

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

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

OBEZİTE POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN
HASTALARDA TİROİD STİMÜLAN HORMON İLE
TRİGLİSERİD VE GLUKOZ İNDEKS İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Z. Nurdan DOYUM AKYÜZLÜ
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Nisan, 2018

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

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**OBEZİTE POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN
HASTALARDA TİROİD STİMÜLAN HORMON İLE
TRİGLİSERİD VE GLUKOZ İNDEKS İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Z. Nurdan DOYUM AKYÜZLÜ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi H. Hicran MUTLU

İSTANBUL
Nisan, 2018

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıpta Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Zekiye Nurdan DOYUM AKYÜZLÜ'nün hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "OBEZİTE POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTALARDA TİROİD STİMÜLAN HORMON İLE TRİGLİSERİD VE GLUKOZ İNDEKS İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Dr. Öğ. Üyesi H. Hicran Mutlu

Üyeler:

Prof. Dr. Mehmet Sarğın

Doç. Dr. Reşat Dabak

Yedek Üyeler:

Doç. Dr. Zuhale Aydan Sağlam

Doç. Dr. Ekrem Orbay

Tez Savunma Tarihi: 24/04/2018

T.C.S.B. İST. MEDENİYET ÜNİV.
GÖZTEPE E.A.H.
Yrd. Doç. Dr. H. Hicran MUTLU
Aile Hekimliği A.B.D.
Dip. No: 82963 / 82963

Prof. Dr. Mehmet SARĞIN
T.C.S.B. İST. MEDENİYET ÜNİV. GÖZTEPE E.A.H.
Aile Hekimliği A.B.D.
İdari ve Eğitim Sorumlusu

Doç. Dr. M. Reşat DABAK
Aile Hekimliği Uzmanı
Dr. Lütfi Kırdar Karacaağzı Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Yazar Bildirimi

“OBEZİTE POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTALARDA TİROİD STİMÜLAN HORMON İLE TRİGLİSERİD VE GLUKOZ İNDEKS İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Z. Nurdan DOYUM AKYÜZLÜ;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları "Bilgilendirme" bölümünde 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.

Nisan, 2018

Dr. Z. Nurdan DOYUM AKYÜZLÜ

İmza:

Bilgilendirme

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Herhangi bir firma desteği veya sponsorluğu ile kongreye katılmadım.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanlar; Dr. Öğr. Üyesi H. Hicran MUTLU
- 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. Z. Nurdan DOYUM AKYÜZLÜ

Teşekkür

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda bulunduğum süre içinde eğitimime katkıda bulunan tüm değerleri hocalarıma;

Asistanlığa başladığım günden itibaren ve her çalışmamda desteğini esirgemeyen aynı zamanda tez danışmanım olan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi H. Hicran MUTLU'ya;

Uzmanlık eğitimimin tüm aşamalarında bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren, yardımlarını esirgemeyen İstanbul Medeniyet Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı Sayın Hocam Prof. Dr. Mehmet SARGIN'a;

Asistanlık sürecinde bana destek olan ve bu sürecin verimli ve keyifli geçmesini sağlayan tüm asistan arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca hep yanımda olan, karşılıksız destek ve sevgilerini veren tüm başarılarımın gerçek sahipleri sevgili annem ve babama;

Hayatıma girdiği andan itibaren varlığıyla eşim Dr. Okan AKYÜZLÜ'ye;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Z. Nurdan DOYUM AKYÜZLÜ

nurdandoyum@hotmail.com

Özet

OBEZİTE POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTALARDA TİROİD STİMÜLAN HORMON İLE TRİGLİSERİD VE GLUKOZ İNDEKS İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: İnsülin direnci ekzojen ya da endojen insüline karşı bozulmuş biyolojik yanıt olarak tanımlanır. Son zamanlarda insülin direncinin tiroidin fonksiyonel anormallikleri arasında ilişki olabileceği sorgulanmaktadır. Çalışmamızda “Hipotiroidi insülin direnci birlikteliği var mıdır?” sorusuna yanıt aradık. Bizim bu retrospektif çalışmadaki amacımız, TSH düzeyleri ile insülin direnci tanısında kullanılması önerilen, kolayca hesaplanabilen ve düşük maliyetli bir marker olan TyG indeks arasında ilişki olup olmadığını değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışmamıza İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Dahiliye Obezite Polikliniği'ne Nisan 2016- Ekim 2017 tarihleri arasında başvuran 1155 kişi arasından diyabet veya hiperlipidemisi olmayan, TSH değeri 0,5 ile 10 arasında olan ve trigliserid, açlık plazma glukoz değerleri bakılmış olan 604 hasta retrospektif çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastaların dosyalarında kayıtlı olan açlık plazma glukozu, trigliserid, TSH sonuçları kaydedilmiştir. Daha sonrasında TyG indeks $[TyG \text{ indeks} = \ln(\text{açlık trigliseridi(mg/dl)} \times \text{açlık plazma glukozu(mg/dl)/2})]$ düzeyleri hesaplanarak TSH ve TyG indeks arasındaki ilişki incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan 604 kişinin yaş ortalaması $45,07 \pm 13,31$ yıl olup % 85,3'ü (n=515) kadındır. Bu kişilerin boy uzunlukları 125,2 ile 195 cm arasında değişmekte olup, ortalama $161,41 \pm 8,60$ cm, kilo ölçümleri 56 ile 183,4 kg arasında değişmekte olup, ortalama $95,37 \pm 18,98$ kg ve BMI ölçümleri 23,37 ile $64,08 \text{ kg/m}^2$ arasında değişmekte olup, ortalama $36,57 \pm 6,36 \text{ kg/m}^2$ olarak saptanmıştır. TSH ölçümleri 0,5 ile 10 arasında değişmekte olup ortalama $2,07 \pm 1,33$ olarak saptanmıştır. Trigliserid düzeyleri 32 ile 901 arasında değişmekte olup ortalama $132,81 \pm 79,98$ olarak; açlık kan şekeri ölçümleri 68 ile 292 arasında değişmekte olup, ortalama $96,76 \pm 14,78$ olarak saptanmıştır. TyG indeksleri 7,39 ile 11,58

Özet

arasında değişmekte olup, ortalama $8,63\pm0,52$ olarak saptanmıştır. Kişilerin TSH değerleri ile trigliserid ve glukoz indeksi arasında pozitif yönlü zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,03$; $p=0,042$).

Sonuç: Ötiroid ve subklinik hipotiroidili hastaları dahil ettiğimiz çalışmamızda TSH'nın artmasıyla beraber TyG indeksin artması hipotiroidi ile insülin direncinin beraberliğini gösterir. Bu yüzden hipotiroidili hastalarda insülin direnci açısından TyG indeksin değerlendirilmesinde fayda vardır.

Anahtar Kelimeler: İnsülin direnci, TSH, TyG indeks

Abstract

ASSESSING THE RELATIONSHIP BETWEEN TRYGLICERIDE GLUCOSE INDEX AND THYROID STIMULATING HORMONE IN PATIENTS WHO APPLIED TO THE OBESITY POLYCLINIC

Objective: Insulin resistance is defined as an impaired biological response to exogenous or endogenous insulin. Recently, it has been questioned whether there is a relationship between insulin resistance and functional abnormalities of thyroid. In our study, we search for answer to the question “Is there any relation between hypothyroidism and insulin resistance?”. Our aim in this retrospective study was to find out whether there is a relationship between TSH levels and TyG index which is an easily calculated, low cost marker and is recommended to be used in the diagnosis of insulin resistance.

Method: Our retrospective study included 604 patients, with no diabetes or hyperlipidemia, TSH levels between 0,5 and 10, and triglyceride and fasting plasma glucose rates are checked. These patients were selected among 1155 people who applied to Istanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Faculty Obesity Polyclinic between April 2016 and October 2017. Fasting plasma glucose, triglyceride and TSH results were recorded from the patients' files. Subsequently, the relationship between TSH and TyG index was investigated by calculating the TyG index [TyG index= $\ln(\text{fasting triglycerides}(\text{mg/dl}) \times \text{fasting plasma glucose}(\text{mg/dl})/2)$] values.

Results: The average age of 604 subjects studied was $45,07 \pm 13,31$ years and 85,3% (n = 515) of which were females. Subjects' heights ranged from 125.2 to 195 cm with a mean of 161.41 ± 8.60 cm; weight measurements ranged from 56 to 183.4 kg with a mean of 95.37 ± 18.98 kg; and BMI measurements ranged from 23,37 to 64.08 kg/m² with a mean of 36.57 ± 6.36 kg/m². Measurements of TSH ranged from 0.5 to 10 with a mean of 2.07 ± 1.33 . Triglyceride levels ranged from 32 to 901 with a mean of 132.81 ± 79.98 ; fasting blood glucose measurements ranged from 68 to 292 with a mean of 96.76 ± 14.78 . The TyG indexes ranged from 7.39 to 11.58,

Abstract

with a mean of 8.63 ± 0.52 . It is regarded as statistically meaningful that there is a positively weak relationship between the TSH values, triglyceride and glucose index of the subjects ($r=0,03$; $p=0,042$).

Conclusion: In our study in which we involved euthyroid and subclinical hypothyroid patients, the increase in TyG index with a corresponding increase in TSH indicates the association between hypothyroidism and insulin resistance. Therefore, it is beneficial to assess the TYG index in hypothyroid patients in terms of insulin resistance.

Key Words: Insulin resistance, TSH, TyG index



İçindekiler

Şekil Listesi	ix
Tablo Listesi	x
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. OBEZİTE	3
2.2. İNSÜLİN DİRENCİ	8
2.3. TİROİD STİMÜLAN HORMON	18
2.4. TİROİD STİMÜLAN HORMON ve İNSÜLİN DİRENCİ İLİŞKİSİ	21
2.5. İNSÜLİN DİRENCİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE TRİGLİSERİD VE GLUKOZ İNDEKS	23
2.6. TRİGLİSERİD VE GLUKOZ İNDEKS İLE TİROİD STİMÜLAN HORMON	23
GEREÇ ve YÖNTEM	24
3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI, EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ	24
3.2. ÇALIŞMANIN AMACI	24
3.3. VERİ TOPLAMA ARACI, ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ	24
BULGULAR	27
TARTIŞMA ve SONUÇ	44
5.1. TARTIŞMA	44
5.2. SONUÇ	49
5.3. KISITLILIK	49
Kaynaklar	50
Etik Kurul Onay Formu	63
Tez Değerlendirme Formu	65

Şekil Listesi

4.1:	Ek hastalıklara göre dağılım	29
4.2:	Yaş ile Trigliserid ve Glukoz İndeks Arasındaki İlişkinin Dağılımı ...	30
4.3:	Kilo Ölçümleri ile Trigliserid ve Glukoz İndeks Arasındaki İlişkinin Dağılımı	31
4.4:	Vücut Kitle İndeksi Ölçümleri ile Trigliserid ve Glukoz İndeks Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı	32
4.5:	Cinsiyetlere Göre Trigliserid ve Glukoz İndeks Dağılımı	33
4.6:	Sigara İçme Durumuna Göre Trigliserid ve Glukoz İndeks Dağılımı	33
4.7:	Tiroid Sitümulan Hormon Düzeyine Göre Trigliserid ve Glukoz İndeks Dağılımı.....	34
4.8:	Trigliserid Düzeyleri ile Trigliserid ve Glukoz İndeks Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı	35
4.9:	Açlık Kan Şekeri Ölçümlerine ile Trigliserid ve Glukoz İndeks Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı	36
4.10:	Metabolik Sendroma Göre Trigliserid ve Glukoz İndeks Dağılımı.....	38
4.11:	Polikistik Over Sendromu Varlığına Göre Trigliserid ve Glukoz İndeks Dağılımı.....	39
4.12:	Hipertansiyon Varlığına Göre Trigliserid ve Glukoz İndeks Dağılımı	39
4.13:	Metabolik Sendroma Göre Trigliserid ve Glukoz İndeks için ROC eğrisi grafiği.....	40
4.14:	Antihipertansif Kullanımına Göre Trigliserid ve Glukoz İndeks Dağılımı	41
4.15:	Menopoz Durumuna Göre Trigliserid ve Glukoz İndeks Dağılımı.....	42
4.16:	Menopoza Göre Trigliserid ve Glukoz İndeks için ROC eğrisi grafiği	43

Tablo Listesi

2.1:	Obezitenin etiyolojisi.....	3
2.2:	Vücut kitle indeksine göre aşırı kiloluluk ve obezitenin sınıflandırılması.....	4
2.3:	Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri-Kılavuzların Önerileri.....	13
2.4:	İnsülin Direnci Ölçme Metodları	16
4.1:	Demografik Özelliklerin Dağılımı.....	27
4.2:	Biyokimya Bulgularının Dağılımları	28
4.3:	Hastalıklara İlişkin Dağılımlar	28
4.4:	Kullanılan İlaçlara İlişkin Dağılımlar	29
4.5:	Demografik Özellikler ile Trigliserid ve Glukoz İndeks Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	30
4.6:	Cinsiyet ve Sigara Kullanımına Göre Trigliserid ve Glukoz İndeks Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	32
4.7:	Tiroid Stimülan Hormon ile Trigliserid ve Glukoz İndeks Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	34
4.8:	Trigliserid ve Açlık Kan Şekeri Ölçümleri ile Trigliserid ve Glukoz İndeks Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	35
4.9:	Hastalıklara Göre Trigliserid ve Glukoz İndeks Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	37
4.10:	Metabolik sendroma göre Trigliserid ve Glukoz İndeks İçin Tanı Tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları	40
4.11:	Kullanılan İlaçlara Göre Trigliserid ve Glukoz İndeks Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	41
4.12:	Gestasyonel Diyabet ve Menopoz Varlığına Göre Trigliserid ve Glukoz İndeks Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	42
4.13:	Menopoz Durumuna Göre Trigliserid ve Glukoz İndeks İçin Tanı Tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları	43

Kısaltmalar

TSH.....	Tiroid Stimulan Hormon
ID	İnsülin Direnci
HOMA-IR	Homeostasis Model Assesment for Insulin Resistance
TyG İNDEKS.....	Trigliserid ve Glukoz İndeksi
VKİ.....	Vücut Kitle İndeksi
MS.....	Metabolik Sendrom
DM	Diabetes Mellitus
HT	Hipertansiyon
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KVH.....	Kardiyovasküler Hastalık
AKŞ.....	Açlık Kan Şekeri
TG	Trigliserid
HDL	Serum Yüksek Dansiteli Lipoprotein
LDL.....	Serum Düşük Dansiteli Lipoprotein
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
NCEP ATP III.....	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Paneli III
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
DSÖ/WHO	Dünya Sağlık Örgütü
AACE.....	Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği
AHA	Amerikan Kalp Cemiyeti
NHLBI	Ulusal Kalp-Akciğer-Kan Enstitüsü
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
QUICKI.....	Quantitative insulin sensitivity check index
TEMĐ	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TRH.....	Tiroid Releasing Hormon

Kisaltmalar

AGRP	Agouti-related Protein
NPY	Neuropeptide Y
IGF	Insulin-like Growth Factor
IRS-1	İnsülin Reseptör Substrat-1
OSAS	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PCOS.....	Polikistik Over Sendromu
OKS.....	Oral Kontraseptif



GİRİŞ ve AMAÇ

İnsülin direnci birçok organ sistemini etkileyen ve ciddi metabolik defektlere yol açan kompleks hücrenel bir bozukluktur, gerekli olan insülin miktarının normalden fazla olduğu bir durumdur (1).

Literatürde tiroid stimülan hormon (TSH) düzeyinin insülin direnci (İD) ile ilişkili olabileceği araştırılmıştır. Bu sebeple TSH ile İD'nin göstergesi olarak kullanılan HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment for Insulin Resistance) düzeyleri değerlendirilmiş ve aralarında net bir ilişki olduğu gösterilememiş olsa da hipotiroidi ve insülin direnci beraberliği dikkat çekicidir (2,3).

İn vivo ve in vitro olarak insülinin total leptin düzeylerini arttırdıkları ve İD'ne neden olduğu gösterilmiştir (4). TSH'nın adipozite üzerine direkt etki ederek leptin sekresyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir (5). Böylece artan yağ kitlesi ile birlikte İD, serum leptin konsantrasyonları üzerine etki ederek TSH metabolizmasına katkıda bulunabilir. Leptin ve tiroid aksı arasındaki ilişki ile bu mekanizmalar beraberinde hipotalamik- hipofizer-tiroid-adipoz aks kavramının oluşumuna neden olabilir. Aynı zamanda adipoz dokudan kaynaklanan bazı hormonal veya humoral mediatörlerin hipotalamo-hipofizer-tiroid aksını stimüle ettiği ve TSH sekresyonunu arttırdığına yönelik çalışmalar da mevcuttur (6,7). Şüphelenilen ana mekanizma leptin ve tiroid hormonları arasındaki muhtemel ilişkidir (8).

Bu çalışmalar TSH ile İD arasında ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda TyG indeks (Trigliserid ve glukoz indeksi) İD'nin değerlendirilmesinde alternatif bir marker olarak gösterilmektedir.

Giriş ve Amaç

Kolayca hesaplanabilen ve düşük maliyetli bir marker olan TyG indeks $\ln[\text{açlık trigliseridi(mg/dl)} \times \text{açlık plazma glukozu(mg/dl)} / 2]$ olarak hesaplanır (9,10,11).

Çalışmamızda hipotiroidinin İD'ne yol açıp açmadığını ve hipotiroidi ile İD birlikteliği olup olmadığını değerlendirmeyi planladık.

Araştırmamızda İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Obezite Polikliniğine Ekim 2017 tarihine kadar başvuran bütün hastaların dosyaları retrospektif olarak taranıp diyabet veya hiperlipidemisi olmayan hasta grubu çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan trigliserid, açlık plazma glukozu bakılan ve TSH değerleri 0,5 ile 10 arasında olan hastalarda TyG indeks hesaplandı.

GENEL BİLGİLER

2.1. OBEZİTE

Obezite 20. yüzyılın sonlarına doğru değişen yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları ile ülkemizde ve tüm dünyada artan en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir. Genetik ve çevresel faktörlerden etkilenen ve alınan enerjinin harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanarak vücutta aşırı miktarda yağ birikmesi ile ifade edilebilecek olan ciddi ve kronik bir hastalıktır (12).

Tablo 2.1: Obezitenin etiyolojisi (13)

Fiziksel İnaktivite	Nöroendokrin Nedenler
İş ile ilgili olan	Hipotalamik bozukluklar
Yaşlılık	Cushing sendromu
Postoperatif dönem	Hipotiroidi
Nutrisyonel Nedenler	Polikistik over sendromu
Yüksek yağlı, özellikle doymuş yağlı yüksek kalorili diyetler	Hipogonadizm
İyatrojenik Nedenler	GH eksikliği
İlaçlar (psikotropik, kortikosteroid)	İnsülinoma ve hiperinsülinizm
Hipotalamik cerrahi sonrası	Leptin yetersizliği veya reseptör defekti
	Genetik (Dismorfik) Nedenler
	Otozomal resesif
	X'e bağlı kromozomal

Genel Bilgiler

Yağ oranının beyaz ırktaki genç erkeklerde %25, genç kadınlarda %35'in üzerinde olması ve çocuklarda ise uzunluğa göre ağırlığı yansıtan cetvellerde ağırlığın 95. persentilin üzerinde bulunması şişmanlık olarak değerlendirilmektedir (14).

Fiziksel aktivitede azalma, beslenme alışkanlıklarında değişiklik, cinsiyet, yaş, eğitim durumu, evlilik, doğum sayısı ve genetik faktörler en önemli risk faktörleridir. Obezite tanımlanırken en sık olarak kullandığımız parametre vücut kitle indeksi (VKİ) dir. VKİ, kilogram olarak vücut ağırlığının metrekare olarak boya bölünmesi ile hesaplanır. VKİ'nin 30 ve üzerinde olması obezite olarak kabul edilir (15).

Tablo 2.2: Vücut kitle indeksine göre aşırı kiloluluk ve obezitenin sınıflandırılması (16)

Sınıflama	VKİ(kg/ m ²)
Düşük kilolu	<18,5
Normal aralık	18,5-24,9
Aşırı kilolu	≥25
Pre-obez	25-29,9
Obez sınıf I	30-34,9
Obez sınıf II	35-39,9
Obez sınıf III	≥40

Obezitenin kardiyovasküler, gastrointestinal, endokrin, solunum ve lokomotor sistem olmak üzere birçok sisteme etkisi vardır. Metabolik sendrom (MS), İD, tip 2 diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), dislipidemi, koroner arter hastalığı (KAH) için predispozan faktördür. Sıklığı giderek artmakta ve önemli mortalite ve morbidite nedenleri arasında yer almaktadır.

Vücut yağ miktarının ölçülmesinde kullanılan dolaylı yöntemlerden biri olan bel çevresi ölçümü en altta kaburga kemiği ile krsta iliyak kemik arası orta noktadan ölçülür. Ölçüm esnemeyen bir mezure ile yapılır. Android tip (elma tipi) obezite denilen karın çevresindeki yağ birikimi, kalçada ve vücudun diğer bölgelerinde yağ birikmesinden daha risklidir. Bu tip santral obezite daha çok erkeklerde gözükmekle beraber koroner kalp hastalıkları

ve diyabet açısından önemlidir. Bel çevresinin erkeklerde >94 cm, kadınlarda >80 cm olması koroner kalp hastalığı ve metabolik komplikasyonlar için hafif risk artışını; bel çevresinin erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm olması önemli risk artışını gösterir (17).

VKİ \geq 25 kg/m² olan veya bel çevresi kadınlarda 80 cm, erkeklerde 94 cm veya daha fazla olanlarda kilo alımının önüne geçmek gerekir. Tip 2 diyabet, HT ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için risk durumu fazla kilonun derecesi ile de ilişkilidir (18).

VKİ 21 kg/m²'yi geçmeye başladığında ilerleyici bir şekilde dislipidemi de ortaya çıkmaktadır (16).

Günümüzde hiperlipidemi kavramının yerini dislipidemi kavramı almıştır. (19) Ancak klinik kullanımda dislipidemi terimi sıklıkla hiperkolesterolemi dışındaki lipid bozuklukları için kullanılmaktadır. Bu nedenle de dislipidemi dendiğinde Trigliserid (TG) yüksekliği ve/veya HDL (Serum Yüksek Dansiteli Lipoprotein) düşüklüğü ile karakterize aterojenik dislipidemi anlaşılmaktadır.

KVH, Tip 2 DM, HT, kronik inflamatuvar hastalık, kronik böbrek hastalığı, sigara kullanımı, VKİ \geq 25 kg/m² veya bel çevresi erkeklerde \geq 90 cm; kadınlarda \geq 80 cm olan hastalarda dislipidemi taraması mutlaka yapılmalıdır (20).

Sekonder dislipidemilerde altta yatan en sık nedenler; alkol, obezite, hipotiroidi, karaciğer hastalıkları, kullanılan ilaçlar, Cushing, sigara kullanımı, diyabet, nefrotik sendrom, kronik böbrek yetmezliği, gebelik, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit sayılabilir. Ayırıcı tanıyı kolaylaştırmak için şüphelenilen ilgili hastalık göz önüne alınarak anamnez ve fizik muayeneden sonra öncelikli olarak TSH, kan şekeri, HOMA-IR, HbA1c, hematolojik testler, gerekirse diğer hormon testleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, lipaz, elektrokardiyogram, batin ultrasonografisi değerlendirmek gerekir (20, 21).

Şilomikronlar en büyük ve dansiteleri düşük lipoproteinlerdir. Barsak tarafından oluşturulurlar. Diyetle emilen yağları taşırlar. VLDL (Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein), karaciğerde oluşturulan trigliseridden zengin bir partiküldür. TG'ler şilomikron ve VLDL'nin majör lipidleri olup karaciğer

periferik dokularda ve özellikle kasta bir enerji substratı olarak hizmet ederler. HDL, TG'den zengin lipoproteinlerin metabolizmasının yan ürünü ve periferik dokulardan esterifiye edilen kolesterolden oluşur. Kolesterol, LDL ve HDL'nin majör lipidi olup bütün lipoproteinlerde bulunur. Serum kolesterolünün %70'i LDL'de %20'si HDL'de ve kalan kısmı diğer lipoproteinlerde bulunur (22).

TyG indeks hesaplanmasında kullanılan TG değerinin yüksekliğine sebep olan hastalıklar aşağıda yer almaktadır.

TG yüksekliğine neden olan hastalıklar (20, 21, 23)

- Obezite
- Tip 2 DM
- Hipotiroidizm
- Kronik Böbrek Yetmezliği
- Aşırı alkol tüketimi
- Azalmış HDL düzeyi
- Sigara içme
- Menopoz
- Erkeklerde Puberte
- Üremi
- Beta-adrenerjik blokerler
- Safra asidi bağlayan reçineler
- Yüksek doz tiazid grubu diüretik kullanımı
- İmmünsüpresifler
- İsoetreionin
- Tiklopidin (Ticlid)
- Proteaz inhibitörleri
- Steroidler
- Progestinler

- Sedanter yaşam
- Stres
- Oral östrojen, oral kontraseptifler, gebelik
- Cushing Sendromu, Romatoid Artrit, Sistemik Lupus Eritematozus, AIDS, Gaucher Hastalığı, Progeria (Werner Sendromu), Sepsis

MS'da visseral obezite ve İD etkisi ile gelişen dislipidemi, HDL kolesterol düşüklüğü ve TG yüksekliği ile karakterizedir. LDL kolesterol genellikle normal düzeylerde olmasına rağmen apolipoprotein B partikülleri artmıştır. Bunun sebebi daha kolay okside olan ve daha fazla aterojenik özelliği olan küçük ve yoğun LDL alt grubundaki artıştır (24).

Ülkemizde 4309 erişkinde yapılan bir araştırmaya göre %43 bireyde total kolesterol yüksekliği, %41,5 bireyde HDL düşüklüğü, %36,2 bireyde ise LDL yüksekliği var iken %35,7 bireyde Trigliserid yüksekliği bulunmuştur. Erkeklerin %78,7'sinde, kadınların %80,4'ünde bu parametrelerden en az birinin anormal olduğu belirlenmiştir. Yine aynı çalışmada Total Kolesterol, LDL ve TG düzeylerinin yaşla artmakta olduğu ve 46-65 yaş aralığındaki bireylerde en yüksek değerlerde olduğu saptanmıştır (25).

Trabzon'da yapılan bir araştırmaya göre LDL, TG ve Total Kolesterol/HDL oranı erkeklerde kadınlara göre daha yüksek bulunmuş, HDL'nin ortalama değeri kadınlarda daha yüksek olarak belirlenmiştir. Total Kolesterol yüksekliği %37,5, LDL yüksekliği %44,5, HDL düşüklüğü %21,1 ve TG yüksekliği %34,4 olarak bildirilmiş ve erkeklerde dislipidemi prevalansının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (26).

PROVE IT TIMI-22 çalışmasının bir alt analizinde , yüksek dozda statinlerle LDL <70 mg/dl düzeyine ulaşmasına karşılık, TG düzeyi \geq 200 mg/dl olan hastalardaki ölüm, miyokard infarktüsü veya akut koroner sendrom riskinde TG düzeyleri \leq 200 mg/dl olanlara göre %56'lık artış saptanmıştır (27).

Bayturan ve arkadaşları ise statin çalışmasının ortak analizinde LDL düzeyi <70 mg/dl'ye inmesine rağmen intravasküler ultrasonda koroner plaklarının ilerlediği saptanan bireylerde HDL düzeyinde yeterli artış

ve/veya TG düzeylerinde yeterli düşüş elde edilememesini önemli bir risk olarak belirlemişlerdir (28).

Yağ dokusunu etkileyen önemli faktörlerden biri de tiroid organ fonksiyonlarıdır. Tiroid hormonlarının termogenez üzerindeki düzenleyici etkileri nedeniyle obezite gelişiminde etkili olabilecekleri düşünülmüştür (29).

Hiperkolesterolemi ile hipotiroidi arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Subklinik hipotiroidinin de hiperkolesterolemiye sebep olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (30,31).

Tiroid hormonlarının kilo alımında, enerji dengesinin düzenlenmesinde rol oynadığını gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır. TSH serum seviyesi normal referans aralıklarında da olsa hormon düzeyindeki hafif değişiklikler kilo artışına sebep olabilmektedir. Bazı çalışmalarda obez ve normal kilolu kişiler karşılaştırılmış ve TSH düzeyinde adaptif olduğu düşünülen hafif bir yükselme gözlenmiştir (32).

2.2. İNSÜLİN DİRENCİ

İD ekzojen ya da endojen insüline karşı; insülinin karbonhidrat, protein, lipid metabolizması ile ilgili metabolik etkileri yanında büyüme, farklılaşma, deoksiribo nükleik asit sentezi, gen transkripsiyonunun düzenlenmesi ile ilgili olan mitojenik etkilerine bozulmuş biyolojik yanıtıdır. İnsülinin metabolik etkileri, endojen olarak üretilen glukozun baskılanması, periferik glukoz tutulumunun (ağırlıklı olarak kaslarda) ve glukoneogenezin uyarılması ve de yağ dokusundaki lipolizin baskılanmasıdır. Normalde insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glukoz supresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile olan glukoz uptake'i azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilir. Böylelikle

hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını artırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normallere göre 1.5-2 kat yüksek bir seviye oluşur (33). Özetle İD birçok organ sistemini etkileyen ve ciddi metabolik defektlere yol açan kompleks hücrel bir bozukluktur, normal yanıtın ortaya çıkması için gerekli olan insülin miktarının normalden fazla olduğu bir durumdur (34).

İD terimi 1922'de insülinin tedaviye girmesi ile bazı hastalarda hiperglisemi düzeltmek için aşırı doz insülin gerektiği durumda kullanılmaya başlanmıştır. İlk kez Himsworth ve Carr isimli araştırmacılar 1936 yılında obez diyabetiklerde ekzojen insüline yetersiz glisemik yanıtla kendini gösteren bu durumu tanımlamak için insülin insensitivitesi (duyarsızlığı) terimini kullanmışlardır. Bu terim İD ile eş anlamlı kabul edilmektedir. Giderek İD'nin içeriği ve önemi artmıştır.

İD bir seri fizyolojik durumlarda (puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel inaktivite), metabolik hastalıklar (tip 2 DM, obezite, esansiyel HT, aterosklerotik KVH, ovaryal disfonksiyon, dislipidemi) ve ilaç alımlarında (kortikosteroid, bazı oral kontraseptifler, diüretikler) görülen bir durumdur.

Endojen İD, normal veya artmış kan glukoz konsantrasyonu ile ilişkili artmış insülin konsantrasyonudur. Bu insülin yapı ve biyolojik aktivite olarak normaldir. Nadiren insülin gen mutasyonu görülebilir. Bu durumda oluşan insülinin bioaktivitesi bozulmuştur, ancak immünoaktivitesi normal olarak devam eder (35).

Ekzojen İD, hastalarda hiperglisemi düzeltmek için yüksek doz insülin gerekli olduğu durum olarak tanımlanabilir.

İD'nin erken dönemlerinde insülin konsantrasyonlarında kompensatuvar bir artış olur. Hiperinsülinemi, insülinin bazı biyolojik etkilerine karşı direnci kompanse edebilmesine rağmen, insülin duyarlılığının normal veya minimal olarak bozulduğu dokularda insülin etkilerinin aşırı olmasına yol açabilir. (36) Normal glukoz konsantrasyonlarında hiperinsülinemi, sol ventrikül hipertrofisi, arterlerde intima-media kalınlaşması, sessiz koroner-serebral infarktlar gibi kardiyovasküler komplikasyonlar ile önemli

korelasyon gösterir. Artmış insülin seviyeleri arter duvarındaki hücre proliferasyonu ve enflamatuvar yanıtı artırır, aterogenezi hızlandırır (37).

İnsülin direnci etiyolojisinde rol oynayan faktörler:

Fizyolojik nedenler

- 1) Puberte
- 2) Yaşlılık
- 3) Hamilelik
- 4) Uzun süreli yatak istirahati
- 5) İlaçlar(Steroid, beta blokerler, diüretik, oral kontraseptif)

Metabolik nedenler

- 1) Tip 2 DM
- 2) Kontrolsüz Tip 1 DM
- 3) Diyabetik ketoasidoz
- 4) Ağır malnütrisyon
- 5) Obezite
- 6) Hiperinsülinemi
- 7) Aşırı alkol kullanımı
- 8) Dislipidemi
- 9) İnsülin tedavisi sonrası gelişen hipoglisemi

Endokrin nedenler

- 1) Tirotoksikoz
- 2) Hipotiroidi
- 3) Cushing sendromu
- 4) Feokromasitoma
- 5) Akromegali
- 6) Polikistik over sendromu

Endokrin Dışı Nedenler

- 1) Esansiyel Hipertansiyon
- 2) Kronik üremi
- 3) Kronik karaciğer yetmezliği
- 4) Romatoid artrit
- 5) Kronik kalp yetmezliği
- 6) Miyotonik distrofiler
- 7) Neoplastik kaşeksi
- 8) Kronik inflamasyon
- 9) Travma
- 10) Yanık
- 11) Sepsis
- 12) Cerrahi
- 13) Sigara kullanımı
- 14) Enfeksiyonlar
- 15) Sedanter yaşam

Eksperimental nedenler

- 1) Kısa süreli hiperglisemi/hipoglisemi
- 2) Kısa süreli hiperinsülinemi/hipoinsülinemi
- 3) Aşırı miktarda parenteral yağ infüzyonu
- 4) Aşırı miktarda parenteral aminoasit infüzyonu
- 5) Kontraregülatuar etkili ilaç/hormon infüzyonu
- 6) Asidoz

Klinik

İD birçok klinik tabloya neden olabilir. En yaygın formu ve en iyi bilineni tip 2 DM ve MS'dur.

İD'nin tip 2 DM olmayan kişilerde ileride gelişebilecek tip 2 DM'nin önceden tahmin edilmesinde önemli bir rolü vardır. Beta hücrelerinden glukozu normal düzeyde tutmak için salınan fazla insülin bir süre sonra yetersiz kalır ve aşikar diyabet ortaya çıkar (38).

Uzun süren İD durumunda tip 2 DM, KVH, HT ve bazı maligniteler (kolon, meme, endometrial) gelişebilir.

MS, abdominal obezite ve/veya İD ile ilişkili kardiyometabolik risk faktörleri demetidir. MS'un tanı kriterleri: Abdominal obezite [NCEP ATP III (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III)'e göre bel çevresi kadında 88 cm, erkekte 102 cm, IDF (Uluslararası Diyabet Federasyonu) göre kadında 80 cm, erkekte 94 cm], HT (TA: 130/85 mmHg) veya antihipertansif ilaç kullanımı, hiperglisemi (AKŞ: 100 mg/dl) veya antihiperglisemik ilaç kullanımı, aterojenik dislipidemi; TG 150 mg/ dl, HDL kadında 50 mg/dl, erkekte 40 mg/dl veya bunlar için ilaç kullanıyor olmak şeklinde özetlenebilir (39, 40).

Gerald M Reaven, 1988 yılında insülinle uyarılmış glukoz salınımına direnç, glukoz intoleransı, hiperinsülinemi, artmış VLDL, zalmış HDL düzeyleri ve HT'dan oluşan, beraberinde iskemik kalp hastalığı riskinin arttığı bulgular bütününe "Sendrom X" adını vermiştir (41).

MS, İD'yle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya DM, dislipidemi, HT ve KAH gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir (42).

İD ile karakterize olan MS'lu hastalarda tip 2 DM ve obeziteyi kapsayan metabolik bozukluklar için risk mevcuttur (43).

Tablo 2.3: Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri-Kılavuzların Önerileri

	DSÖ, 1998	NCEP-ATP III, 2001	TEMD, 2005	IDF, 2005
Bel çevresi	-	Erkeklerde >102 cm Kadında >88 cm	Erkeklerde ≥ 102 cm Kadında ≥ 88 cm	Erkeklerde ≥ 94 cm Kadında ≥ 80 cm
Bel/kalça oranı	Erkeklerde >0,9 Kadında >0,85	-	-	-
VKİ	≥ 30 kg/m ²	-	≥ 30 kg/m ²	-
Trigliserid	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL
HDL	Erkeklerde <35 mg/dL Kadında <40 mg/dL	Erkeklerde <40 mg/dL Kadında <50 mg/dL	Erkeklerde <40 mg/dL Kadında <50 mg/dL	Erkeklerde <40 mg/dL Kadında <50 mg/dL
Kan basıncı	≥ 140/90 mmHg	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg
Glukoz	Tip 2 diabetes mellitus, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı	AKŞ ≥ 110 mg/dL	İnsülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, aşıkar diabetes mellitus	AKŞ ≥ 110 mg/dL veya tip 2 diabetes mellitus
İdrar albümin/kreatinin oranı	≥30 mg/g	-	≥30 mg/g	-

MS tanısında pek çok sınıflama vardır. İlk tanımlama 1998 yılında DSÖ (WHO/Dünya Sağlık Örgütü) tarafından yapılmış olup, insülin direnci başlıca risk faktörü olarak görülmüştür (44). 2001 yılında NCEP ATP III tarafından yapılan tanımlamada İD tek bir kriter olarak gösterilmemekle beraber tek bir kriter yerine 3 kriterin olması kabul edilmiştir (45). 2003'te AACE (Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği), ATP III tanımlamasını modifiye ederek İD'ni yeniden temel bir kriter olarak kabul etmiştir (46). En fazla kullanılan NCEP-ATP III ve IDF 2005 kriterleridir. NCEP-ATP III kriterleri 2005 yılında Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) ve Ulusal Kalp-Akciğer-Kan Enstitüsü (NHLBI) ve IDF önerileri doğrultusunda yeniden düzenlenmiştir. ATP III için tanıda 5 kriterden 3'ünün olması yeterlidir. Abdominal obezite sıklıkla diğer NCEP-ATP III kriterleri ile birliktelik göstermesinden dolayı tanı için zorunlu bir kriter olarak görülmemiştir (47). IDF tanımlamasında abdominal obezite tanımlama için gerekli olmakla beraber NCEP-ATP III tanımında da geçen ek 2 faktör tanı

için yeterlidir. IDF, abdominal obezite ile diğer MS risk faktörleri arasındaki korelasyonda etnik faktörler olduğunu vurgulamıştır (48).

Esansiyel HT, hiperandrojenizm (polikistik over sendromu), akantozis nigrikans, lipodistrofi gibi İD olan birçok hastada kan şeker seviyeleri normal ya da hafifçe artmıştır.

İD'ne eşlik eden metabolik ve kardiyovasküler risk faktörleri:

- Esansiyel HT
- Endotel disfonksiyonu
- HDL düzeyinde azalma
- TG düzeyinde artma
- Apolipoprotein-B de artma
- Küçük yoğun LDL partiküllerinde artış
- Fibrinojen seviyelerinde artma
- PAI-1 düzeyinde ve trombosit agregasyonunda artma
- CRP ve diğer enflamatuvar sitokinlerde artma
- Mikroalbuminüri
- Sol ventrikül hipertrofisi
- Prematur ateroskleroz (KAH-inme)
- Ürik asitte artma.

Tanı

İD'ni değerlendirmede birçok yöntem kullanılabilir. Öglisemik insülin klemp testi altın standarttır. İntravenoz glukoz tolerans testi, insülin tolerans testi kullanılabilir, ancak rutin klinik pratikte kullanımı zor testlerdir (49).

İD doğrudan ve dolaylı yöntemler yanında bazı formüller kullanılarak hesaplanan indeksler ile de ölçülebilir. Hangi ölçüm metodunun kullanılacağını belirlemede amacın ne olacağı (epidemiyolojik araştırmalar, ilaç etkinliği, patofizyolojiye yönelik araştırmalar vb), maliyet ve personel/ekipman şartları gibi faktörler de çok önemlidir.

Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi, HOMA, İnsülin Duyarlılık İndeksleri, İnsülin-Glukoz-C peptid oranları, Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT), Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli, Minimal Model, İnsülin Tolerans Testi insülin direncini ölçmek için geliştirilen yöntemlerden bazılarıdır.

Epidemiyolojik çalışmalarda sık olarak HOMA-IR, insülin duyarlılık indeksleri (QUICKI, Quantitative insulin sensitivity check index) kullanılmaktadır (50).

Matthews ve arkadaşları tarafından 1985'te tanımlanan HOMA testi, insülin direnciyle birlikte β hücre fonksiyonunu gösteren, uygulanması diğerlerinden daha kolay olan bir testtir. Bu yöntemde açlık plazma glukoza ve insülin düzeyleri kullanılarak insülin direnci hesaplanır.

Genel Bilgiler

Tablo 2.4: İnsülin Direnci Ölçme Metodları (51)

Metod	Yöntem	Avantaj	Dezavantaj	Kullanım yeri	Yorumu
Glukoz/İnsülin	Açlıkta ölçüm	Basit-ucuz	Diyabetiklerde güvenilir değil.	Çok vakalı araştırmalar	Oran azaldıkça direnç yüksektir.
Bazal İnsülin	Sabah açlıkta ölçüm	Basit-ucuz	Genel kabul edilebilir bir rakam vermez, kullanılan kite göre rakam değişir.	İnsülin direnci ölçümünün primer hedef olmadığı çalışmalarda	Rakam arttıkça direnç lehinedir.
HOMA	$[(\text{Glukoz}(\text{mg/dl}) \times \text{insülin}(\mu\text{U/ml})) / 405]$	Basit-ucuz	1.Diyabetik ve glukoz intoleransı olanlarda yanıltıcıdır 2.Karaciğer ve kas insülin direncini eşit kabul eder	Çok vakalı araştırmalar	Rakam arttıkça direnç yüksektir. Her toplumun kendi normalini bulması gerekir ama >2.7 genel olarak direnç kabul edilir.
QUICKI	$1 / \{[\log(\text{açlık ins}(\mu\text{U/ml}) + \log(\text{açlık gluk}(\text{mg/dl}))]\}$	Basit-ucuz	Diyabetik ve glukoz intoleransı olanlarda testin duyarlılığı azdır.	Çok vakalı araştırmalar	Rakam arttıkça insülin duyarlılığı artar.
Matsuda indeksi	$10000 / \sqrt{[(\text{açlık gluk} \times \text{açlık ins}) \times (\text{ortalama gluk} \times \text{ortalama ins})]}$	OGTT'den türetilir. Lave test gerektirmez. Kas ve karaciğer insülin direncini bir arada değerlendirir.	Diyabetik hastalarda sonuçlar güvenilir değildir.	Çok vakalı araştırmalar	Rakam küçüldükçe insülin direnci artar.
OGTT	75 gram glukoz öncesi ve takiben 30-60-90-120 dk glukoz (bazen beraberinde insülin) ölçümü	Diyabet tanısında da kullanılır.	İnkretin etkisi, barsaklardan emilim gibi faktörler sonucu etkiler.	Klinik araştırmalar ve rutin insülin ölçümü yapmaksızın günlük pratikte	Pik insülin cevabı ne kadar yüksekse veya eğri altında alan hesaplandığında ne kadar yüksekte direnç lehinedir.
Çok örneklemlili intravenöz glukoz tolerans testi	Glukozun füzyonunu takiben belirli dakikalarda glukoz ve insülin ölçümü	Klemp tekniği gibi sabit glukoz aralığı periyodu gerektirmez (test daha basittir). Beraberinde beta hücre fonksiyonu da değerlendirilmiş olur.	Özel bilgisayar programı ve deneyimli personel gerektirir.	Vaka sayısı az klinik araştırmalarda	Komputerize sistem aracılığı ile yorumlanır.
İnsülin supresyon testi	Somatostatin infüzyonu ile endojen insülin ve glukoz sekresyonu baskılanır. 3 saat süre ile glukoz ve insülinin füzyonu. Testin son 30 dakikasında her 10 dakikada bir şeker ve insülin ölçümü.	Sabit bir infüzyon hızı vardır, klemp gibi ince bir ayar gerektirmez.	İnsülin düzeylerinin sabit değerlerde olduğu ve endojen retimin baskılandığı farzediliyor. Kas insülin duyarlılığını gösterir. Glukozürinin varlığı sonuçları etkiler.	Klemp yerine de kullanılabilir. Klemp göre kısmen daha pratik olduğundan vaka sayısı biraz daha fazla araştırmalarda kullanılabilir.	Plato (sabit) şeker düzeyi elde edildiğinde daha düşük şeker değerleri duyarlılığı gösterir.
Hiperinsüline mik öglisemik klemp tekniği	Aynı anda glukoz ve insülin infüzyonu ile sabit şeker düzeyini koruma. Dolayısı ile in edilen glukoz duyarlılığın bir göstergesi	Doku glukoz kullanımı doğrudan ölçülüyor.	Suprafizy. İnsülin dozu kullanılıyor. Farklı infüzyon oranlarında farklı sonuçlar veriliyor. Zaman alıcı, özel ekipman ve maliyet ister.	Altın standart kabul edilir. Az vakalı araştırmalara kullanılır.	$M = \text{mg glukoz/kg-dk}$ Duyarlılık arttıkça 'M' değeri yüksek çıkacaktır.

Tedavi

Başlıca tedavi stratejileri diyet, egzersiz ve ilaç tedavisinden oluşmaktadır. Beslenme tedavisinin amacı insülin direncini düzeltmek ve bağlı bozuklukları önlemektir. Hastalarda vücut ağırlığının %5-10'u kadar kilo verilmesinin insülin direncini azalttığı gösterilmiştir. İnsülin direncinin azaltılmasında diyetin bileşimi de önemlidir. Diyetteki kaloringin %55'i karbonhidratlardan sağlanmalı bunlar da tam tahıl ürünlerini içermelidir, %15'i proteinlerden oluşmalı, balık ve bitkisel kaynaklardan zengin olmalıdır. Yağlar toplam kaloringin %25-35'ini oluşturur, kaloringin %15-20'si tekli doymamış yağlardan oluşmalı, çoklu doymamışlar %10'u geçmemelidir.

Fiziksel egzersiz düzenli aerobik (yürüme, yüzme, bisiklet) ve anaerobik (kas güçlendirici) egzersizler ile insülin direnci ve bağlı klinik tablolarda tedavi edici etki göstermektedir. Düzenli egzersiz en az 30 dk/gün önerilmektedir.

Sigaranın bırakılması da insülin direncini azaltmaktadır.

İnsülin direncinin ilaçla tedavisinde metformin ve tiazolidindiyon grubu ilaçlar yer almaktadır. Metformin insülin direncini azaltır ve bozulmuş glukoz toleransında düzelmeye yol açar. Diyabeti olmayan temelde insülin direnci olan hastalarda tip 2 diyabetin başlangıcını geciktirir. Tedavi kılavuzlarında diyabet prevansiyonu için önerilen tek farmakolojik ajan bugün için metformindir (52).

Tiazolidindiyon grubu ilaçlar peroksizom proliferatör aktive reseptör gamayı aktive eder ve insülin direncinde genel bir azalmaya neden olurlar (53).

Vanadate veya vanadium tuzları, fenitoin, immünosüpresanlar ve bezofibrat tedavilerinin insülin duyarlılığını arttırdığı birkaç küçük çalışma ile gösterilmiştir.

Kardiyovasküler ve metabolik risk faktörlerinin azaltılması toplumda sağlıklı beslenme eğitimi ve fiziksel aktivitenin artırılması ile sağlanır. Bu sürecin sağlıklı yaşam tarzının ömür boyu devam ettirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

2.3. TİROİD STİMÜLAN HORMON

Tiroid hormonu olan tiroksinin oluşması ve kan dolaşımına verilmesi hipofiz ön lobundan salgılanan TSH adlı hormonun etkisi ve kontrolü altındadır. Kanda tiroid hormonu azaldığında hipotalamustan tiroid releasing hormon (TRH) salgılanır. TRH hipofiz ön lobuna etki ederek TSH salgılanmasını uyarır. TSH kan yoluyla tiroid bezine gelir. Tiroid bezindeki follikül epitel hücrelerinin kandan iyot alım gücünü, büyüklük ve sayılarını arttırır. Kolloid hızla hidrolize edilir ve kapillerlere tiroksin atılması sağlanır. Kanda tiroid hormonu seviyesi yükseldiği zaman ise TSH salgılanması durur.

Tiroid hormonları vücutta birçok sistem üzerinde etkilidir. Na-K-ATPaz üzerinden oksijen tüketimi ve ısı üretimini arttırarak kalorijenik etki gösterir. Termogenezi arttırır ve düşük dansiteli lipoprotein reseptörünün ekspresyonunu arttırarak LDL kolesterolün yıkımını hızlandırır.

Katekolamin düzeyleri hipotiroidide artmış iken hipertroidide azalmış veya normal olarak bulunur. Tiroid hormon yüksek konsantrasyonlarında artmış oksijen ihtiyacını karşılamak üzere eritropoez artar, eritrosit 2-3 difosfogliserat miktarı artar ve böylece dokulara oksijen verilmesi kolaylaşır. Tiroid hormonu arttığında bağırsaklarda motilite hızı artarken, azaldığında motilite hızı azalır. Osteoblast ve osteoklast aktivasyonu ile iskelet ve kas sisteminin normal gelişimini sağlar. Hipertroidide kemik rezorbsiyonu ve formasyonunu arttırdıkları için osteopeni, hiperkalsemi ve hiperkalsiüri görülebilir. Gebelik sırasında fetal beyin gelişimi için çok önemlidir. Hipertroidide protein turnover artar ve kas dokusunda kayıp ile beraber hareketlerde hızlanma olur.

Hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının değerlendirilmesinde serum TSH düzeyleri ölçümü önemlidir. Serum tiroid hormon düzeyleri artmışsa baskılanmış, azalmışsa yükselmiş olarak gözlenir. Diüurnal ritmi vardır. Hipotiroidi, doku düzeyinde tiroid hormonu yetersizliği veya nadiren etkisizliği sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Hipertroidi ise tiroid bezinden tiroid hormon yapımının artmasından kaynaklanan tiroid hormon fazlalığını ifade eder. Hipertroidi durumunda TSH ($<0,5$ mIU/L) baskılanmıştır.

Primer hipotiroidi tanısında TSH ölçümü önemlidir. Sağlıklı genç popülasyonda TSH üst sınırı 4 mIU/L olarak belirlenmiştir. Gebelik planlayanlarda TSH üst sınırı ilk trimester için 2,5 mIU/L, ikinci ve üçüncü trimester için 3 mIU/L olarak kabul edilmelidir. Yaşlılarda TSH düzeyleri azalabilir; 70-79 yaş arası TSH üst sınırı 6 mIU/L, 80 yaş üzerinde TSH üst sınırı 7,5 mIU/L olarak kabul edilebilir. Sekonder ve tersiyer hipotiroidide TSH'nın inaktif formlarının salınımı yüksek TSH düzeyi ölçümüne yol açabilir (54).

Tiroid hormonları metabolik yolaktaki rolleri ile bazal metabolizma hızını belirler fakat tiroid hormonlarına bağlı enerji temini bazal metabolizmadan daha çok adaptif termogenezle ilişkilidir. Adaptif termogenez kahverengi yağ dokusunda soğuğa maruz kalındığında lokal üretilen tiroid hormonlarına bağlı olarak oksidatif fosforilasyonun ayrışması ile karakterizedir. Yapılan çalışmalarda pek çok hipofizer hormon reseptörü yağ dokuda gösterilmiştir (55). TSH ve adipozite arasındaki pozitif ilişki hipotalamik-hipofizer-adipoz aksında aşağı doğru akışı göstermektedir. Aks feedback sistemini gerekli kılar. Yağ kitlesi artışı (özellikle visseral yağ dokuda artış), çoğu adipokinin üretimi ve salgılanmasında artışa neden olur (56).

Yapılan çalışmalarda adipoz dokudan kaynaklanan bazı hormonal veya humoral mediatörlerin hipotalamo-hipofizer-tiroid aksını stimüle ettiği ve TSH sekresyonunu arttırdığı ileri sürülmüştür (6, 57). Şüphelenilen ana mekanizma leptin ve tiroid hormonları arasındaki muhtemel ilişkidir. Yağ depolarının miktarına paralel olarak leptin seviyeleri artar. Yağ kitlesi ve leptin seviyeleri arasındaki ilişki doğrusaldan çok eğriseldir ve yağ kitlesi artışı ile leptin çok daha fazla artış gösterir (8).

Obez premenopozal kadınlarda serum TSH konsantrasyonları VKİ ve serum leptin düzeylerinin her ikisi ile ilişkili bulunmuştur (58, 59).

Leptinin hipotalamusta TRH ekspresyonunu yukarı regüle ettiğinin gösterilmesi tiroid hormon düzeyleri ile VKİ arasındaki ilişkide leptinin rol oynayabileceğini düşündürmüştür (60).

Morbid obez bireylerle yapılan bir çalışmada ise VKİ ve TSH düzeyi arasında bir ilişki gösterilememiştir (61).

Tiroid fonksiyonu ve metabolik parametreler arasındaki ilişki karmaşıktır. Yağ dokusu miktarı ve serum TSH düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir derlemede 29 çalışmanın 18'inde bu ilişkinin pozitif yönde olduğu gösterilmiştir (62).

Yaklaşık otuz bin kişiyi kapsayan HUNT çalışmasında TSH değeri referans aralığı içinde (0.5-3.5 mIU/L) olan bireylerde lipid belirteçleri ile TSH ilişkisine bakılmıştır. TSH artarken total serum kolesterolü, LDL kolesterol, ve trigliserid düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı bulunmuştur. TSH artarken HDL kolesterolün azaldığı tespit edilmiştir (63).

Tromso çalışmasında kadınlarda ve erkeklerde, TSH 3,5-10 mIU/L arasında olan bireylerin TSH düzeyi ile trigliserid, LDL kolesterol düzeyleri arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Kadınlarda yaş ve VKİ'ne uyarlandığında istatistiksel bir anlam bulunmamıştır. T4 tedavisi sonrası ise trigliserid düzeyi ve serum kolesterolü düşmüş, serum TSH düzeyi 0.2-2.0 mIU/L'ye düşünce tedavi bırakılmıştır (64).

Michalopoulou ve ark. yaptığı bir çalışmada serum TSH düzeyi 2-4 mIU/L arasında olan ve tiroid antikoru pozitif olan bireylerde serum kolesterol düzeyleri, TSH düzeyi 0.4-1.99 mIU/L arasında olanlara göre yüksek bulunmuş, T4 tedavisi başlandıktan sonra ise antikoru pozitif olan grupta serum kolesterol ve trigliserid düzeyleri düşmüştür (65).

TSH düzeyleri 2.5 mIU/L üstündeki bireylerin nasıl takip ve tedavi edileceği tartışma konusudur. Serum TSH düzeyi 3 - 5 mIU/L arasındaki bireylerde önemli bir klinik anormallik saptanmamıştır ve bu düzeyde L-T4 ile tedavinin faydası kanıtlanmamıştır. Bu gruptaki bireylerin serum TSH düzeyleri senede bir kontrol edilmelidir (özellikle tiroid antikoru pozitifse) (66).

2.4. TİROİD STİMÜLAN HORMON ve İNSÜLİN DİRENCİ İLİŞKİSİ

İn vivo ve in vitro olarak insülinin total leptin düzeylerini arttırdıkları ve İD'e neden oldukları gösterilmiştir (4).

Her iki cinsiyetten 34 hastanın alındığı bir çalışmada, hastaların omental adipoz dokularından yapılan kültürlerde, TSH'nın insan adipoz dokusunda leptin sekresyonunu güçlü stümüle ettiği gösterilmiştir (5).

Leptinin hipotalamus paraventriküler nükleusunda TRH gen ekspresyonunu düzenlediği ve plazma TSH değişikliklerinin leptin salınımlarının regülasyonuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir (67). Leptinin hipotalamik pitüiter tiroid aksı üzerindeki etkileri primer olarak arcuat nukleusdaki leptin duyarlı nöronlardan TRH nöronları üzerine inhibitör etkileri olan AGRP (agouti-related protein) ve NPY (neuropeptide Y) gen ekspresyonunu inhibe etmek ve TRH nöronları üzerine uyarıcı etkileri olan cAMP ve α -MSH mRNA'yı stimüle etmek olduğu gösterilmiştir (68,69). Leptinin periventriküler nükleusdaki TRH nöronlarını, bu hücrelerdeki leptin reseptörleri yoluyla direkt olarak etkilediği de öne sürülmüştür (70, 71). Sonuç olarak leptinin TRH'yı stimüle ederek TSH düzeylerini arttırabileceği düşünülmektedir.

Adipoz doku büyük bir endokrin organdır, pek çok adipokin üretir ve salınımına neden olur. Adipokinler karaciğer, kas, pankreatik β -hücreler ve beyin gibi diğer dokularda metabolik veya inflamatuvar etki gösterirler (72,73). Güncel çalışmalar, insan ve diğer memeli türlerinde adiposit ve preadipositlerin TSH reseptörlerine sahip olduklarını gösteren inandırıcı kanıtlar sunmuştur (74, 75). Adipozitlerde TSH tarafından sinyal üretimi cAMP-bağımlı protein kinaz aktivasyonu aracılığı ile olur (76). İn vivo ve in vitro çalışmalar yağ dokuda TSH reseptörleri yoluyla TSH'nın etkisinin preadipozitlerden adipozitlere farklılaşmayı ve adipogenezisi indüklemesi ile olduğunu göstermiştir (74,77). TSH adipoz dokudan adipokinlerin sentez ve salınımını direkt indükler. TSH'nın adipozitler üzerine direkt etki ederek leptin sekresyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir (5).

Adipositlerde tiroid sinyalinin transdüksiyonu ve TSH reseptör ekspresyonu iyi dökümanente edilmiştir ve TSH ile adipozite arasındaki pozitif ilişkinin biyolojik önemi olduğu düşünülmektedir.

Böylece MS'da artan yağ kitlesi ile birlikte İD, serum leptin konsantrasyonları üzerine etki ederek TSH artışına katkıda bulunabilir. Leptin ve tiroid aksı arasındaki kompleks ilişki ile bütün bu mekanizmalar beraberinde hipotalamik hipofizer-tiroid-adipoz aks kavramının oluşumuna neden olabilir. Böyle bir aks, bir feedback sistemi gerektirecektir ve böylece serum TSH ve adipozite arasındaki pozitif ilişki tersinden de yorumlanabilecektir.

MS nedeniyle sirkülasyondaki artmış sitokinler tiroid fonksiyonunu ya hipotalamik, hipofizer ya da tiroid seviyesinde suprese edebileceği de raporlanmıştır (78).

İnsülin-like growth faktörler (IGF) pek çok dokuda üretilmektedir ve bu dokularda otokrin/parakrin yolla hücrelerin proliferasyon ve diferansiasyonunda önemli rol oynadıkları ileri sürülmüştür (79). Tiroid hücrelerinin büyümesi ve diferansiasyonunun düzenlenmesinde önemli rolü olan major hormon TSH'dır (80). IGF-1 tiroisitlerin TSH aracılığı ile olan proliferasyonu üzerinde etkilidir. İnsülin/IGF-1 sinyal yolağının, tiroid gen ekspresyonu regülasyonunu modüle ettiği biliniyor ve buna ek olarak tiroisit proliferasyon ve diferansiasyonunda etkili önemli bir cofaktör olduğunda düşünülmektedir (81). Hücre kültürlerinde insülin varlığında TSH'nın mitojenik etkilerinin olduğu iyi bilinmektedir ve aynı zamanda apoptotik hücre ölümünü de baskılamaktadır (82). Önceki çalışmalarda, tiroisit kültürlerinde ve insan tiroid dokusunda, IGF-1 ve insülin reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir (83, 84). İnsülin ve IGF-1 yüksek derecede homoloji gösteren farklı reseptörlere bağlanırlar ve bir ortak intrasellüler yolağı paylaşırlar. Hem IGF-1 hem de insülin reseptörlerinin aktivasyonu intrasellüler tirozin kinaz yolağı ile insülin reseptör substrat-1 (IRS-1)'in fosforilasyonuna neden olur (85).

2.5. İNSÜLİN DİRENCİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE TRİGLİSERİD VE GLUKOZ İNDEKS

Son yıllarda yapılan çalışmalarda TyG indeks (Trigliserid ve glukoz indeksi) insülin direncinin değerlendirilmesinde alternatif bir marker olarak gösterilmektedir. Kolayca hesaplanabilen ve düşük maliyetli bir marker olan TyG indeks $\ln[\text{açlık trigliseridi(mg/dl)} \times \text{açlık plazma glukozu(mg/dl)} / 2]$ olarak hesaplanır (9, 10, 11).

Yakın zamanda Çin'de yapılan bir araştırmada TyG indeksin non alkolik yağlı karaciğer hastalığı için risk altındaki bireyleri saptamada etkili olduğu görülmüştür. 8.5'lik bir TyG eşiğinin, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan kişilerin saptanması için son derece duyarlı olduğu ve Çin'li erişkinlerde non alkolik yağlı karaciğer hastalığı için tanısal bir kriter olarak uygun olabileceği bildirilmiştir (86,11). Yapılan başka bir çalışmada TyG indeksin tip 2 diyabet riski altındaki bireylerin erken tespiti için yararlı olduğunu düşündüren sonuçlara ulaşılmıştır. TyG indeksi normoglisemik hastalarda tip 2 diyabetin potansiyel gelişiminde açlık plazma glukozu veya trigliseridlerden daha iyi bir ön gördürücü gibi gözükmektedir (87,11).

İD'ni yansıtan basit bir önlem olan TyG indeksin kardiyovasküler olay gelişme riski yüksek bireylerin erken belirlenmesinde de yararlı olabileceği görülmüştür (88, 11).

2.6. TRİGLİSERİD VE GLUKOZ İNDEKS İLE TİROİD STİMÜLAN HORMON

Literatürde TyG indeks ve TSH arasındaki ilişkiye değinen bir çalışmaya rastlanmadı. Leptin mekanizması ile ilişkilendirilen insülin direnci ile TSH ilişkisini gösteren çalışmalar TyG indeks ile TSH arasında bir ilişki olabileceğini düşündürdü.

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI, EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Çalışmamız İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Obezite Polikliniği'nde gerçekleştirilmiş olup, 2016 yılı Nisan ayı ile 2017 yılı Ekim ayları arasında takip edilmekte olan ve yaş aralığı 18 ile 83 arasında değişen 89 erkek ve 515 kadından oluşan 604 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma 01.08.2017- 01.11.2017 tarihleri arasında 90 gün sürede yapıldı.

3.2. ÇALIŞMANIN AMACI

Bu araştırma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Obezite Polikliniği'ne kilo vermek amacıyla başvuran hastalarda TyG indeks ile TSH düzeyleri arasında ilişki olup olmadığını değerlendirmek amacı ile yapılmıştır.

3.3. VERİ TOPLAMA ARACI, ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamız tek merkezli olarak gerçekleştirilmiş olup obezite polikliniğinde ilk başvurusunda glukoz, trigliserid, TSH düzeyi bakılmış olan ve stadiometre ile boy, biyoelektriksel impedans yöntemiyle kilo ve yağ ölçümleri yapılmış olan hastaların bilgileri arşiv dosya kayıtları kullanılarak retrospektif kaydedildi. Hastaların sosyodemografik özellikleri, antropometrik ölçümleri, eşlik eden kronik hastalıkları, yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, ilaç kullanımı, açlık kan glukozu, trigliserid, tsh düzeyleri ile bel çevresi ve tedaviye başlamadan önceki boy, kilo ölçümleri 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. Bireylere bir gün öncesinden 7-8 bardak kadar su içmesi, fazla çay, kahve ve sigara kullanmaması söylendi. 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 glukoz, trigliserid, TSH düzeyleri için venöz kan örnekleri alındı. Parametrelerin ölçümü Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında yapıldı.

TyG indeksi, açlık plazma glukozu ile trigliserid değeri kullanılarak hesaplandı.

TyG indeksi= $\ln[\text{açlık trigliseridi (mg/dl)} \times \text{açlık plazma glukozu (mg/dl)} / 2]$

Çalışmaya obezite polikliniğine başvuran 18 yaşından büyük olan, diyabetes mellitus veya hiperlipidemisi olmayan, açlık kan glukozu, trigliserid düzeyi, TSH düzeyi bakılmış ve düzeyi 0,5-10 arasında bulunmuş olan hastalar dahil edildi. Diyabetes mellitus veya hiperlipidemisi olan, açlık kan glukozu, trigliserid, TSH düzeylerine bakılmamış olan hastalar dahil edilmedi.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra nicel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student's t test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında One-way ANOVA test kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde

Gereç ve Yöntem

Pearson korelasyon analizi ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. TyG için cut off noktası belirlemede ROC curve analizine tanı tarama testleri kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul onayı alındı.(Karar No:2017/0241 Tarih:04.07.2017)



BULGULAR

Çalışma 15.04.2016-15.10.2017 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Obezite Polikliniğinde %85,3'ü (n=515) kadın, %14,7'si (n=89) erkek toplam 604 birey ile yapılmıştır. Çalışmaya dahil olan bireylerin yaşları 18 ile 83 arasında değişmekte olup, ortalama 45,07±13,31 yaş olarak saptanmıştır.

Tablo 4.1: Demografik Özelliklerin Dağılımı

		Min-Maks (Medyan)	Ort±Ss
Yaş (yıl)		18 – 83 (46)	45,07±13,31
Boy (cm)		125,2 – 195 (160)	161,41±8,60
Kilo (kg)		56 – 183,4 (91,5)	95,37±18,98
BMI (kg/m²)		23,37 – 64,08 (35,61)	36,57±6,36
		n	%
Cinsiyet	Kadın	515	85,3
	Erkek	89	14,7
Sigara	İçiyor	117	19,4
	İçmiyor	487	80,6

Bireylerin boy uzunlukları 125,2 ile 195 cm arasında değişmekte olup, ortalama 161,41±8,60 cm, kilo ölçümleri 56 ile 183,4 kg arasında değişmekte olup, ortalama 95,37±18,98 kg ve VKİ ölçümleri 23,37 ile 64,08 kg/m² arasında değişmekte olup, ortalama 36,57±6,36 kg/m² olarak saptanmıştır.

Bireylerin %19,4'ünün (n=117) sigara içtiği gözlenirken, %80,6'sının (n=487) sigara kullanmadığı gözlenmiştir.

Tablo 4.2: Biyokimya Bulgularının Dağılımları

	Min-Maks (Medyan)	
TSH	Ort±Ss	0,5 – 10 (1,80) 2,07±1,33
TG	Ort±Ss	32 – 901 (117) 132,81±79,98
AKŞ	Ort±Ss	68 – 292 (95) 96,76±14,78
TyG İndeks	Ort±Ss	7,39 – 11,58 (8,62) 8,63±0,52

TSH ölçümleri 0,5 ile 10 arasında değişmekte olup, ortalama 2,07±1,33 olarak, TG düzeyleri 32 ile 901 arasında değişmekte olup ortalama 132,81±79,98 olarak, AKŞ ölçümleri 68 ile 292 arasında değişmekte olup ortalama 96,76±14,78 olarak, TyG indeksleri 7,39 ile 11,58 arasında değişmekte olup ortalama 8,63±0,52 olarak saptanmıştır.

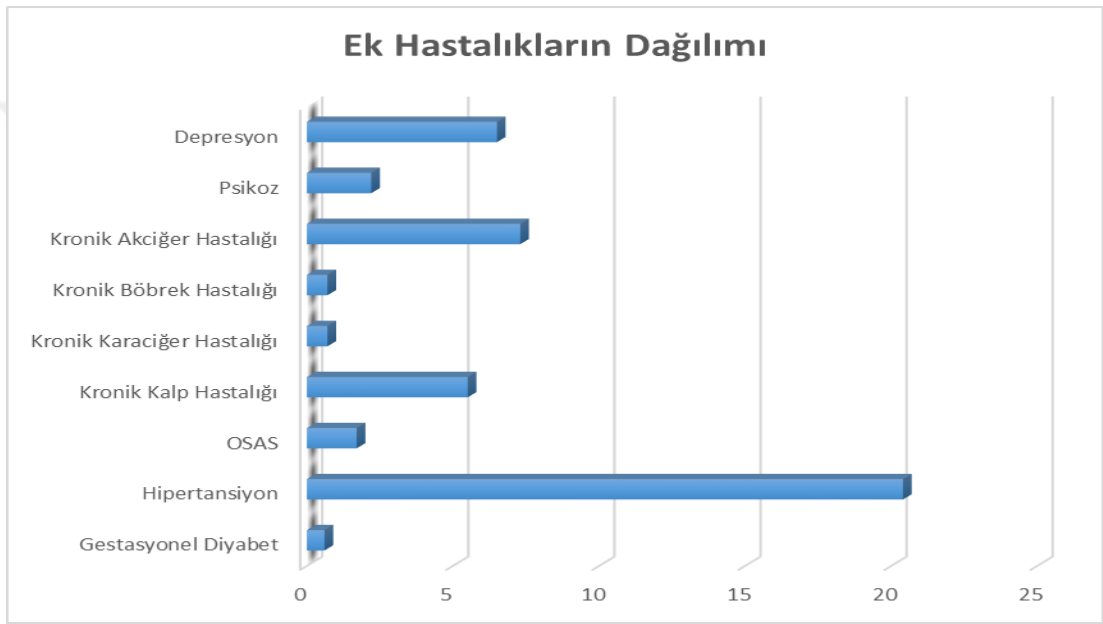
Tablo 4.3: Hastalıklara İlişkin Dağılımlar

		n	%
Metabolik Sendrom	Var	82	13,6
	Yok	522	86,4
Tiroid Hastalığı	Var	111	18,4
	Yok	493	81,6
Epilepsi	Var	2	0,3
	Yok	602	99,7
PCOS	Var	17	2,8
	Yok	587	97,2
Depresyon	Var	39	6,5
	Yok	565	93,5
Psikoz	Var	13	2,2
	Yok	591	97,8
Kronik Akciğer Hastalığı	Var	44	7,3
	Yok	560	92,7
Kronik Böbrek Hastalığı	Var	4	0,7
	Yok	600	99,3
Kronik Karaciğer Hastalığı	Var	4	0,7
	Yok	600	99,3
Kronik Kalp Hastalığı	Var	33	5,5
	Yok	571	94,5
OSAS	Var	10	1,7
	Yok	594	98,3
Hipertansiyon	Var	123	20,4
	Yok	481	79,6
Gestasyonel Diyabet(n=515)	Var	3	0,6
	Yok	512	99,4
Menopoz (n=515)	Var	217	42,1
	Yok	298	57,9

Bulgular

Bireylerin %13,6'sında (n=82) MS gözlenirken, %18,4'ünde (n=111) tiroid hastalığı, %0,3'ünde (n=2) epilepsi, %2,8'inde (n=17) PCOS, %6,5'inde (n=39) depresyon, %2,2'sinde (n=13) psikoz, %7,3'ünde (n=44) kronik akciğer hastalığı, %0,7'sinde (n=4) kronik böbrek hastalığı, %0,7'sinde (n=4) kronik karaciğer hastalığı, %5,5'inde (n=33) kronik kalp hastalığı, %1,7'sinde (n=10) OSAS ve %20,4'ünde (n=123) HT olduğu gözlenmiştir.

Kadın bireylerin %0,6'sında (n=3) gestasyonel diyabet gözlenirken, %42,1'inde (n=217) menoz gözlenmektedir.



Şekil 4.1: Ek hastalıklara göre dağılım

Tablo 4.4: Kullanılan İlaçlara İlişkin Dağılımlar

		n	%
Antitiroid İlaç	Var	78	12,9
	Yok	526	87,1
Antihipertansif İlaç	Var	130	21,5
	Yok	474	78,5
Antiepileptik İlaç	Var	1	0,2
	Yok	603	99,8
Antidepresan İlaç	Var	65	10,8
	Yok	539	89,2
Antipsikotik İlaç	Var	12	2,0
	Yok	592	98,0
OKS	Var	5	0,8
	Yok	599	99,2
Steroid	Var	10	1,7
	Yok	594	98,3

Bulgular

Bireylerin %12,9'unun (n=78) antitiroid, %21,5'inin (n=130) antihipertansif, %0,2'sinin (n=1) anti epileptik, %10,8'inin (n=65) antidepresan, %2'sinin (n=12) antipsikotik, %0,8'inin (n=5) OKS ve %1,7'sinin (n=10) steroid kullandığı gözlenmiştir.

Tablo 4.5: Demografik Özellikler ile Trigliserid ve Glukoz İndeks Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

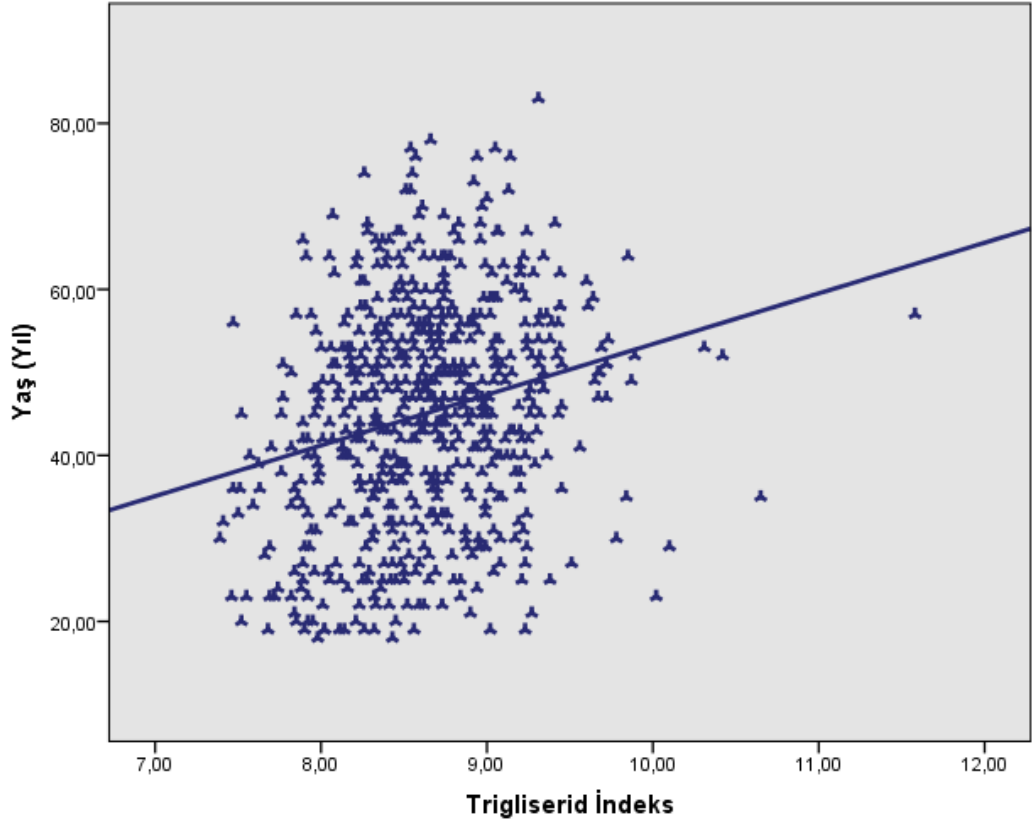
	Trigliserid İndeks (TyG)	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Yaş	0,238	0,001**
Boy	0,018	0,652
Kilo	0,095	0,020*
BMI	0,094	0,021*

r=Pearson Korelasyon Katsayısı

**p*<0,05

***p*<0,01

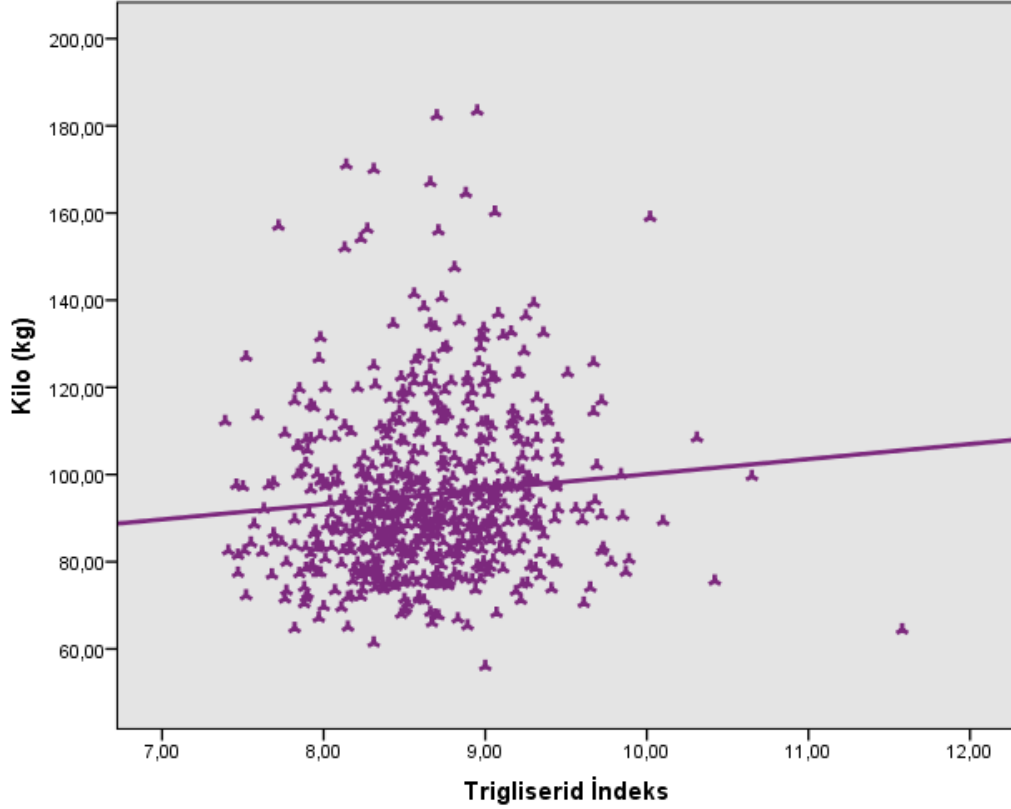
Yaş ile TyG indeks arasında pozitif yönlü (yaş arttıkça trigliserid indeks değeri artan) %23,8'lik zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (*r*=0,238; *p*=0,001; *p*<0,01).



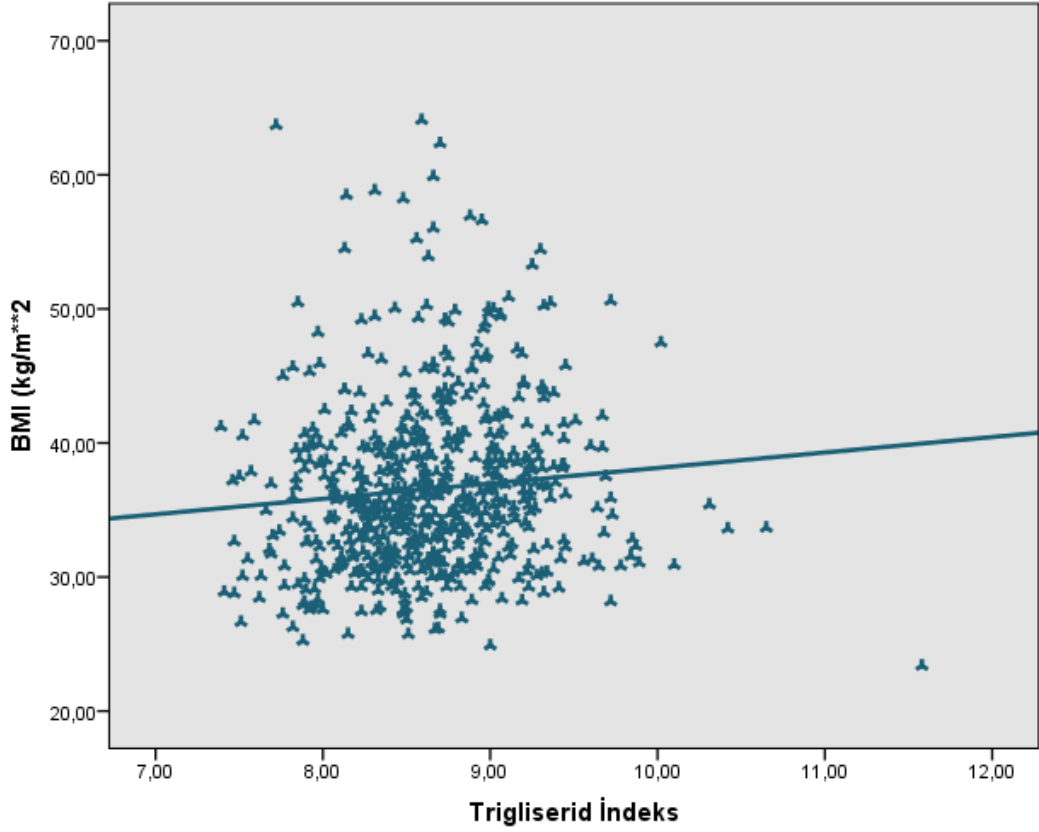
Şekil 4.2: Yaş ile Trigliserid ve Glukoz İndeks Arasındaki İlişkinin Dağılımı

Boy uzunlukları ile TyG indeks ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Kilo ölçümleri ile TyG indeks arasında pozitif yönlü (kilo arttıkça TyG indeks değeri artan) %9,5'lik zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,095$; $p=0,020$; $p<0,05$).



Şekil 4.3: Kilo Ölçümleri ile Triglicerid ve Glukoz İndeks Arasındaki İlişkinin Dağılımı
VKİ ölçümleri ile TyG indeks arasında pozitif yönlü (VKİ arttıkça TyG indeks değeri artan) %9,4'lük zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,094$; $p=0,021$; $p<0,05$).



Şekil 4.4: Vücut Kitle İndeksi Ölçümleri ile Trigliserid ve Glukoz İndeks Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı

Tablo 4.6: Cinsiyet ve Sigara Kullanımına Göre Trigliserid ve Glukoz İndeks Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

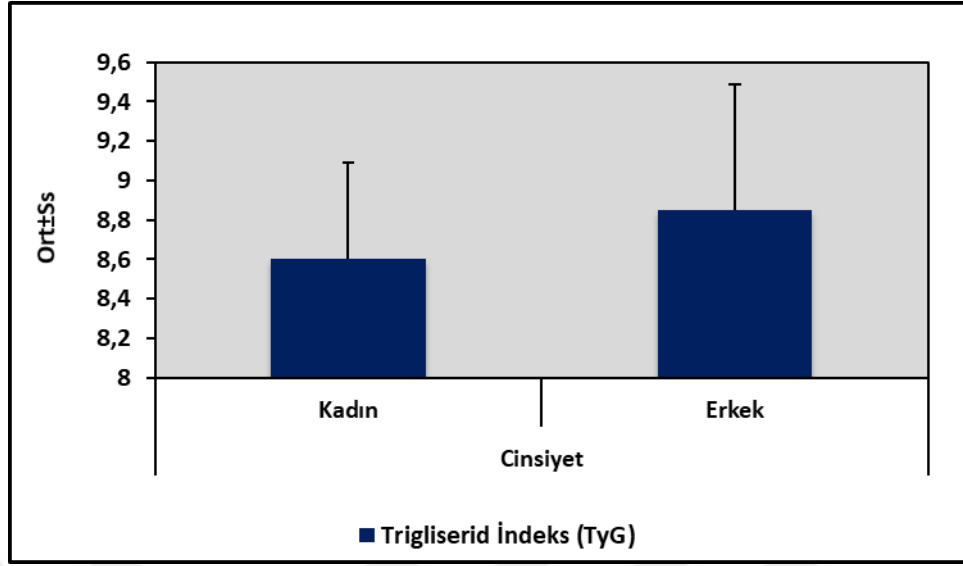
		Trigliserid İndeks (TyG)		Test Değeri
		Min-Maks (Medyan)	Ort±Ss	<i>p</i>
Cinsiyet	Kadın (n=515)	7,39-10,42 (8,61)	8,60±0,49	t:-3,515
	Erkek (n=89)	7,52-11,58 (8,74)	8,85±0,64	<i>p</i>0,001**
Sigara	İçiyor (n=117)	7,39-10,65 (8,75)	8,74±0,55	t:2,549
	İçmiyor (n=487)	7,41-11,58 (8,58)	8,61±0,51	<i>p</i>0,011*

^bStudent-t Test

**p*<0,05

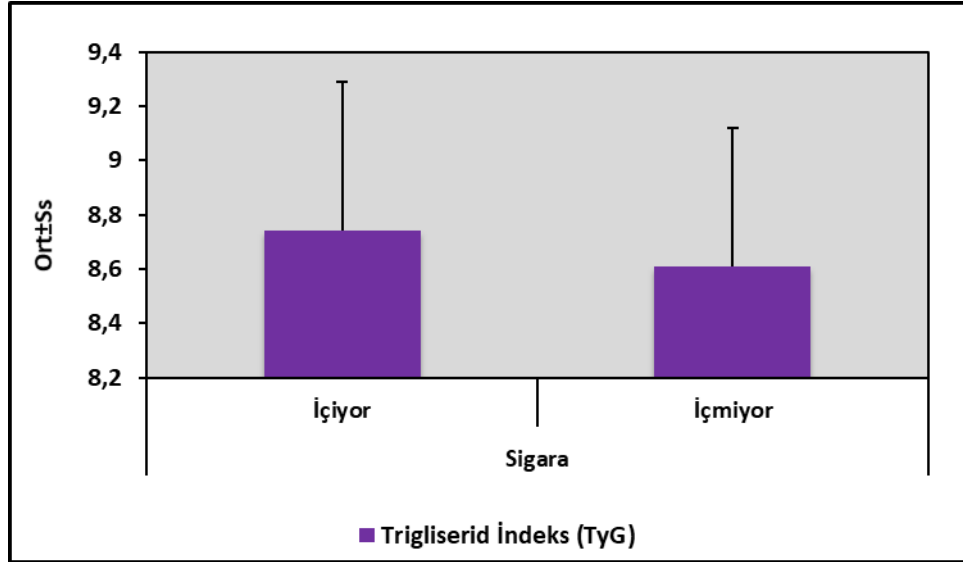
***p*<0,01

Erkeklerin TyG indeks değerleri, kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (*p*=0,001; *p*<0,01).



Şekil 4.5: Cinsiyetlere Göre Triglisericid ve Glukoz İndeks Dağılımı

Sigara kullanan bireylerin TyG indeks değerleri, sigara kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,011$; $p<0,05$).

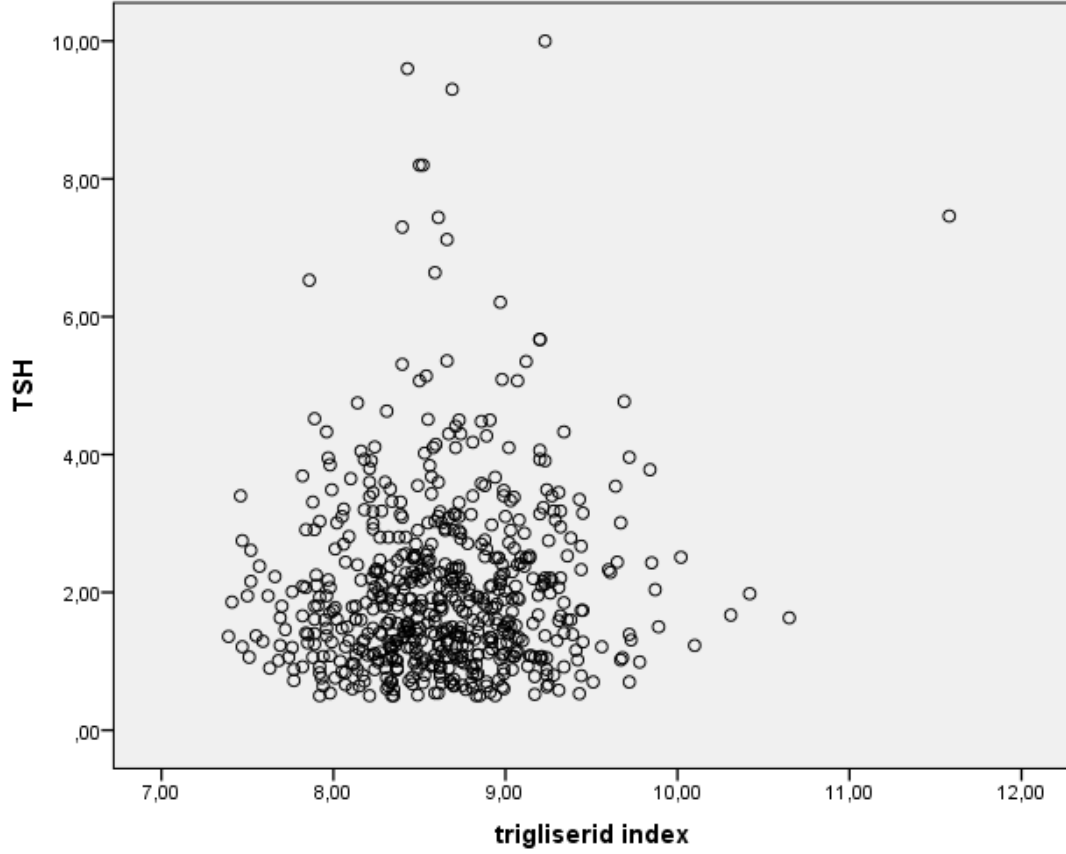


Şekil 4.6: Sigara İçme Durumuna Göre Triglisericid ve Glukoz İndeks Dağılımı

Tablo 4.7: Tiroid Stimulan Hormon ile Trigliserid ve Glukoz İndeks Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

	Trigliserid ve Glukoz İndeks (TyG)		
	r	p	n
TSH	0,03	0,042*	604

Bireylerin TSH değerleri ile TyG indeks arasında pozitif yönlü zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,03$; $p=0,042$).



Şekil 4.7: Tiroid Sitümulan Hormon Düzeyine Göre Trigliserid ve Glukoz İndeks Dağılımı

Bulgular

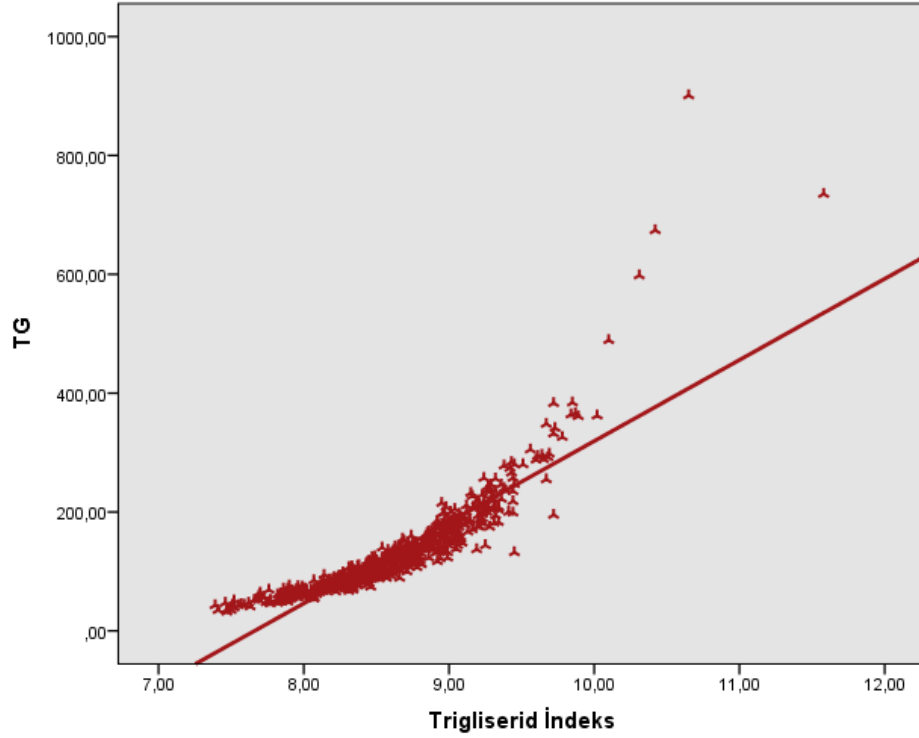
Tablo 4.8: Trigliserid ve Açlık Kan Şekeri Ölçümleri ile Trigliserid ve Glukoz İndeks Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

	Trigliserid ve Glukoz İndeks (TyG)	
	d_r	P
TG	0,966	0,001**
AKŞ	0,310	0,001**

d_r =Spearman's Korelasyon Katsayısı

** $p < 0,01$

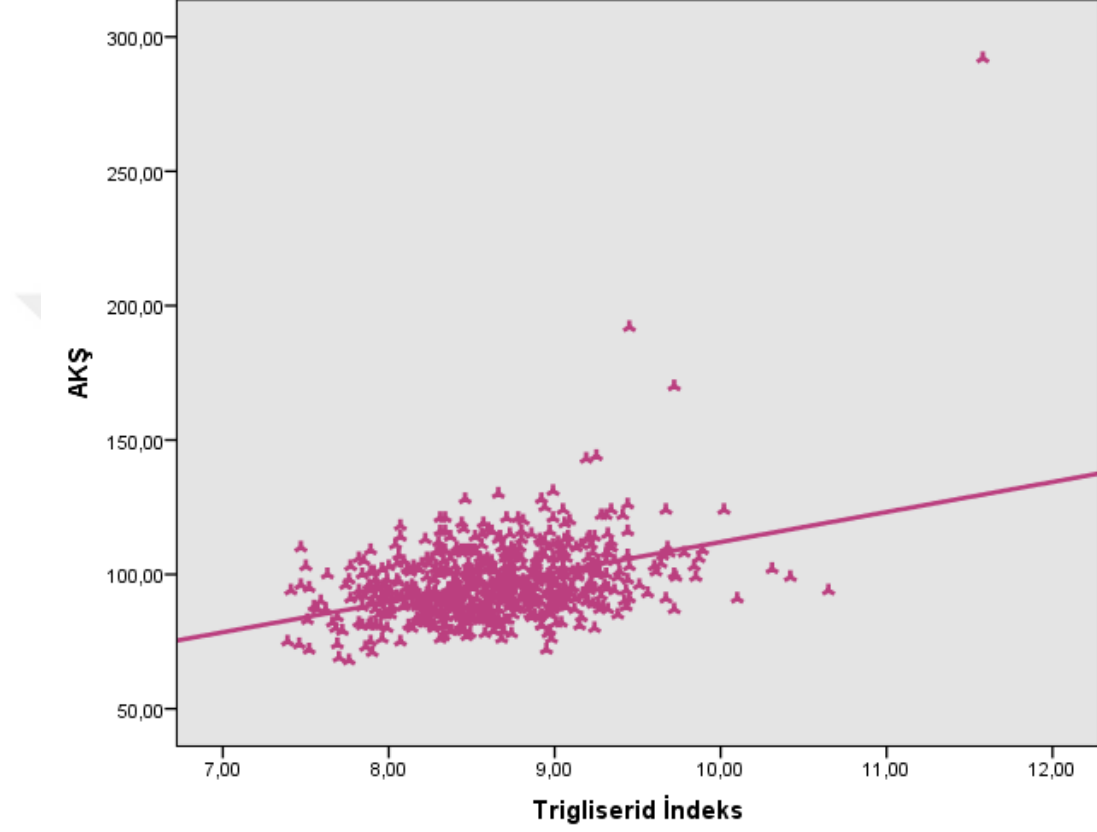
TG ölçümleri ile TyG indeks ölçümleri arasında pozitif yönlü (TG değeri arttıkça TyG indeks değeri artan) %96,6'lık ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,966$; $p=0,001$; $p < 0,01$).



Şekil 4.8: Trigliserid Düzeyleri ile Trigliserid ve Glukoz İndeks Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı

Bulgular

AKŞ ölçümleri ile TyG indeks ölçümleri arasında pozitif yönlü (AKŞ değeri arttıkça TyG indeks değeri artan) %31'lik ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,310$; $p=0,001$; $p<0,01$).



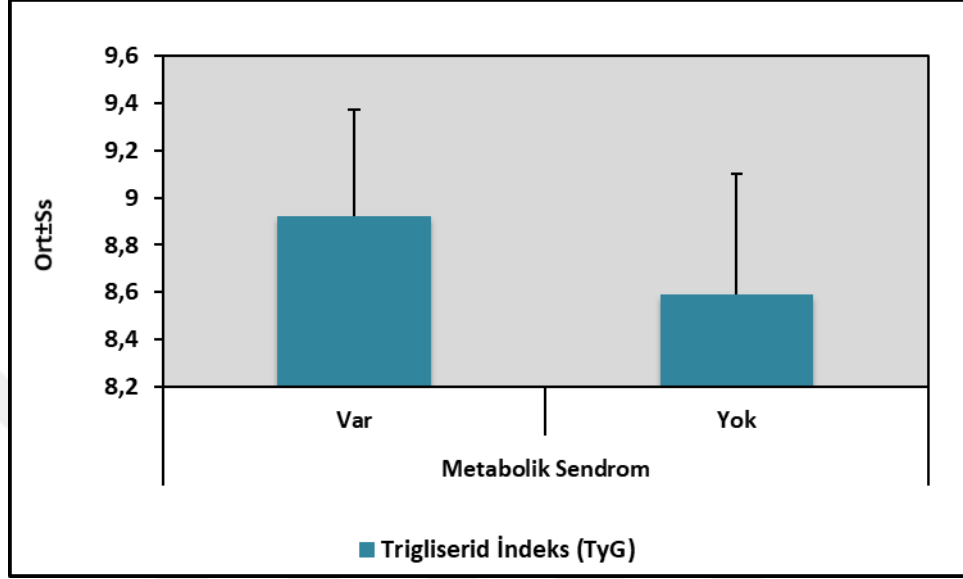
Şekil 4.9: Açlık Kan Şekeri Ölçümlerine ile Trigliserid ve Glukoz İndeks Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı

Tablo 4.9: Hastalıklara Göre Trigliserid ve Glukoz İndeks Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

		Trigliserid İndeks (TyG)		Test Değeri
		Min-Maks (Medyan)	Ort±Ss	p
Metabolik Sendrom	Var (n=82)	7,98-9,87 (8,96)	8,92±0,45	t:5,569
	Yok (n=522)	7,39-11,58 (8,59)	8,59±0,51	^b0,001**
Tiroid Hastalığı	Var (n=111)	7,41-11,58 (8,62)	8,65±0,51	t:0,418
	Yok (n=493)	7,39-10,65 (8,62)	8,63±0,52	^b0,676
Epilepsi	Var (n=2)	8,24-9,36 (8,8)	8,8±0,79	-
	Yok (n=602)	7,39-11,58 (8,62)	8,63±0,52	-
PCOS	Var (n=17)	7,39-9,27 (8,37)	8,39±0,53	t:-2,000
	Yok (n=587)	7,41-11,58 (8,62)	8,64±0,52	^b0,046*
Depresyon	Var (n=39)	7,89-9,42 (8,68)	8,68±0,35	t:0,905
	Yok (n=565)	7,39-11,58 (8,61)	8,63±0,53	^b0,370
Psikoz	Var (n=13)	8,21-9,38 (8,73)	8,74±0,38	Z:-0,844
	Yok (n=591)	7,39-11,58 (8,62)	8,63±0,52	^e0,399
Kronik Akciğer Hastalığı	Var (n=44)	7,41-9,45 (8,65)	8,6±0,44	t:-0,414
	Yok (n=560)	7,39-11,58 (8,62)	8,64±0,52	^b0,679
Kronik Böbrek Hastalığı	Var (n=4)	8,27-8,78 (8,52)	8,52±0,22	Z:-0,516
	Yok (n=600)	7,39-11,58 (8,62)	8,63±0,52	^e0,606
Kronik Karaciğer Hastalığı	Var (n=4)	8,11-9,31 (8,97)	8,84±0,56	Z:-0,906
	Yok (n=600)	7,39-11,58 (8,62)	8,63±0,52	^e0,365
Kronik Kalp Hastalığı	Var (n=33)	8,1-9,61 (8,81)	8,76±0,36	t:1,421
	Yok (n=571)	7,39-11,58 (8,61)	8,63±0,53	^b0,156
OSAS	Var (n=10)	7,47-9,29 (8,63)	8,63±0,54	Z:-0,256
	Yok (n=594)	7,39-11,58 (8,62)	8,63±0,52	^e0,798
Hipertansiyon	Var (n=123)	7,84-9,85 (8,66)	8,72±0,42	t:2,413
	Yok (n=481)	7,39-11,58 (8,61)	8,61±0,54	^b0,017*

^bStudent-t Test^eMann Whitney U Test^{*}p<0,05^{**}p<0,01

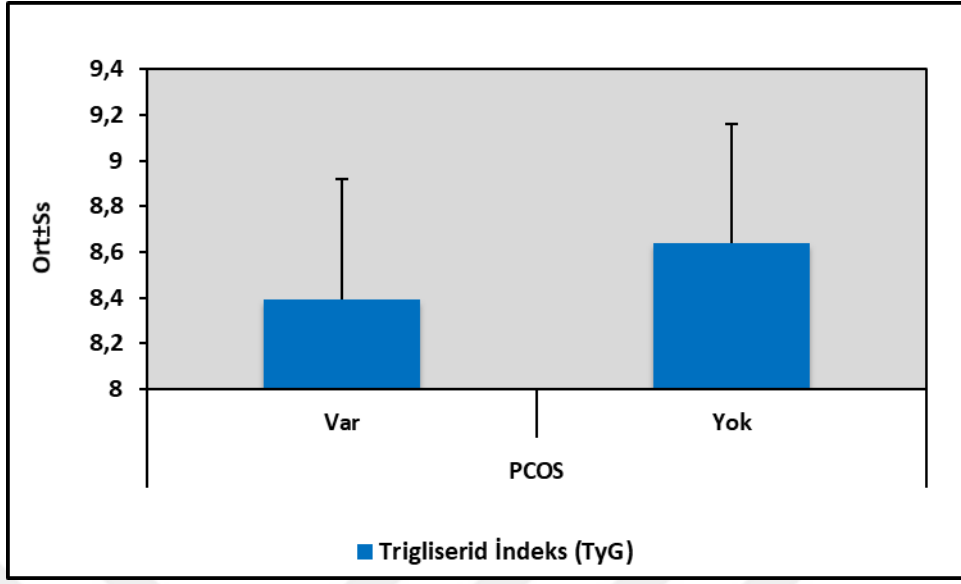
MS gözlenen bireylerin TyG indeks değeri, MS görülmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).



Şekil 4.10: Metabolik Sendroma Göre Trigliserid ve Glukoz İndeks Dağılımı

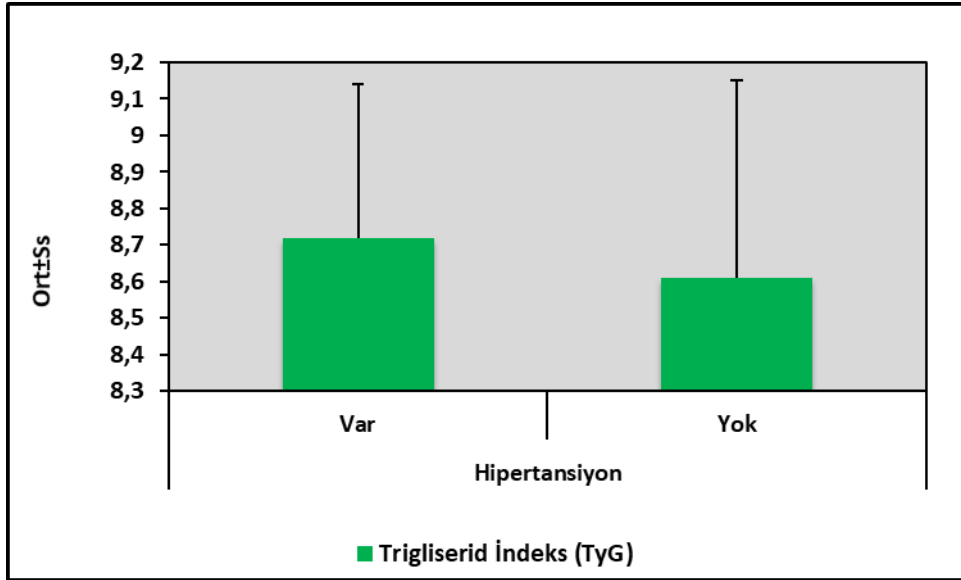
Tiroid hastalığı, depresyon, psikoz, kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kronik kalp hastalığı ve OSAS (obstruktif uyku apne sendromu) görülme durumuna göre bireylerin trigliserid indeks ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

PCOS gözlenen bireylerin TyG indeks değeri, PCOS gözlenmeyen bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,046$; $p<0,05$).



Şekil 4.11: Polikistik Over Sendromu Varlığına Göre Trigliserid ve Glukoz İndeks Dağılımı

HT gözlenen bireylerin trigliserid indeks değeri, hipertansiyon gözlenmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,017$; $p<0,05$).



Şekil 4.12: Hipertansiyon Varlığına Göre Trigliserid ve Glukoz İndeks Dağılımı

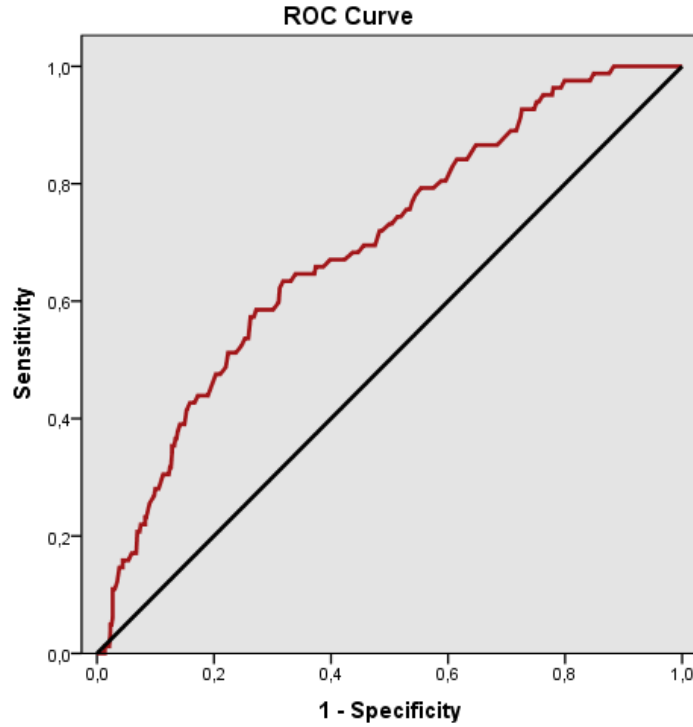
Bulgular

Metabolik sendroma göre TyG indeks ölçümlerinin anlamlılığından yola çıkarak ROC analizi ile cutt off noktası hesaplanabileceği ve bizim serimiz için kullanacağımız bir değer elde edebileceğimizi öngördük.

Tablo 4.10: Metabolik sendroma göre Trigliserid ve Glukoz İndeks İçin Tanı Tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları

	Diagnostic Scan				ROC Curve		<i>p</i>	
	Cut off	Sensitivite	Spesifisite	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Area		95% Confidence Interval
TyG	≥8,08	97,56	15,71	15,40	97,60	0,694	0,635-0,754	0,001**

MS varlığına göre TyG indeks için cut off noktası 8,08 olarak saptanmıştır. Trigliserid indeksin 8,08 kesme değeri için; duyarlılık %97,56; özgüllük %15,71; pozitif kestirim değeri 15,40 ve negatif kestirim değeri 97,60'tur. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %69,4 standart hatası %3 olarak saptanmıştır.



Şekil 4.13: Metabolik Sendroma Göre Trigliserid ve Glukoz İndeks için ROC eğrisi grafiği

Tablo 4.11: Kullanılan İlaçlara Göre Trigliserid ve Glukoz İndeks Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

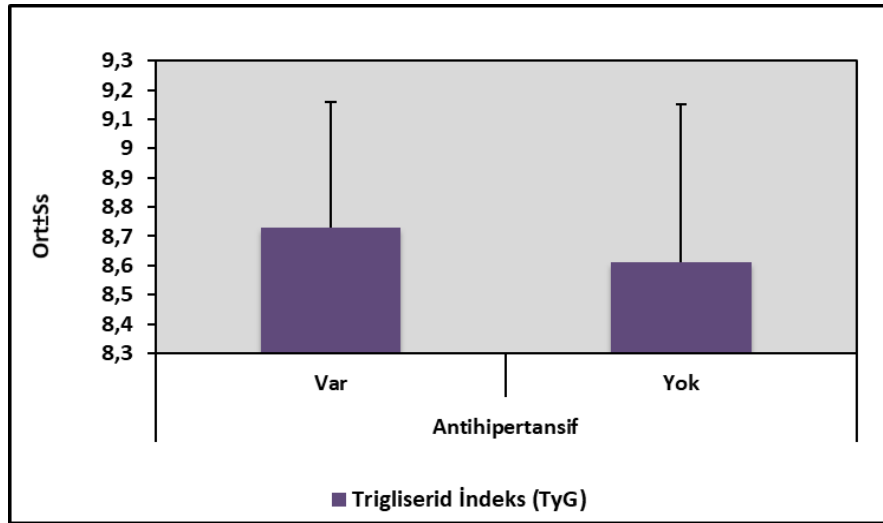
		Trigliserid İndeks (TyG)		Test Değeri
		Min-Maks (Medyan)	Ort±Ss	p
Antitiroid İlaç	Var (n=78)	7,41-11,58 (8,70)	8,73±0,53	t:1,776
	Yok (n=526)	7,39-10,65 (8,61)	8,62±0,52	^b0,076
Antihipertansif İlaç	Var (n=130)	7,84-9,85 (8,71)	8,73±0,43	t:2,357
	Yok (n=474)	7,39-11,58 (8,61)	8,61±0,54	^b0,019*
Antiepileptik İlaç	Var (n=1)	9,36	9,36	-
	Yok (n=603)	7,39-11,58 (8,62)	8,63±0,52	-
Antidepresan İlaç	Var (n=65)	7,41-10,65 (8,7)	8,71±0,52	t:1,305
	Yok (n=539)	7,39-11,58 (8,61)	8,62±0,52	^b0,192
Antipsikotik İlaç	Var (n=12)	8,21-9,38 (8,79)	8,79±0,36	Z:-1,281
	Yok (n=592)	7,39-11,58 (8,62)	8,63±0,52	^e0,200
OKS	Var (n=5)	8,05-9,78 (8,59)	8,66±0,69	Z:-0,197
	Yok (n=599)	7,39-11,58 (8,62)	8,63±0,52	^e0,844
Steroid	Var (n=10)	8,27-9,24 (8,70)	8,67±0,31	Z:-0,326
	Yok (n=594)	7,39-11,58 (8,62)	8,63±0,52	^e0,744

^bStudent-t Test^eMann Whitney U Test

*p<0,05

Antitiroid, antidepresan, antipsikotik ilaç, OKS (oral kontraseptif) ve steroid kullanımına göre bireylerin TyG indeks ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Antihipertansif ilaç kullanan bireylerin TyG indeks değeri, antihipertansif ilaç kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,019; p<0,05).

**Şekil 4.14:** Antihipertansif Kullanımına Göre Trigliserid ve Glukoz İndeks Dağılımı

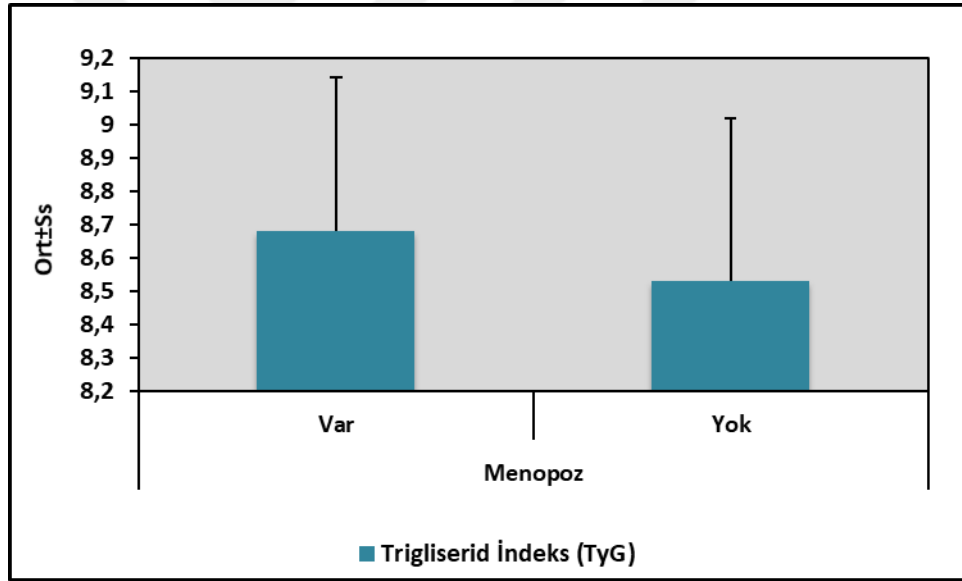
Tablo 4.12: Gestasyonel Diyabet ve Menopoz Varlığına Göre Trigliserid ve Glukoz İndeks Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

n=515		Trigliserid İndeks (TyG)		Test Değeri
		Min-Maks (Medyan)	Ort±Ss	p
Gestasyonel Diyabet	Var (n=3)	8,37-8,84 (8,57)	8,59±0,24	-
	Yok (n=512)	7,39-10,42 (8,61)	8,60±0,49	-
Menopoz	Var (n=217)	7,47-10,42 (8,66)	8,68±0,46	t:3,568
	Yok (n=298)	7,39-10,10 (8,55)	8,53±0,49	^b0,001**

^bStudent-t Test

**p<0,01

Postmenopozal kadınların TyG indeks değeri, premenopozal kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).



Şekil 4.15: Menopoz Durumuna Göre Trigliserid ve Glukoz İndeks Dağılımı

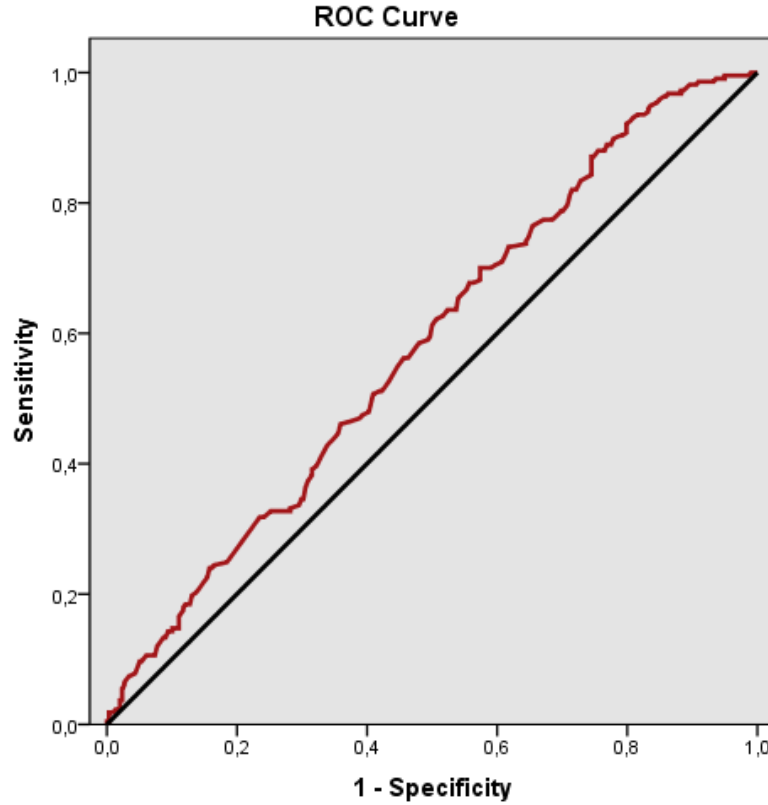
Menopoz durumuna göre TyG indeks ölçümlerinin anlamlılığından yola çıkarak ROC analizi ile cut off noktası hesaplanabileceği ve bizim serimiz için kullanacağımız bir değer elde edebileceğimizi öngördük.

Tablo 4.13: Menopoz Durumuna Göre Trigliserid ve Glukoz İndeks İçin Tanı Tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları

	Diagnostic Scan				ROC Curve		p	
	Cut off	Sensitivite	Spesifisite	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Area		95% Confidence Interval
TyG	≥8,44	70,05	42,62	47,10	66,10	0,581	0,532-0,631	0,002**

Postmenopozal kadınlarda TyG indeks için cut off noktası 8,44 olarak saptanmıştır. TyG indeksin 8,44 kesme değeri için; duyarlılık %70,05; özgüllük %42,62; pozitif kestirim değeri 47,10 ve negatif kestirim değeri 66,10'dur.

Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %58,1 standart hatası %2,5 olarak saptanmıştır.



Şekil 4.16: Menopoz Göre Trigliserid ve Glukoz İndeks için ROC eğrisi grafiği

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1. TARTIŞMA

Obezite günümüzde sık karşılaşılan morbidite ve mortaliteye sebep olabilen sosyal ve psikolojik sorunlara da yol açabilen ciddi ve yaygın bir sorun haline gelmiştir. Önlenemediği ve tedavi edilmediği takdirde yaşam süresini kısaltmakta ve yaşam kalitesini azaltmaktadır. Dolaşım sistemini, hormonal sistemi ve sinir sistemini etkileyerek birçok hastalığa neden olmaktadır. Tip 2 DM, HT, KAH, hiperlipidemi, karaciğer hastalığı, bazı kanser türleri ve obstrüktif uyku apne sendromu gibi hastalıklar bunlardan bazılarıdır.

Hiperinsülinemi ve İD obezite ile sıklıkla birliktelik göstermektedir. Özellikle İD'nin obezite ilişkili hastalıkların patogeneğinde önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir.

Obezite ile ilişkili İD'nin, nasıl oluştuğu sorusuna yapılan açıklamalardan biri; bazı kişileri diğerlerine göre daha çok insüline dirençli hale getiren faktörlerin yağ dokusunca salgılanması şeklindedir (89). Adipoz doku tarafından yapılan sitokinlerin obezitede insülin direncinden sorumlu olabileceğini gösteren hipotezler ileri sürülmüştür. Obez hastalarda İD'nde rol alan IL-6 ve CRP'de (90) artış olduğu pek çok çalışma ile tanımlanmıştır (91,92). İD'nde rol oynayabilecek yağ dokusu sekresyon ürünü olan IL-6, adipozitler ve yağ dokusu destek hücrelerini de içeren birçok hücre tarafından salgılanır (93). Subkutan yağ dokusunun IL-6 salgıladığı gösterilmiştir ve bu sekresyon VKİ ile orantılıdır. Bu bilgi daha sonra yapılan çalışmalarla desteklenmiştir (94). Bu çalışmalar obeziteye bağlı İD'nde yağ dokusundaki sitokinlerin bir rolü olabileceğini ve çalışmamızla benzer şekilde VKİ ve yağ miktarı fazla kişilerde insülin direnci göstergesi olarak TyG indeks düzeylerinin artmasının bunu desteklediğini düşünmekteyiz.

Türkiye’de erişkinlerde KAH risk faktörleri sıklığının incelendiği TEKHARF çalışmasında, 30 yaş üzerindeki erkeklerin %22,6’sının, kadınların ise %61’inin karın tipi şişmanlığa sahip olduğu bildirilmiştir (95). İD’ne karın tipi şişmanlıkta daha fazla sıklıkta rastlanır. DM tanısı olmayan, normotansif, şişman 1146 hastada yapılan bir çalışmada hastaların yaklaşık %25’inde İD saptanmıştır. Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet, VKİ ile bel çevresi ve bel ile kalça oranı arasındaki ilişkinin insülin duyarlılığı ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (96). TEKHARF çalışmasına göre kadınlarda karın tipi şişmanlığın daha fazla görülmesinden dolayı insülin direncinin daha sık gözleendiği yorumu yapılabilir. Bizim çalışmamızda ise insülin direncini değerlendirmek için kullandığımız TyG indeks düzeyi erkeklerde anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Şişman ve aşırı kilolu hastaların İD’ne yatkın olduğu, kilo kaybı ile birlikte İD’nde azalma olduğu belirtilmiştir (97).

Hiperinsülinemi, karaciğerde TG sentezinde artmaya ve sonuçta hipertrigliseridemiye yol açar (98).

İD’nin üç önemli bileşeni; artmış TG düzeyi, azalmış HDL kolesterol düzeyi ve LDL kolesterol bileşimindeki değişikliklerdir. İD diğer taraftan hem direkt olarak aterosklerozun patogeneğinde etkili olurken, hem de HT’a yol açarak zararlı etki göstermektedir. Çalışmamızda HT gözlenen bireylerin TyG indeks değeri, HT gözlenmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

Yaşla beraber İD ve salınmasında ortaya çıkan anormallikler ‘Obezite ve sedanter yaşam gibi değiştirilebilir faktörlere mi?’ yoksa ‘Bazı instriksik veya bilinmeyen başka faktörlere mi bağlıdır?’sorularına bazı çalışmalarda yanıt aranmıştır.

Hiperinsülinemik-öglisemik tekniğini kullanan çalışmaların erken sonuçları, obezite farklı da olsa, yaşla İD’nin arttığını göstermiştir. Glikoz infüzyonu sırasında insülin aksiyon eğrisinin sağa kayması yaşlı populasyonda çok belirgindir. Ancak, fiziksel aktivite ve vücut zindeliği yaşla birlikte düşmekte ve bu azalma İD ile de korelasyon göstermektedir (99). Yaşlılarda daha düşük fiziksel aktiviteyi baz alan çalışmalarda yaşın insülin direnci üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir. Sık örnekleme intravenöz glikoz tolerans testi (Bu

yöntem hem insülin direncini hem de beta hücre fonksiyonunu bilgisayar kullanarak ölçer) ve hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniği kullanan bir kaç klinik çalışma yaşla İD arasındaki ilişkiyi, yaşla santral veya abdominal obezite arasındaki ilişki ile açıklamaya çalışmıştır (100). Bizim çalışmamızda yaş ile TyG indeks arasında pozitif yönlü zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Kadınlarda, menopozun sebep olduğu östrojen eksikliği ve androjen fazlalığı, artmış abdominal obeziteyle ve eşlik eden metabolik profildeki değişimlerle ilişkilidir (101). Menopoz sonrası vücut ağırlığı nispeten sabit kalmasına rağmen, kadında santral vücut yağı ve total vücut yağında artış olurken yağsız vücut kitlesi ve kas kitlesinde azalma olur (102). Artmış santral vücut yağlanması iskelet kası insülin direnci ile ilişkilidir. Buna ek olarak yağlanmadaki artış, postmenopozal kadınlarda relatif hiperandrojenemi ile karakterizedir. Çünkü, menopoz sonrası östradiol ve östrondaki azalma androjenlerdeki (testosteron, androstenedion) azalmadan daha fazladır. Androjenisite, östrojen / androjen oranındaki androjen seviyesindeki relatif artış, steroid hormon bağlayan globulin, total ve serbest testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat, androstenedion seviyeleri ya da serbest testosteron indeksi kullanılarak ölçülebilir. Artmış androjenisite postmenopozal kadınlarda insülin direncine sebep olabilir (103).

İD ile androjenisite arasındaki ilişki komplekstir. Androjenisite, artmış açlık insülin seviyeleri (104) ve artmış tip 2 diyabet gelişim riskiyle (105, 106) ilişkili bulunmuştur. Bu durum artmış androjenisite ve İD arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Androjenisite ve İD arasındaki ilişkiyi destekleyen bir başka bulgu ise hormon replasman tedavisinin androjenisiteyi azaltmasıdır (107) ve postmenopozal kadınlarda insülin duyarlılığını düzelttiği gösterilmiştir (108). Buna ek olarak postmenopozal kadınlarda androjenisite ve yağlanma arasında da bir ilişki tanımlanmıştır (109). Artmış abdominal yağlanmada daha fazla androjenisite vardır. Androjenisite, obesiteden bağımsız olarak İD'nin prediktörüdür (110). Menopoz sonrası kadında meydana gelen değişiklikler İD'ndeki artmış risk ile ilişkilidir. Bu değişikliklerden biri menopoz sonrası hızlanan santral vücut yağlanmasındaki artıştır. Santral vücut yağlanmasındaki artışın İD, hipertrigliseridemi, koroner arter hastalıklarından artmış mortalite ve artmış aterotrombotik olaylar gibi kötü metabolik sonuçlar

ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Postmenopozal kadınlarda hormon profilinde meydana gelen değişimlerle relatif hiperandrojenite gelişir. Menopoz sonrası androjenler (testosteron, androstenedion) deki azalmaya göre östrojenlerde (östradiol, östron) daha fazla azalma olur. Linstedt ve ark nın çalışmasında SHBG seviyeleri test edilmiş ve takibinde 12 yıl sonra bu kadınlar diyabet gelişimi açısından değerlendirilmiştir (111). Oh ve ark nın çalışması gösterdi ki yüksek testosteron seviyeleri yaşlı kadınlarda tip 2 diyabet gelişimi için prediktiftir (112). Düşük seks hormon bağlayıcı globulin düzeyleri her iki cinsiyette de artmış tip 2 diyabetle ilişkili bulunmuştur (113). Bizim çalışmamızda da postmenopozal kadınların TyG indeks değeri, premenopozal kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

Günümüzde polikistik over sendromlu (PCOS) kadınlar artık ürogenital sorunlar dışında çeşitli metabolik bozuklukların varlığı ile de dikkat çekmektedir. Bunlar arasında İD, glukoz intoleransı ve dislipidemi sayılabilir. PCOS'ta İD'nin reseptör kaynaklı sinyal iletimiyle ya da postreseptör defektle olduğu, adiposit ve iskelet kas hücrelerinde yapılan klinik çalışmalarla gösterilmiştir (114). Ayrıca deri fibroblastlarında bozulmuş insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesi sonucu ile insülin sinyalizasyon kusuru tariflenmiştir (115). Son yıllarda PCOS etyopatogenezinde en çok suçlanan neden, periferik İD ve bunun sonucu olarak ortaya çıkan kompensatuar hiperinsülinemidir. PCOS'lu hastaların %30'unda, obez PCOS'lu hastaların ise %75'inde hiperinsülinemi ve insülin direnci gösterilmiştir (116). Bağış T. ve arkadaşları 235 PCOS tanısı konmuş hastayı incelemiş %46 hastada HOMA indeksine göre İD saptanmıştır (117). Bizim çalışmamızda PCOS gözlenen bireylerin trigliserid indeks değeri, PCOS gözlenmeyen bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Diyabeti olmayıp PCOS sebebiyle metformin kullanan hastaların çalışmaya dahil edilmiş olması bu sonuca yol açmış olabilir.

Sigara içimi de obezite gibi dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (118, 119). Framingham çalışmasına göre sigara içen obezlerde içmeyen normal kilolulara göre beklenen ortalama yaşam süresi 13 yıl daha azdır (120). Obezite ve sigara içimi arasındaki ilişki kısmen anlaşılmıştır. Sigaranın içinde bulunan nikotinin plazma adrenalini ve noradrenalin düzeylerini artırarak termojenik etkinlikle enerji kullanımını artırdığı ve iştahı

baskıladığı bilinmektedir (121). Sigara kullanımının kilo kontrolünde etkili bir yöntem olduğu düşünölmekteyse de (122) bazı çalışmalar çok miktarda sigara içenlerin az miktarda içenlere göre daha kilolu olduklarını göstermiştir (123,124). Sigara kullanımının insölin duyarlılığını azalttığı, abdominal bölgede yağ depolanmasına yol açarak bel/ kalça oranını artırabildiği bilinmektedir (125, 126, 127). Çalışmamızda sigara kullanan bireylerin TyG indeks değerleri, sigara kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

Daha önceleri gerçekleştirilen ve obez hastalarda tiroid fonksiyon parametrelerini değerlendiren çalışmalarda, çelişkili bulgular bildirilmesine rağmen, serum TSH seviyelerinin normal sınırlarda olsa bile obez hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görölmüştür (128).

Tiroid hormonları ve obezite arasındaki ilişki araştırmacılar için ilgi çekici olmuştur. TSH serum seviyelerindeki hafif değişiklikler normal referans aralığında olsa bile obez hastalarda kilo alımına sebep olabilmektedir. Çeşitli çalışmalarda obez bireylerde TSH düzeyinin adaptif olarak hafif yüksek olabileceği ve bu durumun subklinik hipotiroidizm gibi değerlendirildiği görölmüştür. Bu hormonal değişiklikler adaptif olarak düşünölmesine rağmen hala tartışma söz konusudur.

Tiroid hormon sekresyonundaki eksikliğin kilo alımıyla ilişkili olduğu bilinmektedir. Gerçekten hipotiroidilerde bir miktar kilo alımı söz konusudur. Ancak obez bireylerin sadece %10'undan azında hipotiroidi olduğu görölmüştür. Bu oran morbid obezlerde çok daha azdır. Yapılan çalışmalarda obez bireylerde TSH seviyesi normal kilolu bireylere göre hafifçe yüksek tespit edilmiştir (129).

HUNT çalışmasında, bireylerde kilo alımının TSH düzeylerinde artışa, kilo kaybının ise TSH düzeylerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (130).

Ötiroid bireylerde insölin ile tiroid hormonları arasında bir ilişkinin olduğunu ileri süren çalışmalar vardır (131, 132, 133). Sonuç İD ile tiroidin fonksiyonel anormallikleri arasında olabilecek bir ilişki araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Bu çalışmadaki amacımız son zamanlarda İD'nin gösterilmesinde bir marker olarak kullanılması önerilen TyG indeks ile TSH düzeyleri arasında ilişki olup olmadığını saptamaktı.

İn vivo ve in vitro olarak insülinin total leptin düzeylerini arttırdıkları ve İD'ne neden oldukları gösterilmiştir (4). Aynı zamanda adipoz dokudan kaynaklanan bazı hormonal veya humoral mediatörlerin hipotalamo-hipofizer-tiroid aksını stimüle ettiği ve TSH sekresyonunu arttırdığına yönelik çalışmalar mevcuttur (6).

Şüphelenilen ana mekanizma leptin ve tiroid hormonları arasındaki muhtemel ilişkidir (8). Her iki cinsiyetten 34 hastanın alındığı bir çalışmada, hastaların omental adipoz dokularından yapılan kültürlerde, TSH'nın insan adipoz dokusunda leptin sekresyonunu güçlü stimüle ettiği gösterilmiş ve leptin ve tiroid aksı arasındaki ilişkinin kompleks ve dual olduğu, ve muhtemelen plazmadaki TSH değişikliklerinin leptin pulslarının regülasyonuna katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (5). Çalışmalar TSH ile insülin direnci arasında ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Bizim çalışmamızda da TSH değerleri ile TyG indeks arasında pozitif yönlü zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

5.2. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamız artan TSH düzeyi ile TyG indeksin artmasının hipotiroidili hastalarda insülin direncinin taranması gerekliliğini göstermektedir. Gelecekte yapılacak daha geniş çaplı bir araştırmada TSH düzeyi ve TyG indeks arasında daha kuvvetli bir ilişki bulunması muhtemeldir.

5.3. KISITLILIK

Bu çalışma obezite polikliniğinde kısıtlı bir hasta grubuyla yapılmıştır. Dosyalar retrospektif olarak incelenmiştir. Bireylerin çoğunluğu kadınlardan oluşmaktadır. İnsülin direncini ölçebilecek kanıtlanmış bir yöntem kullanılmamıştır. Aşikar hipotiroidili hastaları almamamız çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Kaynaklar

1. Christos Matzoros. Insulin resistance: Definition and clinical spectrum, 2012 Bray GA. Classification and evolution of the obesities. *Med Clin North Am* 1989; 73: 161-184)
2. Effects of thyrotrophin, thyroid hormones and thyroid antibodies on metabolic parameters in a euthyroid population with obesity. Temizkan S1, Balaforlou B2, Ozderya A3, Avci M2, Aydin K3, Karaman S2, Sargin M2. *Clinical Endocrinology*, 2016
3. Insulin sensitivity and its relation to hormones in adolescent boys and girls. Aldhoon-Hainerová I1, Zamrazilová H2, Hill M3, Hainer V4. *Metabolism Clinical and Experimental*, 2017
4. Lewandowski K, Randeva HS, O'Callaghan CJ, Horn R, Medley GF, Hillhouse EW, Brabant G, O'Hare P. Effects of insulin and glucocorticoids on the leptin system are mediated through free leptin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 533–539.).
5. Menendez C, Baldelli R, Camina JP, et al. TSH stimulates leptin secretion by a direct effect on adipocytes. *J Endocrinol*. 2003; 176: 7–12.
6. Anderlova K, Křemen J, Doležalová R, Housová J, Haluzíková D, Kunešová M, Haluzík M. The influence of very-low-calorie-diet on serum leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and resistin levels in obese women. *Physiol Res* 55: 277-283, 2006.
7. Rosenbaum M, Hirsch J, Murphy E, Leibel RL. Effects of changes in body weight on carbohydrate metabolism, catecholamine excretion, and thyroid function. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1421–32.
8. Mantzoros CS, Moschos SJ Leptin: in search of role(s) in human physiology and pathophysiology. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998 49: 551–567.).

9. The triglyceride and glucose index is useful for recognising insülin resistance in children. Rodríguez-Morán M1, Simental-Mendía LE1, Guerrero-Romero F1. Foundation Acta Paediatrica, 2017
10. The TyG index may predict the development of cardiovascular events. Sánchez-Íñigo L1, 2, Navarro-González D1, Fernández-Montero A3, 4, Pastrana-Delgado J5, 6, Martínez JA6, 7, 8European Journal of Clinical Investigation, 2016)
11. TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: a hyperglycemic clamp validated study. Vasques AC1, Novaes FS, de Oliveira Mda S, Souza JR, Yamanaka A, Pareja JC, Tambascia MA, Saad MJ, Geloneze B Diabetes Research and Clinical Practice, 2011
12. 1- Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity Geneva, June 3-5, 1997. Geneva: WHO
13. Bray GA. Classification and evolution of the obesities. Med Clin North Am 1989; 73: 161-184
14. Bjorntorp P. Abdominal fat distribution and the metabolic syndrom. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 20: 26-28
15. Obesity and Thyroid function Esmâ Altunoğlu, Ender Őlgen, Cüneyt Müderrisioğlu, Füsün Erdenen, Mustafa Boz Istanbul Med J 2011; 12(2): 69-71
16. Obesity, D. W. Haslam ve W. P. James, Lancet 1197-1209, 2005
17. Kopelman PG, Dunitz M. Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi, 1. Baskı, And Yayıncılık, İstanbul 2003
18. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu Mayıs 2017
19. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2016; 37: 2999-3058.

20. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği, Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu ISBN: 978-605-4011-23-0 Mayıs-2015 baskısı
21. U. S. Preventive Services Task Force. Screening for Lipid Disorders in Adults: Recommendation Statement. *Am Fam Physician*. 2009 Dec 1; 80(11): 1273-1274.
22. Goff DC Jr, Bertoni AG, Kramer H et al. Dyslipidemia Prevalence, Treatment and Control in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2006 Feb 7; 113(5): 647-56.
23. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD. American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract*. 2017 Apr; 23(Suppl 2): 1-87.)
24. Metabolizma ve Diabet, Prof. Dr. Metin Özata, Yrd. Doç. Dr. Arif Yöner; İstanbul Medikal Yayıncılık, ISBN- 975 331 788-3, 2006
25. Erem C, Hacıhasanoğlu A, Deger O et al. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon lipid study. *Endocrine*. 2008 Aug-Dec; 34(1-3): 36-51
26. Delibaş N, Tahan V. Lipoprotein Metabolizması ve Ateroskleroz İlişkisi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 1995; 2(2): 39-44
27. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 724-30.)
28. Bayturan O, Kapadia S, Nicholls SJ, Tuzcu EM, Shao M, Uno K, Shreevatsa A, Lavoie AJ, Wolski K, Schoenhagen P, Nissen SE. Clinical predictors of plaque progression despite very low levels of low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 2736-42.)
29. Sari R, Balci MK, Altunbas H, Karayalcin U. The effect of body weight and weight loss on thyroid volume and function in obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 Aug; 59(2): 258-62.

30. Pouliot MC, Despres JP, Nadeau A, Mooijani S, Prud'Homme D, Lupien PJ, Tremblay A, Bouchard C. Visceral obesity in men. Association with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes* 1992; 41: 826-34.
31. Kobayashi J, Tashiro J, Murano S, Morisaki N, Saito Y. Lipoprotein lipase mass and activity in post-heparin plasma from subject with intra-abdominal visceral fat accumulation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 515-20.
32. Reinehr T, De Sousa, Andler W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible afterweight loss and is not related to lipids. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3088-91
33. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insülin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1169-73
34. Christos Matzoros. *Insulin resistance: Definition and clinical spectrum*, 2012
35. Musso C, Cochran E, Moran SA, et al. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 209-22
36. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 713-8
37. Rakugi H, Kamide K, Ogihara T. Vascular signaling pathways in the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4: 105-11
38. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insülin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1169-73
39. International Diabetes Federation. Worldwide defination of the metabolic syndrome. Available at: http://www.idf.org/webdata/does/IDF-Meta_syndrome-definition.pdf. (Accessed August 24, 2005).

40. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52
41. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607
42. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 295-300
43. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004; 109(3): 433-8
44. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, et al. European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002; 28: 364-76
45. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497
46. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003; 9: 237-252
47. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-2752

48. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: <http://www.idf.org/webdata/does/IDF-Meta-syndrome-definition.pdf>. Accessed August 24, 2005
49. Buchanan TA, Watanabe RM, Xiang AH. Limitations in surrogate measures of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4874-6
50. Ascaso JF, Pardo S, Real JT, et al. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care* 2003; 26: 3320-5
51. Türk Diyabet Vakfı İnsülin Direnci Çalışmayı Sonuç Raporu, 2017
52. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1963-72
53. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351: 1106-18
54. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tiroid Çalışma Grubu. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu
55. Schaffler A, Binart N, Scholmeric J, Buchler C. Hypothesis paper Brain talks with fat-evidence for a hypothalamic-pituitary-adipose axis? 2005; 39: 363-7
56. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Comment in *Diabetes Care*. 2002 Oct; 25(10): 1891-2. *Diabetologia*. 2012 Nov; 55(11): 2863-7.
57. Rosenbaum M, Hirsch J, Murphy E, Leibel RL. Effects of changes in body weight on carbohydrate metabolism, catecholamine excretion, and thyroid function. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1421-32).
58. Kok P, Roelfsema F, Frolich M, Meinders AE, Pijl H Spontaneous diurnal thyrotropin secretion is enhanced in proportion to circulating leptin in obese premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6185-6191.

59. Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, Leonetti F, Miraldi F, Brancaccio G, Gallo P, di Gioia CR Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 487–491.).
60. Santini F. , Marzullo P. & Rotondi M. (2014) Mechanisms in endocrinology: the crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. *Eur J Endocrinol*, 171, 137-52, Biondi B. (2010) Thyroid and obesity: an intriguing relationship. *J Clin Endocrinol Metab*, 95, 3614-7
61. Michalaki M. A. , Vagenakis A. G. & Leonardou A. S. (2006) Thyroid function in humans with morbid obesity. *Thyroid*, 16, 73-8
62. De Moura Souza A. & Sichieri R. (2011) Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity. *Eur J Endocrinol*, 165, 11-5
63. Asvold OB, Vatten LJ, Nilsen TIL, Bjoro T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT study. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 181-186
64. Asvold OB, Vatten LJ, Nilsen TIL, Bjoro T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT study. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 181-186
65. Michalopoulou G, Alevizaki M, Pipingos G, Mitsibounas D, Mantzos E, Adamopoulos P, Koutras DA. High serum cholesterol levels in persons with 'high-normal' TSH levels: should one extend the definition of subclinical hypothyroidism? *Eur J Endocrinol*. 1998; 138: 141-145
66. Fatourechi V. Subclinic Hypothyroidism: An update for primary care. *Physicians Mayo Clin Proc*. 2009; 84(1): 65-71
67. Krotkiewski M. Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity. *European Journal of Pharmacology* 2002; 440: 85–98. , Guo F, Bakkal K, Minokoshi Y, Hollenberg AN. Leptin signaling targets the

- thyrotropin-releasing hormone gene promoter in vivo. *Endocrinology* 2004; 145: 2221-27
68. Fekete C, Sarkar S, Rand WM, Harney JW, Emerson CH, Bianco AC, Lechan RM. Agouti-related protein (AGRP) has a central inhibitory action on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis: comparisons between the effect of AGRP and neuropeptide Y on energy homeostasis and the HPT axis. *Endocrinology* 2002; 143: 3846-3853
69. Hahn TM, Breininger JF, Baskin DG, Schwartz MW Coexpression of Agrp and NPY in fasting-activated hypothalamic neurons. *Nat Neurosci* 1998; 1: 271-272
70. Bastard JP, Jardel C, Delattre J, Hainque B, Bruckert E, Oberlin F. 1999 Evidence for a link between adipose tissue interleukin-6 content and serum C-reactive protein concentrations in obese subjects. *Circulation* 99: 2221-2222
71. Nilni EA, Vaslet C, Harris M, Hollenberg A, Bjorbak C, Flier JS. Leptin regulates prothyrotropin-releasing hormone biosynthesis. Evidence for direct and indirect pathways. *J Biol Chem* 2000; 275: 36124-36133
72. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: The Adipocyte – at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003; 144: 3765-73
73. Cristina M. Rondinone. Adipocyte-derived hormones, cytokines, and mediators. *Endocrine* 2006; 29: 81-90
74. Sorisky A, Bell A, Gagnon A. TSH receptor in adipose cells. *Horm Metab Res.* 2000; 32: 468-74
75. Schaffler A, Binart N, Scholmerich J, Buchler C. Hypothesis paper Brain talks with fat – evidence for a hypothalamic-pituitary-adipose axis? *Neuropeptides.* 2005; 39: 363-7).
76. Rosenbaum M, Hirsch J, Murphy E, Leibel RL. Effects of changes in body weight on carbohydrate metabolism, catecholamine excretion, and thyroid function. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1421-32
77. Valyasevi RW, Harteneck DA, Dutton CM, Bahn RS. Stimulation of adipogenesis, peroxisome proliferator-activated receptor- γ

- (PPAR γ), and thyrotropin receptor by PPAR γ agonist in human orbital preadipocyte fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2352-8
78. Lin SY, Wang YY, Liu PH, Lai WA, Sheu WH. Lower serum free thyroxine levels are associated with metabolic syndrome in a Chinese population. *Metabolism*. 2005 Nov; 54(11): 1524-8
79. Mohan S, Libanati C, Dony C, Lang K, Srinivasan N, Baylink DJ. Development, validation, and application of a radioimmunoassay for insulin-like growth factor binding protein-5 in human serum and other biological fluids. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Sep; 80(9): 2638-45
80. Rapoport B, Chazenbalk GD, Jaume JC, McLachlan SM. The thyrotropin (TSH) receptor: interaction with TSH and autoantibodies. *Endocr Rev*. 1998 Dec; 19(6): 673- 716
81. Santisteban P, Acebrón A, Polycarpou-Schwarz M, Di Lauro R. Insulin and insulinlike growth factor I regulate a thyroid-specific nuclear protein that binds to the thyroglobulin promoter. *Mol Endocrinol*. 1992 Aug; 6(8): 1310-7
82. Li X, Lu S, Miyagi E, Katoh R, Kawaoi A. Thyrotropin prevents apoptosis by promoting cell adhesion and cell cycle progression in FRTL-5 cells. *Endocrinology*. 1999 Dec; 140(12): 5962-70
83. Burikhanov R, Coulonval K, Pirson I, Lamy F, Dumont JE, Roger PP. Thyrotropin via cyclic AMP induces insulin receptor expression and insulin co-stimulation of growth and amplifies insulin and insulin-like growth factor signaling pathways in dog thyroid epithelial cells. *J Biol Chem* 1996; 271: 29400-29406.
84. Van Keymeulen A, Dumont JE, Roger PP. TSH induces insulin receptors that mediate insulin costimulation of growth in normal human thyroid cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 279: 202-207
85. LeRoith D, Werner H, Beitner-Johnson D, Roberts CT Jr. Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor. *Endocr Rev* 1995; 16: 143-163

86. The triglyceride and glucose index (TyG) is an effective biomarker to identify nonalcoholic fatty liver disease. Zhang S1, Du T1, Zhang J1, Lu H2, Lin X3, Xie J1, Yang Y1, Yu X4. *Lipids in Health and Disease*, 2017,
87. Triglyceride-glucose index (TyG index) in comparison with fasting plasma glucose improved diabetes prediction in patients with normal fasting glucose: The Vascular-Metabolic CUN cohort. Navarro-González D1, Sánchez-Íñigo L2, Pastrana-Delgado J3, Fernández-Montero A4, Martínez JA5, *Preventive Medicine*, 2016
88. The TyG index may predict the development of cardiovascular events. Sánchez-Íñigo L1, 2, Navarro-González D1, Fernández-Montero A3, 4, Pastrana-Delgado J5, 6, Martínez JA6, 7, 8 *European Journal of Clinical Investigation*, 2016
89. Kern PA, Subramanian R, Chunling LI, Linda W, and Gouri R. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280: E745-E751, 2001.
90. McCarty ME. Interleukin-6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes, and visceral obesity: down-regulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline (In Process Citation). *Med Hypotheses* 1999; 52: 465-467
91. Hotamisligil GS & Spiegelman BM. Tumor necrosis factor-alpha-a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 43: 1271-1278, 1994
92. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. . C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 286(18): 2233, 2001 Kaynaklar 74
93. Jazet IM, Pijl H, Meinders AE. Adipose tissue as an endocrine organ: impact on insulin resistance. *Neth J Med*; 61(6): 194-212. 2003
94. Bastard JP, Jardel C, Delattre J, Hainque B, Bruckert E, Oberlin F. 1999 Evidence for a link between adipose tissue interleukin-6 content and serum C-reactive protein concentrations in obese subjects. *Circulation* 99: 2221-2222

95. Onat A, Yazıcı M, Eryonucu B, Uyarel H, Doğan Y, Uzunlar B ve ark. TEKHARF 2002 yılı taramasının ölüm ve koroner olaylara ilişkin sonuçları. Turk Kardiyol Dern Arşivi 2002; 30; 694-9
96. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. J. Clinic Investigation 1997; 100; 1166- 73
97. Adrian Cameron, The metabolic syndrom: Validity and utility of clinical definitions for cardiovascular disease and diabetes risk prediction, Maturitas 65: 2010; 117-21
98. Caro J, F: Clinical Review 26, Insulin Resistance In obese and Nonobese Man. ClinEndocrin and Metab. 1991; 73(4): 691-695
99. Baumgartner RN, Waters DL, Morley JR, et al. Age related changes in sex hormones affect the sex difference in serum leptin independently of changes in body fat. Metabolism 1999; 48(3): 378-84
100. Meneilly O, Elliot T. Bryer M, et al: insulin mediated increase in blood flow is impaired in the elderly. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 1899-903
101. Tchernof A, Despres JP: Sex steroid hormones, sex hormone-binding globulin, and obesity in men and women. Horm Metab Res 2000; 32: 526-536.
102. Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. Ann Intern Med. 1995 Nov 1; 123(9): 673-5
103. Cathy C. Lee, Josephine Z, Kasa-Vubu, Mark A. Supiano. Androgenicity and Obesity are independently associated with insulin sensitivity in postmenopausal women. Metabolism 2004; 53: 507-512
104. Haffner SM, Katz MS, Stern MP, et al: The relationship of sex hormones to hyperinsulinemia and hyperglycemia. Metabolism 37: 683-688, 1988
105. Linstedt G, Lundberg P-A, Lapidus L, et al: Low sex-hormone-binding globulin concentration as independent risk factor for development of NIDDM, 12-yr follow-up of population study of women in Gothenburg, Sweden. Diabetes 1991, 40: 123-128

106. Haffner SM, Valdez RA, Morales PA, Hazuda HP, Stern MP, Decreased sex hormonebinding globulin predicts noninsulin-dependent diabetes mellitus in women but not in men, *J Clin Endocrinol Metab* 1993, 77: 56
107. Geola FL, Frumar AM, Tatarzyn IV, et al: Biological effects of various doses of conjugated equine estrogens in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1980, 51: 620-625
108. Lindheim SR, Buchanan TA, Duffy DM, et al: Comparison of estimates of insulin sensitivity in pre- and postmenopausal women using the insulin tolerance test and the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *J Soc Gynecol investing* 1994, 1: 150-144
109. Haffner SM, Katz MS, Dunn JF: Increased upper body and overall adiposity associated with decreased sex hormone binding globulin in postmenopausal women. *Int J Obes* 1991, 15: 471- 478
110. Cathy C. Lee, Josephine Z, Kasa-Vubu, Mark A. Supiano. Androgenicity and Obesity are independently associated with insulin sensitivity in postmenopausal women. *Metabolism* 2004; 53: 507-512
111. Linstedt G, Lundberg P-A, Lapidus L, et al: Low sex-hormone-binding globulin concentration as independent risk factor for development of NIDDM, 12-yr follow-up of population study of women in Gothenburg, Sweden. *Diabetes* 1991, 40: 123-128
112. Oh J-Y, Barrett-Connor E, Wedick NM, et al: Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: The Rancho Bernardo study. *Diabetes Care* 2002, 25: 55-60
113. Akin F, Bastemir M, Alkıs E, Kaptanoglu B. SHBG levels correlate with insulin resistance in postmenopausal women. *Eur J Intern Med* 2008
114. Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandarakis E. Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281(2): E392-399
115. Dunaif A. Insulin action in the polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28(2): 341-359

116. Acien P, Quereda F, Matallin P, Villarroya E, López-Fernández JA, Acien M, et al. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril* 1999; 72(1): 32-40
117. Bagis HT, Hacivelioglu S, Haydardedeoglu B, Simsek E, Çok T, Parlakgumus A, Poçan G. Polikistik Over Sendrom'lu Kadınlarda İnsulin Rezistansı, Bozulmuş Oral Glukoz Testi Ve Diabetes Mellitus Sıklığı; 235 Hastanın Analizi *TJOD* 2008; 5(2): 99-104
118. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA* 2004; 291: 1238-45
119. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005; 366: 1197-209
120. Consequences Of Smoking For Body Weight, Body Fat Distribution and Insulin Resistance, Chiolero Et Al, *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 801-9
121. Ersoy C. Sigaranın endokrin sistem üzerine etkileri. *Sigara ve Sağlık*. (Ed. Özyardııcı N.) sayfa 194-205 Bursa 2002
122. Potter BK, Pederson LL, Chan SS, Aubut JA, Koval JJ. Does a relationship exist between body weight, concerns about weight, and smoking among adolescents? An integration of the literature with an emphasis on gender. *Nicotine Tob Res* 2004; 6(3): 397- 425
123. Bamia C, Trichopoulou A, Lenas D, Trichopoulos D. Tobacco smoking in relation to body fat mass and distribution in a general population sample. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 1091- 6
124. Chiolero A, Jacot-Sadowski I, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Association of cigarettes daily smoked with obesity in a general European adult population. *Obes Res* 2007; 15(5): 1311- 8.)
125. Ersoy C. Sigaranın endokrin sistem üzerine etkileri. *Sigara ve Sağlık*. (Ed. Özyardııcı N.) sayfa 194-205 Bursa 2002
126. Eliasson B. Cigarette smoking and diabetes. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45(5): 405-13
127. Houston TK, Person SD, Pletcher MJ, Liu K, Iribarren C, Kiefe CI. Active and passive smoking and development of glucose intolerance among

- young adults in a prospective cohort: CARDIA study. *BMJ* 2006; 332: 1064-9
128. Bastemir M, Akin F, Alkis E, Kaptanoglu B. Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function. *Swiss Med Wkly* 2007; 137: 431-434
129. Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Mol cell endocrinol* 2010; 316: 165-71
130. Svare A, Nilsen T. I. & Bjoro T. (2011) Serum TSH related to measures of body mass: longitudinal data from the HUNT study, Norway. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 74, 769-75
131. De Pergola G, Ciampolillo A, Paolotti S, Trerotoli P, Giorgino R. Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure in overweight and obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 265–9
132. Roos A, Bakker SJL, Links TP, Gans ROB, and Wolffenbuttel BHR. Thyroid Function Is Associated with Components of the Metabolic Syndrome in Euthyroid Subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92(2): 491–496
133. Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, and Niepomnische H. Introducing the Thyroid Gland as Another Victim of the Insulin Resistance Syndrome. *Thyroid* 2008; 18: 461-64

Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 04.07.2017

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Obezite Polikliniğine Başvuran Hastalarda TSH İle TyG İndex İlişkisinin Değerlendirilmesi
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	Yrd. Doç. Dr. H. Hicran Mutlu		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Aile Hekimliği		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÖBİTAK 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"/>		
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>		
	İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>		
	Retrospektif	<input checked="" type="checkbox"/>		
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"/>
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	ŞİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<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: 2017/0241	Tarih: 04.07.2017		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/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:

Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 04.07.2017

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Obezite Polikliniğine Başvuran Hastalarda TSH İle TyG İndex İlişkisinin Değerlendirilmesi
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 İlişki		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 type="checkbox"/>	H <input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Oroloji	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"/>	
Prof. Dr. Süleyman Dağdağ	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 checked="" type="checkbox"/>	H <input 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. Sebahat Dilek Torun	Halk Sağlığı	Özel Kuruluş	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. 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 type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hıran Mutlu	Alle Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	H <input 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: