış. Çalışmaya (ortalama yaş 53, açlık plazma glukozu 7.7 mmol/l, HbA1c 7.1, BMI 26.8 kg/m²) 15 hasta dahil edilmiş ve hastalara MTT (Meal Tolerance Test), glikoz klempt testi uygulanmış. MTT 450 kcal olacak şekilde ayarlanmış ve hastalara bu test yemeği verilmiş. Serum c-peptit düzeyi 0.dk (açlık anından bakılan) ve 120.dk da ölçülmüş. MTT sonuçlarına göre HOMA-IR ve ISI (İnsulin Sensitivity Index) hesaplanmış. GIR (Glucose İnfüzyon Rate) öglisemik, hiperinsülinemik klempt testi sırasında ölçülmüş. Çalışmanın sonucuna göre GIR ile $20/(F-CPR \times \text{FPG})$ arasında güçlü bir korelasyon tespit edilmiş (r: 0.83, p <0.0005). GIR ile HOMA-IR (r: 0.74, p <0.005) ve ISI

($r:0.66$, $p<0.01$) arasında da korrelasyon bulunmuş. İnsülin direncine sahip 10 hasta da GIR ile $20/(F-CPR \times FPG)$ arasında güçlü bir korrelasyon bulunurken ($r: 0.90$, $p <0.0005$); GIR ile HOMA-IR ($r <0.49$, $p: 0.15$) ve ISI ($r: 0.20$, $p: 0.56$) arasında korrelasyon bulunamamış. İnsülin direnci olan hastalarda plazma adiponektin düzeyi ($r: 0.65$, $p <0.05$) GIR ile korreleyken, BMI ve bel çevresi ile korrelasyon bulunamamış. Sonuç olarak bu çalışma $20/(F-CPR \times FPG)$ 'nin insülin direncini tespit etmede basit ve etkili bir formül olduğunu ve HOMA-IR ve ISI'dan daha iyi performansa sahip olduğunu göstermiştir (71).

Bizde bu çalışmayı baz alarak insülin direncini değerlendirmede HOMA-IR yerine c-peptit, c-peptit indeksi veya farklı bir formül kullanılabilir mi onu inceledik.

Çalışmaya; obez ($BMI>30 \text{ kg/m}^2$), DM tanısı almamış ($HbA1c <6.5$) 50 kadın hastayı dahil ettik. Hastaların başvuru anında ve kontrol 6. aylarında açlık kan şekeri, c-peptit, insülin, HbA1c'lerini istedik. TANİTA isimli cihazla yine başvuru anında ve 6. ay kontrollerinde vücut yağ oranı (kg ve % olarak), abdominal yağ oranlarını (kg ve % olarak) ölçtük. Başvuru ve 6. ay kontrollerinde ki HOMA-IR, CPI, $1080/(F-CPR \times FPG)$ oranlarını hesapladık.

HOMA-IR ile $1080/(F-CPR \times FPG)$ formülünü karşılaştırdığımızda hem başvuru anında ($r:-0.732$, $p: 0.000$; $p <0.01$) hem 6. ay kontrollerde ($r:-0.755$, $p: 0.000$, $p <0.01$) aralarında negatif yönde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir korelasyon olduğunu gördük. $1080/(F-CPR \times FPG)$ insülin direncini tespit etmede kullanılabilir basit, kolay bir formüldür. İnsülinin %50 sinin karaciğer tarafından metabolize edildiği ve C peptidin hepatik ekstraksiyona maruz kalmadığını göz önünde bulundurursak insülin direncini tespit etmede $1080/(F-CPR \times FPG)$ formülü tercih edilebilir.

2018 yılında Ohkura ve arkadaşları tarafından yapılan 'CPR-IR is an insulin resistance index that is minimally affected by hepatic insulin clearance –A preliminary research' çalışmada 20 Tip 2 DM'li hasta ve 21 sağlıklı katılımcıya MTT uygulanmış. Çalışmaya katılanlardan plazma glukozu, insülin ve c-peptit ölçülmüş. HOMA-IR ve HIC (Hepatik İnsülin Klirensi)

hesaplanmış. Hiperinsülinemik-öglisemik klemp testi altında GDR (Glucose Disposal Rate) ölçülmüş. $20/(F-CPR \times FPG)$ ile GDR arasında güçlü bir korelasyon bulunmuş; bu formülün GDR'yi tahmin edebilme açısından HOMA-IR'den daha güçlü bir korelasyona sahip olduğu tespit edilmiş. T2DM'li hastalarda ortalamanın altında ki HIC değerlerinde HOMA-IR ile $20/(F-CPR \times FPG)$ 'nin GDR ile eşit korelasyona sahip olduğu; ortalamadan yüksek HIC değerlerinde $20/(F-CPR \times FPG)$ 'nin GDR ile korele olduğu fakat HOMA-IR ile GDR'nin korele olmadığını saptanmış. DM olmayan grupta ise $20/(F-CPR \times FPG)$ ile HOMA-IR'nin HIC'den bağımsız olarak GDR ile eşit derecede korele olduğu bulunmuş. Tip 2 DM'lilerde ki ortalama HIC değeri DM olmayan gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Bu çalışmanın sonucunda T2DM'li hastalar için $20/(F-CPR \times FPG)$ 'nin HIC'den en az etkilenen; insülin direncini tespit edebilmede basit ve etkili bir yöntem olabileceği kanısına varılmıştır (72).

2014 yılında Young Lee ve arkadaşları tarafından yapılan 'Postprandial C-peptide to glucose ratio as a predictor of b-cell function and its usefulness for staged management of type 2 diabetes' çalışmada PCGR'nin [postprandial c-peptit (ng/mL)/glukoz (mg/dL) x 100] Beta hücre fonksiyonunu yansıtip yansıtmadığına ve Tip 2 DM tedavisi için klinik uygulanabilirliğine bakmışlar. İki aşamalı, retrospektif, T2DM tanısı olan 2000-2007 yılları arasında hastanede yatışı olan ve taburculuktan sonra en az 6 ay takip edilen 919 Koreli hastanın dahil olduğu çalışmada; ilk aşamada Mix Meal Test sonrasında yeni tanı almış ve ilaç kullanmayan hastalarda PCGR ile Beta hücre fonksiyonu arasındaki korelasyon incelenmiş. İkinci aşamada ise hastalar tedavi yöntemine göre 4 gruba ayrılmış (grup 1: insülin kullananlar, grup 2: sülfonilüre ve/veya DPP4 inhibitörü kullananlar, grup 3: metformin ve/veya thiazolidinedion kullananlar, grup 4: sadece diyet ve egzersiz yapanlar) ve glisemik indeksleri kontrol altında olacak şekilde (HbA1c <7%). İlk aşamada PCGR'nin Beta hücre fonksiyonunu göstermede HOMA-IR'ye oranla daha iyi bir korelasyona sahip olduğu tespit edilmiş. İkinci aşamada ise PCGR'nin anlamlı bi şekilde yaş, BKİ, diyabet sürelerine göre sırasıyla gruplarda (grup 1,2,3,4) artışı gözlemlenmiş. PCGR'nin her bir grup için cut-off değeri belirlenmiş ve sırasıyla grup 1 için 1.457, grup 2 için 2.870, grup 3 için

3.790 ($p < 0.001$). Çalışma sonucunda Tip 2 DM hastalar için antidiyabetik ilaçlar seçerken bu cut-off değerlerinin kullanılabilirliği, PCGR nin hem tedavi seçiminde hem de Beta hücre fonksiyonu için yardımcı bir parametre olabileceği belirtilmiş (75).

Okuno ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılan 'Postprandial serum C-peptide to plasma glucose concentration ratio correlates with oral glucose tolerance test- and glucose clamp-based disposition indexes' çalışmasında açlık CPI ve postprandiyal CPI'nın insülin sekresyonuyla ilişkisi ile OGTT ve Hiperglisemik veya Hiperinsülinemik Öglisemik testin insülin sekresyonuyla ilişkisi karşılaştırılmış. Postprandiyal CPI ile OGTT ve Hiperinsülinemik-öglisemik klempt bazlı indekslerle anlamlı bir korelasyonu olduğu saptanmış (77).

Okuno ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılan 'Correlation of serum CPR to plasma glucose ratio with various indices of insulin secretion and diseases duration in type 2 diabetes' adlı çalışmada T2DM hastalarda hangi faktörlerin CPI (C-Peptide İndex)'yı etkilediğini araştırmışlar. T2DM tanılı 121 hasta hastaneye yatırılmış. Açlık ve kahvaltıdan 2 saat sonraki alınan kan örneklerinden CPI hesaplanmış. Postprandiyal CPI ile hastaların diyabet süreleri arasında zayıf ama anlamlı korelasyon bulunmuş. Çalışmanın sonucuna göre CPI'nın; klinik olarak faydalı olduğunu ve insülin sekresyon kapasitesi ile korele olduğunu tespit etmişler. CPI'nın bozulmuş glukoz tolerans derecesini yansıtmak için kullanılabilir bir parametre olduğu ve T2DM'lilerde hastanın insülin tedavisine olan ihtiyacını belirlemede kullanılabilirliği sonucuna varmışlar (76).

CPI ile ilgili yapılan çalışmaları baz alarak bizde kendi çalışmamızda HOMA-IR ile CPI'yi karşılaştırdık. Sonuç literatürdekilerle uyumluydu. Hem başvuru anında ($r: 0.418, p: 0.003; p < 0.01$) hem de 6. ay kontrollerde ($r: 0.646, p: 0.000; p < 0.01$) ikisi arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardı. İnsülin direncini değerlendirmek için CPI'nın da kullanılabilirliğini tespit ettik.

Relimpio ve arkadaşları tarafından 1997 yılında yapılan 'Relationships of C-peptide levels and the C-peptide/bloodsugar ratio with clinical/biochemical variables associated with insulin resistance in orally-treated, well-controlled

type 2 diabetic patients' çalışmada insüline bağımlı olmayan (NIDDM) hastalarında c-peptit ve c-peptit/glukoz oranının insülin direnciyle alakalı olan biokimyasal/klinik değişkenlerle ilişkisini incelemişler. Diyet ve/veya oral ilaçlarla tedavi edilen, HbA1c <%7.5 olan toplam 118 NIDDM hasta çalışmaya dahil edilmiş. C-peptit ve c-peptit/glukoz oranları hesaplanmış ve bu değerlerle; kan basıncı, adipozite tahminleri, yaş, diyabet süreleri, mevcut tedaviler, plazma lipidleri, glisemik kontrol, idrarla albümin atılım oranı, ürik asit ve kreatin arasındaki duruma bakılmış. Çalışmanın sonucunda c-peptit ve c-peptit/glukoz oranının insülin direnciyle ilişkili olan bu parametrelerle istatistiksel olarak anlamlı ilişkilere sahip olduğu tespit edilmiş (78).

Yapılan bu çalışma insülin direnciyle c-peptit ve c-peptit/glukoz ilişkisinin dolaylı yoldan olsa da istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir. Bizde çalışmamızda HOMA-IR ile hastaların c-peptit değerlerini hem başvuru anında (r: 0.858, p: 0.000; p <0.01) hem de 6. ay kontrollerde (r: 0.774, p: 0.000, p <0.01) karşılaştırdık. İkisi arasında pozitif ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir korelasyon olduğunu gördük. Herhangi bir formül kullanmadan sadece hastanın c-peptit değerine bakılarak da insülin direncini değerlendirebileceğimizi tespit ettik.

5.2 TEZİN KISITLILIKLARI

Bu çalışma obezite polikliniğinde kısıtlı bir hasta grubuyla yapılmıştır. Dosyalar retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamızda belirlenen kriterlere göre kısıtlı sayıda hastaya ulaşmamız bazı sonuçların istatistiksel olarak anlamsız bulunmasına yol açmış olabilir.

5.3 SONUÇ

İnsülin direncini değerlendirmede "Hiperinsülinemik-öglisemik Klemp testi" altın standart olsa da uygulanması zahmetli ve maliyetli ve de poliklinik şartlarında kullanımı nerdeyse imkansız olan bir testtir. Klemp testi yerine günümüzde HOMA-IR sıklıkla kullanılmaktadır. Biz de hastalarımızda HOMA-IR yerine; c-peptit indeksi, tek başına c-peptit değeri veya literatürde geçen $1080/(F-CPR \times FPG)$ formülünün kullanılabilirliğini araştırdık.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre insülin direnci tanısı açısından; açlık c-peptit düzeyi ve $1080 / (F-CPR \times FPG)$ formülü günümüzde çok sık kullanılan HOMA-IR ile ileri düzeyde anlamlı korelasyon göstermektedir. Açlık c-peptit düzeyi ve $1080 / (F-CPR \times FPG)$ formülü obez bireylerde insülin direncini belirlemede kullanılabilir.



Kaynaklar

1. Türkiye Diyabet Vakfı İnsulin Direnci Çalıştayı Sonuç Raporu 2017; 10-30.
2. İstanbul Tıp Derg - Istanbul Med J 2012;13(3):137-140 doi: 10.5505/1304.8503.2012.78941.
3. Lutsey PL, Steffen LM, Stevens J. Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 2008; 117(6): 754-761.
4. Ahren B, Pacini G. Islet adaptation to insulin resistance: mechanisms and implications for intervention. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(1): 2-8.
5. Van Raalte DH, Brands M, Van der Zijl NJ et al. Low-dose glucocorticoid treatment affects multiple aspects of intermediary metabolism in healthy humans: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2011; 54(8): 2103-2112.
6. Turkish Journal of Biochemistry- Turk J Biochem 2014;(39)3:373-382 doi:10.5505/tjb.2014.20981.
7. Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2002; 13(1): 18-23.
8. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity- induced insulin resistance in mice lacking TNF- function. *Nature* 1997; 389(9): 610-614.
9. Berger A. Resistin: a new hormone that links obesity with type 2 diabetes, *BMJ* 2001; 322: 193.
10. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke. Isoproterenol inhibits resistin gene expression through a Gs-protein-coupled in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Letters* 2001; 500:60-63.

11. Haugen F, Jorgensen A, Drevon CA, Trayhurn P. Inhibition by insulin of resistin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Letters* 2001;507: 105-108.
12. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, VidalPuig A, Considine RV, O'Rahilly S. Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-g action in humans. *Diabetes* 2001; 50: 2199-2202.
13. Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, Obesity, and Insulin Resistance-The emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001, 345(18): 1345-1346.
14. Sommer G, Garten A, Petzold S, Beck-Sickinger AG, Blüher M, Stumvoll M, et al. Visfatin/PBEF/Nampt: structure, regulation and potential function of a novel adipokine. *Clin Sci (Lond)* 2008; 115(1): 13-23.
15. Kukla M, Mazur W, Buldak RJ, Zwirska-Korczala K. Potential role of leptin, adiponectin and three novel adipokines--visfatin, chemerin and vaspin--in chronic hepatitis. *Mol Med* 2011; 17(11-12): 1397-410.
16. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 21; 307(5708): 426-30.
17. Stephens JM, Vidal-Puig AJ. An update on visfatin/ pre-B cell colony-enhancing factor, an ubiquitously expressed, illusive cytokine that is regulated in obesity. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17: 128-131.
18. Revollo JR, Körner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A, et al. Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab* 2007; 6(5): 363-75.
19. Stofkova A. Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity. *Endocr Regul* 2010; 44(1): 25-36.
20. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept* 2001; 99: 87-92.

21. O'Dowd BF, Heiber M, Chan A, et al. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene* 1993; 136: 355-360.
22. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251: 471-476.
23. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem* 2000; 74: 34-41.
24. Beltowski J. Apelin and visfatin: Unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity? *Med Sci Monit* 2006; 12: 112-119.
25. Baranova A, Randhawa M, Jarrar M, Younossi ZM. Adipokines and melanocortins in the hepatic manifestation of metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Mol Diagn* 2007; 7: 195-205.
26. Liorens-Cortes C, Beaudet A. Apelin, a neuropeptide that counter acts vasopressin secretion. *Med Sci* 2005; 21: 741-746.
27. Kralisch S, Klein J, Bluher M, et al. Therapeutic perspectives of adipocytokines. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 863-872.
28. Esteve E, Ricart W, Fernandez-Real JM. Adipocytokines and insulin resistance: the possible role of lipocalin-2, retinol binding protein-4, and adiponectin. *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 2:S362-367.
29. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*. 2005;436(7049):356-362.
30. Graham TE, Yang Q, Bluher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2552-2563.
31. Laakso M. Tip 2 Diyabetin Epidemiyolojisi ve Tanısı. Ed. Goldstein JB, Wieland DM. Tip 2 Diyabet. Çeviri: Dursun AN, Akman M, Akdeniz Z, Sucaklı B, Aksan AD. AND Danışmanlık ve Yayıncılık, İstanbul; 1-28, 2003.

32. Kahn R, Buse J, Ferrannini E et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28(9): 2289-2304.
33. National Institutes of Health: Third Report of the on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Adult Treatment Panel III. Executive Summary. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute, 2001- NIH publ. no. 01-3670.
34. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003;290:199-206.
35. Oğuz A, Metabolik Sendrom, Ed.Özata M,Yönem A, Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet, 1. baskı. İstanbul:İstanbul Medical yayıncılık;2006:550-65.
36. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106:171-6.
37. Juhan-Vaughan I, Alessi MC. Fibrinolysis and risk of coronary artery disease. *Fibrinolysis* 1996;10(1):127- 36.
38. Kohler HP. Insulin resistance syndrom: interaction with coagulation and fibrinolysis. *Swiss Med Wkly* 2002;132(19-20):241-52.
39. Wagenknecht LE, D'Agostino R Jr, Savage PJ, et al. Duration of diabetes and carotid wall thickness. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke* 1997;28(5):999-1005.
40. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Reviews* 1998; 5:177-269.
41. Kopelman PG, Caterson ID, Dietz WH, eds. Clinical Obesity in Adults and Children, Wiley-Blackwell 2009.

42. Lee CD, Blair SN, Jackson AS. Cardiorespiratory fitness, body composition, and all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Am J Clin Nutr* 1999;69:373-380.
43. Wells JC. Thrift: A guide to thrifty genes, thrifty phenotypes and thrifty norms. *Int J Obes (Lond)* 2009;33: 1331-1338. <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2009.175>.
44. Türkiye Diyabet Vakfı, Prediyabet Tanı ve Tedavi rehberi 2017;20-21.
45. Cesur M, Arıkan Ş, Çakal E, Cesur A, Gökmen A, Karaahmetoğlu S, Müftüoğlu O. İnsülin Rezistansını Değerlendirmede OGTT ve Öglisemik Klemp Testinin Spesifikliğinin Karşılaştırılması. *T. Klin. J. Med Sci* 2001,21:396-401.
46. Ferrannini, E. and Mari, A. (1998). How to measure insulin sensitivity. *J Hypertens*, 16(7):895–906.
47. Kang, E. S., Yun, Y. S., Park, S. W., Kim, H. J., Ahn, C. W., Song, Y. D., Cha, B. S., Lim, S. K., Kim, K. R., and Lee, H. C. (2005). Limitation of the validity of the homeostasis model assessment as an index of insulin resistance in Korea. *Metabolism*, 54(2):206–11.
48. Monzillo, L. U. and Hamdy, O. (2003). Evaluation of insulin sensitivity in clinical practice and in research settings. *Nutr Rev*, 61(12):397–412.
49. Hermans MP, Levy JC, Morris JC, Turner RC. Comparison of tests of beta-cell function across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetes* 1999;48(9):1779-86.
50. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski A, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 401–411.
51. Hosker, J. P., Matthews, D. R., Rudenski, A. S., Burnett, M. A., Darling, P., Bown, E. G., and Turner, R. C. (1985). Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and beta-cell function in man. *Diabetologia*, 28(7):401–11.

52. Jorgensen S, Plum T: On the differential diagnosis between benign and malignant glycosuria by means of intravenous injection of small quantities of grape-sugar. *Acta Med Scand* 58:161-200, 1923.
53. Bergman RN, Finegood D, Ader M (1985) Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocrine Reviews* 6: 45-86.
54. Bergman RN, Hope ID, Yang YJ et al. (1989) Assessment of insulin sensitivity in vivo: a critical review. *Diabetes Metab Rev* 5: 411-429.
55. Pacini G, Bergman RN (1986) MINMOD: a computer program to calculate insulin sensitivity and pancreatic responsivity from the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *Comput Methods Programs Biomed* 23: 113-122.
56. Bergman RN (1989) Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal-model approach. *Diabetes* 38: 1512-1527.
57. Saad MF, Anderson RL, Laws A et al. for the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (1994) A comparison between the Minimal Model and the glucose clamp in the assessment of insulin sensitivity across the spectrum of glucose tolerance. *Diabetes* 43: 1114-1121.
58. Anderson RL, Hamman RF, Savage PJ et al. for the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (1995) Exploration of simple insulin sensitivity measures derived from frequently sampled intravenous glucose tolerance (FSIVGT) tests. *Am J Epidemiol* 142: 724-732
59. Altuntaş Y.: İnsülin direncinde tanı testleri. *Klinik Aktüel Tıp metabolik sendrom özelsayısı*. İstanbul, Mayıs 2005:12-18.
60. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. 2000 Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: a simple, accurate methods for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2402-2410.
61. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, Paradisi G, Hook G, Katz A, Quon MJ, Baron AD. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 5457-5464, 2001.

62. Yenigün M (Editör). İnsülin direnci ve ölçüm metodları. In: Altuntaş Y. Her yönüyle diabetes mellitus. 2nci Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2001:839-52.
63. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA-IR modeling. *Diabetes Care* 2004;27(6):1487- 95.
64. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, Jenkinson C, Ritchardson D, DeFronzo RA: Insulin secretion and insulin action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study (VEGAS). *Diabetes* In press.
65. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R (1979) Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 237:E214-223.
66. Erdem ME, Eryılmaz Y, Yılmaz NT, KarşıdağK:Hiperinsülinemik-Öglisemik Klemp Tekniği ile Periferikİnsülin Rezistansı Saptanan Esansiyel Hipertansiflerden ACE İnhibitörünün Periferik Rezistans Üzerine Etkisi:Türk Kardiyol Dern Arş 1995; 24: 57- 61.
67. Caro JF. Insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73(4): 691-695.
68. Y Saisho, K Kou, K Tanaka, T Abe, H Kurosawa, A Shimada,S Meguro, T Kawai, H Itoh. Postprandial serum c-peptide to plasma glucose ratio as a predictor of subsequent insulin treatment in patients with type 2 diabetes: *Endocrine Journal* (2011), Vol.58, No.4, P.315 .
69. Polonsky KS, Licinio-Paixao J, Given BD, Pugh W, Rue P, Galloway J, et al. Use of biosynthetic human C-peptide in the measurement of insulin secretion rates in normal volunteers and type I diabetic patients. *J Clin Invest* 1986; 77: 98-105. doi: 10.1172/JCI112308 .

70. Iwata M, Maeda S, Kamura Y, Takano A, Kato H, Murakami S, Higuchi K, Takahashi A, Fujita H, Hara K, Kadowaki T, Tobe K: Genetic risk score constructed using 14 susceptibility alleles for type 2 diabetes is associated with the early onset of diabetes and may predict the future requirement of insulin injections among Japanese individuals. *Diabetes Care*. 2012, 35: 1763-1770. 10.2337/dc11-2006.
71. Ohkura T, Shiochi H, Fujioka Y, Sumi K, Yamamoto N, Matsuzawa K, et al. $20/(\text{fasting C-peptide} \times \text{fasting plasma glucose})$ is a simple and effective index of insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus: a preliminary report. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 21 doi: 10.1186/1475-2840-12-21.
72. Okura T, Nakamura R, Fujioka Y, Kawamoto-Kitao S, Ito Y, Matsumoto K, Shoji K, Sumi K, Matsuzawa K, Izawa S, Ueta E, Kato M, Imamura T, Taniguchi SI, Yamamoto K. CPR-IR is an insulin resistance index that is minimally affected by hepatic insulin clearance –A preliminary research. 2018 May 23;13(5):e0197663. doi: 10.1371/journal.pone.0197663.
73. Henriksen JH, Tronier B, Bulow JB. Kinetics of circulating endogenous insulin, C-peptide, and proinsulin in fasting nondiabetic man. *Metabolism* 36: 463–468, 1987.
74. Melles E, Jornvall H, Tryggvason S. Degradation of proinsulin C-peptide in kidney and placenta extracts by a specific endoprotease activity. *Cell Mol Life Sci* 61: 2979–2982, 2004.
75. Lee EY, Hwang S, Lee SH, Lee Y, Choi AR, Lee Y, Lee B, Kang ES, Ahn CW, Cha BS, Lee HC. Postprandial C-peptide to glucose ratio as a predictor of b-cell function and its usefulness for staged management of type 2 diabetes: *J Diabetes Invest* 2014; 5:517-524. doi:10.1111/jdi.12187.
76. Okuno Y, Sakaguchi K, Komada H, Hashimoto N, Hirota Y, Nakamura T, Ogawa W, Seino S. Correlation of serum CPR to plasma glucose ratio with various indices of insulin secretion and diseases duration in type 2 diabetes. *Kobe J Med Sci*. 2013 Apr 18;59(2):E44-53.

77. Okuno Y, Komada H, Sakaguchi K, Nakamura T, Hashimoto N, Hirota Y, Ogawa W, Seino S. Postprandial serum C-peptide to plasma glucose concentration ratio correlates with oral glucose tolerance test- and glucose clamp-based disposition indexes. *Metabolism*. 2013 Oct;62(10):1470-6. doi: 10.1016/j.metabol.2013.05.022.
78. F Relimpio, F Losada, A Pumar, F Garcia de Pesquerab, F Morales, D Acosta, R Astorga. Relationships of C-peptide levels and the C-peptide/bloodsugar ratio with clinical/biochemical variables associated with insulin resistance in orally-treated, well-controlled type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* Volume 36, Issue 3, June 1997, Pages 173-180. doi.org/10.1016/S0168-8227(97)00049-1.

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 27.02.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Obez Bireylerde İnsülin Direncinin Belirlenmesinde C Peptit ve C Peptit İndeksi Kullanılabilir mi?
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğretim Üyesi Bülent Can																
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Endokrinoloji ve Metabolizma Hastahkları																
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi																
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI																	
	DESTEKLEYİCİ																	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)																	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ																	
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	FAZ 2	<input type="checkbox"/>	FAZ 3	<input type="checkbox"/>	FAZ 4	<input type="checkbox"/>	Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>	Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>	İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>	Retrospektif
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	<input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ	<input type="checkbox"/>	ULUSAL	<input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>										
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili														
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe	<input type="checkbox"/>	İngilizce	<input type="checkbox"/>	Diğer	<input type="checkbox"/>									
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe	<input type="checkbox"/>	İngilizce	<input type="checkbox"/>	Diğer	<input type="checkbox"/>									
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe	<input type="checkbox"/>	İngilizce	<input type="checkbox"/>	Diğer	<input type="checkbox"/>									
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama																
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>																
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>																
	BİYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>																
	ILAN	<input type="checkbox"/>																
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>																
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>																
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>																
DİĞER:	<input type="checkbox"/>																	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019/0070	Tarih: 27.02.2019																
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.																	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza:

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 27.02.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Obez Bireylerde İnsülin Direncinin Belirlenmesinde C Peptit ve C Peptit İndeksi Kullanılabilir mi?
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *			İmza
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>		
Saliha Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		

*:Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza: