

**T.C.**  
**CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

**HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ OLGULARDA GLUKOZ  
METABOLİZMASI VE İNSÜLİN DİRENCİ İLE BAZI ADİPOKİNLER  
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Aydın KALENDER**

**Tez Danışmanı**  
**Yard. Doç. Dr. Mine MİSKİOĞLU**

**Manisa, 2010**

## ÖNSÖZ

İç Hastalıkları ihtisası yaptığım beş yıl boyunca eğitimim için her türlü desteği veren, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Seyhun KÜRŞAT, Prof. Dr. Hakan YÜCEYAR, Prof. Dr. Ülkü ERGENE, Doç. Dr. Zeliha HEKİMSOY, Doç. Dr. Bilgin ÖZMEN, Doç. Dr. Ender ELLİDOKUZ, Doç. Dr. Timur PIRILDAR, Doç. Dr. Cengiz KIRMAZ, Doç. Dr. Gamze GÖKSEL ve Yard. Doç. Dr. Mine MİSKİOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez danışman hocam Yard. Doç. Dr. Mine MİSKİOĞLU'na asistanlık dönemimde olduğu gibi, tezimi hazırlama sürecinde vermiş olduğu bilimsel katkı ve manevi desteğinden dolayı teşekkür ederim. Ayrıca tezime büyük katkıları olan Endokrinoloji Bilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Zeliha HEKİMSOY'a, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalından Doç. Dr. Cevval ULMAN ve asistan Dr. Ferhunde PULULAR'a, tez hastalarımın büyük bir bölümünün toplanması ve hazırlanmasında büyük fedakarlık gösteren Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğinden Uzm. Dr. Bahriye PAYZIN ve Uzm. Dr. İnci ALACACIOĞLU'na, tezimin istatistikleri konusunda yardımcı olan Halk Sağlığı Anabilim Dalından Uzm. Dr. Beyhan CENGİZ ÖZYURT ve değerli arkadaşım Mehmet OĞUR'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca asistanlığım süresince birlikte çalıştığım değerli tüm asistan doktor arkadaşlarıma, tez hastalarımın hazırlanması ve kanlarının alınmasında emeği geçen tüm hemşire, sekreter ve yardımcı sağlık personeline teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında sonsuz destek ve sevgileriyle her zaman yanımda olan ve sabırları hiç tükenmeyen anneme, babama ve eşime sonsuz teşekkürler...

## İÇİNDEKİLER

I.	KISALTMALAR .....	4
II.	GİRİŞ VE AMAÇ .....	5
III.	GENEL BİLGİLER .....	7
1.	Hematolojik Malignitelere Genel Bakış.....	7
2.	İnsülin Direnci .....	12
i)	İnsülin Direnci Tanımı .....	12
ii)	İnsülin Direncinin Hücresel Düzeyde İncelenmesi.....	12
iii)	İnsülin Direnci ve Adipositokinler .....	15
iv)	İnsülin Direnci İle İlişkili Klinik Durumlar .....	19
v)	İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri .....	29
3.	İnsülin Direnci ve Glukoz Metabolizma Bozuklukları ile Kanser Gelişimi Arasındaki İlişki .....	31
i)	İnsülinin Mitojenik ve Anti-Apoptotik Etkileri .....	32
ii)	IGF-1 ve İnsülin Direnci İle Hücre Proliferasyonu ve Sağkalım Arasındaki İlişki .....	35
iii)	İnsülin Direnciyle İlişkili Prokarsinojenik Özellikler .....	37
iv)	İnsülin Direnci ve Kanserle İlişkili Diğer Faktörler .....	41
4.	İnsülin Direnci, Glukoz Metabolizma Bozuklukları ve Adipositokinler İle Hematolojik Maligniteler Arasındaki İlişki ...	43
IV.	GEREÇ VE YÖNTEM .....	46
V.	BULGULAR .....	50
VI.	TARTIŞMA .....	64
VII.	SONUÇ VE ÖNERİLER .....	71
VIII.	ÖZET .....	73
IX.	İNGİLİZCE ÖZET .....	77
X.	KAYNAKLAR .....	82

## I. KISALTMALAR

<b>AACE</b>	Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliđi
<b>ADA</b>	Amerikan Diyabet Birliđi
<b>AKŞ</b>	Açlık Kan Şekeri
<b>ALL</b>	Akut Lenfoblastik Lösemi
<b>BAG</b>	Bozulmuş Açlık Glikozu
<b>BGT</b>	Bozulmuş Glikoz Toleransı
<b>CRP</b>	C-Reaktif Protein
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>EGIR</b>	Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu
<b>ESC</b>	Avrupa Kardiyoloji Derneği
<b>HM</b>	Hematolojik Malignite
<b>HL</b>	Hodgkin Lenfoma
<b>HOMA</b>	Homeostazis Model Assesment
<b>IDF</b>	Uluslararası Diabet Fedarasyonu
<b>IGF</b>	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
<b>IGFBP</b>	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>IR</b>	İnsülin Reseptörü
<b>IRS</b>	İnsülin Reseptör Substrat
<b>KGB</b>	Kombine Glukoz Bozukluğu
<b>KLL</b>	Kronik Lenfositer Lösemi
<b>METSAR</b>	Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
<b>NASH</b>	Nonalkolik Steatohepatit
<b>NAYKH</b>	Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
<b>NCEP ATP III</b>	Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı 3. Erişkin Tedavi Paneli
<b>NF-κB</b>	Nükleer Faktör Kappa Beta
<b>NHL</b>	Non-Hodgkin Lenfoma
<b>MCP</b>	Monosit Kemoatraktan Protein
<b>MM</b>	Multipl Myelom
<b>OGTT</b>	Oral Glukoz Tolerans Testi
<b>PAI</b>	Plazminojen Aktivatör İnhibitör
<b>PKOS</b>	Polikistik over sendromu
<b>PPAR</b>	Peroksisom Proliferatör Aktive Reseptör
<b>RBP</b>	Retinol Bağlayıcı Protein
<b>ROS</b>	Reaktif oksijen türleri
<b>SYA</b>	Serbest yağ asidi
<b>TEKHARF</b>	Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı
<b>TEMĐ</b>	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği
<b>TKŞ</b>	Tokluk Kan Şekeri
<b>TNF</b>	Tümör Nekrozis Faktör
<b>TURDEP</b>	Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi
<b>VKİ</b>	Vücut Kitle İndeksi
<b>WHO</b>	World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)

## II. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematolojik maligniteler çeşitli hematopoetik hücre serilerinden köken alan ve özellikle tedavi edilmedikleri takdirde yüksek mortalite oranı gösteren hastalıklar grubudur. Bu hastalıkların gelişmesinde rol oynayabilecek viral enfeksiyonlar, immünolojik anormallikler, kimyasal ajanlar, radyasyon gibi bir çok risk faktörü tanımlanmış olmakla birlikte, etiopatogenez açısından hala yeterince açıklığa kavuşmamış bir çok konu vardır (1).

Günümüzün önemli sağlık sorunlarından biri olan ve bazı araştırmacılarca epidemi niteliğinde olduğu vurgulanan insülin direnci ile birliktelik gösteren obezitenin, tip 2 diabetes mellitus (DM), hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklarla sebep sonuç ilişkileri, çok sayıda araştırma ve çalışmaya konu olmuştur (2). Ancak bu metabolik bozukluğun malignite ile bağlantısı çoğu doku ve organ için hala tartışılmakta ve araştırılmaktadır (3).

İnsülin direnci ve kronik hiperinsülinemi ile karakterize obezitenin ve hipergliseminin, artmış kanser riski ve mortalite ile ilişkili olduğu konusunda veriler mevcuttur. Yapılan çalışmalarda obezitenin meme (postmenopozal), endometrium, kolon, böbrek, özofagus adenokarsinom, pankreas, safra kesesi, over, serviks, prostat ve karaciğer kanserleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4,5).

Hematolojik maligniteler ile insülin direnci ve kronik hiperinsülinemi ile karakterize obezitenin birlikteliğine yönelik çalışmalar ise sınırlıdır ve sonuçları açık değildir. Ancak bazı çalışmalarda özellikle non-hodgkin lenfoma (NHL), multipl myelom (MM) ve lösemiler ile obezite arasında artmış bir ilişki olduğu belirtilmiştir (6-8). Son yıllarda obezite ve tip 2 DM insidansı ile NHL prevalansının birbirine paralel olarak arttığı gözlenmiştir (9).

Solid organ tümörleri oluşumunda, organ ve dokuların karsinogenez sürecinde ana rolü insülin direnci üstlenmekle beraber, insülin benzeri büyüme faktörleri, adipokinler, seks steroidleri, obezite bağıntılı inflamatuvar sitokinler, nükleer faktör kappa beta sistemi ve oksidatif stres diğer sorumlu tutulan majör sistemlerdir (4).

Son on yılda yapılan araştırmalarda adipoz dokunun endokrin ve metabolik olarak yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Adipokinler, adipositlerden salınan polipeptid yapıda hormonlardır. Günümüzde elliden fazla farklı tip adipokin tanımlanmıştır. Bunlar arasında leptin, adiponektin, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ),

interlökin-6 (IL-6), rezistin, interlökin-1 (IL-1), interlökin-10 (IL-10), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), plazminojen aktivator inhibitör-1 (PAI-1), anjiyotensinojen, retinol bağlayıcı protein-4 (RBP-4), adipsin, visfatin ve apelin sayılabilir. Diğer adiponektinler ile karşılaştırıldığında, adipoz dokudan en fazla miktarda üretilen, sistemik dolaşıma en fazla geçen, geniş bir dağılım ve etki gösteren moleküller leptin ve adiponektindir (10,11).

Öte yandan, bazı malignitelerde insülin direnci bulunduğu ve artmış diyabet birlikteliği konusunda yayınlar vardır. Yapılan bir çalışmada hematolojik maligniteli olgularda artmış tip 2 DM ve bozulmuş glukoz toleransı saptanmıştır. MM ve NHL başta olmak üzere bazı hematolojik malignitelerde, steroid tedavisinin önemli bir yere sahip olduğu da dikkate alındığında, bu hastalarda glukoz metabolizmasının ayrıca etkileneceği düşünülebilir (12). Yapılan başka bir çalışmada ise, artmış vücut kitle indeksi (VKİ) ve yükleme testi ile bozulmuş glukoz toleransı olan hematolojik maligniteli olgulardan NHL olanların yüksek mortalite riskine sahip olduğu, yine lösemi ve MM'li kadınların da mortalite riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir (13).

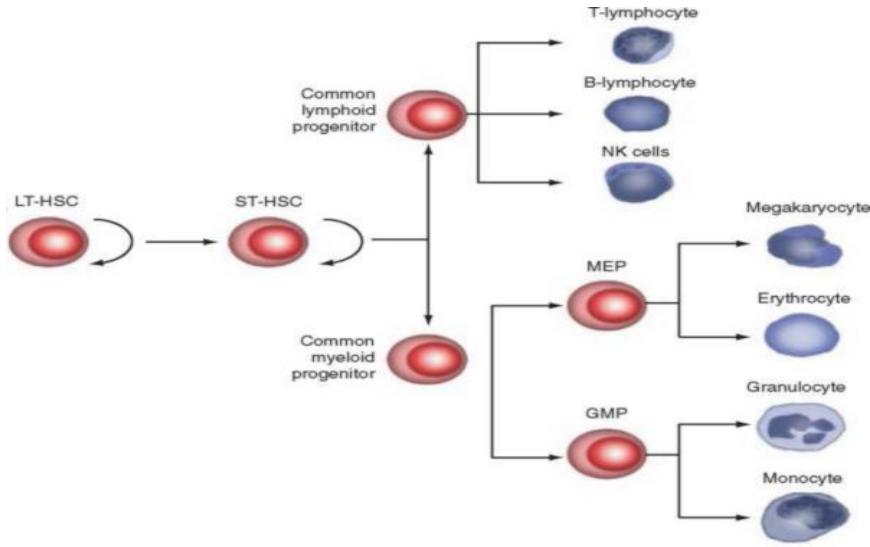
Tüm bu bilgiler ışığında bu çalışmada, hematolojik malignite tanısı konmuş ve henüz tedavi almamış bireylerde, glukoz metabolizması ve insülin direnci durumunun ortaya konmasıyla birlikte, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF), insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP) ve adipoz dokudan salınan sitokinlerden adiponektin, leptin ve TNF- $\alpha$  düzeyleri ile hematolojik maligniteler arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

### III. GENEL BİLGİLER

#### 1. Hematolojik Malignitelere Genel Bir Bakış

Hematolojik maligniteler göreceli olarak yaygın, tüm yaş gruplarını etkileyebilen, çeşitli hematopoetik hücre serilerinden köken alan, biyolojik, morfolojik ve klinik heterojenite gösteren hastalıklar grubudur. Son yıllarda tanılal yöntemler ve tedavi alanında gelişmelere rağmen, halen yüksek düzeyde morbidite ve mortalite oranına sahiptirler.

Stem (kök) hücreler bölünerek kendini yenileyebilen (self-renewal), kan, karaciğer ve kas gibi özelleşmiş görev yapan organları oluşturabilen ve farklılaşma yeteneği olan hücrelerdir. Multipotent hematopoietik kök hücreler, kemik iliği mikroçevresi, çeşitli hematopoietik büyüme faktörleri ve sitokinlerin etkisi ile farklılaşma ve maturasyon göstererek, öncelikle myeloid ve lenfoid progenitör hücrelere, daha sonra ise lenfosit, granülosit, monosit, eritrosit ve trombositlerden oluşan, olgun kan elemanlarına dönüşürler (209). Bu hematopoietik hiyerarşi kabaca şekil 1'de gösterilmiştir.



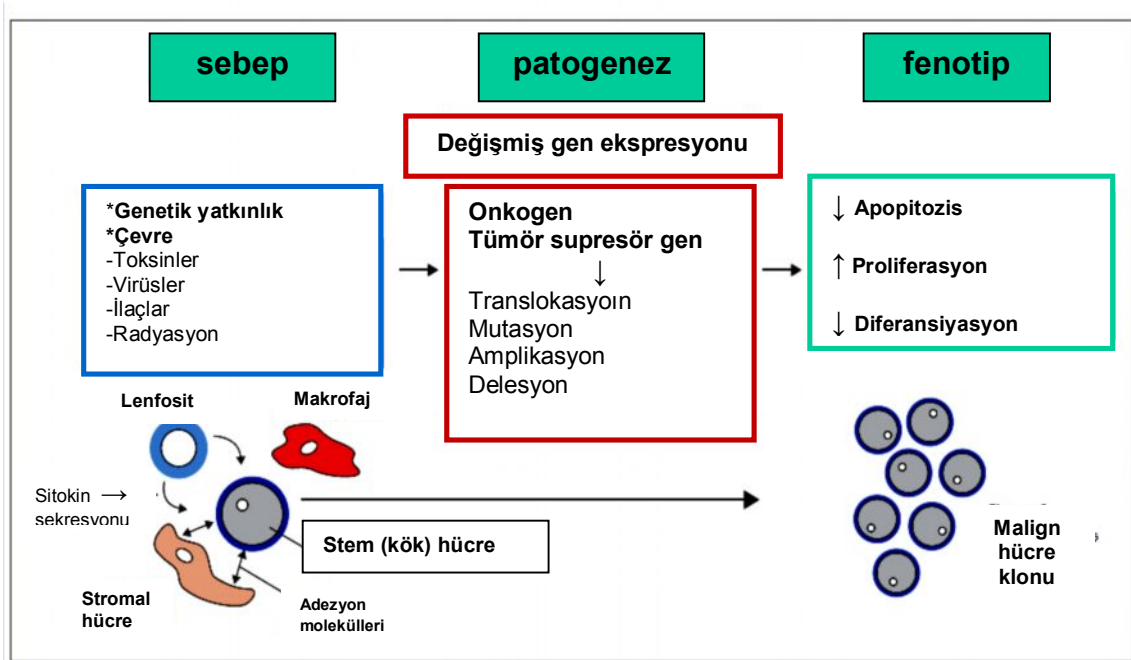
**Şekil 1.** Hematopoietik hiyerarşi (210).

(Kısaltmalar: LT-HSC: long term hematopoietic stem cell, ST-HSC: short term hematopoietic stem cell, MEP: megakaryocyte-erythrocyte precursors, GMP: granulocyte-monocyte precursors, NK: natural killer.)

Kemik iliğindeki hücrelerin çok az bir kısmını, yaklaşık 10.000-100.000'de birini hematopoietik kök hücre (HKH)'ler oluşturur. Düzenli ve sağlıklı bir süreçte HKH'lerin çoğu istirahat halindedir, sadece bir fraksiyonu çoğalarak, myeloid ve lenfoid

progenitörleri oluşturmak için hücre siklusuna girmiştir. Fakat hematopoietik strese (enfeksiyonlar, akut kanamalar ya da kemoterapi vb.) yanıt olarak HKH proliferasyonu büyük ölçüde artar. Homeostazın devamı için, HKH'nin kendini yenileme ve farklılaşma özellikleri çok sıkı bir denetim altında tutulur. Bu denetimin bozulması ile kemik iliğinde aşırı üretim (akut lösemiler, myeloproliferatif hastalıklar vb.) veya tam tersine kemik iliği yetmezliği (aplastik anemi, çeşitli sitopeniler vb) gelişerek, hayatı tehdit eden sonuçlar doğurabilmektedir (210).

Hematolojik maligniteler, kemik iliği veya lenfoid dokudaki tek bir hücrenin klonal çoğalması ile meydana gelir. Sıklıkla genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkisi ile tek bir hücrede gelişen genetik değişiklik (somatik mutasyon), hücrenin malign transformasyona uğramasına neden olur ve transforme olan hücre, klonal bir biçimde hızlıca çoğalır. Şekil 2'de hematolojik malignite patogenezinin temel mekanizmaları gösterilmiştir (213).



**Şekil 2.** Hematolojik malignite patogenezi (213).

Hematolojik malignitelerde, kemik iliğinin klonal artış gösteren tümör hücrelerince infiltrasyonu nedeniyle, normal hemostaz sıklıkla bozulmuştur. Bunun sonucunda anemi, granülositopeni ve trombositopeni yaygın görülen laboratuvar bulgularıdır. Fakat myeloproliferatif hastalıklar gibi bazı hematolojik malignitelerde granülosit, eritrosit



ve/veya trombosit sayısı artabilir. Kan hücre kompozisyonundaki tüm bu değişiklikler halsizlik, çarpıntı, kanamaya eğilim ve kolay morarma, infeksiyonlara eğilim gibi klinik bulgulara neden olabilir. Ateş, kilo kaybı, gece terlemeleri, lenf nodu büyümeleri diğer sık karşılaşılan semptomlardır (1).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan bir çalışmada, tüm yeni tanı kanserler içinde, hematolojik malignite sıklığının %9.5 olduğu, aynı şekilde İsveç'te yapılan bir diğer çalışmada, bu sıklığın %7 olduğu belirlenmiştir (1, 211). ABD'de, 1975-2006 yılları arasında lösemi, lenfoma ve myelom tanısı alan hastaların dağılımına bakılan bir çalışmanın sonuçları tablo 3'te gösterilmiştir (212).

**Tablo 1.** ABD'de lösemi, lenfoma ve myelom tanısı alan hastaların dağılımı (212).

	<b>Hematolojik Maligniteler</b>	<b>Yüzde</b>	<b>Toplam</b>
<b>Lösemiler</b>		-	<b>%30.4</b>
	Akut Lenfoblastik Lösemi	%4	
	Akut Myeloid Lösemi	%8.7	
	Kronik Lenfositik Lösemi	%10.2	
	Kronik Myeloid Lösemi	%3.7	
	Akut Monositik Lösemi	%0.7	
	Diğer Lösemiler	%3.1	
<b>Lenfomalar</b>		-	<b>%55.6</b>
	Hodgkin Lenfoma	%7	
	Non-Hodgkin Lenfoma	%48.6	
<b>Myelomalar</b>		-	<b>%14</b>
<b>TOPLAM</b>			<b>%100</b>

Özellikle son 25 yıl içinde monoklonal antikor teknoloji, sitogenetik ve moleküler genetik alanındaki ilerlemeler, oldukça heterojen bir hücre popülasyonu olan hematopoietik-lenfoid sistemin, anatomik ve fonksiyonel olarak daha iyi tanınması ve gruplandırılmasına olanak vermiştir. Dolayısıyla bu gelişmeler ile hematolojik malignitelerin tanısı, sınıflaması ve patogenezinin daha iyi anlaşılması sağlanmış, bunun yanında pek çok yeni lösemi ve lenfoma tipi tanımlanmıştır. En son olarak 2008 yılında, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından hematolojik maligniteler, matür B-hücre, T-hücre ve NK hücreli neoplaziler ile myeloid neoplaziler ve akut lösemiler olarak sınıflandırılmış olup bu sınıflama tablo 2 ve 3'te gösterilmiştir (208-209).

**Tablo 2. Matür B-hücre, T-hücre ve NK-hücre neoplazilerinin  
WHO 2008 Sınıflaması (207).**

<b>Matür B-hücre neoplazileri</b>	<b>Matür T-hücre ve NK-hücre neoplazileri</b>
Kronik lenfositik lösemi/Küçük lenfositik lenfoma	T-hücreli prolenfositik lösemi
B-hücreli prolenfositik lösemi	T-hücreli granüler lenfositik lösemi
Splenik marjinal zon lenfoma	Kronik NK hücreli lenfoproliferatif hastalık
Saçlı hücreli lösemi	Agresif NK hücreli lösemi
Splenik lenfoma / lösemi, sınıflandırılmayan	Çocukluk çağı sistemik EBV pozitif T-hücreli lenfoproliferatif hastalık
Splenik diffüz kırmızı pulpa küçük B-hücreli lenfoma	Hydroa vacciniforme-benzeri lenfoma
Saçlı hücreli lösemi -varyant	Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma
Lenfoplazmasitik lenfoma	Ekstranodal NK/T-hücreli lenfoma, nazal tip
Waldenström makroglobulinemisi	Enteropati-ilişkili T-hücreli lenfoma
Ağır zincir hastalıkları	Hepatosplenik T-hücreli lenfoma
Alfa ağır zincir hastalığı	Subkutan pannikülit benzeri T-hücreli lenfoma
Gama ağır zincir hastalığı	Mycosis fungoides
Mu ağır zincir hastalığı	Sézary sendromu
Plazma hücreli myelom	Primer kutanöz CD30+ T-hücreli lenfoproliferatif Hastalıklar
Kemiğin soliter plazmasitomu	Lenfomatoid papülozis
Extraoseöz plazmasitom	Primer kutanöz anaplastik geniş hücreli lenfoma
Mukoza ilişkili lenfoid dokunun extranodal marjinal zon lenfoması (MALT lymphoma)	Primer kutanöz gama-delta T-hücreli lenfoma
Nodal marjinal zon lenfoma	Primer kutanöz CD8+ agresif epidermotropik sitotoksik T-hücreli lenfoma
Pediyatrik nodal marjinal zon lenfoma	Primer kutanöz CD4+ küçük/orta T-hücreli lenfoma
Foliküler lenfoma	Periferik T-hücreli lenfoma, NOS
Pediyatrik foliküler lenfoma	Anjiyoimmunoblastik T-hücreli lenfoma
Primer kutanöz foliküler merkez lenfoma	Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK+
Mantle hücreli lenfoma	Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK-
Diffüz geniş B-hücreli lenfoma (DLBCL), NOS	<b>Hodgkin lenfoma</b>
T-hücreli/histositten zengin geniş B-hücreli lenfoma	Nodüler lenfosit-predominant Hodgkin lenfoma
Merkezi sinir sisteminin (CNS) diffüz geniş B-hücreli lenfoması	Klasik Hodgkin lenfoma
Primer kutanöz DLBCL, bacak tipi	Nodüler sklerozan klasik Hodgkin lenfoma
İleri yaş EBV pozitif DLBCL	Lenfositten-zengin klasik Hodgkin lenfoma
Kronik inflamasyona eşlik eden DLBCL	Mikst sellüler klasik Hodgkin lenfoma
Lenfomatoid granülomatozis	Lenfositten-yoksun klasik Hodgkin lenfoma
Primer mediastinal (timik) büyük B-hücreli lenfoma	<b>Posttransplantasyon lenfoproliferatif hastalıklar (PTLD)</b>
İntravasküler büyük B-hücreli lenfoma	Erken lezyonlar
ALK pozitif büyük B-hücreli lenfoma	Plazmasitik hiperplazi
Plazmablastik lenfoma	Enfeksiyöz mononükleozis-benzeri PTLD
HHV8-ilişkili multisentrik Castleman hastalığından oluşan büyük B-hücreli lenfoma	Polimorfik PTLD
Primer efüzyon lenfoma	Monomorfik PTLD (B- and T/NK-hücreli tipleri)
Burkitt lenfoma	Klasik Hodgkin lenfoma tip PTLD
DLBCL ile Burkitt lenfoma arası ayırım yapılamayan B hücreli lenfoma	
DLBCL ile klasik Hodgkin lenfoma arası ayırım yapılamayan B hücreli lenfoma	

**Tablo 3. Myeloid neoplazi ve akut lösemilerin WHO 2008 sınıflaması (208).**

<p><b>Myeloproliferatif neoplaziler (MPN)</b></p> <p>Kronik myeloid lösemi, <i>BCR-ABL1</i>–pozitif</p> <p>Kronik nötrofilik lösemi</p> <p>Polisitemia vera</p> <p>Primer myelofibrozis</p> <p>Esansiyel trombositemi</p> <p>Kronik eozinofilik lösemi, başka türlü belirtilmemiş</p> <p>Mastositozis</p> <p>Myeloproliferatif neoplaziler, sınıflandırılmamış</p> <p><b>Eosinofili ve <i>PDGFRA</i>, <i>PDGFRB</i> ya da <i>FGFR1</i> anormallikleri ile ilişkili myeloid ve lenfoid neoplaziler</b></p> <p><i>PDGFRA</i> yeni düzenlenmesi ile ilişkili myeloid ve lenfoid neoplaziler</p> <p><i>PDGFRB</i> yeni düzenlenmesi ile ilişkili myeloid neoplaziler</p> <p><i>FGFR1</i> anormallikleri ile ilişkili myeloid ve lenfoid neoplaziler</p> <p><b>Myelodisplastik/ myeloproliferatif neoplaziler (MDS/MPN)</b></p> <p>Kronik myelomonositik lösemi</p> <p>Atipik kronik myeloid lösemi, <i>BCR-ABL1</i>–negatif</p> <p>Juvenil myelomonositik lösemi</p> <p>Myelodisplastik/ myeloproliferatif neoplaziler, sınıflandırılmamış</p> <p><i>Provizyonel bölüm: ring sideroblast ve trombositozlu refrakter anemi</i></p> <p><b>Myelodisplastik sendrom (MDS)</b></p> <p>Unilineage displazili refrakter sitopeni</p> <p>Refrakter anemi</p> <p>Refrakter nötropeni</p> <p>Refrakter trombositopeni</p> <p>Ring sideroblastlı refrakter anemi</p> <p>Multilineage displazili refrakter sitopeni</p> <p>Artmış blastlı refrakter anemi</p> <p>İzole del(5q) ile görülen myelodisplastik sendrom</p> <p>Myelodisplastik sendrom, sınıflandırılmamış</p> <p>Çocukluk çağı myelodisplastik sendrom</p> <p><i>Provizyonel bölüm: çocukluk çağıının refrakter sitopenisi</i></p> <p><b>Akut myeloid lösemi ve ilişkili neoplaziler</b></p> <p>Rekürren genetik anormallikler ile görülen akut myeloid lösemi</p> <p>AML; t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i></p> <p>AML; inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB MYH11</i></p> <p>Akut promyelositik lösemi (APL) t(15;17)(q22;q12); <i>PML RARA</i></p> <p>AML; t(9;11)(p22;q23); <i>MLL T3-MLL</i></p> <p>AML; t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i></p> <p>AML; inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPN1-EVI1</i></p> <p>AML (megakaryoblastik); t(1;22)(p13;q13); <i>RBM15-MKL1</i></p> <p><i>Provizyonel bölüm: NPM1 mutasyonlu AML</i></p> <p><i>Provizyonel bölüm: CEBPA mutasyonlu AML</i></p>	<p><b>Akut myeloid lösemi ve ilişkili neoplaziler (devam)</b></p> <p>Myelodisplazi-ilişkili değişiklikler ile görülen akut myeloid lösemi</p> <p>Tedavi-ilişkili myeloid neoplaziler</p> <p>Akut myeloid lösemi, başka türlü belirtilmemiş</p> <p>Minimal diferansiyasyon gösteren AML</p> <p>Maturasyon göstermeyen AML</p> <p>Maturasyon gösteren AML</p> <p>Akut myelomonositik lösemi</p> <p>Akut monoblastik/monositik lösemi</p> <p>Akut eritroid lösemi</p> <p>Pür eritroid lösemi</p> <p>Eritrolösemi, eritroid /myeloid</p> <p>Akut megakaryoblastik lösemi</p> <p>Akut bazofilik lösemi</p> <p>Myelofibrozisli akut panmyelozis</p> <p>Myeloid sarkom</p> <p>Down sendromu ile ilişkili myeloid proliferasyonlar</p> <p>Myelopoezde geçici anormallik</p> <p>Down sendromu ilişkili myeloid lösemi</p> <p>Blastik plasmastoid dendritik hücre neoplazisi</p> <p><b>Kökeni belirsiz akut lösemiler</b></p> <p>Akut andiferansiye lösemi</p> <p>Mikst fenotip akut lösemi; t(9;22)(q34;q11.2); <i>BCR-ABL1</i></p> <p>Mikst fenotip akut lösemi; t(v;11q23); <i>MLL</i> yeni düzenlenmiş</p> <p>Mikst fenotip akut lösemi, B-myeloid, NOS</p> <p>Mikst fenotip akut lösemi, T-myeloid, NOS</p> <p><i>Provizyonel bölüm: NK hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma</i></p> <p><b>B lenfoblastik lösemi/lenfoma</b></p> <p>B lenfoblastik lösemi/lenfoma, NOS</p> <p>Rekürren genetik anormallikler ile görülen B lenfoblastik lösemi/lenfoma</p> <p>B lenfoblastik lösemi/lenfoma t(9;22)(q34;q11.2); <i>BCR-ABL 1</i></p> <p>B lenfoblastik lösemi/lenfoma; t(v;11q23); <i>MLL</i> yeni düzenlenmiş</p> <p>B lenfoblastik lösemi/lenfoma; t(12;21)(p13;q22) <i>TEL-AML1(ETV6RUNX1)</i></p> <p>B lenfoblastik lösemi/lenfoma; hiperdiploidi ile</p> <p>B lenfoblastik lösemi/lenfoma; hipodiploidi ile</p> <p>B lenfoblastik lösemi/lenfoma; t(5;14)(q31;q32) <i>IL3-IGH</i></p> <p>B lenfoblastik lösemi/lenfoma; t(1;19)(q23;p13.3); <i>TCF3-PBX1</i></p> <p><b>T lenfoblastik lösemi/lenfoma</b></p>
--	---

## **2. İNSÜLİN DİRENCİ**

### **2.1. İnsülin Direnci Tanımı**

İnsülin, karaciğer, kas ve yağ gibi hedef dokularda etkinlik göstererek enerji homeostazisini kontrol eden bir hormondur. İnsülin direnci, hedef dokuların insülin miktarına göre beklenen yanıtta daha zayıf biyolojik yanıt vermeleri ile ortaya çıkar. Hedef dokular, insüline uygun yanıt vermeyerek, hiperglisemiye ve pankreatik beta hücrelerinden daha fazla insülin sekrete edilmesine (hiperinsülinemi) neden olurlar (14). İnsülin direnci kavramını ilk kez 1936'da Himsworth insüline duyarlı ve insüline duyarlı olmayan iki diyabetik hastanın bulunduğunu ileri sürerek gündeme getirmiştir. Daha sonra Reaven insülin direnci, hiperinsülinemi, obezite, glukoz tolerans bozukluğu, hipertrigliseridemi, azalmış HDL kolesterol düzeyi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığından oluşan insülin direnci sendromu (Sendrom X)'nu tarif etmiştir (15).

İnsülin direncinin ana özelliklerini yağ dokusunda artmış lipoliz, kaslarda azalmış glukoz alımı ve artmış glukoneogenez oluşturur. Visseral obezite, akantozis nigrikans, akne, hirsütizm ve karaciğer yağlanması, insülin direncinin klinik göstergeleridir. Obezite, metabolik sendrom, tip 2 diabetes mellitus (tip 2 DM), lipodistrofi, polikistik over sendromu (PKOS) ve kronik enfeksiyon gibi bir çok hastalık insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir. Prevalansı tüm dünyada %10-25 olarak tahmin edilmektedir (16).

### **2.2. İnsülin Direncinin Hücresel Düzeyde İncelenmesi**

İnsülin direnci; hücresel olarak preresseptör, reseptör ve postreseptör olmak üzere üç düzeyde sınıflandırılmaktadır. İnsülin rezistansının oluşumunda reseptör ve özellikle postreseptör düzeyindeki bozukluklar daha önemli olup, preresseptör düzeyindeki kusurlar daha az rol oynamaktadır.

#### **A-Preresseptör Düzeyinde İnsülin Direnci**

İnsülin, pankreatik beta hücreleri tarafından salınır, kanda sirküle olur, kapiller endotelyumdan interstisyel sıvıya geçer ve hedef hücreye ulaşır. İnsülin ve glukozun hedef hücrelere taşınmasını engelleyen olaylar, potansiyel in vivo insülin direnci nedenleridir. Preresseptör düzeydeki insülin direncinin başlıca, anormal beta hücre salgı ürünleri, dolaşan insülin antagonistleri ve iskelet kası kan akımı ile kapiller endotel hücrelerdeki bozukluklardan kaynaklandığı düşünülmektedir (14, 17).

## **B-Reseptör Düzeyinde İnsülin Direnci**

İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için mutlaka kendi insülin reseptörüne bağlanması gerekir. Reseptör düzeyindeki insülin direnci, insülinin bağlanma defekti ile ilgili olup, reseptör sayısının azalması ve reseptördeki mutasyonlara bağlı iki tip bozukluk söz konusudur. İnsülin reseptör sayısının azalması; tip 2 diyabetiklerde reseptör afinitesinde herhangi bir değişiklik olmaksızın, insülin reseptör sayısında azalma mevcuttur (18). İnsülinin, reseptöre internalizasyonu ve işlenmesinde de çok sayıda kusurlar tanımlanmıştır (19). Ayrıca insülin reseptör geninin klonlanması ile çok sayıda nokta mutasyonları gösterilmiştir. Bu mutasyonların çoğu, insülin reseptör fonksiyonlarındaki spesifik kusur ile ilişkili, birkaçı ise bozulmuş insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesi ile karakterizedir (20-21).

## **C-Postreseptör Düzeyinde İnsülin Direnci**

Postreseptör düzeyindeki insülin direncinin açıklamasında öncelikle insülin reseptör sinyal ileti sisteminin anlaşılması önemlidir. İnsülin, reseptörüne bağlandıktan sonra, beta subünit tirozin kinazı aktive eder. İnsülin reseptörünün tirozin otoposforilasyonu ve insülin reseptör substratları (IRS)-1, IRS-2, IRS-3, IRS-4, IRS-5, IRS-6 üzerindeki tirozin rezidülerinin fosforilasyonu gerçekleşir. Bu basamaktan sonra sinyal iletimi üç farklı yolağın üzerinden devam eder: Fosfoinositid-3 kinaz (PI3K) yolağı, CAP/Cbl/TC10 yolağı ve mitojen aktive protein kinaz (MAPK) yolağı (Şekil 1). PI3K; fosfotidilinositol-4, 5 difosfat (PIP<sub>2</sub>)'nin fosfotidilinositol-3, 4, 5 trifosfat (PIP<sub>3</sub>)'e fosforile olmasını sağlar ve fosfoinositid bağımlı kinaz 1 (PDK-1) aktive olur. PDK-1 ise protein kinaz B (PKB) ve atipik protein kinaz C (aPKC)'yi fosforilize eder. PKB, glikojen sentaz kinaz 3 (GSK-3)'ü inaktive eder ve bu durum glikojen sentezi ile sonuçlanır. Ayrıca PKB; birçok genin ekspresyonu üzerine etki gösterirken özellikle yağ asid sentaz geninde upregülasyona yol açarken, fosfoenolpiruvat karboksikinaz (PEPCK) geninde downregülasyona yol açar, bununla birlikte ana glukoz taşıyıcısı olan GLUT-4'ün translokasyonunu artırır. PKB bir diğer etkisi ile mTOR'u (memeli rapamisin hedefi) aktive ederek protein sentezini ve hücre proliferasyonunu artırmaktadır (22-25).

CAP/Abl/TC10 yolağının devreye girmesi ile glukozun hücre içine taşınması için gerekli olan GLUT-4 translokasyonu sağlanır. IRS aktivasyonu sonrasında GRB2, SHP2 ve diğer bir çok proteinin dahil olduğu, son olarak MAP-kinaz aktivasyonu ile sonuçlanan bu üçüncü yolağın, sellüler proliferasyon ve diferansiyasyon için gerekli gen

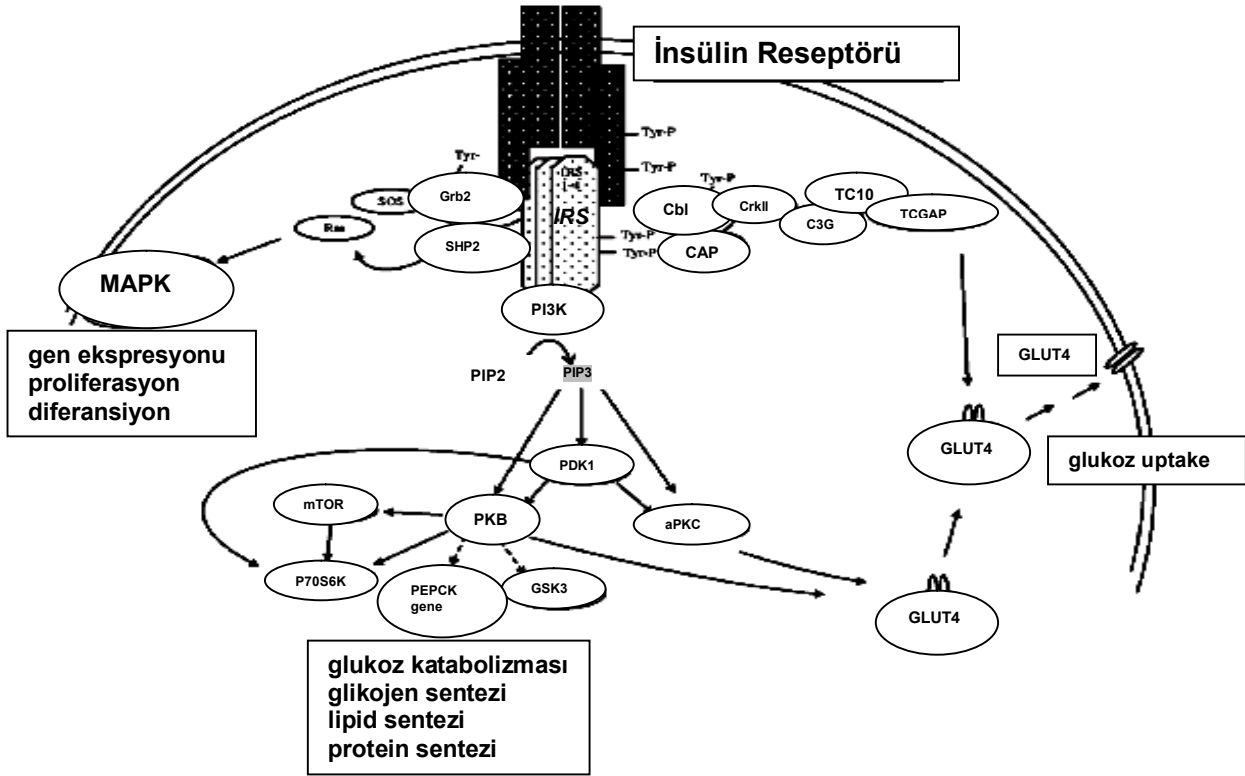
transkripsiyon regülasyonundan sorumludur (22-26).

Son yıllarda insülin direncinin oluşmasında en önemli katkıyı postreseptör düzeydeki defektlerin oluşturduğu ileri sürülmektedir ve günümüzdeki pek çok çalışma bu nokta üzerine odaklanmıştır (16).

Postreseptör düzeyindeki defektler;

- 1- İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması
- 2- İnsülin reseptör sinyal ileti sistemindeki anormallikler
- 3- Glukoz transportunda azalma
- 4- Glukoz fosforilasyonunda azalma
- 5- Glikojen sentaz aktivitesinde bozulma

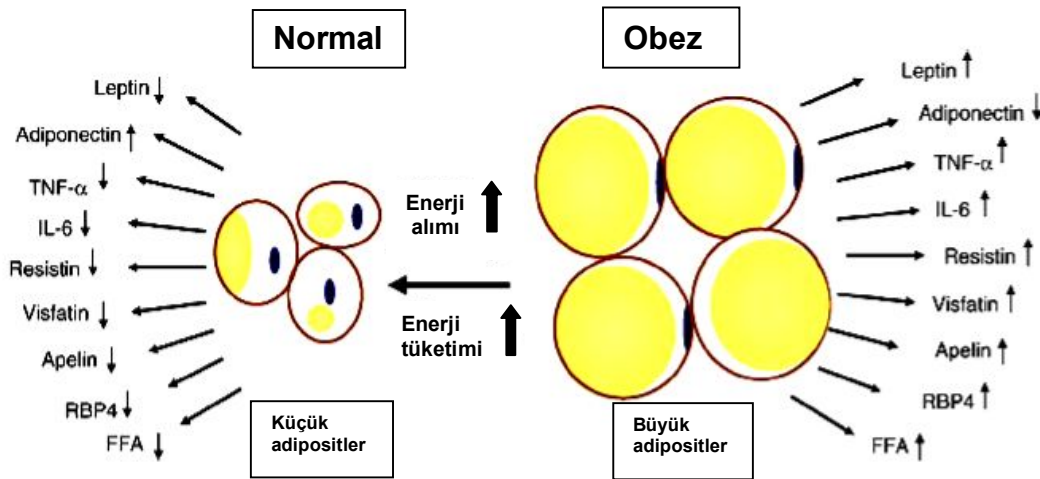
Glikolizis/glukoz oksidasyon işlevlerinde bozukluklar olarak sayılabilir.



Şekil 3. Hücre içi insülin sinyal yolağı (16).

### 2.3. İnsülin Direnci ve Adipositokinler

Enerji alımının enerji tüketiminden fazla olması ve fazla enerjinin abdominal bölgede yağ olarak depolanması, abdominal obeziteye ve adipoz doku miktarında artışa sebep olur. Günümüzde iyi bilindiği üzere visceral yağ dokusu insülin direnci gelişiminde kritik bir role sahiptir. Adipoz doku enerji deposu ve lipolitik aktivite özelliğinin yanı sıra glukoz metabolizması, inflamasyon, enerji dengesi, lipid metabolizması, fibrinolitik sistem ve vasküler homeostazisi etkileyen bir takım proteinleri (adipositokin) salgılar. Adipositokinler otokrin, parakrin ve endokrin etkileri aracılığı ile metabolik süreçleri, inflamatuvar ve immunolojik reaksiyonları düzenlerler. Yapılan bir çok çalışmada insülin direnci ile paralel olarak bazı adipositokin düzeylerinin (TNF- $\alpha$ , leptin, rezistin, IL-6, IL-1, MCP-1, PAI-1, adipsin, visfatin, anjiyotensin) arttığı ve bazı adipositokin düzeylerinin (adiponektin) ise azaldığı saptanmıştır (16).



Şekil 4. Normal kilolu ve abdominal obez bireylerde adipositlerin değişimi ve adipositokinlerin sekresyonu (10).

**TNF- $\alpha$ :** Başlıca makrofaj ve lenfositler olmak üzere tüm hücre tiplerince üretilebilen proinflamatuvar bir sitokindir. 26-kDa ağırlığında olup, hücre yüzey transmembran proteini olarak üretilir daha sonra 17-kDa ağırlığındaki biyolojik olarak aktif olan serbest formuna dönüşür. Yapılan çalışmalar ile adipoz dokunun da bu sitokini üretebildiği ve adipoz dokudaki asıl TNF- $\alpha$  kaynağının da bu bölgeyi infiltre eden makrofajlar olduğu gösterilmiştir. Obezlerde TNF- $\alpha$  düzeyinin arttığı bilinmektedir. Adipoz dokudaki TNF- $\alpha$  düzeyi ile mRNA ekspresyonu, obezitenin ve insülin direncinin derecesi ve

hiperinsülinemi ile güçlü bir korelasyon göstermektedir. Kilo kaybı ile TNF- $\alpha$  düzeyi önemli derecede azalır (27-30). TNF- $\alpha$ 'nın adipositlerde insülin sinyal basamaklarının hemen hemen her aşamasında inhibitör etkisi vardır. İnsülin reseptör etkileşimini, IRS-1 ekspresyonunu, IRS-1'in tirozin fosforilasyonunu, PI3K aktivasyonunu, GLUT-4 translokasyonunu ve hücre içine glukoz transferini baskılar (31-34). TNF- $\alpha$ 'nın insülin direncini artırıcı başka bir özelliği yağ dokusunda lipogenez baskılaması, lipolizi artırması, plazma SYA ve trigliserid düzeyinin yükselmesi ve insülin etkisinin azalması şeklindedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda obezlerde artan TNF- $\alpha$  düzeylerinin adiponektin üretimini ve insülin duyarlılığı üzerine azaltıcı etki gösterdiği saptanmıştır. Pankreas beta hücreleri üzerine ise sitotoksik etkileri vardır (35).

TNF- $\alpha$ ; bir transkript faktör olan ve pek çok sitokinin gen transkripsiyonunu modüle eden nükleer transkriptör faktör kapp beta (NF- $\kappa$ B)'nin güçlü bir uyarıcısıdır. Sitoplazmada bulunan NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$  uyarısı ile nükleus içine göç ederek inflamatuvar sitokinlerin DNA üzerindeki genlerinin promoter bölgesine bağlanır ve sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyarır. Artan inflamatuvar sitokinler ve adezyon molekülleri metabolik sendromun öğeleri olan endotel disfonksiyonu, hipertansiyon, glukoz intoleransı gibi birçok sürecin gelişimini tetikleyen oksidatif süreçleri uyarır. Elde edilen veriler NF- $\kappa$ B uyarılmasının, insülin direnci ve bozulmuş insülin sekresyonunda önemli rolü olduğunu işaret etmektedir (36).

**Leptin:** Ob geni tarafından kodlanan, büyük çoğunluğu yağ dokusunda sentez edilip dolaşıma salınan, 16-kDa ağırlığında bir proteindir (37). Çok az bir kısmı gastrik epitel, kas ve plasenta tarafından da üretilir (38-39). Plazma leptin düzeyi vücut yağ oranı ile orantılıdır ve daha çok subkutanöz yağ dokusu miktarı hakkında bilgi verir. Leptin mRNA'sı subkutanöz yağ dokusunda visseral yağ dokusuna göre daha fazla olup kadınlarda erkeklere kıyasla yaklaşık iki misli fazla miktarda bulunur (40). Obezite gelişimi ile leptin salınımı artar. Bir çalışmada obez kişilerde leptin ve leptin mRNA düzeyleri zayıf kişilere kıyasla yüksek bulunmuştur (41). Adipositlerden leptin sekresyonu direkt olarak beslenme durumu ile ilişkilidir. Besin alımı ile plazma leptin düzeyi artarken, açlık ile azalır (37). İnsülin, leptin ve leptin mRNA ekspresyonunun potent bir aktivatörüdür ve özellikle postprandiyal leptin konsantrasyonunu artıran en önemli uyarıcıdır (42). Enerji sağlayan besinler; yağ asitleri, karbonhidratlar, proteinler ve alkol, plazma leptin düzeyini etkileyen diğer potansiyel düzenleyicilerdir (43).



Glukokortikoidler ve östrojenlerin artışı da leptin sentez ve salınımını artırmaktadır. Ayrıca, enfeksiyon, endotoksin, sitokinler, TNF- $\alpha$  ve IL-1 leptin üretimini uyaran diğer faktörlerdir (44).

Leptin enerji homeostazisinin sürdürülmesinde çok önemli bir role sahiptir. Hem santral hem de periferel yollar ile gıda alımı, kilo kaybı ve enerji dengesi üzerine etki eder. Hipotalamusta oreksijenik peptid düzeyini azaltarak, anoreksijenik peptid düzeyini artırarak iştahı azaltır ve kilo kaybına yol açar. Karaciğer ve iskelet kasında intrasellüler lipid düzeyini azaltır (45-47). Leptin düzeylerinin azalması enerji alımını artırırken, enerji harcanmasını, tiroid termogenezi ve immün cevabı azaltır (48). Ob geninde mutasyon gösteren farelerde belirgin derecede obezite geliştiği gözlenmiştir (49). Leptinin ayrıca proinflamatuvar etkileri ile üreme sistemi, sempatik sistem ve hematopoez üzerine etkisi olduğu saptanmıştır. T lenfositlerin apoptozisini azaltır, proliferasyon ve aktivitesini düzenleyici etkiler gösterir. T lenfositlerin T helper alt tipine dönüşümünü ve sitokin salınımını uyarır. Ayrıca monosit aktivasyonu, fagositozu ve monositer sitokinlerin salgılanmasını etkiler (50).

Leptinin insülin direnci üzerine olan etkisi henüz netleşmemiştir. Leptin ile insülin direnci arasındaki ilişkileri inceleyen deneysel hayvan çalışmaları ve klinik çalışmaların sonuçları birbirinden oldukça farklıdır. Ratlarda üzerinde yapılan bir çalışmada, intraserebroventriküler leptin uygulamaları ile insülin direncinin azaldığını bildirmiştir (52). Aynı şekilde leptinin insülinin etkisini artırdığını ve insülin etkisini artıran gen ekspresyonunu da stimüle ettiğine dair bir çok çalışma mevcuttur (53-54). Buna karşın diğer bazı çalışmalarda, leptinin rat adipositlerinde ve iskelet kas hücrelerinde insülin direncini artırdığı saptanmıştır (55-57). Leptinin insülin sinyal yolağındaki bazı komponentler (IRS-1, IRS-2, MAPK ve PI3-kinaz) üzerine direkt etkisinin olabileceği ancak bu durumun insülin ve leptin sinyal yolaklarında bir karışıklığa neden olabileceği söylenmektedir (51).

Leptinin daha birçok fizyolojik etkisi vardır, bunları özetleyecek olursak;

- 1) İştah ve vücut ağırlığının düzenlenmesi (hipotalamusa olan etki ile)
- 2) Kan basıncı homeostazisinde nitrik oksit (NO) salgılanmasını baskılar, ayrıca sempatik aktiviteyi arttırarak etkin olur.
- 3) Hipotalamo-hipofiz-gonadal aks da, üreme için enerji depolamaya aracılık eder.
- 4) Anjiogenezisi stimüle eder, yara iyileşmesini uyarır, hematopoez ve immün sistemi modüle eder.

- 5) Değişik hücreleri, Ob-Rb gen aracılığı ile stimüle ederek proliferasyon, farklılaşma, canlılık ve fagositozu artırır.
- 6) Yüksek dozlarda renal tübüler hücrelerde diürez ve natriürez arttırır (58).

**Adiponektin:** Dolaşımda yüksek konsantrasyonlarda bulunan (5-10 µg/mL, total plazma proteininin %0.01), adipoz dokudan salınan, 30-kDa ağırlığında, antiinflamatuvar ve antiaterojenik özellikler gösteren, kollajen benzeri bir plazma proteini olup GBP28, adipoQ ya da ACRP30 olarak ta bilinir. Tip 2 DM, obezite ve koroner arter hastalığı olanlarda adiponektin düzeyi düşüktür. İn vivo ve in vitro çalışmalarda adiponektinin yağ asid oksidasyonunu ve hücre içine glukoz alımını artırdığı, bunun yanında hepatik glukoz üretimini baskıladığı ve böylece plazma serbest yağ asidi (SYA), trigliserid ve glukoz düzeylerini azalttığı, insülin duyarlılığını artırıcı yönde etkisi olduğu gösterilmiştir (59-61, 157). Adiponektin eksikliği obez farelerde insülin direnci gelişimine neden olur. Adiponektin ile ilgili gen polimorfizmlerinin insülin direncine yol açtığı gösterilmiştir (62). Adiponektin hücre içi AMP aktive protein kinazı (AMPK) stimüle ederek lipogenez azaltır ve mitokondriyal yağ asidi beta oksidasyonunu artırır (63). Ayrıca neoglukogenezde anahtar rol oynayan fosfoenolpürivat karboksikinaz ve glukoz-6-fosfatazin mRNA ekspresyonunu azaltarak karaciğerde glukoz üretimini baskılar (64).

Adiponektin aterogenez sürecinin birçok noktasına etki ederek damar hasarlanması üzerine koruyucu etki gösterir. Bu mekanizmalar; endotelial adezyon moleküllerinin sentezinin azaltılması, TNF-α sentezini baskılaması ve makrofaj aktivitesini inhibe ederek köpük hücre oluşumu engellemesidir (65). Aynı zamanda hücre içi adenil siklaz ve protein kinaz A enzimlerini aktive ederek NF-κB'nin TNF-α tarafından uyarılmasını engelleyerek antiinflamatuvar etki gösterir (66).

Adiponektin sentez ve salınımı TNF-α, IL-6 ve deksametazon tarafından baskılanır (67). Adiponektin düzeyleri VKİ ve hipoksi ile negatif korelasyon gösterirken, insülin ve östrojenler adiponektin salınımını baskırlar (158). Yapılan hayvan çalışmalarında kilo verilmesi ile adiponektin düzeylerinin arttığı saptanmış olup, bu da obezite ilişkili hipoadiponektineminin geri dönüşümlü olabileceğini göstermektedir (68).

## 2.4. İnsülin Direnci İle İlişkili Klinik Durumlar

### ▪ Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom; insülin direnci temelinde ortaya çıkan abdominal obezite, glukoz intoleransı, diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon, proinflamatuvar ve protrombotik durum gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ve sonuç olarak kardiovasküler hastalık sıklığında artış yapıp, ölümcül seyrebilen risk faktörleri demetidir (69). Şu ana kadar uluslar arası federasyon ve kurullar tarafından kabul edilmiş metabolik sendrom kriterlerinin, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği (TEMED)'nin kriterleri ile pratik şekilde karşılaştırılması tablo 4'de özetlenmiştir.

İleriye dönük popülasyon bazlı çalışmalarda koroner arter hastalığı riskini 2 kat, tip 2 diabetes mellitus riskini yaklaşık 5 kat arttıran metabolik sendrom; yaş ve vücut ağırlığı artışı ile artan, sıklığı giderek ilerleyen bir pandemi şeklindedir. Bu sıklık kullanılan kriterler ve incelenen toplumlara göre değişkenlik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 yaş ve üzeri kişilerde metabolik sendrom sıklığı %27 bulunmuş, metabolik sendrom sıklığının kadınlarda daha hızlı olmak üzere artmakta olduğu saptanmıştır. Ülkemizde, 2004 yılında yapılan metabolik sendrom sıklığı araştırmasında (METSAR) erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı %35 olarak saptanmıştır. Kırsal ve kentsel kesim arasında bir fark gözlenmemiş olup 20 – 30 yaş arası prevelans erkekler için %10.7 ve kadınlar için %9.6 iken 70 yaş üzerindeki prevelans erkekler için %49 ve kadınlar için %74 olarak saptanmıştır (70). Geniş kapsamlı diğer bir çalışma olan TEKHARF (Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı) çalışmasında ise, metabolik sendrom sıklığı 30 yaş ve üstü erkeklerde %28, kadınlarda %45 olarak tespit edilmiştir (71). Aynı çalışmada obezite sıklığı erkeklerde %21, kadınlarda %43 oranında bulunmuş, insülin direnci göstergesi olarak açlık insülin konsantrasyonlarının  $\geq 10$  mIU/l olma sıklığı her beş kişiden ikisinde saptanmıştır. TURDEP (Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi) çalışması verileri incelendiğinde ise erişkinlerimizin %7.2'sinde diyabet, %6.8'inde glukoz tolerans bozukluğu ve %22'sinde de obezite saptandığı gözlenmiştir (72).

**Tablo 4. Değişik Kılavuzlara Göre Metabolik Sendrom Kriterleri**

<b>WHO 1998</b>	<b>EGIR 1999</b>	<b>NCEP ATP III 2001</b>
Hiperinsülinemi veya Tip 2 DM veya AKŞ ≥110mg/dl (BAG) veya TKŞ≥140 mg/dl (BGT)	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Hiperinsülinemi</b> (Non diyabetik nüfusun açlık insülin düzeyinin üst çeyreği)</li> </ul>	
<b>VE</b> aşağıdakilerden iki yada fazlası	<b>VE</b> aşağıdakilerden iki yada fazlası	<b>Aşağıdakilerden en az 3 tanesi:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Abdominal Obezite</b> Bel/Kalça oranı Erkek&gt;0,90 Kadın&gt;0,85 VKİ&gt;30 kg/m<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Abdominal Obezite</b> Bel çevresi Erkek ≥ 94 cm Kadın ≥ 80 cm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Abdominal Obezite</b> Bel çevresi Erkek ≥ 102cm Kadın ≥ 88 cm</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>HT</b> ≥ 140/90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>HT</b> ≥ 140/90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>HT</b> ≥ 130/85 mmHg</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>TG</b> ≥ 150 mg/dl <b>HDL kadın</b> &lt; 39 mg/dl <b>HDL erkek</b> &lt; 35 mg/dl</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>TG</b> ≥ 178 mg/dl <b>HDL</b> &lt; 40 mg/dl</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>TG</b> ≥ 150 mg/dl <b>HDL Erkek</b> &lt; 40 mg/dl <b>Kadın</b> &lt; 50 mg/dl</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mikroalbuminüri &gt;20 µg/dk veya üriner albumin/kreatininin &gt;30 mg/g</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>APG</b> ≥ 110 mg/dl</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>APG</b> ≥ 110 mg/dl</li> </ul>
<b>AACE 2002</b>	<b>IDF 2005</b>	<b>TEMĐ 2007</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>BAG</b> veya <b>BGT</b></li> </ul>	Etnik/İrk spesifik bel çevresi ölçümüne bağlı <b>Santral Obezite</b>	<b>Aşağıdakilerden en az 1'i :</b>
<b>VE</b>	<b>VE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Diabetes Mellitus</b> veya <b>BAG</b> veya <b>BGT</b> veya <b>İnsülin Direnci</b></li> </ul>
<b>Aşağıdakilerden en az 2' si :</b>	<b>Aşağıdakilerden en az 2' si :</b>	<b>VE</b> <b>Aşağıdakilerden en az 2'si:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Abdominal Obezite</b> Bel çevresi Erkek ≥ 102 cm Kadın ≥ 88 cm VKİ ≥ 30 kg/m<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>APG</b> ≥ 100 mg/dl veya Tip 2 DM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Abdominal Obezite</b> Bel çevresi Erkek ≥ 94 cm Kadın ≥ 80 cm VKİ &gt; 30 kg/m<sup>2</sup></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>HT</b> ≥ 130/85 mmHg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>HT</b> ≥ 130/85 mmHg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>HT</b> ≥ 130/85 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>TG</b> ≥ 150 mg/dl</li> <li><b>HDL Erkek</b> &lt; 40 mg/dl <b>Kadın</b> &lt; 50 mg/dl</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>TG</b> ≥ 150 mg/dl <b>HDL Erkek</b> &lt; 40 mg/dl <b>Kadın</b> &lt; 50 mg/dl</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>TG</b> ≥ 150 mg/dl <b>HDL Erkek</b> &lt; 40 mg/dl <b>Kadın</b> &lt; 50 mg/dl</li> </ul>

Kısaltmalar: WHO:World Health Organisation, EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance, NCEP-ATP:National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel, AACE: American Association of Clinical Endocrinologists, IDF: International Diabetes Federation, TEMĐ:Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TEKHARF ve Türk Kalp Çalışması'nda metabolik sendrom bileşenlerinden biri olan HDL kolesterol düzeylerinin Türk halkında düşük olduğu bildirilmiştir (71). Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği tarafından yapılan Hipertansiyon Prevalansı Çalışması'nda, ülkemizde 18 yaş ve üzerinde hipertansiyon görülme sıklığı

%31.8 olduğu saptanmış, bu oran erkeklerde %27.5 kadınlarda %36.1 olarak bulunmuştur. Metabolik Sendrom Derneği tarafından nisan 2008'de yapılan ve Türkiye'nin birçok ilinde 1296 kişinin incelendiği "Kardiyometre" başlıklı araştırmanın sonuçlarına göre, toplumumuzda ortalama olarak kadınlarının kilosu 74.3 kg iken erkeklerin kilosunun ise 80.6 kg olduğu ortaya konulmuştur. Bel çevresi ortalaması erkeklerde 94.7 cm, kadınlarda 89.7 cm olarak saptanmış, Türkiye'de genel obezite oranı %39.7 iken, erkeklerde obezite oranı %27.7 ve kadınlarda %45.3 olduğu belirlenmiştir. Hipertansiyonun 20-44 yaş arasında %19, 45-64 yaş arasında %58, 65 yaş üzerinde ise %79.8 oranında görüldüğü rapor edilmiştir. Normal kiloya sahip kişilerin %6.7'sinde, fazla kiloluların %12.3'ünde, obezlerin ise %15'inde diabetes mellitus saptandığı belirtilmiştir (73).

Metabolik sendromun etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber, insülin direncinin anahtar rolü oynadığı düşünülmektedir. Metabolik sendromun tüm bileşenlerinin birbirleriyle ve insülin direnci ile olan ilişkilerini gösteren çeşitli bulgular mevcuttur. İnsülin duyarlılığı insülinin, iskelet kası başta olmak üzere insüline bağımlı çeşitli dokulardaki glukoz alım cevaplılığını, adipoz dokuda lipolizi ve karaciğerde glukoneogenezi baskılama yeterliliğini gösterir. Tip 2 diabetes mellitusta sıklıkla görülen insülin direnci, normal glukoz toleransı olan ve diyabetli olmayan bireylerde de görülebilir. Tip 2 diyabetlilerin obez olmayan ve diyabeti bulunmayan yakınlarında da insülin direncinin saptanması genetik yatkınlığın rolünü desteklemektedir (74). Obezite, sedanter yaşam tarzı, sigara içimi, düşük doğum ağırlığı ve perinatal malnutrisyon da insülin direnci gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Adipoz doku ve bu dokudan salgılanan hormonlar, hipotalamus-hipofiz-adrenal aks bozuklukları, ilerleyen yaş, genetik ve çevresel nedenler de rol alan diğer faktörler arasındadır (75).

Önemli bir nokta olarak insülin direncinin metabolik sendrom ile eş anlamlı olmadığını unutmamak gerekir. Ancak, insüline bağımlı glukoz kullanımına direncin bulunması, diğer metabolik bozuklukların da bulunma olasılığını arttırmaktadır. Aterojenik dislipidemi olarak da adlandırılan trigliserid yüksekliği, HDL düşüklüğü, küçük yoğun LDL oranının artışı, renal ürik asit klirensinde azalma ve plazma ürik asit seviyelerinde artış insülin direnci ile birlikte bulunabilir (16). İnsülin direncinin sempatik sinir sistemi aktivasyonunu artırması, renal sodyum tutulumunda artma ve kan basıncı yükselmesi gibi hemodinamik bozukluklara yol açar. Hipertansif hastaların yaklaşık %50'sinde insülin direnci bulunmaktadır (75). İnsülin direncinin endotel fonksiyonlarını

da etkilemesi; mononükleer hücre adezyonunda artışa, hücreyel adhezyon moleküllerinin plazma seviyelerinin artmasına ve endotele bağımlı vazodilatasyonun azalmasına yol açar. PKOS da insülin direnci ile seyreden klinik tablolardan birini oluşturmaktadır. Bunlara ek olarak nonalkolik steatohepatit ve bazı kanserlere de insülin direnci/hiperinsülinemi tablosunun eşlik ettiği görülebilir. Bu normoglisemik bireylerde pankreas beta hücrelerinin hiperfonksiyonu (hiperinsülinemi) ile kan glukozu normal seviyelerde tutulmaya çalışılır. Zaman içinde beta hücrelerinin bu kompanzasyonu sağlayamaması durumunda iskelet kası glukoz alımı azalır, serbest yağ asitleri artar, hepatik glukoz üretimi baskılanamayarak sonuçta hiperglisemi ortaya çıkar (16).

#### ▪ Obezite

Obezite; dünyada ve ülkemizde hızla artan bir halk sağlığı problemi olup, bazı pro-inflamatuvar sinyal yollarının aktivasyonu ve anormal adipositokin üretimi ile karakterize, kronik bir inflamatuvar cevap ile ilişkilidir. Yapılan bir çok çalışmada, metabolik olarak aktif olan intraabdominal yağ dokusunun artmasının (visseral obezite), tüm bu inflamatuvar durum ve insülin direnci, tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar ile birliktelik gösterdiği saptanmıştır. Buna karşın kilo verilmesi ile tüm bu biyolojik parametrelerde düzelme olduğu gösterilmiştir (76).

DSÖ'nün geliştirdiği ve çeşitli Avrupa epidemiyologlarınca ufak değişiklikler dışında kabul edilen uluslar arası obezite sınıflandırması tablo 5'te gösterilmiştir.

**Tablo 5.** Dünya Sağlık Örgütü Obezite Sınıflandırılması

<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>DSÖ Sınıflandırması</b>	<b>Genel tanım</b>
<18.5	Düşük kilo	Zayıf
18.5-24.9	Normal	Sağlıklı, normal
25.0-29.9	Pre-obez	Fazla kilolu
30.0-39.9	Obez	Şişman (Obez)
>40	Morbid obez	Aşırı obez

Yoğun kalorili beslenme sonrası fazla enerji, organizmanın temel enerji saklama organı olan yağ dokusunda depolanmaktadır. Depolanan bu yağ, açlık durumunda lipoliz ile serbestleştirilir ve kas dokusu başta olmak üzere oksidasyonla periferik

dokuların enerji gereksinimini karşılar. Yağ dokusu; hormonlar, büyüme faktörleri ve sitokinleri içeren çok sayıda biyoaktif maddeleri salgılayan aktif ve kompleks bir endokrin organdır. Yağ dokusundan salgılanan ve adipositokinler olarak adlandırılan TNF- $\alpha$ , IL-6, leptin, adinopektin ve rezistin gibi çeşitli aktif moleküllerin insülin direnci, hipertansiyon ve ateroskleroz gelişiminde rol aldıkları düşünülmektedir (16).

Özellikle abdominal bölgede artmış vücut yağ kitlesi vücudun alt bölümünde ya da deri altında toplanmış yağ kitlesine göre lipolitik hormonlara karşı daha duyarlıdır, buna karşın insülinin antilipolitik etkisinden önemli ölçüde korunmuştur. Bu nedenle, abdominal obezitede, açlıkta ve yemek sonrası dönemde plazma SYA düzeyi, normal kilolu kişilere göre önemli ölçüde yüksektir. Kronik SYA yüksekliği adipoz doku dışında özellikle myosit ve hepatositlerde trigliserit depolanmasına neden olur. Hücre içi trigliserit içeriğinin artışı bu hücrelerde insülin duyarlılığını önemli ölçüde azaltır. Özellikle lipoliz sonrası yağ dokusundan salgılanan SYA portal kan akımı ile ilk önce karaciğere ulaşır ve karaciğer hücrelerinde insülin direncine neden olur. Sonuç olarak glukoneogenez artar, glukojenoliz hızlanır ve hiperglisemi ile hiperinsülinemiye neden olur. Portal kan akımında SYA'nın artışı ayrıca hipotalamo-hipofizer aksı uyararak glukokortikoid artışına neden olur. Artmış glukokortikoidler de insülin direncinin gelişimine katkıda bulunur. Ayrıca yağ dokusunda bulunan 11 $\beta$  hidroksi steroid dehidrojenaz enzimi, adiposit içi kortizol düzeyini artırarak lipolizi hızlandırır ve insülin direncine katkıda bulunur (77).

Obezite ile doğrudan ilişkili olan vücut yağ miktarı doğrudan veya dolaylı teknikler ile ölçülebilir. Doğrudan ölçüm yöntemleri klinik pratikte kullanımı zor olan, araştırma amacıyla uygulanan yöntemlerdir. Dansitometri, toplam vücut suyu miktarı, toplam vücut potasyum ölçümü, nötron aktivasyon analizi, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MRI), biyoelektriksel impedans, total vücut geçirgenliği, dual foton absorpsiyometre (DPA) ve dual X-ışını absorpsiyometre (DEXA) bu grupta yer alan yöntemlerdir (78).

Dolaylı teknikler ise ağırlık, boy, vücut çapları ile deri kıvrım kalınlık ölçümlerini içeren, doğrudan tekniklere göre klinikte uygulaması teknik olarak çok daha kolay, maliyeti çok daha düşük, abdominal yağ düzeyi açısından bilgi veren ve doğruluk gücü oldukça yüksek tekniklerdir. Bunlar;

**a) Deri Kıvrımı Ölçümleri:** İdeal ölçüm dört deri kıvrımından (biceps, triceps, subskapular ve suprailiak) elde edilen verilerle sağlanır. Ancak kabul edilebilir değerler

için iki ölçüm yeterlidir. Özel bir kaliper ile ölçülür. Triceps ortası bölge erkeklerde 19 mm'nin üstü, kadınlarda 30 mm'nin üstü ve ayrıca skapula altı bölge erkeklerde 22 mm'nin üstü, kadınlarda 27 mm'nin üstünde ise obez olarak sınıflandırılır.

**b) Vücut Kitle İndeksi (VKİ):** Günümüzde en sık kullanılan yöntemdir. Direkt dansitometreyle ölçülmüş vücut yağı miktarı ile korelasyonu oldukça iyidir (70). Boy ve ağırlık ölçümlerinden yararlanılarak hesaplanan bir parametredir.  $VKI = \text{Ağırlık (kg)} / \text{boy}^2 (\text{m}^2)$  formülü ile hesaplanır. Genel olarak VKİ'nin 30 kg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde olması obezite kriteri olarak kabul edilmektedir. Hastaların VKİ'ne göre sınıflandırılması tablo 2'de gösterilmiştir.

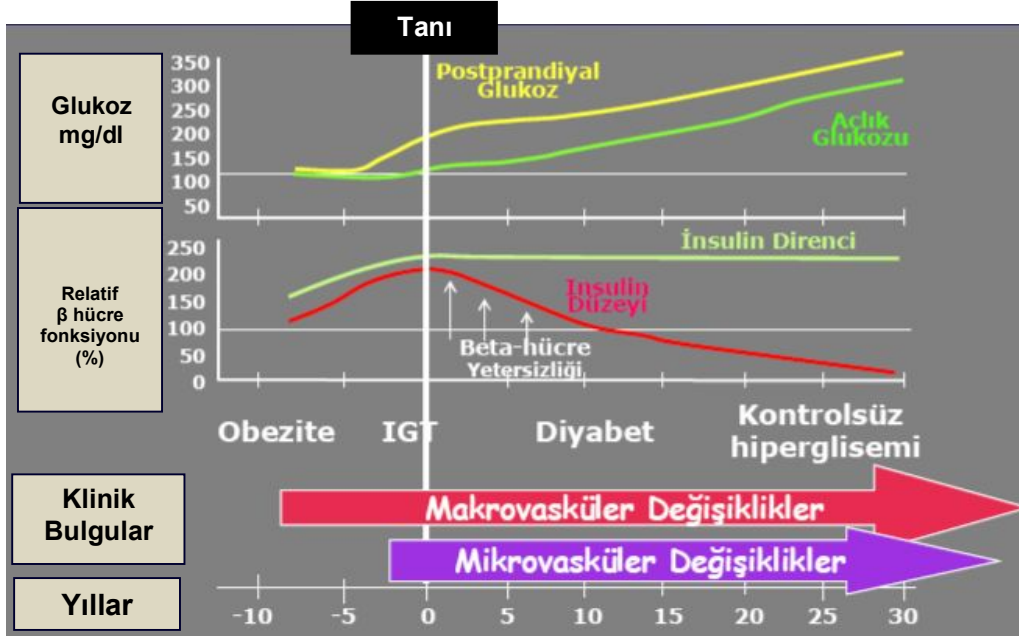
**c) Bel ve Kalça çevresi, Bel-kalça oranı:** Obezite komplikasyonları en iyi abdominal obezite ile ilişkilidir. Santral obezite android, sıklıkla kadınlarda görülen alt beden tipi obezite de jinoid obezite olarak adlandırılır. Bel-kalça oranı bu iki tip obeziteyi ayırmak için kullanılır. Bel çevresi kostalar ve iliak krest arasındaki ayakta durumda en uzun horizontal çevredir. Bel çevresi ölçümü vücut yağını yansıtır ve kemik yapıların çoğunu (omurga hariç), büyük kas kitlelerini kapsamaz. Bu nedenle kişiler arasındaki değişkenlikler hata oranlarını çok etkilemez (79). Bel çevresinin erkeklerde 94 cm, kadınlarda 80 cm'nin üzerinde olması obeziteyi yansıtır. Kalça çevresi ayakta trokanter majorisler üzerindeki en geniş çap olarak alınmalıdır. Kalça çevresi intraabdominal yağ kitlesinden çok subkutan yağ ile daha yakından ilişkilidir. Kalça çevresinin değeri vücut bileşiminin hesaplanmasında sınırlıdır. Kalça çevresini kişiler arasında değişkenlik gösteren gluteal kas kitlesi, pelvis boyutu ve yağ miktarı etkiler (79). Kadınlarda bel/kalça çevresi oranının 0,85'ten, erkeklerde 0,95'ten büyük olması obeziteyi işaret eder. Bel-kalça oranının VKİ'den bağımsız olarak koroner kalp hastalığı ve tip 2 diyabet nedeni mortalite ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (80).

#### ▪ Tip 2 DM

Diabetes mellitus; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan, kronik hiperglisemik, bir grup metabolizma hastalığıdır. Bireylerdeki genetik zemin üzerine, günümüzün fazla kalorili beslenme alışkanlığı ve sedanter yaşam tarzının eklenmesi, hastalığın prevalansında artmaya neden olmuştur. İlerleyici bir hastalıktır ve değişen oranlarda insülin direnci, ilerleyici  $\beta$  hücre disfonksiyonu ile göreceli, bazı bireylerde ise mutlak insülin sekresyon eksikliği ile karakterizedir. İnsülin konsantrasyonları insülin direncinin düzeyine bağlı olarak yüksek olabilir. Bu olay



süreğen değildir. Sürekli uyarı ile insülin salgılayan  $\beta$  hücreleri yorulur ve giderek insülin salgısı azalır. İnsülin direncine insülin yetersizliği ve hatta yokluğu eklenerek, diyabetin fizyopatolojik tablosu tamamlanır (81) (Şekil 5).



Şekil 5. Tip 2 DM'un doğal seyri

- **Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT):** Diyabet tanısı için kullanılan en duyarlı testtir. Ancak testin standardize edilmemesi ve hastalar hazırlanmadan uygulanması hatalı değerlendirilmelere yol açabilir. Bu testten önce test uygulanacak kişinin en az üç gün karbonhidrat kısıtlaması olmaksızın beslenmesi (en az 150 gr/gün) gerekmektedir. Teste tercihen sabah erken saatlerde başlanmalı ve kişi test günü 10 ile 12 saat açlıkla teste gelmelidir. Sakin bir ortamda gerçekleştirilen test sırasında kahve, sigara içilmesine izin verilmemelidir. Glukoz toleransını bozabilecek ilaç (oral hipoglisemikler, dilantin, beta blokerler, tiyazid grubu diüretikler, nikotinik asid türevleri) kullanılıyorsa, en az bir hafta önce kesilmiş olmalıdır. OGTT yapılırken, yakın zamanda geçirilmiş infeksiyon, akut ağır stres, travma, büyük cerrahi girişim, akut kardiyovasküler veya serebrovasküler olay anamnezi olmamalıdır. OGTT değerlendirilmesinde kullanılan tanı kriterlerinin akut ve kronik hastalıklar sırasındaki durumlara göre değil, tamamen sağlıklı bireylere göre saptanmış olduğu unutulmamalıdır. OGTT sırasında başlangıç kanı alındıktan sonra kişi, birkaç dakika içinde glukozlu suyu içer ve sonrasında 30 dakika aralıklar ile kan verir. Alınan serum örneklerinde yalnızca glukoz değil, mümkünse

insülin ve c-peptid ölçümleri de yapılmalıdır; çünkü ancak bu şekilde hiperinsülinemi ve insülin rezistansı durumları değerlendirilebilir (83, 94).

OGTT uygulaması, tip 2 diabetes mellitus tanısı için 75 gr glukoz ile, gestasyonel diyabet taraması için ise önce 50 gr glukoz, ardından gerekli ise, kesin tanı için 100 gr veya 75 gr glukoz ile yapılır.

### **OGTT Endikasyonları:**

- ✓ Taramalar sırasında, anormal veya sınırdaki glukoz değerlerinin varlığı, (AKŞ olarak 100 – 126 mg/dl arası değerler)
- ✓ Gestasyonel diabetes mellitus tanısı koymak,
- ✓ Metabolik sendrom düşünülen vakalar,
- ✓ MODY tip diyabetli ailelerin bireyleri,
- ✓ Genç yaşta açıklanamayan nöropati, retinopati, ateroskleroz, koroner damar hastalığı veya periferik damar hastalığı olanlar,
- ✓ Makrozomik bebek (>4000 gr) doğuran kadınlar,
- ✓ Polikistik over sendromu bulunan kadınlar (günümüzde PKOS'un obeziteden bağımsız olarak insülin direncine yol açtığı ve bu hastaların yaklaşık %30'unda bozulmuş glukoz toleransı, %7-16'sında da aşikar tip 2 DM olduğu gösterilmiştir),
- ✓ Reaktif hipoglisemik yakınmaları olan kişiler,
- ✓ Travma, cerrahi girişim, miyokard infarktüsü gibi stresli akut durumlarda, hiperglisemi veya glukozüri saptanan kişilerde, akut durum geçtikten sonra glukoz metabolizmasını değerlendirmek için.

### **Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri:**

A. Açlık plazma glukozu (APG) değerlerine göre;

- APG <100 mg/dl ise normal,
- APG 100-125 mg/dl ise bozulmuş açlık glukozu (BAG),
- APG  $\geq$ 126 mg/dl ise diabetes mellitus (en az iki ölçümle tekrarlanmalıdır).

B. OGTT değerlerine göre;

- 2. saat plazma glukozu <140 mg/dl ise normal,
- 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dl ise bozulmuş glukoz toleransı (BGT),
- 2. saat plazma glukozu  $\geq$ 200 mg/dl ise diabetes mellitus (82).

Bireylerdeki APG seviyesinin veya OGTT sonuçlarının normal sınır değerlerin üzerinde olmasına rağmen diyabet tanısı konulamayan durumlar, prediyabet (APG 100-125 mg/dl, OGTT 2. saat kan şekeri 140-199 mg/dl arası) olarak adlandırılmaktadır ve bu hastalar da, ileride diyabet ve kardiyovasküler hastalık riski taşımaktadırlar. TEMD 2009 kılavuzunda yer alan kombine glukoz bozukluğu (KGB) ise; BAG ve BGT'nin, her ikisinin birlikte bulunduğu durum olarak tarif edilmiştir. Bu kategori glukoz metabolizmasının daha ileri bozukluğunu ifade etmektedir (83).

#### ▪ **Hipertansiyon**

Hipertansiyonlu hastaların yaklaşık %50'si insülin rezistan ve hiperinsülinemiktir. İnsülin direnci ve hiperinsülineminin etkisi ile renal sodyum atılımında azalma, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve vasküler fonksiyonlarda bozulma, hipertansiyon gelişiminde etkili olmaktadır. Hipertansiyon sıklıkla dislipidemi, glukoz intoleransı ve abdominal obezite ile birlikte (84).

#### ▪ **Dislipidemi**

Metabolik sendromlu hastalarda, viseral obezite ve insülin direnci etkisi ile gelişen dislipidemi, HDL kolesterol düşüklüğü ve trigliserid yüksekliği ile karakterizedir (85). LDL kolesterol genellikle normal düzeylerde olmasına rağmen, daha kolay okside olan ve dolayısıyla daha fazla aterosjenik özelliği olan küçük ve yoğun LDL alt grubunda artış olduğu belirtilmektedir (86).

#### ▪ **Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)**

NAYKH basit steatozdan steatohepatite, giderek ileri fibrozise ve siroza kadar geniş bir karaciğer hastalığı spektrumuna karşılık gelmektedir ve incelenen değişik serilerde prevalansı %6-40 arasında bildirilmiştir (87). Obezite, tip 2 diyabet ve insülin direnci, hiperlipidemi gibi metabolik sendrom bileşenleri, sıklıkla nonalkolik yağlı karaciğer hastalığına eşlik eden durumlardır. Tip 2 diyabet ve obezitesi olup transaminazları yüksek hastalarda prevalans %18-36 olarak bildirilmiştir. Risk faktörlerindeki artışa bağlı olarak, özellikle NAYKH içinde bir alt grubu oluşturan nonalkolik steatohepatit (NASH) prevalansının, gelecekte artış göstermesi beklenmektedir (88).

## ▪ İnflamasyon

Metabolik sendromun düşük dereceli sistemik bir inflamatuvar süreç olduğuna ve immün sistemin aktive olduğuna dair ipuçları bulunmaktadır. İnflamasyon, doku hasarına karşı bölgesel koruyucu bir cevaptır. İnflamasyonun bölgesel etkilerine ek olarak gelişen, dolaşımda belirli proteinlerin artışı ile seyreden sistemik reaksiyon; "akut faz cevabı" olarak bilinmektedir. C-reaktif protein (CRP), kompleman, serum amiloid A,  $\alpha$ 1-asid glikoprotein, haptoglobin ve fibrinojen bu proteinlerden bazılarıdır. Akut faz proteinlerinin sentezleri, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin uyarısı altında gerçekleşir. Amaç, hasarı sınırlandırmak ve iyileşme sürecini başlatmaktır. İnflamatuvar süreçte endotel aktivasyonunun da önemli yeri vardır. Endotel aktive olunca veya başka bir deyişle endotel disfonksiyonu başlayınca, hücre adhezyon molekülü ekspresyonunu artar, endotelial NO sentezi azalır, PAI-1 seviyesi artar, monositlerin kemoatraksiyonu, adezyonu ve subendotelial bölgeye geçişi artar. İnsülin direncinde IL-6, TNF- $\alpha$  ve CRP seviyeleri yüksek bulunmasına rağmen, inflamasyonun mu süreci başlattığı, yoksa inflamasyonun, insülin direnci ile ortaya çıkan endotel hasarının bir sonucu mu olduğu henüz net değildir (89).

CRP; 5 eşit alt birimden oluşan, 125.000 Da molekül ağırlıklı polimerik bir akut faz proteinidir. Polisakkaritlere bağlanma özelliği vardır. Kalsiyum iyonlarının varlığında fosforilkolin, fosfatidilkolin ve nükleik asitler gibi polianyonlara, kalsiyum iyonları yokluğunda ise histonlar gibi polikasyonlara bağlanabilir. Sonuçta bu birleşme, klasik kompleman yolunu aktive eder ve doku hasarı gelişir (90). Son 10 yıl içinde, ateroskleroz patogenezinde ve komplikasyonlarının gelişiminde inflamasyonun rolü konusunda önemli kanıtlar elde edilmiştir (91).

## ▪ Protrombotik Durum

Metabolik sendromlu hastalarda hızlanmış aterosklerozun muhtemel mekanizmalarından birini de koagülasyon artışı oluşturmaktadır. Fizyolojik koşullarda fibrinolitik sistem, vasküler trombozu sınırlandırır ve damar hasarı tamir edildikten sonra trombüsün çözülmesini sağlar. İnsülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon gibi durumlarda endotel fonksiyonlarının bozulması ile normalde plazminojen aktivatörleri ve inhibitörleri arasında bulunan denge inhibitörler lehine bozulur ve buna bağlı olarak fibrinolizde göreceli olarak azalma gözlenir. Doku plazminojen aktivatörü (t-PA) salınımı azalır, fibrinolitik sistemin temel düzenleyicilerinden biri olan, t-PA ve u-PA'nü (ürokinaz plazminojen aktivatörü) inhibe eden PAI-1 seviyeleri ise artar (92).

## 2.5. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri

### A. İNDİREKT METODLAR

İnsülin direncinin kalitatif değerlendirilmesi;

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

### B. DİREKT METODLAR

İnsülin direncinin kantitatif değerlendirilmesi;

1) İnsülin direncini ve sekresyonunu birlikte ölçen metodlar:

- Homeostasis model assesment (HOMA)
- Continuous infusion of glucose with model assesment (CIGMA)
- Minimal model [sık aralıklı intravenöz glukoz tolerans testi (İVGTT)]
- Hiperglisemik klemp

2) Sadece insülin direncini ölçen metodlar

- Öglisemik hiperinsülinemik klemp testi (HECT)
- İnsülin tolerans testi.

### İnsülin Direncinin İndirekt Ölçümü

- **Açlık İnsülin Düzeyleri:** Son yıllarda yapılan çalışmalar açlık insülin düzeyinin de, tek başına insülin direncini doğruya yakın olarak yansıtabileceğini göstermektedir. Normal glukoz toleranslı bireylerde, açlık insülin düzeyi >13 mU/ml olanların %74'ünde; >18 mU/ml olanların da tümünde insülin direnci saptanmıştır (93).
- **İnsülin, glukoz ve C-peptid oranlarına göre insülin direnci:** Geniş vaka gruplarını içeren çalışmalarda hastalardan elde edilen açlık insülin, c-peptid ve glukoz değerlerini, birbirleri ile oranlayarak insülin direnci hakkında fikir edinilebilir. Oranlar öglisemik hiperinsülinemik klemp testi ile karşılaştırıldığında güçlü bir korelasyon göstermektedir (94).
- **OGTT'de 1. saat insülin düzeyi:** Normal bireylerde OGTT'de glukoz verilmesinden 1 saat sonra, insülin düzeyi 150 mU/ml'nin altındadır. Bunun üzerindeki değerler insülin direncini gösterir.

## İnsülin Direncinin Direkt Ölçümü

- **HOMA:** Bireyden alınan açlık glukoz ve insülin değerlerinin kullanımı ile,  $\beta$  hücre sekresyon fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen, özellikle geniş hasta popülasyonlarını kolaylıkla inceleme imkanı sağlayabilen ve pratikte en çok kullanılan testtir. On saat mutlak açlık sonrası, 5 dakika ara ile alınan üçer kan örneğinin ortalaması, glukoz mmol/litre, insülin mU/mL, c-peptid mmol/litre birimlerine dönüştürülerek yapılan hesaplamalarda,  $\beta$  hücre fonksiyonlarında ve insülin direnci hakkında bir bilgi verir. HOMA, HECT ile normal bireylerde ( $r:0.83$ ,  $p<0.0001$ ) ve diyabetik hastalarda ( $r:0.92$ ,  $p<0.0001$ ) güçlü bir korelasyon göstermektedir (95).

$$\text{HOMA} = \text{İnsülin (mU/mL)} \times \text{Açlık plazma glukozu (mmol/lt)} / 22,5$$

(Normal = 1.4 - 2.7 ; HOMA >2.7 insülin direnci olarak değerlendirilir)

Direkt metodlar arasında insülin direncini kantitatif olarak değerlendiren, hem glukoz intoleransı ve insülin direnci, hem de  $\beta$  hücre fonksiyonları hakkında bilgi veren diğer testler CIGMA, minimal model (sık aralıklı IVGGT) ve hiperglisemik klemp yöntemleridir. Pratikte yerleri kısıtlı olup, ancak bilimsel araştırmalarda kullanılmaktadırlar (97).

- **Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp (HECT):** Periferik insülin direncini belirlemede altın standart olarak kabul edilen bir testtir. Testin temel prensibi, hiperinsülinemik bir ortam yaratarak, bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glukozun, kullanım hızına dayanır. Diğer testlerde olduğu gibi 10 saat açlık sonrası teste başlanır. Eğer hasta insülin kullanıyorsa, 24 saat öncesinde orta etkili insülinler kesilir, normoglisemi kısa etkili insülin infüzyonu ile sağlanır, testten iki saat önce infüzyona son verilir. Testin süresi 120-180 dakikadır. Normal bireylerde glukoz kullanım hızı 4.7-8.8 mg/kg/dk olarak bulunmuştur. Periferik insülin direnci olan bireylerde glukoz kullanım hızı azalmış olarak bulunur. İnvaziv, özel ekipman ve bu konuda deneyimli personel gerektirdiğinden, bu test de rutin olarak pek kullanılmaz fakat araştırma amacıyla kullanılan çok değerli bir testtir (97).

- **İnsülin tolerans testi:** İnsülinin intravenöz verilmesini izleyerek, lineer olarak azalan glisemi düzeyi insülin duyarlılığını yansıtır. 12 saatlik açlık sonrası, bazal kan örneği alınıp 0,05-0,1 IU/kg dozunda, kısa etkili insülin intravenöz verildikten sonra 0., 3., 6., 9., 12. ve 15. dakikalarda alınan glukoz değerlerinden, glukoz yarılanma zamanı ( $t_{1/2}$ ), Least Square Analysis yöntemi ile saptanmaktadır (93).

### 3. İNSÜLİN DİRENCİ VE GLUKOZ METABOLİZMA BOZUKLUKLARI İLE KANSER GELİŞİMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Hiperinsülinemi, hiperglisemi ve kronik düşük dereceli inflamasyon ile ilişkili insülin direnci gelişimi, obezite ve fiziksel inaktivitenin sıklıkla karşılaşılan bir sonucudur. İnsülin direnci ile birlikte gözlenen abdominal obezite, tip 2 DM, hiperglisemi, metabolik sendrom, karaciğer hastalıkları, sublinik inflamasyon, akromegali, glisemik indeksi yüksek diyet ve doymuş yağ içeriği yüksek diyet ile beslenme durumlarında kanser gelişimi ya da kanser öncesi değişimleri eşleyen bir çok kanıt bulunmaktadır (98).

Yapılan çalışmalarda insülin direnci ve kronik hiperinsülinemi ile karakterize obezitenin, meme (postmenopozal), endometrium, kolon, böbrek, özofagus adenokarsinom, pankreas, safra kesesi, over, serviks, prostat ve karaciğer kanserleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4, 99, 100). Daha az sıklıkla karşımıza çıkan hematolojik maligniteler içinde özellikle NHL ve az da olsa lösemiler ve multipl myelom gelişimi ile obezite ve insülin direnci arasında ilişki olabileceği de rapor edilmiştir (4).

İnsülin direnci, hiperinsülinemi ve adipozite ile tümör gelişimi arasındaki ilişkiyi açıklayan bir çok mekanizma tanımlanmıştır. Solid organ tümörleri oluşumunda, organ ve dokuların karsinogenez sürecinde ana rolü insülin direnci üstlenmekle beraber, insülin benzeri büyüme faktörleri, adipokinler, seks steroidleri, obezite bağıntılı inflamatuvar sitokinler, nükleer faktör kappa beta sistemi ve oksidatif stres diğer sorumlu tutulan majör sistemlerdir (4).

İnsülin duyarlılığının ve plazma insülin düzeyinin artırılması, diyabet tedavisinin temelidir. Bu bağlamda, insülin duyarlaştırıcı ajanlardan sadece metforminin in vivo kanser üzerinde etkileri üzerine güvenilir sonuçlara varılmıştır. Metformin AMPK'nın aktivasyonu ile hepatik glukoz ve lipid sentezini yavaşlatır ve kas glukoz alımını artırır (101). Sonuçta normoglisemiye ulaşmak için daha az insülin yeterli olur. Ek olarak AMPK aktivasyonu sonrasında, büyük ihtimalle mTOR kompleksinin inhibisyonu ile hücre büyümesi ve proliferasyonu engellenebilmektedir (102). Metformin tedavisi alan hastalarda kanser riskinin düştüğünü gösteren bir çok çalışma mevcuttur (103-104).

İnsülin tedavisinin tip 2 diyabet hastalarında, kolorektal kanser riskini arttırabileceğini gösteren bazı kanıtlar mevcuttur (105). Çok yakın zamanda yapılan bir çalışmada, human insülin ya da analog insülin kullanan hastalarda, insülin dozunun artırılması ile malignite ve kanser mortalite riskinde belirgin şekilde artış olduğu gözlenmiştir (106).

Rekombinant DNA teknolojisi ile emilim özelliği ve insülin reseptörüne bağlanma afinitesi daha yüksek olan, biyolojik etkileri daha güçlü insülin analoglarının üretilmesi sağlanmıştır. Bu tür özelliklerin insülinin hücre proliferasyonu ve sağkalımı üzerindeki etkilerini de güçlendireceği beklenebilir. Bu analogların ilk türlerinden biri olan B10-Asp (Asp<sup>B10</sup>) insülin enjekte edilen farelerde, doza bağlı malign tümör oluşumu görülmüştür (107). Ayrıca bu analogla insan kanser hücre kültürlerinde proliferasyon oranında 7 kat artış saptanmıştır ve benzer etkiler in vitro olarak diğer analoglarla da gösterilmiştir. Tartışmalı olsa da, insülin analoglarının pro-proliferatif etkilerinin ana olarak IGF-1 reseptör aktivasyonunun artırılması üzerinden ortaya çıktığı düşünülmektedir (108-109).

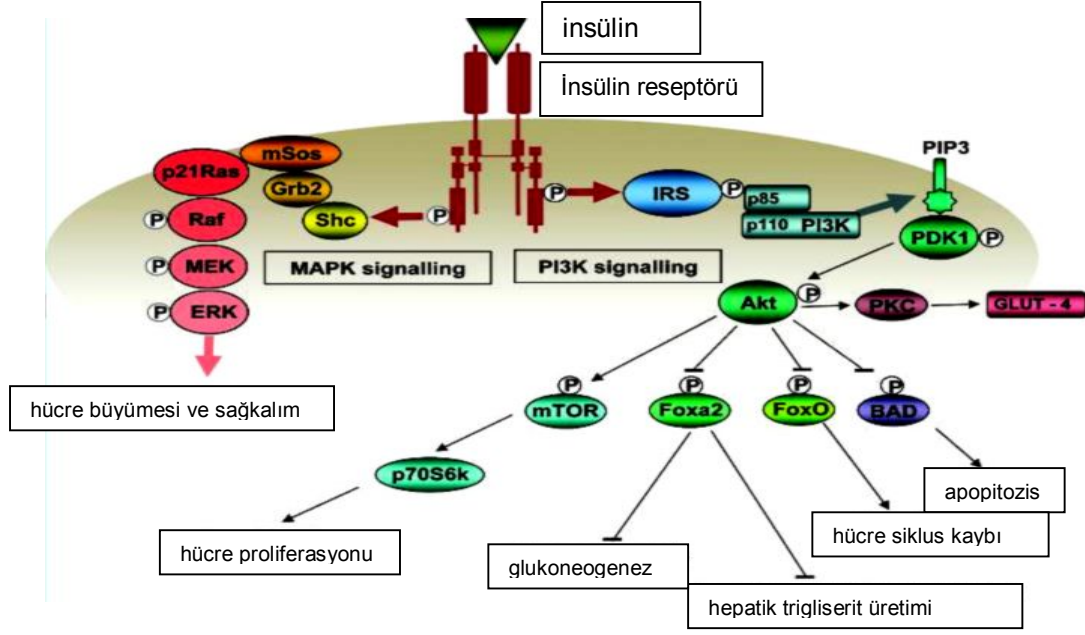
Öte yandan, bir çok farklı malignite ile değişik düzeyde glukoz metabolizma bozukluğunun birlikteliği tanımlanmıştır. Mart 2009'da Çin'de yapılan bir çalışmada, 2408 kişilik maligniteli hasta grubunda, DM ve BAG prevalansı %28 olarak bulunmuştur (110). Hem hiperglisemi hem de hipoglisemi aynı kanser tiplerinde beraber görülebileceği gibi, farklı kanser tiplerinde de ayrı ayrı birliktelik gösterebilirler. Pankreas kanseri, karaciğer kanseri, kolorektal kanser, lenfoma ve lösemi hastaları ile hipergliseminin; lösemi ve özefagus kanserinde ise hipogliseminin görülme sıklığının belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada hipoglisemiden ziyade hiperglisemi ile malignite birlikteliğinin çok daha belirgin olduğu belirtilmiştir (110).

### **3.1. İnsülinin Mitojenik ve Anti-Apoptotik Etkileri**

#### **a. Klasik İnsülin Sinyalleri ile Büyümenin Desteklenmesi**

İnsülin, reseptörüne bağlandıktan sonra, beta subünit tirozin kinazı aktive eder. İnsülin reseptörünün tirozin otofosforilasyonu ve insülin reseptör substratların üzerindeki tirozin rezidülerinin fosforilasyonu gerçekleşir. Bu basamaktan sonra sinyal iletimi iki ana fosforilasyon kaskadı ile insülin sinyallerinin iletilmesini sağlar. Bunlar: PI3K ve MAPK, şekil 6'da gösterilmiştir.





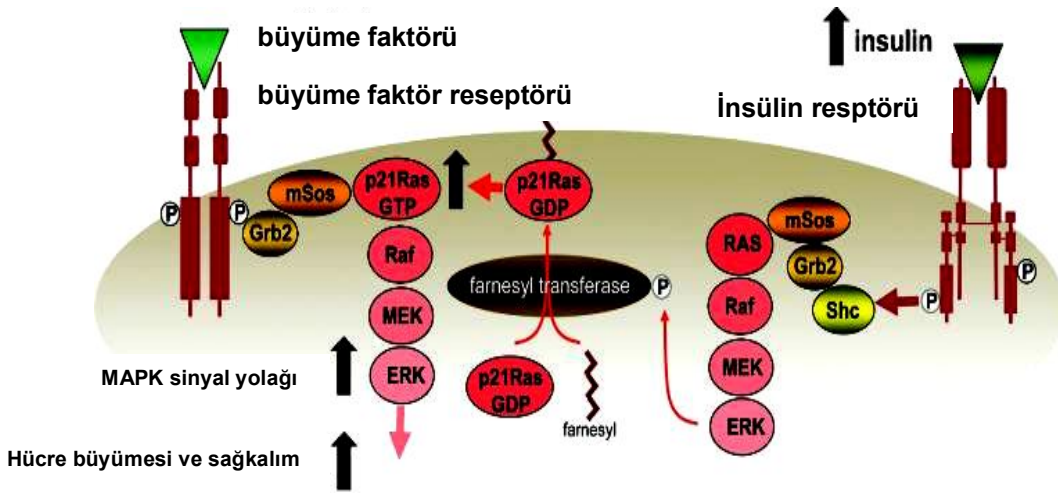
**Şekil 6.** İnsülin reseptörünün uyarılması ile aktive olan ana sinyal yolları (98)

PI3K sinyal yolağında; PDK-1'in aktive olması ile serin/treonin protein kinaz Akt'nın fosforile olması sağlanır. Akt fosforilasyonu ile lipid ve karbonhidrat metabolizması yanında hücre büyümesi, bölünmesi ve sağkalımını etkileyen birtakım proteinlerin inhibisyon ve aktivasyonunu, bunun yanında pro-apoptotik Bcl-2 ailesi üyesi BAD, Foxa2 ve FOXO1a gibi metabolizma ve büyümeyle alakalı Fox (forkhead box) transkripsiyon faktörleri ve büyümeyle alakalı mTOR ve bunun aşağı efektör kinaz p70S6K (p70 S6 kinaz)'ı uyarır. PI3K yolu ayrıca GLUT-4 glukoz taşıyıcılarının hücre zarında yer değiştirmesi konusunda da anahtar bir faktördür. PI3K yolunun hücre proliferasyonu ve sağkalım için önemi, yüksek PIP3 seviyesi ve yüksek PI3K sinyallerine yol açan PIP3-fosfataz PTEN'de (kromozom 10'da silinmiş fosfataz ve tensin homoloğu) hücre fonksiyonu kaybının birtakım kanserlerde yüksek görünme oranından anlaşılmaktadır (111).

Fosforile IRS-1 ayrıca, adaptör protein Grb2 (büyüme faktörü reseptörüne bağlı protein 2) ve guanin nükleotid değişim faktörü mSos (mammalian Son of sevenless) arasında bir kompleks oluşumunu düzenler. Grb2-mSos kompleksi daha sonra GTP yüklemesini ve ardından küçük molekül kütleli GTPaz p21Ras aktivasyonunu destekler, ki bu MAPK yolağının başındadır ve birtakım büyüme faktörlerinin uyarılması için bir çakışma noktasıdır. Aktive p21Ras, bazı ara kademe kinaz serileri aracılığı ile hücre proliferasyonuna etki yapan transkripsiyon faktörlerini aktive eder. Ras/MAPK sinyal yolağının hücre proliferasyonu ve sağkalımı için önemi, birtakım kanserlerde p21Ras'ın aşırı ekspresyonunun gösterilmesidir (112).

Kanser hücreleri ile yapılanlar dahil, in vitro çalışmalar, insülin ile hücre bölünmesinin desteklendiğini ortaya koymaktadır (113). Fakat bu çalışmalarda genelde suprafizyolojik dozda insülin kullanılmıştır ve insülinin, insülin reseptörlerine bağlanmasının tek başına büyümeyi destekleyen bir etkisi olup olmadığı sorgulanmıştır (114). Bununla birlikte insülin, in vivo ortamlarda in vitro koşullardan farklı olarak, sahip olduğu büyümeyi destekleyen özelliklerini arttıran başka etkiler de oluşturabilir. İnsülin direncine karşı gelişen kompanzatuvar hiperinsülinemi, insülin direncinin olmadığı insülin düzeylerine tekrar çekilirse, bu durumda insülinin ek olarak hücre bölünmesi ve sağkalım üzerine etkisi olmayabileceği söylenebilir. Özellikle PI3K sinyal yolu üzerinden etkisine devam ederek gluko-regülatuvar etki gösterir. Öte yandan, bir in vitro meme kanseri hücre çalışmasında, IRS-1/PI3K sinyal inhibisyonuna rağmen MAPK sinyal yoluyla insülin etkisinin korunduğunu gösteren kanıtlar elde edilmiştir (115).

İnsülinin hücre proliferasyonu üzerine bir diğer etkisi de, daha önce bahsedildiği gibi, GTPazların aktivitesini artırarak, MAPK yolağı üzerinden gerçekleşir. Hiperinsülinemi ile insüline spesifik olduğu düşünülen farnesil transferaz etkinliği artar, böylece p21Ras-GTP havuzu giderek genişler ki bu duruma büyüme faktörü sinyal yolu aracılığı ile olan genel p21Ras-GTP up-regülasyonu da eklenir (116). Bu noktada hem insülin hem de büyüme faktörlerinin büyümeyi stimüle etmek için sinerji içinde davrandığı söylenebilir (117). Bu etkileşimler şekil 7’de gösterilmiştir.



Şekil 7. MAPK yolağındaki p21Ras farnesilasyonu gösterilmiştir (98).

## **b. İnsülin Reseptörleri ve İnsülinle Düzenlenen Hücre İçi Sinyal Moleküllerinin Arttırılmış Regülasyonu**

Karsinogenez multifaktoriyel ve çok evreli bir süreçtir ve bu evrelerden biri de insülin reseptörlerinin aşırı ekspresyonu olduğu düşünülmektedir. İnsülin direnci ardından gelişen kompanzatuvar hiperinsülinemi ile ekspresyonu ve duyarlılığı artmış insülin reseptörleri de düşünülecek olursa, bu durum hücre proliferasyonu ve sağkalım için ek uyarı oluşturur. Dolayısıyla non-malign ancak insüline hassas ve insülin reseptör ekspresyonu artmış bir hücrede malign bir transformasyon gelişebilir (118). İnsülin reseptörlerinin kanser hücrelerinde 2-6 kat arttığı (119-120), dahası artan reseptörlerin yapısal olarak normal görünseler dahi bunların reseptör tirozin kinaz aktivitelerinin arttığı söylenmektedir (121). İnsülin reseptörünün iki izoformu bulunur; fetal dokularda A izoformu ve yetişkin dokularda B izoformu baskındır. İnsülinin bağlanması yanında, reseptör türü A izoformuna IGF-2 de bağlanır ve insülin reseptörlerinin aşırı eksprese edildiği kanser hücrelerinde de A türü baskın bulunmuştur ki, bu durum insülin reseptörlerinin aşırı ekspresyonu halinde IGF-2'nin büyümeyi destekleyen etkilerine maruz bırakmaktadır (122).

Kanser hücreleri hiperinsülinemiye cevap olarak insülin reseptör ekspresyonunu azaltmamakta ve insülin reseptör ekspresyonu arttırılmış hücrelerin belli bir insülin konsantrasyonu ile p21Ras-GTP üretimini normal hücrelere göre 7 kat arttırabildiği ve insülinin hücre büyümesi üzerindeki etkisini arttırdığı belirtilmektedir (123-125). Kompanzatuvar hiperinsülinemi ve ekspresyonu artan insülin reseptörleri, karsinogenezde sık görülen büyüme faktörü sinyalinin bulunduğu hücre içi mediyatörlerini de etkileyebilmektedir.

### **3.2. IGF-1, İnsülin Direnci İle Hücre Proliferasyonu ve Sağkalım Arasındaki İlişki**

IGF sistemi, iki ligand (IGF-1 ve IGF-2), iki reseptör (IGF-IR ve IGF-IIR), altı yüksek afiniteli bağlayıcı protein (IGFBP-1 - IGFBP-6) ve birçok bağlayıcı protein proteazından oluşan karmaşık bir moleküler ağdır (126). IGF-1, IGF-2 ve IGFBP'ler dolaşımda yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar ve kolaylıkla ölçülürler. İnsülin-benzeri büyüme faktörü (IGF)-1 büyük miktarlarda karaciğerden olmak üzere çok az miktarda adipoz doku, kemik gibi periferik dokulardan da sentez edilip dolaşıma salınan, büyüme, gelişme, hücre farklılaşması ve metabolizmada rol alan bir moleküldür. Sentez ve

salınımı büyüme hormonu ile kontrol edilen IGF-1, plazmada taşıyıcı proteinlere bağlı olup, az bir kısmı biyoaktif aktivite gösteren serbest formda bulunur. Serum IGF-I düzeylerinin obezlerde arttığı ve VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (127). En önemli taşıyıcı protein insülin benzeri büyüme faktörü taşıyıcı protein (IGFBP) 3' tür. İnsülin direnci ve uzamış hiperinsülinemi, insülin benzeri büyüme faktörü taşıyıcı proteinlerinin (IGFBP-1, IGFBP-2) üretimini inhibe ederek düzeylerini azaltır. Bu sayede serbest veya biyoaktif IGF-1 artarak, tümör gelişimini destekleyen hücrenel bir çevre oluşturur. Ayrıca insülin, karaciğerde büyüme hormon reseptör düzeyini artırarak bu reseptör yolu üzerinden karaciğerden öncelikle IGF-1 salınımını stimüle eder. Burada hem insülin hem de IGF-1 mitojenik, antiapoptotik, proinflamatuvar etkilerinin yanında birçok farklı etki ile tümör gelişimine katkı yapar (128,129). Büyüme hormonu hipersekresyonu ve beraberinde IGF-1 yüksekliği ile seyreden endokrinolojik metabolik bir bozukluk olan akromegalide normal populasyona göre kolorektal kanser riskinin iki kat fazla olduğu bildirilmiştir (130).

Reseptör aktivasyonu ile ilgili olarak IGF-1; IGF-1 reseptörüne (IGF-IR) yüksek duyarlılıkla, insülin reseptörüne (IR) düşük duyarlılıkla bağlanır (insülin için tam tersi bir durum söz konusudur) (131). IGF-1'in kendi reseptörü üzerinden hücre proliferasyonu ve sağkalım üzerinde, insülininden çok daha kuvvetli bir etkisi vardır (132). IGF-1 in vivo ve in vitro kanser hücrelerinde güçlü bir büyüme faktörüdür ve IGF-1'in in vivo aşırı ekspresyonu tümör oluşumunu desteklerken, bunun azaltılması tümörögenezi engelleyebilmektedir (133-135).

İnsülin reseptörü ve IGF-1 reseptörü arasında oldukça benzer bir homoloji vardır, insülin IGF-1 reseptörüne bağlanabilir ve bunu aktive edebilir, dolayısıyla IGF sinyallerini güçlendirebilir (136). IGF-reseptör merkezli sinyallerin güçlendirilmesi, hücre proliferasyonu ve sağkalımını önemli şekilde etkileyecektir. Ancak bu mitojenik etkinin insülinin suprafizyolojik dozlarında olduğu düşünülmektedir. İnsülinin IR'ye bağlanma duyarlılığı, IGF-IR'ye kıyasla, 100-500 kat daha fazladır (129).

IR ve IGF-IR'ne ek olarak, bir üçüncü reseptör, insülin ve IGF-I etkilerini düzenleyebilir. Aynı dokuda birlikte eksprese edildiklerinde, IR ve IGF-IR yüksek homolojileri nedeniyle, bir hibrid reseptörü oluşturabilirler (137). Bu hibrid reseptörün biyolojik rolü çok net değildir. Tümör dokularındaki büyük kısmını IGF-IR ve IR izoform A'nın oluşturduğu hibrid reseptörler, insüline göre IGF-1'e çok daha yüksek bir afinite gösterirler ve hücredeki proliferatif etkilere daha fazla katkı sağlarlar (138).

Tanımlanmış olan altı IGFBP'den en çok görüleni IGFBP-3, dolaşımdaki IGF-1'lerin yaklaşık %80'ine bağlanır ve belirgin anti-tümörjenik özellikleri olduğu belirtilmektedir ve bu özelliğinin farnesil transferaz aktivitesinin engellenmesinden ve apoptozisi desteklemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Dolayısıyla hiperinsülineminin neden olduğu direkt hepatik IGF-1 salınımının artırılması ve IGFBP-3 düzeyinin azalması ile biyoaktif serbest IGF-1 düzeyinin artması ve IGFBP-3'ün azalmasının antitümörjenik özelliklerin kaybına olan katkısı ile kanser gelişimine yatkın bir ortam oluşmaktadır (98).

Aynı şekilde hiperinsülinemi ile IGFBP-1 ve IGFBP-2 düzeylerinin azalarak, biyoaktif IGF-1 düzeyinin arttığı düşünülebilir. Ancak IGF-1'in %25'inden azı bu proteinlere bağlanır. Bir çalışmada, postmenopozal meme kanseri ve IGFBP-2 arasında anlamlı bir ters ilişki olduğu rapor edilse de, yapılan pek çok çalışmada IGFBP düzeylerinin azalması ile kanser gelişimi arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (139-140). IGF-1'in tümör gelişimine neden olan etkileri özetleyecek olursak;

- Mitojenik ve anti-apoptotik etki,
- Pro-anjiyogenik, hipoksi ile indüklenen faktör (HIF)-1'in uyarılması ile vasküler endotelial faktör üretiminin artırılması,
- Tümör aracılı lenfanjiyogenezin uyarılması,
- Hücre migrasyonunun artırılması,
- Hücre diferansiyasyonu ve büyümesinin regüle edilmesi,
- Diğer hücre büyüme stimülanlarının etkilerinin potansiyelize edilmesi (örneğin; östrojenler),
- Beta-kateninin lokasyon, stabilizasyon ve transkripsiyonel etkilerinin düzenlenmesi (129).

### **3.3 İnsülin Direnciyle İlişkili Prokarsinojenik Özellikler**

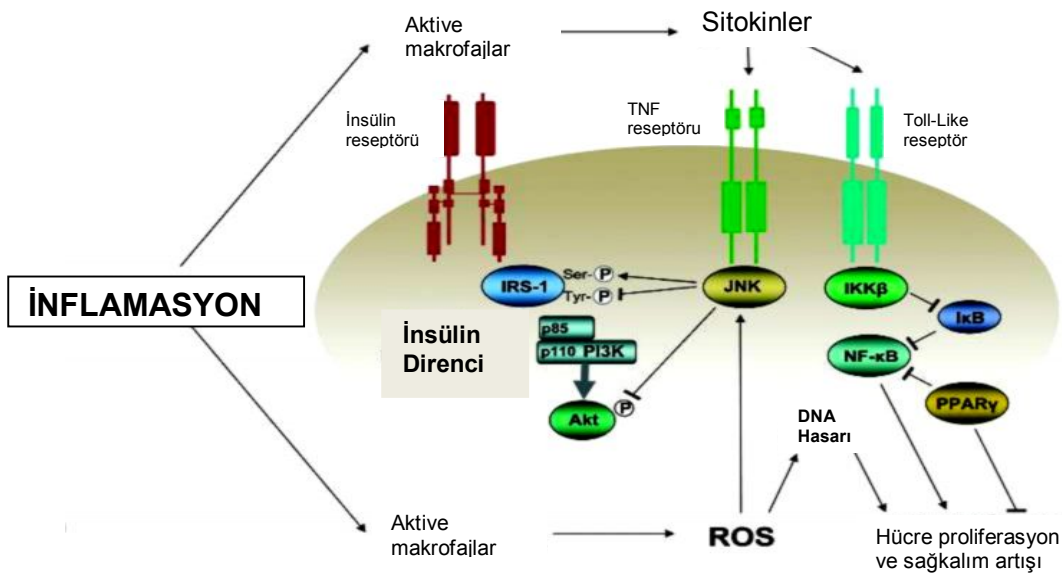
İnsülin direnci ve kompanzatuvar hiperinsülineminin etkileri, kanser gelişimine destek sağlar, bunu yaparken diğer büyümeyi destekleyen faktörlerle sinerji gösterir. Ancak, insülin direnci ve hiperinsülineminin başka yollarla da kanser gelişimini destekleyen, başka etkileri de olabilir. Bu noktada inflamatuvar sistemin aktivasyonu ve obezite iki ana faktör olup, hem insülin direncini stimüle ederken, hem de insülin direncinin etkilerinden bağımsız olarak kanser gelişimi ve ilerlemesine etki yapabilir.

## a. İnflamatuvar Mediyatörlerin Aktivasyonu

Klinik ve subklinik inflamasyon, tümörögenез ve kanser progresyonunda anahtar bir faktör olarak görülmektedir (141). İmmün sisteminin aktive hücrelerinin patojenlere karşı korumalarını arttırmaları için bir önlem olarak ROS (reaktif oksijen türleri) üretilir ve ROS, JNK'yi (c-Jun N-terminali kinaz) aktive ederek insülin sinyallerini bozmaktadır. JNK, IRS-1'in serin fosforilasyonunu artırır, IRS-1'in tirozin fosforilasyonunu azaltır ve Akt'nin serin fosforilasyonunu engeller, bunların her biri insülin sinyallerinin azaltılmasına ve insülin direncine katkı yapar (142). ROS, DNA'da oksidatif hasar yaratabilir, bu tümörögenезin sebeplerinden olan somatik mutasyonlar için anahtar bir faktördür (143).

İmmün sistemin aktivasyonu çeşitli faktörler üzerinden insülin direncine katkı yapar. Örneğin artan TNF- $\alpha$ 'nın, JNK ve NF- $\kappa$ B aktivasyonu üzerinden insülin direncine katkı yaptığı belirtilmektedir (145). Bir çalışmada karsinogenезin desteklenmesinde, NF- $\kappa$ B inhibisyonuna yol açan aspirin ve diğer NSAID'lerin (nonsteroid anti-enflamatuvar ajanlar) kullanımıyla ilişkili kanser riskindeki azalma olduğu belirtilmiştir (146).

İnflamasyon, insülin direnci ve kanser arasındaki diğer bir bağlantı da, nükleer reseptör PPAR- $\gamma$  (peroksisom-prolifere edici reseptör- $\gamma$ ) ile ilişkilidir. İnsülin etkisinin iyi bilinen bir ayarlayıcısı olan PPAR- $\gamma$ , NF- $\kappa$ B'yi antagonize eder ve insan kolon kanseri hücrelerinde prokarsinojenik değişiklikleri engeller (147). İnflamasyon, insülin direnci ile hücre proliferasyonu ve sağkalımı arasındaki etkileşimler şekil 8'de gösterilmiştir.



**Şekil 8.** İnflamasyon, insülin direnci ile hücre proliferasyonu ve sağkalımı arasındaki Etkileşimler (98).

## b. Obezite

Artmış adipozite insülin direncinin önemli belirleyicilerindendir, ayrıca kanser için bir risk faktörüdür. Adipoz dokudan salınan TNF- $\alpha$ , leptin ve IL-6 gibi adipositokinlerin insülin direnci oluşumuna katkıları yanında pro-onkojenik etkileri de vardır. Ayrıca artan non-esterifiye yağ asitleri, metabolik yakıt olarak glukozla yarışarak, insülin direncine katkı sağlarken, yağ asidi oksidasyonunu ve ROS üretimini de arttırmaktadır (148).

**Leptin:** Leptinin pro-onkojenik etkileri mevcuttur, in vitro koşullarda leptin normal ve kanser hücrelerinde proliferasyonu artırır ve anjiyogenezi uyarır (149-150). Özellikle hematopoetik progenitör hücreler, normal ve transforme epitelyal hücreler ile vasküler epitelyal hücreler üzerine belirgin mitojenik etki gösterir (151). Ayrıca, obezite ile artan leptin düzeyi, adipoz dokunun aromataz enzim aktivitesini artırarak, mitojenik seks hormon östradiol düzeylerini artırır (152).

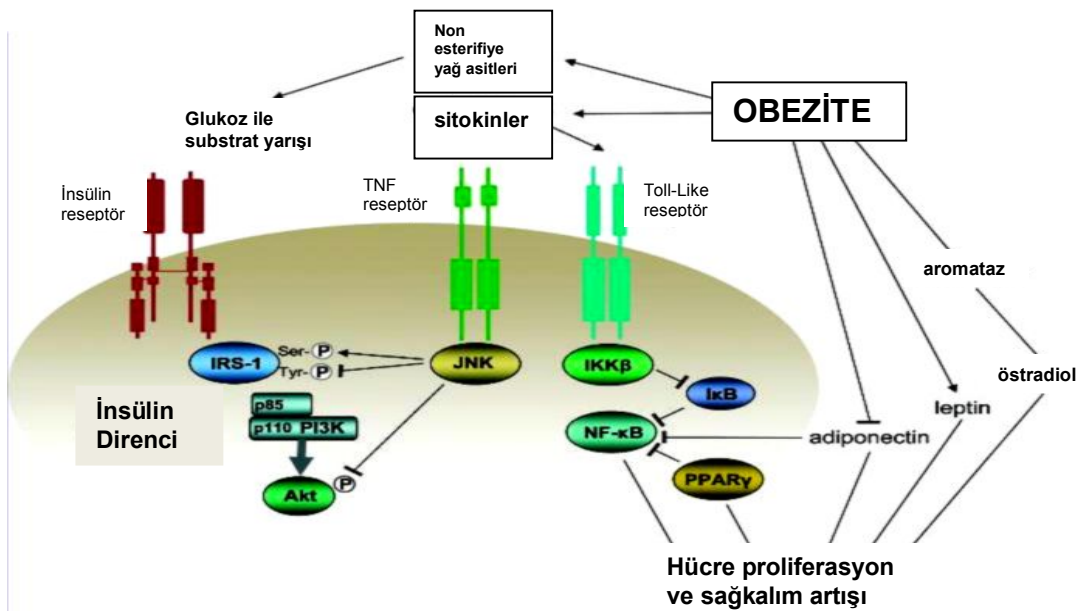
Birbiri ile bağlantı bilinen dört tip leptin reseptörü vardır. Bunlar içinde uzun form (LRb) olarak adlandırılan reseptör, leptinin hücre içi etkinliğinin hemen tümünü gösterir. LRb'nin PI3 kinaz, MAPK ve STAT (signal transducer and activator of transcription) sinyal yolları üzerinden hücre sağkalım, proliferasyon ve diferansiyasyon üzerine etki yaptığı saptanmıştır (153-154). Kısa izoformların da MAPK üzerinden etki yaptığı söylenmektedir. Meme kanserinde leptin reseptör ekspresyonunun arttığı saptanmıştır (155). LRb reseptörlerinin özellikle ER(+) meme kanser hücrelerinde ER aktivitesi üzerinden etkili olduğu, kısa form reseptörlerin ise daha çok yüksek metastatik özellik gösteren meme kanseri hücrelerinde etkili olduğu saptanmıştır (151). Ratlarda, kolon kanseri gelişiminin kalori kısıtlaması ile yavaşladığı ve beraberinde serum leptin düzeylerinin de gerilediği saptanmıştır (156).

**Adiponektin:** Adiponektin, anti-proliferatif, pro-apoptotik ve anti-anjiyogenetik etkileri ile tümör gelişimini engeller. Metformin tedavisi ile AMPK aktivasyonunu üzerinden gelişen antiproliferatif etki, adiponektin ile de söz konusudur (159). Ayrıca potansiyel anti-inflamatuvar bir ajandır, TNF- $\alpha$ 'nın blokajı üzerinden NF- $\kappa$ B aktivasyonunu da inhibe etmektedir (160). Anti-aterosklerotik etki ile vasküler adezyon moleküllerinin azalmasına yol açar, tümör yayılımını engeller (161).

Düşük adiponektin seviyeleri özellikle endometrium (öz. genç bayanlarda), meme (pre ve postmenopozal), prostat, kolorektal ve gastrik kanser riski artışıyla ilişkilendirilmiştir (4). Pre-diagnostik adiponektin seviyelerinin, pek çok farklı tip kanser riski ile ilişkisine yönelik olarak, yakın zamanda birçok araştırma yapılmıştır. Adiponektin

düzeyleri ve kolorektal kanser riski üzerine yayınlanan üç prospektif çalışma arasından sadece birinde, yüksek adiponektin düzeyine sahip katılımcılarda, istatistiksel olarak anlamlı derecede risk azalımı görülmüştür (162). Diğer iki çalışmada, çok sayıdaki vakaya rağmen risk azalımı gözlenmemiştir (163-164). Bir başka çalışmada, artmış adiponektin düzeyleri görülen post-menopozal kadınlarda, meme kanseri riskinin yaklaşık %30'luk bir azalma gösterdiği saptanmıştır (165). Bir diğer vaka kontrollü çalışmada, pankreas kanseri riskinde, en güçlü risk azalmasının yüksek adiponektin konsantrasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (166).

Artmış adipozite proinflatuvar etkilerinin yanında, aromataz enzim aktivitesinin artırılması ile testosterondan östradiol ve androstenediondan östron sentezini artmasına neden olur. Artan östradiol meme ve endometrium dokusu üzerine belirgin mitojenik etki gösterir, bunun yanı sıra endometriyal dokuda lokal olarak IGF-1 sentezini de artırır (167). Epidemiyolojik çalışmalarda postmenopozal kadınlarda artan östradiol düzeyleri, artmış endometrium kanser riski ile birliktelik göstermektedir (168). Aynı şekilde insülin direnci ile sık birliktelik gösteren PKOS ve obeziteye sahip pre ve postmenopozal kadınlarda artmış endometrium kanser riski saptanmıştır (168). Diğer yandan artan VKİ ile meme kanseri riski arasındaki pozitif ilişki, kilo verilmesi ile endojen östrojen seviyelerinin düşmesine ve meme kanser riskinin azalmasına yol açmaktadır (169). Obezite, insülin direnci ve hücre proliferasyonu ile sağkalımı arasındaki etkileşimler şekil 9'da gösterilmiştir.



**Şekil 9.** Obezite, insülin direnci ve hücre proliferasyonu ile sağkalımı arasındaki etkileşimler (98).



### **3.4. İnsülin Direnci ve Kanslerle İlişkili Diğer Faktörler**

Özellikle seks hormon bağımlı meme, prostat ve endometrium kanserlerinde, insülin direnci varlığında SHBG (seks hormon bağlayan globulin) seviyeleri düşer çünkü, hiperinsülinemi ile karaciğerde SHBG üretimi baskılanır (170). Bu durum serbest seks hormon düzeylerini artırır ve seks hormonuna bağlı kanser gelişimini daha fazla destekleyen bir ortam oluşturur (171).

Bunun tersine, insülin duyarlılığını artıran ve hücre proliferasyonu ile sağkalımını azaltan bazı intrasellüler odak noktaları da vardır. Bu noktalardan biri PPAR- $\gamma$ 'nın inflamasyonla olan ilişkisidir. Bir başka yeni tanımlanmış odak noktası ise deasetilaz SIRT1 (sirtuin-1)'dir. Sirtuinlerin inflamasyonu azalttığı, ROS üretimini baskıladığı, adiponektin gen transkripsiyonunu artırdığı ve postreseptör insülin sinyallerini güçlendirerek insülin duyarlılığını artırdığı belirtilmektedir. Diğer yandan SIRT1'in hücre döngüsünü ve apoptozis üzerine düzenleyici etkilerinin olduğu, hücre döngüsünü inhibe ettiği, daha etkili DNA onarımı sağladığı düşünülmektedir. Bu bağlamda in vivo çalışmalarda deneysel olarak artırılan SIRT1 seviyelerinin, tümör oluşumunu engelleyici etki gösterdiği saptanmıştır (172-174).

### **İnsülin ve C-peptid**

Epidemiyolojik kanser çalışmalarında, serum insülinin ölçümü büyük ölçüde açlık durumuna, testin özelliklerine ve genetik faktörlere bağlı olduğundan bunun yerine insülin sekresyonu (ör; serum c-peptid) veya insülin direnci (ör: homeostatik model kullanımı) saptanır. Birçok bağımsız klinik araştırma, serum c-peptidin yüksek serum düzeylerini, artmış post-menopozal meme kanseri, kolorektal kanser ve endometriyal kanser riskiyle ilişkilendirmiştir (4).

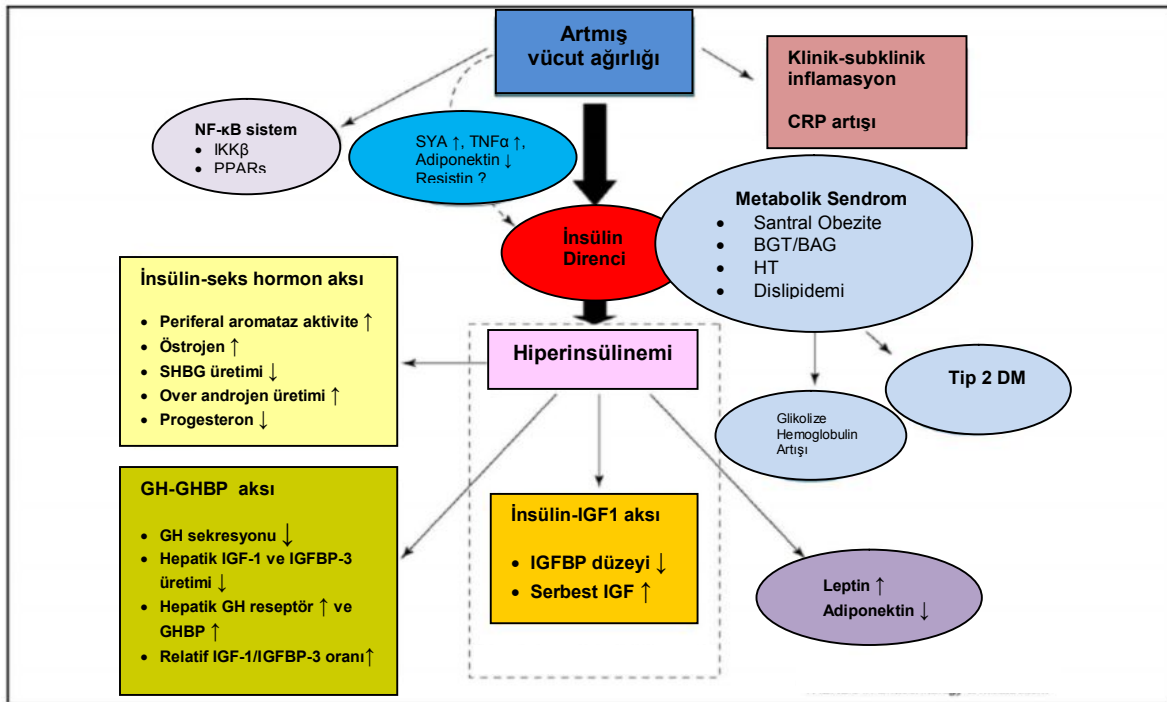
### **Diabet, hiperglisemi ve kanser riski**

Hiperinsülinemi ve hiperglisemi ile karakterize tip 2 diabetes mellitus, birçok epidemiyolojik çalışmada kanser gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Non-diyabetik kişilere kıyasla diyabetik hastalar, %30 daha fazla kolorektal kanser gelişimi riski taşımaktadırlar (175). Benzer şekilde, diyabetik kadınlarda post-menopozal meme kanser riskinin arttığı gözlenmiş ve endometriyal kanser riskinin, non-diyabetik hastalara göre, diyabetik hastalarda iki kat daha fazla olduğu saptanmıştır (176-177). Pankreas,

böbrek, karaciğer ve safra yolu kanser risklerinin diyabetle ilişkili olduğu sıklıkla rapor edilmiştir (178-179). Buna karşın diyabet geçmişi, azalmış prostat kanseri riskiyle ilişkilendirilmiştir (180). Bu zıt ilişkinin biyolojik bir açıklaması olup olmadığı (ör: diyabetik hastalarda gözlenen azalmış testosteron seviyeleri) çok net değildir.

Non-diyabetiklerde, Kore, Avusturya ve İsveç'te yapılan ve bütün katılımcılardan açlık kan şekeri düzeylerinin alındığı geniş kapsamlı epidemiyolojik prospektif kohort çalışmalarında, açlık hiperglisemiyle birlikte genel kanser riskinde artış gözlenmiştir (181-183).

Hiperglisemi ve kanser arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek bir çok mekanizma geliştirilmiştir. Hiperglisemi ve oksidatif stres, NF-κB aktivasyonu ile artmış inflamasyon ve hücrelerde ROS formasyonu ile sonuçlanır (184-185). Buna bağlı olarak, AGE ürünleri karsinogenez, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabetik vasküler komplikasyon progresyonunda önemli bir rol oynamaktadır (185-187).



**Şekil 10.** İnsülin-kanser hipotezi (129).

Kısaltmalar: NF-κβ: Nükleer faktör-κβ, IKKβ: İKB kinaz β, PPARs: Peroksizom proliferatör aktive reseptörleri, SYA: Serbest yağ asitleri, TNF-α: Tümör nekrozis faktör-α, CRP: C-reaktif protein, GH: Büyüme hormonu, IGF: İnsulin benzeri büyüme faktörü, IGFBP: İnsulin benzeri büyüme faktörü taşıyıcı protein, GHBP: Büyüme hormonu taşıyıcı protein, SHBP: Seks hormonu bağlayıcı protein, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, DM: Diabetes mellitus.

#### **4. İNSÜLİN DİRENCİ, GLUKOZ METABOLİZMA BOZUKLUKLARI VE ADİPOZİTOKİNLER İLE HEMATOLOJİK MALİGNİTELER ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Hematolojik malignitelerin gelişiminde rol oynayabilecek viral enfeksiyonlar, immünolojik anormallikler, kimyasal ajanlar, radyasyon gibi bir çok risk faktörü tanımlanmış olmakla birlikte, etiopatogenez açısından hala yeterince açıklığa kavuşmamış bir çok konu vardır (1,190).

Glukoz metabolizma bozuklukları (özellikle hiperglisemi), insülin direnci ve kronik hiperinsülinemi ile seyreden metabolik bozukluklar ile obezite ve tip 2 DM gibi klinik durumların, birçok farklı kanser tipinde risk ve mortalite ile ilişkili olduğu konusunda veriler önceki bölümlerde anlatıldı. Tüm bu bozuklukların hematolojik maligniteler ile birlikteliğine yönelik çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, pek çok çalışmada bu birliktelik ortaya konulmuştur.

Tayvan'da yapılan bir çalışmada, 242 kişiden oluşan NHL tanılı hasta grubunda; önceden diyabet öyküsüne sahip olmanın NHL gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu, ayrıca diyabeti olan NHL'li hastaların takibinde daha fazla mortalite geliştiği bildirilmiştir. NHL hastalardan ileri evre olanlar, ektranodal tutulum gösterenler ve t hücre orjinli lenfomaya sahip olanlar daha fazla diyabet ile ilişkilendirilmişlerdir (188). 2008 yılında yayımlanan bir metaanalizde; diyabet ile NHL gelişimi arasında orta derecede bir risk artışı olduğu belirtilmiştir (189). Öte yandan European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) çalışmasında histolojik olarak tanı almış, 1213 kişilik NHL ve MM tanılı hasta grubunda, hem erkek hem de kadınlar veya tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde, kişisel öyküsünde diyabet olanlarda, artmış NHL veya MM riski olduğuna dair veri elde edilmemiştir. Alt gruplara bakıldığında, diyabet ile B hücreli kronik lenfositik lenfoma riskinin arttığını belirtmişlerdir (190).

İnsülin direnci, hiperglisemi ve tip 2 diyabet gelişimi ile güçlü bir şekilde ilişkili görülen obezite ve kilo artımı ile özellikle NHL ve diğer hematolojik malignitelerin gelişimi arasında belirgin bir risk artışı olduğu pek çok çalışmada saptanmıştır. Amerika'da 1970 ile 1990 yılları arasında, obezite ve tip 2 DM prevalansı ile NHL prevalansının birbirine paralel olarak artmasının bu görüşü desteklediği belirtilmektedir. Chicago'da yapılan 35.420 kişinin katıldığı bir çalışmada; yüksek VKİ'ne ve/veya bir glukoz metabolizma bozukluğuna sahip bireylerde artmış NHL mortalite riski olduğu belirtilmiştir (191). Erken yaşta (özellikle 40-49 yaş) obezitenin, NHL riskini daha fazla

artırdığı, NHL alt grubu içinde özellikle diffüz büyük B hücreli lenfoma riskini artırdığını belirten yayınlar mevcuttur (192-193). Diğer çalışmalarda da, obezite ve artan vücut ağırlığının multipl myelom ve lösemi riskini artırdığı belirtilmiştir (194, 8).

Hiperinsülinemi ve hiperglisemi ile karakterize tip 2 diabetes mellituslu olgularda kanser riski artarken, diğer taraftan hematolojik malignite tanılı olguların takibinde de artmış tip 2 DM ve glukoz metabolizma bozukluğu saptanmıştır. MM ve NHL başta olmak üzere bazı hematolojik malignitelerde steroid tedavisinin önemli bir yere sahip olduğu göze alındığında, bu hastalarda glukoz metabolizmasının ayrıca etkilenebileceği düşünülmektedir (12).

Adiponektin anti-proliferatif, pro-apoptotik ve anti-anjiyogenetik etkileri ile tümör gelişimini engelleyen ve ayrıca potansiyel anti-inflamatuvar bir adipositokindir. Obezite ile adiponektin düzeyinin azaldığı ve kanser gelişimine uygun bir ortam olduğu önceki bölümlerde anlatıldı. Bazı hematolojik malignitelerin oluşumunda adiponektin düzeyinin azalması bir risk faktörü olarak görülürken, bazılarında ise tam tersi sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan vaka kontrollü iki çalışmada, serum adiponektin düzeyi ne kadar yüksek ise MM, myelodisplastik sendrom (MDS) ve akut myeloid lösemi (AML) riskinden o kadar koruyucu olacağı belirtilmiştir (196-198). Özellikle pediatrik yaş grubunda, yüksek serum adiponektin düzeylerinin NHL riskinin belirgin olarak artırdığı, ayrıca relaps ve kötü prognozla ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (199). Yine pediatrik yaş grubunda, HK'li çocuklar üzerinde yapılan başka bir çalışmada, yüksek serum adiponektin düzeyleri ile HL riskinin belirgin olarak arttığı saptanmıştır (200).

Leptinin pro-onkojenik etkileri mevcut olup, in vitro koşullarda normal ve kanser hücrelerinde proliferasyonu artırır ve anjiyogenezi uyarır (149-150). Özellikle hematopoetik progenitör hücreler, normal ve transforme epitelyal hücreler ile vasküler epitelyal hücreler üzerine belirgin mitojenik etki gösterir (151). Ancak serum leptin düzeyi ile hematolojik maligniteler arasındaki ilişkiye yönelik yapılan çalışmaların sonuçları birbirinden farklıdır. Bir çalışmada düşük leptin düzeyi ile MDS riskinin azaldığı bulunmuşken, diğer bir çalışmada leptin düzeylerinin KLL riski ile ters orantılı olduğu saptanmış, başka bir çalışmada ise leptin düzeyleri ile MM riski arasında herhangi bir ilişki kurulamadığı belirtilmiştir (196, 197, 201).

TNF- $\alpha$ , TNF ailesinden kaşektin olarak ta bilinen ve pleiotropik biyolojik aktiviteye sahip peptid yapısında bir sitokindir. İnsan organizmasında TNF geni 6. kromozomun kısa koluna lokalizedir. TNF- $\alpha$  etkisini spesifik reseptörü CD40 üzerinden

göstermektedir. Bu reseptör matür plazmosit aşamasına kadar tüm olgunlaşma aşamalarındaki B lenfositler, hematopoietik prekürsör hücreler, folliküler dendritik hücreler, makrofajlar, timik epitel hücreleri, bazı karsinom ve melanom hücreleri tarafından eksprese edilir. TNF- $\alpha$ , konak defansı, enflamasyon ve hücre diferansiyasyonunda rol almasının yanı sıra ateş, kaşeksi ve septik şok gibi patolojik durumlarla da ilişkili bulunmuştur. Bunun yanı sıra graft versus host hastalığı, myelodisplastik sendromlar, myelofibrozis, multipl myelom ve akut lösemilerle de ilişkisi gösterilmiştir (202). Yapılan çalışmalarda TNF- $\alpha$  düzeylerinin NHL'li hastalarda belirgin yüksek ve kötü prognostik faktör olduğu, B semptomları ile sık birliktelik gösterdiği ve ağır tümör yükünü gösterdiği saptanmıştır. Bunun yanı sıra TNF- $\alpha$ 'nın, CRP ve laktat dehidrogenaz düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterirken, albümin ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (203-204). Öte yandan TNF- $\alpha$  düzeylerinin abdominal adipozite ile arttığı ve insülin direnci gelişiminde önemli bir adipositokin olduğunu biliyoruz. Bu bağlamda hematolojik maligniteli hastalarda TNF- $\alpha$  yüksekliğinin insülin direncine katkısı veya tam tersi düşünüldüğünde abdominal obez ve insülin direncine sahip olgularda artan TNF- $\alpha$  düzeyinin diğer majör etkenlerle birlikte malign sürece olan katkısından bahsedebiliriz.

İnsülin direnci, hiperinsülinemi ve uzamış hiperglisemi ile IGF-1 düzeyinin artmasına ve IGFBP düzeylerinin azalmasına sebep olur. Burada hem insülin hem de IGF-1 mitojenik, antiapoptotik, proinflamatuvar etkilerinin yanında birçok farklı etki ile tümör gelişimine katkı yaparken (128-129), ayrıca IGFBP-3'ün azalması ile antitümörijenik özelliklerin kaybı ile kanser gelişimine yatkın bir ortam oluşmaktadır (98). Dalamaga ve ark. tarafından 2004-2007 yılları arasında, 101 primer MDS tanılı hastanın dahil edildiği vaka kontrollü bir çalışmada, IGF-1 düzeylerinin MDS ile pozitif birliktelik gösterdiğini belirtmişlerdir (205).

## IV. GEREÇ VE YÖNTEM

### 1. Vaka Seçimi

Etik kurul onayı sonrası Mart 2009 – Mart 2010 tarihleri arasında CBÜTF Hastanesi Hematoloji polikliniği ve İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji polikliniğine başvuran; rutin tetkikler, periferik yayma, kemik iliği aspirasyon örneklerinin morfolojik ve immünohistokimyasal incelemesi, immünofenotipleme ve sitogenetik analizi, kemik iliği biyopsisi, lenf nodu ve diğer organ biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesi ile hematolojik malignite tanısı konulan toplam 59 hasta onamları alındıktan sonra çalışmamıza dahil edildi. Karşılaştırma amaçlı benzer demografik özelliklere sahip sağlıklı gönüllülerden oluşan toplam 20 kişi yazılı bilgilendirilmiş onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Anamnezde insülin direnci ve metabolik sendrom ile ilişkili kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, dislipidemi, sigara, aile öyküsü) sorgulandı. Fizik muayenede tansiyon arteriyel, bel-kalça çevresi ve boy-kilo ölçümleri yapıldı, vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Uluslararası Diyabet Federasyonunun (IDF) 2005 yılı önerileri doğrultusunda bel çevresi normal değerleri erkekler için <94 cm, kadınlar için <80 cm kabul edildi, bu değerler ve üzerindeki olgular abdominal obez olarak değerlendirildi.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1998 yılı önerileri doğrultusunda;

- VKİ<18.5 kg/m<sup>2</sup> olan hastalar zayıf,
- VKİ 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup> arası olan hastalar normal kilolu,
- VKİ 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> arası olan hastalar aşırı kilolu,
- VKİ≥30 kg/m<sup>2</sup> olan hastalar obez olarak değerlendirildi.

Tüm hastalara ve kontrol grubuna 75 gr glukoz ile OGTT yapıldı. Test öncesi ve test esnasında sağlanması gereken aşağıdaki koşullara özen gösterildi.

- Testten önceki üç gün fiziksel aktivite kısıtlanmadan, günde en az 150 gram karbonhidrat içeren diyet uygulandı.
- Tüm hasta ve sağlıklı gönüllüler testten 8-14 saat önce gece açlığını takiben sabah aç karnına laboratuvara geldiler

- Testin uygulandığı süre boyunca çay, kahve, sigara içilmedi, herhangi bir yiyecek tüketilmedi. OGTT testini etkileyen ilaç kullanımı varsa sıklıkla bir hafta öncesinden kesildi.
- Test günü sabah 08:00 'de öncelikle 0. saat glukoz tayini için kan alındıktan sonra 75 gr glukoz içeren 300 cc su içirildi ve 2 saat sonra tekrar kan alınarak glukoz tayini yapıldı.

American Diabetes Assosiation (ADA) 2003 klavuzunda yer alan diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarındaki tanı kriterlerinin yanı sıra TEMD 2009 klavuzunda belirtilen kombine glukoz bozukluğu (BAG + BGT) tanımına uyacak şekilde hastalar gruplandırıldı.

**Tablo 6.** Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (ADA 2003).

<b>Diabetes Mellitus</b>	<b>Plazma Glukoz (mg/dl)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rasgele glukoz (+diyabetik semptomlar)</li> <li>• APG (en az 8 saat açılığı takiben)</li> <li>• OGTT'de 2. Saat PG</li> </ul>	<p>≥200</p> <p>≥126</p> <p>≥200</p>
<p><b>Bozulmuş Glukoz Toleransı</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OGTT'de 2. Saat PG</li> </ul>	140-199
<p><b>Bozulmuş Açlık Glukozu</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• APG (en az 8 saat açılığı takiben)</li> </ul>	100-125

APG: Açlık plazma glukozu, PG: Plazma glukozu

Açlık kan glukozu ve insülin değerleri kullanılarak HOMA-IR hesaplandı.

**HOMA = İnsülin (mU/mL) x Açlık plazma glukozu (mmol/lt) / 22,5** formülü kullanıldı. HOMA 1.4 - 2.7 arasında normal, HOMA > 2.7 insülin direnci olarak değerlendirildi.

Çalışmamıza alınan hematolojik maligniteli 59 olgunun 23'ü Non Hodgkin Lenfoma (NHL), 13'ü Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), 7'si akut lösemi, 6'sı Hodgkin Lenfoma (HL), 6'sı Kronik Myeloproliferatif Hastalık (KMPH), 3'ü Multipl Myelom (MM) ve 1 tanesi de Myelodisplastik Sendrom (MDS) tanısı almıştır. Gruplardaki olgu

sayısının artırılması ve daha sağlıklı yorum yapılabilmesi amacıyla, sayıca oldukça az olan akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut myeloblastik lösemi (AML) hastaları akut lösemiler ve KML, ET, PV ve AMM (Agnojenik myeloid metaplazi) hastaları ise kronik myeloproliferatif hastalıklar başlığı altında toplandılar. Ayrıca bazı analizlerde kronik lenfoproliferatif hastalıklar (KLL, HL, NHL, MM) bir grupta toplanarak istatistiksel analizleri yapıldı. Böylece hastalığın seyri veya köken aldığı hücre tipine göre biribiri ile benzerlik gösteren gruplar birlikte değerlendirilmeye çalışılmıştır. Bununla birlikte, hematolojik malignite tanılı olguların büyük bölümünü oluşturan NHL'li grup kendi içinde Ann-Arbor evreleme sitemine göre gruplandırıldı ve bazı analizlerde; genel olarak lokalize hastalık olarak kabul gören evre 1-2 hastalar ile ileri evre hastalık olarak kabul gören evre 3-4 hastalar ayrı grup oluşturularak istatistiksel analizler yapıldı.

Çalışma öncesinde hematolojik malignite tanısına yönelik tedavi almış olan hastalar, insülin veya oral antidiyabetik ilaç kullanan diyabet hastalığı bulunanlar ve gebeler çalışmaya dahil edilmedi ve dışlama kriterlerini oluşturdu.

## 2. Biyokimyasal Analizler

Üre, kreatin, AST, ALT, ALP, GGT, trigliserid, total kolesterol, HDL-Kolesterol, c-reaktif protein, açlık kan şekeri, açlık insülin, c-peptid, IGF-1, IGFBP-3, TNF-alfa, leptin ve adiponektin çalışılmak üzere hastalardan sabah aç karnına venöz kan örnekleri alındı. Ayrıca OGTT 2. saat kan glukozu için venöz kan örneği alındı. Örneklerin 3500 devirde beş dakika süreyle santrifüj edilmesiyle ayrılan serum örnekleri -80 derecede saklandı. Örnekler oda ısısında çözüldükten sonra biyokimyasal analizleri yapıldı.

Serum adiponektin düzeyleri; enzim immünoassay yöntemi ile ticari kit (Human Adiponectin Elisa Kit, Biovendor Research and Diagnostic Products, Modrice, Çek Cumhuriyeti) kullanılarak çalışıldı. Referans değerler erkekler için 10.9+4 mikrogram/ml, kadınlar için 13.9+8.6 mikrogram/ml kabul edilmiştir ve kitin hassasiyeti 0.6 mikrogram/ml olarak belirtilmiştir. Serum leptin düzeyleri; enzim immünoassay yöntemi ile ticari kit (DRG Instruments GmbH, Marburg Germany ELİSA kit) kullanılarak çalışıldı. Minimum saptanma limiti 1 ng/ml'dir ve referans değerler erkekler için 3.84+1.79 ng/ml, kadınlar için 7.39+3.73 ng/ml olarak kabul edilmiştir. Serum TNF-alfa düzeyleri; enzim immünoassay yöntemi ile ticari kit (Bender MedSystems GmbH, Vienna Avusturya ELİSA kit) kullanılarak çalışıldı. Minimum saptanma limiti 2.3 pg/ml olarak belirtilmiştir.



Serum insülin, c-peptid, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri; IMMULITE 2000 (Siemens Medical Solutions Diagnostics, United Kingdom) kitleri kullanılarak analizörde (DPC IMMULITE 2000 Los Angeles, CA, USA) kemiluminesan immunometrik yöntemiyle çalışıldı. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH); venöz kan örneği mor kapaklı-EDTA'lı tüplere alındıktan sonra ALIFAX® TEST-1/THL cihazı ile çalışılmıştır. Diğer biyokimyasal tetkikler (CRP, AST, ALT, ALP, GGT, TG, T.KOL, HDL, ÜRE, KR) SYNCRON® Systems (Reagent, Beckman Coulter Ireland, Inc. Mervue Business Park, Mervue, Galway, Ireland) kitleri kullanılarak analizörde (BECKMAN COULTER Unitel® D×C 800 USA) enzimatik endpoint spektrofotometrik yöntemiyle çalışıldı.

### **3. İstatiksel Analiz**

Verilerin değerlendirmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 12.0 bilgisayar istatistik paket programı kullanıldı. Veriler tanımlayıcı istatistikler, student's t, mann whitney u , ki-kare ve pearson korelasyon testi kullanılarak değerlendirildi. Çok değişkenli analizler için lineer regresyon testi kullanıldı.

## V. BULGULAR

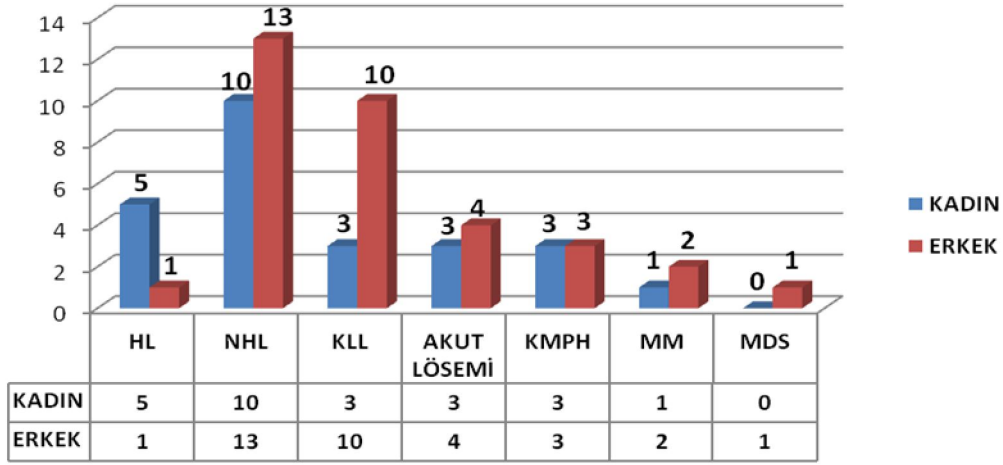
Hematolojik maligniteli (HM) toplam 59 hastanın 25'i kadın (%42.4) ve 34'ü erkek (%57.4) iken, toplam 20 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubunda 9 kadın (%45) ve 11 erkek (%55) çalışmaya alındı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). HM'li grubun yaş ortalaması  $55.74\pm 15.60$  yıl iken, kontrol grubunun yaş ortalaması  $46.55\pm 14.03$  yıl olarak saptandı. HM'li grupta VKİ ortalaması  $25.74\pm 5.22$   $\text{kg/m}^2$  ve 44 (%74.6) kişi abdominal obez iken, kontrol grubunda VKİ ortalaması  $26.65\pm 3.91$   $\text{kg/m}^2$  ve 12 (%60) kişinin abdominal obez olduğu saptandı. Her iki grubun vücut kitle indeksi ortalamaları ve abdominal obeziteye sahip olmaları yönünden de anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p>0.05$ ). HM grubunda bel çevresi ortalaması  $96.57\pm 11.57$  cm iken, kontrol grubunda  $92.9\pm 12.34$  cm saptandı. HM'li grupta kalça çevresi ortalaması  $101.96\pm 10.33$  cm iken kontrol grubunda  $105.4\pm 9.43$  cm idi. Bel ve kalça çapları açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). HM ve kontrol grubu hipertansiyon, dislipidemi ve sigara öyküsü açısından sorgulandığında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (tablo 7).

**Tablo 7.** Grupların Demografik Özellikleri

	<b>HM (n=59)</b>	<b>Kontrol (n=20)</b>	<b>p</b>
<b>ERKEK % (n)</b>	57.6 (n=34)	55 (n=11)	0.52
<b>KADIN % (n)</b>	42.4 (n=25)	45 (n=9)	0.52
<b>YAŞ (yıl)</b>	$55.74\pm 15.60$	$46.55\pm 14.03$	0.022
<b>VKİ (<math>\text{kg/m}^2</math>)</b>	$25.74\pm 5.22$	$26.65\pm 3.91$	0.48
<b>Abdominal Obezite % (n)</b>	74.6 (n=44)	60 (n=12)	0.16
<b>Bel (cm)</b>	$96.58\pm 11.57$	$92.9\pm 12.34$	0.23
<b>Kalça (cm)</b>	$101.96\pm 10.33$	$105.4\pm 9.43$	0.19
<b>TA (mmHg)</b>	$125\pm 17/75\pm 11$	$118\pm 12/76\pm 8$	0.86
<b>HT Öyküsü (%)</b>	$20.4\pm 7.9$	$18.7\pm 9.10$	0.45
<b>DL Öyküsü (%)</b>	$27.8\pm 8.13$	$24.8\pm 11.3$	0.89
<b>Sigara İçme (%)</b>	$21.6\pm 4.71$	$26.78\pm 7.65$	0.36

HM: Hematolojik Malignite. VKİ: Vücut Kitle İndeksi. TA: Tansiyon Arteriyel  
HT: Hipertansiyon. DL: Dislipidemi

Çalışmamıza alınan HM'li 59 olgunun 23'ü (%38.9) NHL [Erkek (E):13, Kadın (K):1], 13'ü (%22) KLL (E:10, K:3), 7'si (%11.9) akut lösemi (E:4, K:3), 6'sı (%10.2) HL (E:1, K:5), 6'sı (%10.2) KMPH (E:3, K:3), 3'ü (%5.1) MM (E:2, K:1) ve 1 (%1.7) kişi de MDS (E:1) tanısı almıştır (Şekil 11).



**Şekil 11.** HM'li hasta grubunun cinsiyete göre alt tanılarının dağılımı

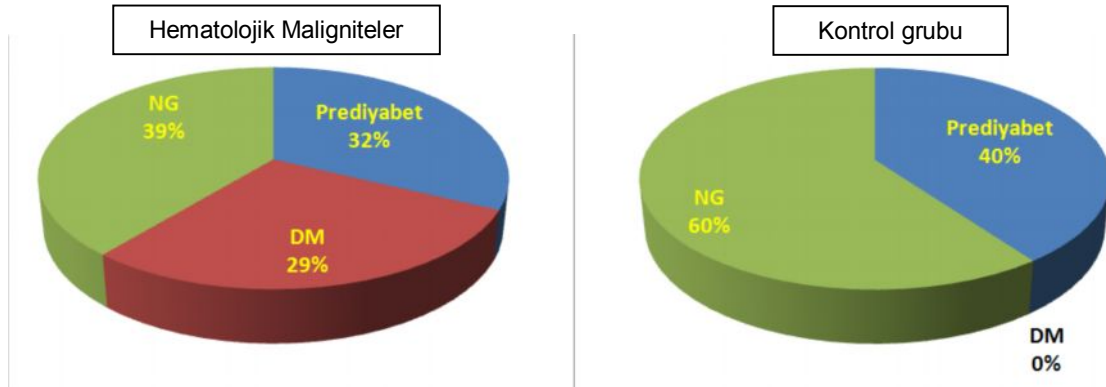
HL:Hodgkin Lenfoma. NHL:Non-Hodgkin Lenfoma. KLL:Kronik Lenfositik Lösemi/Lenfoma. KMPH:Kronik Myeloproliferatif Hastalık. MM:Multipl Myelom. MDS:Myelodisplastik Sendrom

Çalışmamızda tüm olgulara 75 gr glukoz ile OGTT uygulandı. HM ve kontrol gruplarında normoglisemik, prediyabetik ve DM'lu bireyler saptandı. Buna göre HM'li grubun %28.81'inde DM, %32.2'sinde prediyabet saptanırken, diyabetik ve prediyabetik bireyler beraber değerlendirildiğinde bu oranın %61'e çıktığı gözlemlendi. Kontrol grubunda hiç kimsede DM saptanmaz iken, %40'ında prediyabet ve %60'ında normoglisemi saptandı. Her iki grup arasında ki kare testi ile yapılan ileri analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ve HM'li hasta grubundaki diyabetlilerden kaynaklandığı saptandı (tablo 8, şekil 12).

**Tablo 8.** HM ve kontrol grupları arasındaki normoglisemik, prediyabetik ve DM'lu hastaların dağılımı

	NG	PREDİYABET		DM	p
		BAG veya BGT	KGB (BAG+BGT)		
HM % (n)	39 (n=23)	20.3 (n=12)	11.9 (n=7)	28.8 (n=17)	0.023
Kontrol % (n)	60 (n=12)	30 (n=6)	10 (n=2)	0 (n=0)	

NG:Normoglisemi. BAG:Bozulmuş açlık glukozu. BGT:Bozulmuş glukoz toleransı. KGB:Kombine glukoz bozukluğu. DM:Diabetes Mellitus



**Şekil 12.** HM ve kontrol grupları arasındaki normoglisemik, prediyabetik ve DM'li hastaların dağılımı

Hematolojik maligniteler içindeki en büyük grubu oluşturan NHL'li 23 hastanın %30.4'ü (n=7) normoglisemik iken, %69.6'sında (n=16) glukoz metabolizmasının değişik düzeylerde bozuk olduğu ve %34.8'inde (n=8) DM olduğu saptandı. Kronik lenfoproliferatif hastalıklar (KLL, HL, NHL, MM) beraber değerlendirildiğinde toplam 45 hastanın %35.5'inin (n=16) normoglisemik, %40'ının (n=18) prediyabetik ve %24.5'inin (n=11) diyabetik olduğu saptandı.

Hematolojik malignite ve kontrol gruplarında olguların insülin direncine (HOMA>2.7) sahip olmaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildi (p>0.05). HM'li grupta insülin direnci %28.8 (n=17) iken, kontrol grubunda insülin direnci %25 (n=5) olarak saptandı (tablo 9).

**Tablo 9.** HM ve kontrol gruplarında insülin direncine sahip olanlar

	HM (n=59)	Kontrol (n=20)	p
<b>İnsülin Direnci</b> % (n) (HOMA>2.7)	28.8 (n=17)	25 (n=5)	0.742

HOMA: Homeostasis Model Assesment

HM'ye sahip hastaların alt tanı gruplarına bakıldığında; toplam 23 kişilik NHL'li grupta %30.4 (n=7) hastada insülin direnci saptanırken, kronik lenfoproliferatif hastalıklar (KLL, HL, NHL, MM) beraber değerlendirildiğinde toplam %35.5 (n=16) hastada insülin direnci olduğu, 7 kişilik akut lösemi grubunda ise hiç kimsede insülin direnci olmadığı saptandı.

Hematolojik malignite ve kontrol gruplarında insülin direnci olan ve olmayan erkek ve kadınların dağılımı açısından ki kare testi ile analiz yapıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmedi (tablo 10).

**Tablo 10.** HM ve kontrol grubunda insülin direnci olan ve olmayan kişilerin cinsiyetlere göre dağılımı

		Erkek	Kadın	Toplam	p
HM (n=59)	İD(+)	%65 (n=11)	%35 (n=6)	%100 (n=17)	0.604
	İD(-)	%55 (n=23)	%45 (n=19)	%100 (n=42)	
Kontrol (n=20)	İD(+)	%60 (n=3)	%40 (n=2)	%100 (n=5)	0.344
	İD(-)	%53 (n=8)	%47 (n=7)	%100 (n=15)	

Hematolojik malignite ve kontrol grupları arasında VKİ'ne göre normal kilolu, fazla kilolu ve obez bireylerin dağılımı açısından ki kare testi ile yapılan analizlerde her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmedi (tablo 11). Ayrıca hematolojik maligniteli hastaların alt tanı gruplarında VKİ'ne göre normal kilolu, fazla kilolu ve obez bireylerin dağılımı açısından ki kare testi ile yapılan analizlerde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (tablo 12).

**Tablo 11.** HM'li ve kontrol grubunda normal kilolu (VKİ:18.5-24.9), fazla kilolu (VKİ:25.0-29.9) ve obez (VKİ≥30.0) kişilerin dağılımı

VKİ (kg/m <sup>2</sup> )		HM	Kontrol	p
		18.5-24.9	%47.5 (n=28)	
25.0-29.9	%30.5 (n=18)	%50 (n=10)		
≥ 30.0	%22 (n=13)	%15 (n=3)		
<b>Toplam</b>		%100 (n=59)	%100 (n=20)	

**Tablo 12.** HM'li hastaların alt tanı gruplarına göre normal kilolu (VKİ:18.5-24.9), fazla kilolu (VKİ:25.0-29.9) ve obez (VKİ≥30.0) kişilerin dağılımı

VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	HL (n=6)	NHL (n=23)	KLL (n=13)	A.Lösemi (n=7)	KMPH (n=6)	MM (n=3)	MDS (n=1)	p
18.5-24.9	%66.6 (n=4)	%43.5 (n=10)	%46.1 (n=6)	%85.7 (n=6)	%0.0 (n=0)	%33.3 (n=1)	%100 (n=1)	0.064
25.0-29.9	%0.0 (n=0)	%30.5 (n=7)	%46.1 (n=6)	%0.0 (n=0)	%50 (n=3)	%66.6 (n=2)	%0.0 (n=0)	
≥ 30.0	%33.3 (n=2)	26.0 (n=6)	%7.8 (n=1)	%14.3 (n=1)	%50 (n=3)	%0.0 (n=0)	%0.0 (n=0)	

Hematolojik maligniteli hastaların alt tanı gruplarında VKİ'ne göre normal kilolu, fazla kilolu ve obez bireylerin dağılımı açısından ki kare testi ile yapılan analizlerde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmedi (tablo 12).

Çalışmamızda HM'li olgularda OGTT ile 2.saat kan şekeri ve c-peptid ortalamaları sırasıyla 131.92±46.07 mg/dl ve 3.42±2.69 ng/mL iken kontrol grubunda sırasıyla 99.15±32.72 mg/dl ve 2.32±0.65 ng/mL saptandı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı. HM'li hasta grubunda daha önceden bilinen diyabet öyküsü bulunmayan, çalışmaya dahil edilen ancak tetkikleri sırasında DM saptanan toplam altı olguya OGTT yapılmadı ve bu nedenle 2. saat kan şekeri hesaplanmadı.

Hematolojik maligniteli hastalarda adiponektin düzeyi 15.44±7.32 µmol/mL iken kontrol grubunda 9.64±4.34 µmol/mL olarak saptandı. Kontrol grubuna kıyasla HM'li hastaların adiponektin düzeylerindeki bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). HM'li hastalarda leptin düzeyi 21.17±21.43 ng/ml iken kontrol grubunda 37.59±21.23 ng/ml olarak saptandı ve yine bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı.

Hematolojik maligniteli hasta grubunda IGFBP-3 düzeyi 3.37±1.45 ug/mL iken kontrol grubunda 4.55±0.63 ug/mL olarak bulundu. Kontrol grubuna kıyasla HM'li hastalarda IGFBP-3 düzeyinin düşük saptanmasının istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı.

Sedimentasyon düzeyleri HM ve kontrol grubunda sırasıyla 40±32.37 mm/h ve 12.7±7.23 mm/h idi. CRP düzeyleri de HM ve kontrol grubunda sırasıyla 2.33±4.02 mg/dL ve 0.58±0.22 mg/dL saptandı. Her iki inflamatuvar göstergenin HM grubunda kontrol grubuna göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlıydı.

Ayrıca AST, ALP ve üre değerleri HM'li hastalarda kontrol grubuna göre yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Bunların dışında HM ve kontrol gruplarının diğer laboratuvar sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel anlam taşıyan bir fark saptanmadı (tablo 13).

**Tablo 13.** HM ve kontrol gruplarında adiponektin, leptin, TNF-alfa, IGF-1, IGFBP-3, açlık kan şekeri, OGTT 2. saat tokluk kan şekeri, insülin, c-peptid, HOMA, ESH, CRP, lipid profil, karaciğer ve böbrek fonksiyon testi sonuçları

	<b>HM (n=59)</b> Ortalama±SD	<b>Kontrol (n=20)</b> Ortalama±SD	<b>p</b>
<b>Adiponektin</b> (µmol/mL)	15.44±7.32	9.64±4.34	0.000
<b>Leptin</b> (ng/ml)	21.17±21.43	37.59±21.23	0.004
<b>TNF-alfa</b> (pg/ml)	35.45±18.19	31.89±18.61	0.462
<b>IGF-1</b> (ng/mL)	129.26±80.37	130.15±36.46	0.947
<b>IGFBP-3</b> (ug/mL)	3.37±1.45	4.55±0.63	0.000
<b>AKŞ</b> (mg/dL)	98.93±27.20	97.05±8.53	0.641
<b>OGTT 2.saat tokluk kan şekeri</b> (mg/dL)	131.92±46.07	99.15±32.72	0.005
<b>İnsülin</b> (µIU/mL)	10.27±11.90	8.04±4.36	0.227
<b>c-peptid</b> (ng/mL)	3.42±2.69	2.32±0.65	0.005
<b>HOMA</b>	2.81±4.21	1.93±1.08	0.146
<b>ESH</b> (mm/h)	40.0±32.37	12.7±7.23	0.000
<b>CRP</b> (mg/dL)	2.33±4.02	0.58±0.22	0.001
<b>TG</b> (mg/dL)	134.45±82.09	129.05±76.61	0.797
<b>Total Kolesterol</b> (mg/dL)	172.88±69.67	188.55±28.08	0.332
<b>HDL</b> (mg/dL)	31.33±10.91	33.8±9.56	0.372
<b>LDL</b> (mg/dL)	112.25±46.03	127.8±26.88	0.158
<b>AST</b> (U/L)	31.15±22.23	24.25±6.78	0.038
<b>ALT</b> (U/L)	23.33±31.39	25.3±12.63	0.787
<b>ALP</b> (U/L)	84.94±63.26	54.95±16.66	0.001
<b>GGT</b> (U/L)	44.49±72.61	23±21.75	0.198
<b>Üre</b> (mg/dL)	34.69±16.59	23.45±8.30	0.000
<b>Kreatin</b> (mg/dL)	0.87±0.28	0.81±0.13	0.405

Çalışmamızda HM ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak farklı bulunan adiponektin, leptin, IGFBP-3 ve OGTT 2. saat TKŞ düzeylerinin yaş, cinsiyet ve VKİ gibi faktörlerden etkilenip etkilenmediğini anlamak için farklı modeller oluşturuldu (model-1'de sadece yaşa göre, model-2'de yaş, cinsiyet, VKİ'ne göre) ve multivaryans analizler ile ileri düzeltmeler yapılarak karşılaştırıldı. Buna göre her iki grup arasında adiponektin, leptin, IGFBP-3 ve OGTT 2. saat TKŞ düzeylerinin her iki modelde de istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı olduğu, yaş, cinsiyet ve VKİ'den etkilenmediği saptandı (tablo 14).

**Tablo 14.** Vaka (n=59) ve kontrol (n=20) grupları arasında adiponektin, leptin, IGFBP-3 ve OGTT 2. saat TKŞ düzeylerinin yaş, cinsiyet ve VKİ açısından ileri düzeltme yapılarak karşılaştırılması (OR:Olasılık oranı, CI:Güven aralığı)

	OR	95% CI	p		OR	95% CI	p
<b>Adiponektin</b>				<b>Leptin</b>			
Model-1	1.15	1.03-1.27	0.007	Model-1	0.96	0.94-0.99	0.012
Model-2	1.14	1.03-1.27	0.009	Model-2	0.94	0.91-0.98	0.007
<b>IGFBP-3</b>				<b>OGTT 2. saat TKŞ</b>			
Model-1	0.49	0.28-0.84	0.009	Model-1	1.02	1.00-1.03	0.025
Model-2	0.50	0.28-0.88	0.016	Model-2	1.02	1.00-1.04	0.035

Model-1: yaş

Model-2: yaş, cinsiyet, VKİ



Hematolojik malignite grubundaki erkek ve kadınlarda leptin düzeyi sırasıyla, 14.31±15.92 µmol/mL ve 30.50±24.57 µmol/mL idi. Kontrol grubundaki erkek ve kadınların leptin düzeyi ise sırasıyla, 24.16±10.63 µmol/mL ve 53.99±19.47 µmol/mL idi. Her iki grupta da kadınlarda leptin düzeyi daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). HM ve kontrol grubu erkeklerinde GGT ve kreatin değerleri kadınlardaki değerlere göre yüksekti ve bu durum da istatistiksel olarak anlamlıydı (tablo 15).

**Tablo 15.** HM ve kontrol grubunda cinsiyete göre laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması sonrasında istatistiksel anlamlı fark oluşturan değerler

	HM (n=59)			Kontrol (n=20)		
	Erkek (n=34)	Kadın (n=25)	p	Erkek (n=11)	Kadın (n=9)	P
<b>Leptin</b> (µmol/mL)	14.31±15.92	30.50±24.57	0.001	24.16±10.63	53.99±19.47	0.001
<b>GGT</b> (U/L)	47.91±69.87	39.84±77.39	0.013	32.00±26.37	12.00±2.54	0.000
<b>Kreatin</b> (mg/dL)	0.96±0.31	0.74±0.19	0.001	0.90±0.94	0.70±0.70	0.000

Hematolojik maligniteli ve obez olan bireylerde leptin ve c-peptid değerleri obez olmayanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Hematolojik maligniteli ve fazla kilolu bireylerde leptin, insülin, HOMA, SKB ve DKB düzeyleri fazla kilolu olmayan bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (tablo 16).

**Tablo 16.** HM'li hastalarda fazla kilolu olan-olmayan, ayrıca obez olan-olmayanların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması sonrasında istatistiksel anlamlı fark oluşturan değerler

	HM (n=59)			HM (n=59)		
	25≤VKİ<30 (n=46)	VKİ≥30 (obez) (n=13)	p	VKİ<25 (n=28)	30>VKİ≥25 (fazla kilolu) (n=31)	P
<b>Leptin</b> (µmol/mL)	15.86±15.28	39.94±29.23	0.02	8.91±6.99	32.24±24.02	0.00
<b>İnsülin</b> (µIU/mL)	10.14±12.67	10.72±9.04	0.34	6.46±5.47	13.71±14.86	0.01
<b>c-peptid</b> (ng/mL)	3.11±2.43	4.53±3.35	0.04	2.75±2.27	4.03±2.93	0.06
<b>HOMA</b>	2.82±4.43	2.80±3.48	0.58	1.62±1.50	3.89±5.46	0.03
<b>SKB</b> (mmHg)	125.00±19.17	128.46±12.14	0.27	117.50±11.74	133.22±19.21	0.00
<b>DKB</b> (mmHg)	73.80±11.98	80.38±10.09	0.03	69.10±8.39	80.80±11.83	0.00

SKB: Sistolik Kan Basıncı. DKB: Diyastolik Kan Basıncı

**Tablo 17.** HM'lilerde insülin direncine sahip olan ve olmayan hasta gruplarının laboratuvar, VKİ ve bel çevresi sonuçlarının karşılaştırılması

	HM (n=59)	Ortalama±SD	p
<b>Adiponektin</b> (µmol/mL)	İD (+) (n=17)	13.58±6.79	0.200
	İD (-) (n=42)	16.19±7.47	
<b>Leptin</b> (µmol/mL)	İD (+) (n=17)	30.91±26.26	0.104
	İD (-) (n=42)	17.22±18.03	
<b>TNF-alfa</b> (pg/ml)	İD (+) (n=17)	30.51±15.51	0.132
	İD (-) (n=42)	37.45±18.98	
<b>IGF-1</b> (ng/mL)	İD (+) (n=17)	152.42±78.09	0.121
	İD (-) (n=42)	119.89±80.28	
<b>IGFBP-3</b> (ug/mL)	İD (+) (n=17)	3.84±3.18	0.150
	İD (-) (n=42)	3.18±1.39	
<b>AKŞ</b> (mg/dL)	İD (+) (n=17)	110.82±33.88	0.080
	İD (-) (n=42)	94.11±22.73	
<b>OGTT 2.saat KŞ</b> (mg/dL)	İD (+) (n=15)	120.26±32.11	0.424
	İD (-) (n=38)	136.52±50.16	
<b>İnsülin</b> (µIU/mL)	İD (+) (n=17)	24.23±14.27	0.000
	İD (-) (n=42)	4.62±2.69	
<b>c-peptid</b> (ng/mL)	İD (+) (n=17)	6.42±3.00	0.000
	İD (-) (n=42)	2.20±1.22	
<b>HOMA</b>	İD (+) (n=17)	7.12±5.98	0.000
	İD (-) (n=42)	1.07±0.59	
<b>ESH</b> (mm/h)	İD (+) (n=17)	32.58±25.77	0.340
	İD (-) (n=42)	43.00±34.51	
<b>CRP</b> (mg/dL)	İD (+) (n=17)	1.11±1.52	0.036
	İD (-) (n=42)	2.82±4.59	
<b>VKİ</b> (kg/m <sup>2</sup> )	İD (+) (n=17)	28.06±6.04	0.042
	İD (-) (n=42)	24.81±4.60	
<b>Bel</b> (cm)	İD (+) (n=17)	102.24±11.26	0.031
	İD (-) (n=42)	94.29±11.00	

Hematolojik maligniteli grupta insülin direnci olan 17 kişinin adiponektin, leptin ve TNF-alfa düzeyleri sırasıyla 13.58±6.76 µmol/mL, 30.91±26.26 ng/ml ve 30.51±15.51 pg/ml olarak saptandı. İnsülin direnci olmayan diğer 15 kişinin adiponektin, leptin ve TNF-alfa düzeyleri ise sırasıyla 16.19±7.47 µmol/mL, 17.22±18.03 ng/ml ve 37.45±18.98 pg/ml olarak saptandı. Adiponektin, leptin ve TNF-alfa düzeyleri açısından istatistiksel anlamda bir fark saptanmadı (p>0.05). İnsülin direnci olan grupta insülin, c-peptid, VKİ ve bel çevresi ortalamaları insülin direnci olmayan gruba göre yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı (tablo 17).

Hematolojik maligniteliler içindeki en büyük grubu oluşturan NHL'li 23 hasta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuçların, tüm HM'li hastalar ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırma sonuçlarına benzer olduğu görülmüştür. Tek farklılık olarak, HM grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunan c-peptid düzeyinin, NHL hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı olmayacak düzeyde NHL hastalarda yüksek olduğu görülmüştür (tablo 13 ve 18).

**Tablo 18.** NHL'li hastalar ve kontrol grubunun laboratuvar, VKİ ve bel çevresi ortalama sonuçlarının karşılaştırılması

	<b>NHL (n=23)</b> Ortalama±SD	<b>Kontrol (n=20)</b> Ortalama±SD	<b>p</b>
<b>Adiponektin</b> (µmol/mL)	18.34±7.26	9.64±4.34	0.000
<b>Leptin</b> (ng/ml)	18.66±17.54	37.59±21.23	0.003
<b>TNF-alfa</b> (pg/ml)	38.14±22.28	31.89±18.61	0.328
<b>IGF-1</b> (ng/mL)	112.20±80.67	130.15±36.46	0.344
<b>IGFBP-3</b> (ug/mL)	2.91±1.59	4.55±0.63	0.000
<b>AKŞ</b> (mg/dL)	110.56±30.76	97.05±8.53	0.054
<b>OGTT 2.saat kan şekeri</b> (mg/dL)	150.14±51.92	99.15±32.72	0.001
<b>İnsülin</b> (µIU/mL)	11.77±17.05	8.04±4.36	0.321
<b>c-peptid</b> (ng/mL)	3.45±3.27	2.32±0.65	0.119
<b>HOMA</b>	3.94±6.38	1.93±1.08	0.149
<b>ESH</b> (mm/h)	37.34±23.34	12.7±7.23	0.000
<b>CRP</b> (mg/dL)	2.97±5.00	0.58±0.22	0.032
<b>VKİ</b> (kg/m <sup>2</sup> )	25.78±4.85	26.65±3.91	0.526
<b>Bel</b> (cm)	97.35±9.23	92.9±12.34	0.185

Non-Hodgkin Lenfoma'lı hastalardan evre I-II olanlarının 6'sında (%60) insülin direnci saptanırken 4 hastada (%40) insülin direnci yoktu. Evre III-IV olan hastaların sadece 1'inde (%8) insülin direnci saptanırken, 12 hastada (%92) ise insülin direnci yoktu. Erken evre hastalıkta (evre I-II) daha fazla insülin direnci saptanması ki kare testi ile yapılan analizde istatistiksel açıdan anlamlıydı (tablo 19).

**Tablo 19.** NHL'li evre I-II ve evre III-IV hastalarda insülin direnci olan-olmayan kişilerin dağılımı

NHL	İnsülin Direnci (İD)		p
	İD(-)	İD (+)	
<b>Evre I-II</b> (n=10)	%40 (n=4)	%60 (n=6)	0.012
<b>Evre III-IV</b> (n=13)	%92 (n=12)	%8 (n=1)	

Non-Hodgkin Lenfoma'lı hastalardan evre I-II olanların 4'ü (%40) normoglisemik, 2'si (%20) prediyabetik iken diğer 4'ünde (%40) DM, diyabet ve prediyabetliler beraber değerlendirildiğinde toplam 6 kişide (%60) bir glukoz metabolizma bozukluğu olduğu görüldü. Evre III-IV olan hastaların 3'ü (%23) normoglisemik iken, 6'sında (%46) prediyabet, 4'ünde (%31) DM saptandı. Aynı şekilde diyabet ve prediyabet saptananlar beraber değerlendirildiğinde toplam 10 kişide (%77) bir glukoz metabolizma bozukluğu olduğu görüldü. Ki kare testi ile yapılan analizde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (tablo 20).

**Tablo 20.** NHL'li evre I-II ve evre III-IV hastalarda normoglisemik, prediyabetik ve DM'lu kişilerin dağılımı

NHL	NG	Prediyabet	DM	p
<b>Evre I-II</b> (n=10)	%40 (n=4)	%20 (n=2)	%40 (n=4)	0.410
<b>Evre III-IV</b> (n=13)	%23 (n=3)	%46 (n=6)	%31 (n=4)	

Non-Hodgkin Lenfoma'lı evre I-II hastaların fazla kilolu ve obez olanlarının dağılımı ile evre III-IV hastaların fazla kilolu ve obez olanlarının dağılımı açısından ki kare testi ile yapılan analizlerde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (tablo 21).

**Tablo 21.** NHL'li evre I-II ve evre III-IV hastalarda fazla kilolu ve obez olan-olmayan kişilerin dağılımı

NHL	VKİ<25	30>VKİ≥25 (fazla kilolu)	p	VKİ<30	VKİ≥30 (obez)	p
<b>Evre I-II</b> (n=10)	%20 (n=2)	%80 (n=8)	0.057	%80 (n=8)	%20 (n=2)	0.463
<b>Evre III-IV</b> (n=13)	%62 (n=8)	%38 (n=5)		%69 (n=9)	%31 (n=4)	

Non-Hodgkin Lenfoma'lı ve evre I-II olan olgularda adiponektin düzeyi  $15.43 \pm 5.26$   $\mu\text{mol/mL}$  iken evre III-IV olanlarda  $20.58 \pm 7.95$   $\mu\text{mol/mL}$  olarak saptandı. Evre I-II grubuna kıyasla evre III-IV olan hastalarda adiponektin düzeylerindeki bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ).

Evre I-II olan olgularda OGTT ile 2. saat kan şekeri düzeyi  $124.33 \pm 29.38$  mg/dl iken evre III-IV olanlarda  $169.50 \pm 57.63$  mg/dl olarak saptandı ve evre III-IV olan hastalarda OGTT ile 2. saat kan şekeri düzeyindeki bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ).

Evre I-II olan olgularda insülin ve HOMA düzeyleri sırasıyla  $21.38 \pm 22.23$   $\mu\text{IU/mL}$  ve  $7.52 \pm 8.40$  iken, evre III-IV olanlarda sırasıyla  $4.38 \pm 5.13$   $\mu\text{IU/mL}$  ve  $1.19 \pm 1.49$  olarak saptandı. Evre III-IV grubuna kıyasla evre I-II olan hastalarda insülin ve HOMA düzeyleri düzeylerindeki bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ).

Bunların dışında NHL'li evre I-II ve evre III-IV hastaların diğer laboratuvar sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel anlam taşıyan bir fark saptanmadı (tablo 22).

**Tablo 22.** NHL'li evre I-II ve evre III-IV hastalarda laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	<b>NHL Evre</b>	<b>Ortalama±SD</b>	<b>p</b>
<b>Adiponektin</b> (µmol/mL)	Evre I-II (n=10)	15.43±5.26	0.047
	Evre III-IV (n=13)	20.58±7.95	
<b>Leptin</b> (µmol/mL)	Evre I-II (n=10)	26.49±22.90	0.121
	Evre III-IV (n=13)	12.64±8.99	
<b>TNF-alfa</b> (pg/ml)	Evre I-II (n=10)	41.97±30.13	0.951
	Evre III-IV (n=13)	35.20±14.41	
<b>IGF-1</b> (ng/mL)	Evre I-II (n=10)	135.62±89.48	0.215
	Evre III-IV (n=13)	94.20±71.55	
<b>IGFBP-3</b> (ug/mL)	Evre I-II (n=10)	3.05±1.78	0.710
	Evre III-IV (n=13)	2.80±1.49	
<b>AKŞ</b> (mg/dL)	Evre I-II (n=10)	117.00±41.44	0.515
	Evre III-IV (n=13)	105.61±19.64	
<b>OGTT 2.saat KŞ</b> (mg/dL)	Evre I-II (n=9)	124.33±29.38	0.038
	Evre III-IV (n=12)	169.50±57.63	
<b>İnsülin</b> (µIU/mL)	Evre I-II (n=10)	21.38±22.23	0.036
	Evre III-IV (n=13)	4.38±5.13	
<b>c-peptid</b> (ng/mL)	Evre I-II (n=10)	4.71±3.77	0.385
	Evre III-IV (n=13)	2.47±2.56	
<b>HOMA</b>	Evre I-II (n=10)	7.52±8.40	0.035
	Evre III-IV (n=13)	1.19±1.49	
<b>ESH</b> (mm/h)	Evre I-II (n=10)	40.70±21.30	0.182
	Evre III-IV (n=13)	34.76±25.34	
<b>CRP</b> (mg/dL)	Evre I-II (n=10)	2.68±5.82	0.442
	Evre III-IV (n=13)	3.20±4.50	
<b>VKİ</b> (kg/m <sup>2</sup> )	Evre I-II (n=10)	27.20±4.61	0.289
	Evre III-IV (n=13)	24.69±4.92	
<b>Bel</b> (cm)	Evre I-II (n=10)	99.60±10.52	0.199
	Evre III-IV (n=13)	95.62±8.11	

Hematolojik maligniteli hastalarda Pearson korelasyon testi ile yapılan analizlerde; yaş ile bel çevresi arasında pozitif bir korelasyon saptanırken ( $r=0.289$ ,  $p<0.05$ ), yaş ile TNF- $\alpha$ , IGF-1 ve IGFBP-3 arasında negatif bir korelasyon saptandı ( $r=-0.327$ ,  $p<0.05$ ,  $r=-0.387$  ve  $r=-0.333$ ,  $p>0.01$ ). VKİ ve bel çevresi ile leptin ve insülin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptandı ( $r=0.649$ ,  $r=0.590$ ,  $p<0.01$  ve  $r=0.259$ ,  $r=0.284$ ,  $p<0.05$ ). Adiponektin ile leptin ve IGFBP-3 düzeyleri arasında negatif bir

korelasyon saptandı ( $r=-0.317$ ,  $r=-0.326$ ,  $p<0.05$ ). Leptin ile insülin ve IGFBP-3 düzeyleri arasında güçlü bir pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.369$ ,  $r=0.349$ ,  $p<0.01$ ). IGF-1 ile IGFBP-3 düzeyi arasında pozitif bir ilişki saptandı ( $r=0.767$ ,  $p<0.05$ ) (tablo 23).

**Tablo 23.** HM'li hastalarda yaş, VKİ, bel çevresi, adiponektin, leptin, TNF- $\alpha$ , IGF-1, IGFBP-3 ve insülin düzeyleri arasındaki ilişki (Pearson korelasyon testi)

	VKİ	Bel çevresi	Adiponektin	Leptin	TNF- $\alpha$	İnsülin	IGF-1	IGFBP-3
<b>Yaş</b>	0.158	0.289*	0.220	-0.021	-0.327*	0.056	-0.387**	-0.333**
<b>VKİ</b>		0.794**	-0.033	0.649**	-0.095	0.259*	0.010	0.065
<b>Bel çevresi</b>	0.794**		-0.111	0.590**	-0.235	0.284*	0.065	0.172
<b>Adiponektin</b>	-0.033	-0.111		-0.317*	-0.029	-0.154	-0.214	-0.326*
<b>Leptin</b>	0.649**	0.590**	-0.317*		0.071	0.369**	0.160	0.349**
<b>IGF-1</b>	0.010	0.065	-0.214	0.160	0.041	0.127		0.767**

\*0.05 düzeyinde anlamlı korelasyon

\*\*0.01 düzeyinde anlamlı korelasyon

Kontrol grubunda Pearson korelasyon testi ile yapılan analizlerde; yaş ile IGF-1 düzeyi arasında güçlü bir negatif bir korelasyon saptandı ( $r=-0.576$ ,  $p<0.01$ ). VKİ ile bel çevresi ve insülin düzeyleri arasında güçlü bir pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.948$ ,  $r=0.708$ ,  $p<0.01$ ). Benzer şekilde bel çevresi ile insülin düzeyleri arasında güçlü bir pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.771$ ,  $p<0.01$ ) (Tablo 24).

**Tablo 24.** Kontrol grubunda yaş, VKİ, bel çevresi, adiponektin, leptin, TNF- $\alpha$ , IGF-1, IGFBP-3 ve insülin düzeyleri arasındaki ilişki (Pearson korelasyon testi)

	VKİ	Bel çevresi	Adiponektin	Leptin	TNF- $\alpha$	IGF-1	IGFBP-3	İnsülin
<b>Yaş</b>	0.353	0.195	0.031	0.076	0.184	-0.576**	-0.097	0.179
<b>VKİ</b>		0.948**	-0.138	0.240	-0.134	-0.282	0.144	0.708**
<b>Bel çevresi</b>	0.948**		-0.159	0.134	-0.048	-0.125	0.159	0.771**

\*0.05 düzeyinde anlamlı korelasyon

\*\*0.01 düzeyinde anlamlı korelasyon

## VI. TARTIŞMA

Fiziksel inaktivite ve aşırı kalori alımının sıklıkla karşılaşılan bir sonucu olan obezite ve insülin direnci ile seyreden kronik hiperinsülinemi, hiperglisemi ve tip 2 DM'nin, birçok farklı kanser tipinde olduğu gibi, hematolojik malignitelerde de risk ve mortalitenin artmasına sebep olduğuna ilişkin veriler mevcuttur (4, 100).

İnsülin direnci, hiperinsülinemi ve adipozite ile tümör gelişimi arasındaki ilişkiyi açıklayan birçok mekanizma tanımlanmıştır. Solid organ tümörleri oluşumunda, organ ve dokuların karsinogenez sürecinde ana rolü insülin direnci üstlenmekle beraber, insülin benzeri büyüme faktörleri, adipokinler, seks steroidleri, obezite bağıntılı inflamatuvar sitokinler, nükleer faktör kappa beta sistemi ve oksidatif stres diğer sorumlu tutulan majör sistemlerdir (4).

Maligniteler ile değişik düzeyde glukoz metabolizma bozukluğunun birlikteliğine yönelik pek çok çalışma yapılmıştır. Mart 2009'da Çin'de yapılan bir çalışmada, farklı tiplerde malignitesi olan ve 2408 kişiden oluşan, geniş bir hasta grubunda, DM ve BAG prevalansı %28 olarak bulunmuştur. Özellikle hipergliseminin lenfoma, lösemi ve diğer maligniteli olgularda sık birliktelik gösterdiği belirtilmiştir (110). Tayvan'da yapılan bir çalışmada, 242 kişiden oluşan NHL tanılı hasta grubunda; önceden diyabet öyküsüne sahip olmanın NHL gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu, ayrıca diyabete sahip NHL'li hastaların takibinde daha fazla mortalite geliştiği bildirilmiştir. Ayrıca NHL hastalardan ileri evre olanlar, ektranodal tutulum gösterenler ve T hücre orjinli lenfomaya sahip olanlar daha fazla diyabet ile ilişkilendirilmişlerdir (188). 2008 yılında yayımlanan bir metaanalizde; diyabet ile NHL gelişimi arasında orta derecede bir risk artışı olduğu belirtilmiştir (189).

Öte yandan, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) çalışmasında histolojik olarak tanı almış, 1213 kişilik NHL ve MM tanılı hasta grubunda, hem erkek hem de kadınlar veya tümü birden değerlendirildiğinde, kişisel öyküsünde diyabet olanlarda, artmış NHL veya MM riski olduğuna dair veri elde edilememiştir. Alt gruplara bakıldığında diyabet ile B hücreli kronik lenfositik lenfoma riskinin arttığını belirtmişlerdir (190).

Çalışmamızda HM'li grubun %28.81'inde DM, %32.2'sinde prediyabet saptanırken, diyabetik ve prediyabetik bireyler beraber değerlendirildiğinde bir glukoz metabolizma bozukluğu varlığı oranının %61'e çıktığı gözlemlendi. Hematolojik maligniteler



içinde en büyük grubu oluşturan NHL'li hastaların (n=23) da benzer şekilde, 7'si (%30.4) normoglisemik iken, 16'sında (%69.6) glukoz metabolizmasının değişik düzeylerde bozuk olduğu ve 8'inde (%34.8) DM olduğu saptandı. Kontrol grubunda ise DM saptanmaz iken, %60'ı normoglisemik ve %40'ı prediyabetik idi. TURDEP çalışmasında, ülkemizde diyabet prevalansının %7.2 ve bozulmuş glukoz toleransı prevalansının %6.7 düzeyinde olduğu dikkate alındığında, HM'li grupta diyabetik ve prediyabetik hasta sayısının [BAG:%23.7 (n=14), BGT:%20.3 (n=12), KGB:%11.8 (n=7)] oldukça yüksek olduğu görülmektedir (72). Diyabetli kişilerin sayısının, gelecek on yılda ciddi bir şekilde artması beklenmektedir, dolayısıyla artan diyabet sıklığına paralel olarak, kardiyovasküler hastalıklar ve malignite sıklığında da artış görülmesi de beklenebilecek bir gelişmedir.

Obezite ve/veya artmış TKŞ düzeyleri hematopoietik kanser (NHL, lösemi, myelom) mortalite riskini artırmaktadır (13). Çalışmamızda, HM'li grupta OGTT ile 2. saat TKŞ ortalamasının (131.92±46.07 mg/dl), kontrol grubuna (TKŞ:99.15±32.72) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı (p=0.005). Ancak AKŞ, insülin ve HOMA değerleri kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte; bu fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi. NHL'li (n=23) olgulara bakıldığında da, OGTT ile 2. saat TKŞ düzeyi: 150.14±51.92 mg/dl idi ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. MM ve NHL başta olmak üzere bazı hematolojik malignitelerde steroid tedavisinin önemli bir yere sahip olduğu da düşünülürse, bu hastalarda glukoz metabolizmasının ayrıca etkilenmesi söz konusu olabilecektir (12). Ek olarak, DM açısından risk faktörlerine sahip bu hastalar, hastalık sürecinin yarattığı fizyolojik ve psikolojik stresin de etkisiyle diyabetin hayatı tehdit eden akut komplikasyonları ile birlikte diğer kronik problemleriyle de karşılaşabilecektir (195).

Gerek şişmanlığın gerekse lenfomaların insidansı gelişmiş ülkelerde giderek artmaktadır. Bu tespitten yola çıkarak her iki durum arasında bağlantı olup olmadığı birçok araştırmaya konu olmuştur. Bazı çalışmalar, VKİ ile NHL, MM ve lösemiler arasında pozitif bir ilişki olduğunu, özellikle NHL'nin alt tipi olan diffüz büyük B hücreli lenfoma riskinin obezite ile arttığını belirtmişlerdir (191-194). Ancak tüm bunların aksine bazı çalışmalarda, obezite ile lenfohematopoietik kanserler arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (206-207). Bizim çalışmamızda da, az sayıda hasta içermekle birlikte, hematolojik maligniteli hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, artan vücut ağırlığı

ile pozitif bir ilişki gözlenmedi. HM alt tanı gruplarına bakıldığında da obezite ile bir ilişki varlığı saptanmadı.

Çalışmamızdaki HM ve kontrol grubu, benzer VKİ ortalamalarına sahipti. Her iki grup hipertansiyon, dislipidemi ve sigara öyküsü açısından sorgulandığında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. HM'li grupta insülin direnci olan kişilerin sayısı 17 (%28.8) iken, kontrol grubunda insülin direnci olan kişilerin sayısı 5 (%25) olarak saptandı. HM ve kontrol grupları arasında, insülin direnci (HOMA>2.7) varlığı ve insülin direnci olanların cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel anlamlı bir fark mevcut değildi. Ayrıca her iki grupta, insülin direnci göstergesi olan insülin ve HOMA düzeyi ortalamaları yönünden de istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu. HM'li hastalarda, kontrol grubuna kıyasla benzer VKİ ve insülin direnci göstergelerine rağmen, daha yüksek oranda diyabet saptanması, insülin direncinden bağımsız başka faktörlerin glukoz metabolizması üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Adiponektin anti-proliferatif, pro-apoptotik ve anti-anjiyogenetik etkileri ile tümör gelişimini engelleyen ve ayrıca potansiyel anti-inflamatuvar bir adipositokindir. Obezite ile adiponektin düzeyi azalmakta ve kanser gelişimine uygun bir ortam oluşmaktadır. Düşük adiponektin seviyeleri, özellikle endometrium (daha çok genç bayanlarda), meme (pre ve postmenopozal), prostat, kolorektal ve gastrik kanser riski artışıyla ilişkilendirilmiştir (4). Bazı hematolojik malignitelerin oluşumunda adiponektin düzeyinin azalması bir risk faktörü olarak görülürken, bazılarında ise tam tersi sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan vaka kontrollü iki çalışmada, serum adiponektin düzeyi ne kadar yüksek ise MM, MDS ve AML riskinden o kadar koruyucu olacağı belirtilmiştir (196-198). NHL'li ve pediatrik yaş grubunda yapılan vaka kontrollü bir çalışmada, yüksek serum adiponektin düzeyleri ile pediatrik NHL'nın pozitif birliktelik gösterdiği ayrıca relaps, kötü prognoz ve artmış B semptom sıklığı ilişkili olduğu gösterilmiştir (199). Pediatrik yaş grubunda HK'li 75 çocuk ile yapılan vaka kontrollü başka bir çalışmada yüksek serum adiponektin düzeyi ile HL riskinin arttığı saptanmıştır (200). B-hücreli KLL tanılı 95 hasta ile yapılan vaka kontrollü başka bir çalışmada, KLL ile adiponektin arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir (201).

Bizim çalışmamızda ise, HM'li hastalarda adiponektin düzeyi ( $15.44 \pm 7.32$   $\mu\text{mol/mL}$ ) kontrol grubuna ( $9.64 \pm 4.34$   $\mu\text{mol/mL}$ ) kıyasla istatistiksel anlamlı ölçüde yüksek saptandı ( $p < 0.05$ ). HM'li hastaların alt tanı gruplarına bakıldığında, adiponektin düzeylerindeki bu yüksekliğin NHL ve KLL grubundan kaynaklandığı görüldü. NHL ve

KLL'li hastalarda adiponektin düzeyi ortalamaları, sırasıyla  $18.34 \pm 7.26$   $\mu\text{mol/mL}$  ve  $17.05 \pm 6.76$   $\mu\text{mol/mL}$  idi. Ayrıca ileri evre (evre III-IV) NHL'li hastalarda adiponektin seviyeleri ( $20.58 \pm 7.95$   $\mu\text{mol/mL}$ ) erken evre (evre I-II) NHL'li hasta grubuna göre ( $15.43 \pm 5.26$   $\mu\text{mol/mL}$ ) istatistiksel anlamlı ölçüde artmış olduğu görüldü. İleri evre NHL'li hastalarda erken evre NHL'li olgulara göre istatistiksel anlamlı ölçüde insülin direnci sıklığının daha az ve daha düşük serum insülin düzeyinin saptanması, bu durumun artan adiponektinin insülin direnci üzerine olan olumlu metabolik etkileri sonucunda gelişmiş olabileceğini düşündürmektedir. Her ne kadar adiponektinin insülin direnci üzerine olumlu etkisi olabileceğinden bahsedilse de; ileri evre NHL'li hastalarda anlamlı ölçüde TKŞ'nin daha yüksek, serum insülin düzeyinin daha düşük saptanması ve erken evre NHL'li hastalar ile benzer oranda diyabet sıklığının gözlenmesi, kompanzatuvar insülin salınımının yetersiz olmasının yanında, insülin direncinden bağımsız başka faktörlerin glukoz metabolizması üzerine etkili olabileceğini düşündürmektedir. Diğer taraftan hematolojik malignitelere (özellikle ileri evre NHL) artan adiponektin düzeyinin, hastalığın kendi patogenezinin kaynaklanabileceğini, maligniteye eşlik eden insülin direnci ve glukoz metabolizma bozukluğuna ya da hastalığına karşı reaktif koruyucu bir faktör olabileceğini söyleyebilmek için bu konunun daha geniş çaplı araştırmalar ile aydınlatılmasına ihtiyaç vardır.

Leptinin pro-onkojenik etkileri mevcut olup, in vitro koşullarda normal ve kanser hücrelerinde proliferasyonu artırdığı ve anjiyogenezi uyardığı bilinmektedir (149-150). Özellikle hematopoetik progenitör hücreler, normal ve transforme epitelyal hücreler ile vasküler epitelyal hücreler üzerine belirgin mitojenik etki gösterir (151). Ancak serum leptin düzeyi ile hematolojik maligniteler arasındaki ilişkiye yönelik çalışmaların sonuçları birbirinden farklıdır. Dalamaga ve ark. tarafından 2004-2007 yılları arasında, 101 primer MDS tanılı hastanın dahil edildiği vaka kontrollü bir çalışmada, düşük serum leptin düzeyleri ile MDS riskinin azaldığı saptanmıştır (197). B hücreli KLL tanılı 95 hastada yapılan vaka kontrollü bir çalışmada leptin düzeylerinin KLL riski ile ters orantılı olduğu saptanmıştır (201). MM tanılı 73 hastada yapılan bir diğer vaka kontrollü çalışmada ise leptin düzeyleri ile MM riski arasında herhangi bir ilişki kurulamamıştır (196). Bizim çalışmamızda HM'li hastalarda leptin düzeyi  $21.17 \pm 21.43$  ng/ml iken kontrol grubunda  $37.59 \pm 21.23$  ng/ml olarak saptandı ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlıydı. Burada, düşük leptin düzeyinin HM gelişimine olan katkısı çelişkili gibi

gözükmekte olup, leptin düzeyi ile hematolojik malignite gelişimi arasındaki ilişkinin net olarak ortaya konabilmesi için başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kadınlarda erkeklere kıyasla ve obezlerde zayıf kişilere kıyasla leptin düzeyinin yüksek olduğu, pek çok çalışmada saptanmıştır (40-41). Bizim çalışmamızda da HM'li hastalarda ve kontrol grubunda kadınlarda ve ayrıca HM'li obez hastalarda leptin düzeyinin literatürle uyumlu biçimde anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü.

Çalışmamızda, leptin düzeylerinin VKİ, bel çevresi ve insülin düzeyleri ile güçlü bir pozitif korelasyon gösterdiği ( $r=0.649$ ,  $r=0.590$ ,  $r=0.369$ ,  $p<0.01$ ) saptandı; ki, bu sonuçlar diğer çalışmalar ile uyumlu idi (41-42).

Leptin ve adiponektin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon ( $r=-0.317$ ,  $p<0.05$ ) saptandı, bu durumun hastaların obezite durumlarının yanı sıra, özellikle NHL ve KLL gruplarında adiponektin düzeylerinin anlamlı ölçüde yüksek olmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

TNF- $\alpha$ ; konak savunması, enflamasyon ve hücre farklılaşmasında rol almasının yanı sıra ateş, kaşeksi ve septik şok gibi patolojik durumlarla da ilişkili bulunan bir sitokindir. Yanı sıra, MDS, myelofibrozis, MM ve akut lösemilerle de ilişkisi gösterilmiştir (202). Yapılan çalışmalarda TNF- $\alpha$  düzeylerinin NHL'li hastalarda belirgin yüksek olmasının, kötü prognostik faktör olduğu, ağır tümör yükünü ve B semptomları ile sık birliktelik gösterdiği, ayrıca TNF- $\alpha$ 'nın, CRP ve LDH düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterirken, albümin ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (203-204). Öte yandan TNF- $\alpha$  düzeylerinin abdominal adipozite ile arttığı ve insülin direnci gelişiminde önemli bir adipositokin olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda hematolojik maligniteli hastalarda TNF- $\alpha$  yüksekliğinin insülin direncine olan katkısı veya tam tersi düşünüldüğünde abdominal obezitesi olan ve insülin direncine sahip olgularda artan TNF- $\alpha$  düzeyinin diğer majör etkenlerle birlikte malign sürece katkı yapabileceği akla gelmektedir. Bizim çalışmamızda ise, TNF-alfa düzeyleri HM'li grupta ( $35.45\pm 18.19$  pg/ml) kontrol grubundan ( $31.89\pm 18.61$  pg/ml) yüksek olmakla birlikte bu fark anlamlı bulunmamıştır.

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, IGF-1 düzeyinin artmasına ve IGFBP düzeylerinin azalmasına sebep olur. Burada, hem insülin hem de IGF-1, mitojenik, antiapoptotik, proinflamatuvar etkilerinin yanında, birçok farklı etki ile tümör gelişimine katkı yaparken, ayrıca IGFBP-3'ün azalması antitümörijenik özelliklerin kaybı ile kanser gelişimine yatkın bir ortam oluşturmaktadır (98, 128-129). Dalamaga ve ark. 101 primer

MDS tanılı hastanın dahil edildiği vaka kontrollü bir çalışmada, IGF-1 düzeylerinin MDS ile pozitif birliktelik gösterdiğini belirtmişlerdir (205). Çalışmamızda HM'li hasta grubunda IGFBP-3 düzeyi  $3.37 \pm 1.45$  ug/mL iken, kontrol grubunda  $4.55 \pm 0.63$  ug/mL idi ve kontrol grubuna göre HM'li hastalardaki bu düşüklük istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Burada, IGFBP-3 düşüklüğünün, antitümörijenik özelliklerin kaybı ile kanser gelişimine yatkınlık oluşturması yanında, IGF-1'in serbest ve biyoaktif formunun düzeyini artırarak kanser gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmekle birlikte, IGF-1 düzeyleri açısından, HM ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlılık oluşturan bir fark görülmemiştir.

Serum IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri yaşlılarda gençlere göre daha düşüktür, bunun nedeni yaşlı bireylerin daha sedanter yaşam tarzı, daha az protein ve karbonhidrat tüketiyor olması ve daha önemlisi yaşla birlikte büyüme hormonu sekresyonunun azalmasıdır, ayrıca IGF-1 ile IGFBP-3 düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon bulunur (214-215). Bizim çalışmamızda da maligniteli grupta yaş ile IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri arasında güçlü bir negatif korelasyon ( $r=-0.387$ ,  $r=-0.333$ ,  $p<0.01$ ) saptanırken, IGFBP-3 ile IGF-I düzeyleri arasında da güçlü bir pozitif korelasyon ( $r=0.767$ ,  $p<0.01$ ) bulunmuştur.

Obezite ile IGF-1, IGFBP-3 ve leptin düzeylerinin arttığı bilinmektedir (41, 127). Bizim çalışmamızda da maligniteli hastalarda IGFBP-3 ile leptin düzeyleri arasında güçlü bir pozitif korelasyon ( $r=0.767$ ,  $r=0.349$ ,  $p<0.01$ ) saptandı.

Çalışmamızda, maligniteli olgularda kontrol grubuna kıyasla adiponektin düzeyinin anlamlı ölçüde yüksek saptanması ve IGFBP-3'ün de anlamlı ölçüde düşük saptanması, bunun yanı sıra IGFBP-3 ile adiponektin düzeyleri arasında negatif bir korelasyonun bulunması ( $r=-0.326$ ,  $p<0.05$ ), yükselmiş adiponektin düzeylerinin IGFBP-3 düzeyi üzerine baskılayıcı bir etkisi olabileceğini akla getirmektedir.

Birçok klinik araştırmada, serum c-peptidin yüksek serum düzeyleri, artmış post-menopozal meme kanseri, kolorektal kanser ve endometriyal kanser riskiyle ilişkilendirilmiştir (4). Ancak c-peptid ile hematolojik maligniteler arasındaki ilişkiye yönelik yeterli çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda HM'li hasta grubunda kontrol grubuna göre c-peptid düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. HM'li olgularda insülin düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olmaması ve insülin ile c-peptid arasında herhangi bir korelasyon saptanmaması, hematolojik

malignitelerde c-peptidin insülininden bağımsız bir mekanizmayla artmış olabileceğini düşündürmektedir.

HM'li hastalarda ESH ve CRP düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuş ve bu yükseklik mevcut primer maligniteye bağlı inflamatuvar aktivite ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda maligniteli grupta TNF- $\alpha$ , CRP ve c-peptid ile diğer sitokinler arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Sadece yaş ile TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında zayıf bir negatif korelasyon ( $r=-0.327$ ,  $p<0.05$ ) mevcuttu.

Çalışmamızda HM ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak farklı bulunan adiponektin, leptin, IGFBP-3 ve OGTT 2. saat TKŞ düzeylerinin yapılan multivaryans analizler sonucunda, yaş, cinsiyet ve VKİ'den etkilenmediği saptandı.

Kontrol grubunda Pearson korelasyon testi ile yapılan analizlerde; diğer çalışmalar ile benzer şekilde bizim çalışmamızda da, yaş ile IGF-1 düzeyi arasında güçlü bir negatif bir korelasyon ( $r=-0.576$ ,  $p<0.01$ ) saptandı (214-215). VKİ ve bel çevresinin artması ile insülin direnci ve hiperinsülineminin ilişkisi bilinmekte olup, çalışmamızda kontrol grubunda VKİ ve bel çevresi ile insülin düzeyleri arasında güçlü bir pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.708$ ,  $r=0.771$ ,  $p<0.01$ ).

Çalışmamızda, HM'li hasta grubundaki insülin direnci olan kişilerde ( $n=17$ ) insülin, HOMA, c-peptid, VKİ ve bel çevresi ortalamaları, insülin direnci olmayan ( $n=42$ ) gruba göre yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı. Obezite ve insülin direnci arasında var olduğu bilinen pozitif ilişki, bizim çalışmamızda da benzer şekilde bulunmuştur. Ancak insülin direnci olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında, insülin direnci ve obezite ile ilişkili olan, adiponektin, leptin ve TNF-alfa düzeyleri açısından yapılan analizde, istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Bu durum, hematolojik maligniteli hastalarda, adiponektin, leptin ve TNF-alfa düzeylerinin, insülin direnci ile olan ilişkilerinden ayrı olarak, mevcut primer malign hastalıktan da etkilenebileceğini düşündürmektedir.

## VII. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Obezite ve insülin direnci ile gelişen kronik hiperinsülinemi ve çeşitli düzeylerdeki hiperglisemi birçok farklı kanser tipinde olduğu gibi, hematolojik malignitelerde de risk ve mortalitenin artışı ile de ilişkili görünmektedir. Karsinogenezde etkili faktörlerden biri insülin direnci ve hiperinsülinemi olup, insülin benzeri büyüme faktörleri, adipokinler, seks steroidleri, obezite bağıntılı inflamatuvar sitokinler, nükleer faktör kappa beta sistemi ve oksidatif stres diğer sorumlu tutulan majör sistemlerdir.

Çalışmamızda, hematolojik maligniteli hastalarda %29 DM, diyabetik ve prediyabetik bireyler beraber değerlendirildiğinde ise bir glukoz metabolizma bozukluğu oranının %61'e çıktığı gözlemlendi. Ülkemizde DM prevalansının %7.2 ve BGT prevalansının %6.7 olduğu düşünülürse, HM'li grupta diyabetik ve prediyabetik hasta sayısının oldukça yüksek olduğu görülmektedir. Gelecekte diyabet sıklığında daha da artış beklenmekte olup, buna paralel olarak kardiyovasküler hastalıklar ve malignite sıklığında da artış görülmesi öngörülebilir.

Çalışmamızda HM'li olgularda OGTT ile 2. saat TKŞ düzeyleri anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır. TKŞ düzeylerindeki artışın hematopoietik kanser mortalite riskini de arttırdığına dair veriler mevcuttur. MM ve NHL gibi bazı hematolojik malignitelerde steroid tedavisi ile glukoz metabolizmasının ayrıca bozulacağı düşünülebilir. Bununla birlikte diyabet veya prediyabeti olan hematolojik maligniteli hastalarda, tanı ve tedavi sürecinin sebep olduğu fizyolojik ve psikolojik stresin etkisi ile diyabetin diğer akut ve kronik komplikasyonlarının daha fazla görülmesi beklenebilir.

İnsülin duyarlaştırıcı ajanlar (metformin) ile tedavinin, öncelikle diyabete giden süreci uzattığı ve kardiyovasküler komplikasyon riskini azalttığı bilinmektedir. İnsülin direncine sahip hastalarda bu ilaçların kullanılmasının, insülin duyarlılığı üzerine olan olumlu metabolik etkilerinin aynı zamanda insülin direnci ve diyabet ile ilişkili kanser gelişimi üzerine de olumlu etki yapabileceğini düşündürmektedir.

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, IGF-1 düzeyinin artmasına ve IGFBP düzeylerinin (IGFBP-3) azalmasına sebep olur, bunun sonucunda mitojenik, antiapoptotik, proinflamatuvar etki ve antitümörjenik özelliklerin kaybı ile kanser gelişimine yatkın bir ortam oluşmaktadır. Çalışmada HM'li hasta grubunda IGFBP-3 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuş olmasına karşın, gruplar arasında IGF-1 düzeyleri açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu noktada IGF-1 ve

IGFBP düzeyleri ile hematolojik kanser gelişimi arasındaki ilişkinin ortaya konulabilmesi için daha geniş ölçekli çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda HM'li hastalarda adiponektin düzeyi kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Adiponektin düzeyindeki bu yüksekliğin NHL ve KLL grubundan kaynaklandığı görülmüştür. Adiponektin anti-proliferatif, pro-apoptotik ve anti-anjiyogenetik etkileri ile tümör gelişimini engelleyen ve ayrıca potansiyel anti-inflamatuvar bir adipositokin olarak bilinmekle birlikte, bazı hematolojik malignitelerin oluşumunda adiponektin düzeyinin azalması bir risk faktörü olarak görülürken, bazılarında ise tam tersi sonuçlar elde edilmiştir. Bu konunun daha geniş çalışmalarla aydınlatılması gerekli görünmektedir.

Leptinin ise pro-onkojenik etkileri mevcut olup, normal ve kanser hücrelerinde proliferasyonu artırdığı ve anjiyogenezi uyardığı bilinmektedir. Çalışmamızda HM'li hastalarda ve NHL'li alt grupta leptin düzeyi kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır. Ancak serum leptin düzeyi ile hematolojik maligniteler arasındaki ilişkiye yönelik çalışmaların da sonuçları birbirinden farklıdır.

NHL'li hastalarda yüksek TNF- $\alpha$  düzeyleri, ağır tümör yükü ve B semptomlarının daha sık görülmesi ile ilişkilendirilmiş olup, kötü prognostik bir faktördür. Hematolojik maligniteli hastalarda TNF- $\alpha$  yüksekliğinin insülin direncine olan katkısı veya tersi düşünüldüğünde, abdominal obezitesi olan ve insülin direncine sahip olgularda artan TNF- $\alpha$  düzeyinin, diğer majör etkenlerle birlikte malign sürece katkı yapabileceği akla gelmektedir. Bizim çalışmamızda ise, TNF-alfa düzeyleri HM ve NHL'li alt grupta kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Hematolojik maligniteli olgularda insülin direnci olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında, insülin direnci ve obezite ile ilişkili olan, adiponektin, leptin ve TNF-alfa düzeyleri açısından yapılan analizde, istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Bu durum, HM'li hastalarda, adiponektin, leptin ve TNF-alfa düzeylerinin, insülin direnci ile olan ilişkilerinden ayrı olarak, mevcut primer malign hastalıktan da etkilenebileceğini düşündürmektedir. İnsülin direnci ve karsinogenez sürecinde etki mekanizmaları henüz tam olarak açıklanamamış olan adiponektin, leptin ve TNF-alfa gibi adipokinlerin, bu hastalıkların oluşumunda, progresyonunda ve prognozunda olası rollerinin daha iyi anlaşılması ve tanısal yaklaşımda ve belki tedavideki yerlerinin belirlenebilmesi için, daha fazla hastanın bulunduğu ve izlem sürecinin de dahil edildiği geniş ölçekli çalışmalar yararlı olacaktır.



## VIII. ÖZET

Obezite, insülin direnci, kronik hiperinsülinemi ve çeşitli düzeylerdeki glukoz metabolizma bozuklukları birçok farklı kanser tipinde olduğu gibi, hematolojik malignitelerde de risk ve mortalitenin artışı ile ilişkili görünmektedir. Organ ve dokuların karsinogenez sürecinde ana rolü insülin direnci üstlenmekle beraber, insülin benzeri büyüme faktörleri, adipokinler, seks steroidleri, obezite bağıntılı inflamatuvar sitokinler, nükleer faktör kapa beta sistemi ve oksidatif stres diğer sorumlu tutulan majör sistemlerdir.

Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda hematolojik malignite tanısı almış olgularda, glukoz metabolizması ile insülin direnci, IGF-1, IGFBP-3 düzeyi ve adipoz dokudan salınan sitokinlerden adiponektin, leptin ve TNF-alfa düzeyleri ile hematolojik maligniteler arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık. Bu amaçla; hematoloji polikliniğine başvuran 59 hasta ve 20 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu yazılı onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Hematolojik maligniteye yönelik tedavi almış olan hastalar, insülin veya oral antidiyabetik ilaç kullanan diyabetik hastalar ve gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

İnsülin direnci ve metabolik sendrom ile ilişkili kardiyovasküler risk faktörleri sorgulandı. Tansiyon arteriyel, bel-kalça çevresi ve boy-kilo ölçümleri yapıldı, vücut kitle indeksleri hesaplandı. Üre, kreatin, AST, ALT, ALP, GGT, trigliserid, total kolesterol, HDL-Kolesterol, c-reaktif protein, açlık kan şekeri, açlık insülin, c-peptid, IGF-1, IGFBP-3, TNF-alfa, leptin ve adiponektin düzeyleri çalışıldı, 75 gr glukoz ile OGTT yapıldı.

Çalışmamızda, HM'lilerde %29 DM, %32 prediyabet saptanırken, diyabetik ve prediyabetik bireyler beraber değerlendirildiğinde, bir glukoz metabolizma bozukluğu bulunma oranı %61'e olmuştur. En büyük grubu oluşturan NHL'li (n=23) hastaların %69.6'sında glukoz metabolizmasının değişik düzeylerde bozuk olduğu ve %34.8'inde DM olduğu saptandı. Ülkemizde diyabet ve BGT prevalansının sırasıyla %7.2 ve %6.7 olduğu düşünülürse, HM ile glukoz metabolizma bozuklukları ve diyabet arasında belirgin artmış bir birliktelik söz konusudur (p=0.002).

Çalışmamızda HM'li olgularda OGTT ile 2. saat TKŞ düzeyleri anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır (p=0.005). TKŞ artışı ile hematopoyetik kanser mortalite riskinin arttığını gösteren bulgular vardır. MM ve NHL gibi bazı hematolojik malignitelerde steroid tedavisi ile glukoz metabolizmasının ayrıca bozulacağı düşünülebilir. Kan şekeri

düzeyinin prognoz ve mortalite ile ilişkisinin başka çalışmalarla aydınlatılması yararlı olacaktır.

Hematolojik maligniteli hastalarda kontrol grubuna benzer VKİ ve insülin direnci göstergelerine (insülin direnci varlığı, insülin ve HOMA düzeyleri) rağmen daha yüksek oranda diyabet saptanması, insülin direncinden bağımsız başka faktörlerin glukoz metabolizması üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Obezite ve lenfomanın birliktelik gösterdiğine yönelik veriler olmakla beraber çalışmamızda, artan vücut ağırlığı ile HM ve NHL arasında bir ilişki gözlenmemiştir.

Erken (I-II) ve ileri evre (III-IV) olan NHL'li hastalar arasında, fazla kilolu ve obez olanların dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Evre III-IV olanlarda, evre I-II olan gruba göre, insülin direnci olan hasta sayısı, insülin ve HOMA düzeyleri daha düşük iken, TKŞ ortalamalarının daha yüksek bulunması, ayrıca her iki grupta benzer oranda artmış diyabetli ve prediyabetli hasta varlığı, evre III-IV olan grupta insülin direnci dışında başka faktörlerin de glukoz metabolizması üzerine etkili olabileceğini akla getirmektedir.

Tümör gelişimini engelleyen ve ayrıca potansiyel anti-inflamatuvar bir adipositokin olan adiponektinin, obezite ile düzeyi azalmakta ve kanser gelişimine uygun bir ortam oluşmaktadır. Bazı çalışmalarda hematolojik malignite oluşumunda adiponektin düzeyinin azalması bir risk faktörü olarak görülürken, bazılarında ise tersi sonuçlar elde edilmiş olup, yüksek adiponektin düzeyi ile NHL ve HL'nin birliktelik gösterdiği, hatta relaps, kötü prognoz ve artmış B semptom sıklığı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda, adiponektin düzeyi HM'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde yüksekti ( $p=0.00$ ). HM'li hastaların alt tanı gruplarına bakıldığında, adiponektin düzeylerindeki bu yüksekliğin NHL ve KLL grubundan kaynaklandığı saptandı. Özellikle ileri evre NHL'lilerde, erken evre hasta grubuna göre adiponektin seviyelerinin anlamlı ölçüde artmış olduğu görüldü. Her ne kadar adiponektinin insülin direnci üzerine olumlu etkisi olsa da, çalışmamızda ileri evre NHL'li hastalarda özellikle TKŞ'nin daha yüksek saptanması ve erken evre NHL'li hastalara benzer oranda diyabet sıklığının gözlenmesi, adiponektin ve insülin direncinden bağımsız başka faktörlerin glukoz metabolizması üzerine etkili olabileceğini olasılığını kuvvetlendirmektedir.

Pro-onkojenik etkileri olan leptin ile hematolojik maligniteler arasında ilişkiye yönelik çalışma sonuçları birbirinden farklıdır. Çalışmamızda HM'li hastalarda ve NHL'li

alt grupta leptin düzeyi kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde düşük saptandı ( $p=0.004$ ). Burada, düşük leptin düzeyinin HM gelişimine olan katkısı çelişkili gibi gözükmemekte olup, konuyu aydınlatacak başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hematolojik maligniteli hastalarda TNF- $\alpha$  yüksekliğinin insülin direnci gelişimine katkısı olabileceği veya tersine abdominal obeziteli ve insülin direncine sahip olgularda, artan TNF- $\alpha$  düzeyinin diğer majör etkenlerle birlikte malign sürece katkı yapabileceği akla gelmektedir. Çalışmamızda ise, TNF-alfa düzeyleri HM ve NHL'li alt grupta kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hematolojik maligniteli olgularda insülin direnci olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında, insülin direnci ve obezite ile ilişkili sitokinler olan adiponektin, leptin ve TNF- $\alpha$  düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Bu durum, HM'li hastalarda, adiponektin, leptin ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin, insülin direnci ile olan ilişkilerinden ayrı olarak, mevcut primer malign hastalıktan da etkilenebileceğini düşündürmektedir.

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, IGF-1 düzeyinin artmasına ve IGFBP düzeylerinin (IGFBP-3) azalmasına sebep olur. Bu durum mitojenik, antiapoptotik, proinflamatuvar etki ve antitümörijenik özelliklerin kaybı ile kanser gelişimine yatkın bir ortam oluşturmaktadır. Çalışmamızda HM'li hastalarda IGFBP-3 düzeyi kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı ölçüde düşük iken ( $p=0.00$ ), IGF-1 düzeyleri açısından anlamlı bir fark mevcut değildi. Bu noktada IGF-1 ve IGFBP düzeyleri ile hematolojik kanser gelişimi arasındaki ilişkinin ortaya konulabilmesi için geniş ölçekli başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

C-peptid ile hematolojik maligniteler arasındaki ilişkiye yönelik yeterli çalışma yoktur. Çalışmamızda HM'li hastalarda kontrol grubuna göre c-peptid düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p=0.005$ ). Ancak c-peptid ile insülin arasında herhangi bir korelasyon gözlenmedi. Bu durum hematolojik malignitelerde c-peptidin insülininden bağımsız olarak artabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda HM ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak farklı bulunan adiponektin, leptin, IGFBP-3 ve OGTT 2. saat TKŞ düzeylerinin, yapılan multivaryans analizlerde yaş, cinsiyet ve VKİ'den etkilenmediği saptandı.

Sonuç olarak çalışmamızda, maligniteli hastalarda glukoz metabolizma bozuklukları ve diyabetin sıklığının artmış olduğu görülmüştür. Obezite ve insülin direnci ile ilişkili adipokin düzeylerindeki değişimler ile hematolojik malignitelerin birlikteliğine yönelik çalışmaların sonuçları birbirinden farklı olmakla birlikte, çalışmamızda

hematolojik maligniteli hastalarda adiponektin düzeyinin artmış, leptin düzeyinin azalmış ve TNF- $\alpha$  düzeyinin ise kontrol grubuna göre farklılık göstermediği saptanmıştır. İnsülin direnci ve karsinogenez sürecinde etki mekanizmaları henüz tam olarak açıklanamamış olan adiponektin, leptin ve TNF-alfa gibi adipokinlerin, bu hastalıkların oluşumunda, progresyonunda ve prognozunda olası rollerinin daha iyi anlaşılması ve tanısal yaklaşımda ve belki tedavideki yerlerinin belirlenebilmesi için, daha fazla hastanın bulunduğu ve izlem sürecinin de dahil edildiği geniş ölçekli çalışmalar yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik malignite, insülin direnci, diyabet, obezite, adipokin.

## IX. SUMMARY

Obesity, insulin resistance, chronic hyperinsulinemia and glucose metabolism disorders at different levels seem to be related with the increase of risk and mortality in hemotologic malignancies as in many different cancer types. Although insulin plays the main role in carcinogenesis process of organs and tissues, insulin-like growth factors, adipokines, sex steroids, obesity-related inflammatory cytokines, nuclear factor kappa beta system and oxidative stress are the other major systems which held accountable.

In the light of all these data, in this study, we aimed to reveal the relationship between glucose metabolism and insulin resistance, IGF-1, IGFBP-3 level and adiponectine, leptine and TNF-alpha levels released from adipose tissue and hemothologic malignancies in cases diagnosed with hematologic malignancies. For this purpose; 59 patients who applied to the hematology polyclinic and, as control group, 20 healthy volunteers with similar demographic features were included in the study after taken their consent. Patients who received treatment for hemotologic malignancy, diabetic patients using insuline or oral anti-diabetic drugs and pregnant women were excluded from the study.

Cardiovascular risk factors related with insulin resistance and metabolic syndrome were examined. Blood pressure, arterial, waist-hip circumference and height-weight were measured, body mass indexes (BMI) were calculated. Ure, creatine, AST, ALT, ALP, GGT, triglyceride, total cholesterol, HDL-Cholesterol, c-reactive protein, fasting blood glucose, fasting insulin, c-peptide, IGF-1, IGFBP-3, TNF-alpha, leptin and adiponectin levels were studied and a 75-gr OGTT was performed.

In our study, 29% DM and 32% prediabetes were identified in HM patients, however, when diabetic and prediabetic patients were evaluated together, the ratio of the presence of a glucose metabolism disorder were observed to rise up to 61%. Considering that in our country, diabetes prevalence and impaired glucose tolerance are 7.2% and 6.7% respectively, a significant enhanced association between HM and glucose metabolism disorders and diabetes is seen ( $p=0.002$ ).

In our study, postprandial blood glucose (PBG) levels in the 2nd hour of OGTT were found to be considerably higher in HM patients ( $p=0.005$ ). Also, there was evidence indicating that hematopoietic cancer mortality risk increases together with the PBG increase. It can also be thought that glucose metabolism will impair with steroid

treatment in some hematologic malignancies like MM and NHL. It would be useful to explain the relationship between blood glucose level and prognosis and mortality with additional studies.

Despite the insulin resistance and BMI indicators (existence of insulin resistance, insulin and HOMA levels) in patients with hematologic malignancy similar to that in control group, identification of higher levels of diabetes has made us think that other factors independent of insulin resistance may have an effect on glucose metabolism.

Although there are existing data indicating an association between obesity and lymphoma, no correlation between increasing weight gain and HM and NHL was observed in our study.

There is not a significant difference between early stage (stage I) and late stage (stage II-IV) NHL patients, in terms of obesity and overweight. The fact that PBG averages were higher while the number of patients with insulin resistance, insulin and HOMA levels were lower in patients of stage II-IV than that of stage I-II, and also the presence of patients with pre-diabetes and diabetes which have increased at a similar ratio in both groups suggest that factors independent of insulin resistance may have an effect on glucose metabolism.

Adiponectine, which prevents tumor growth and also is a potentially anti-inflammatory adipocytokine, declines with obesity and establishes an environment suitable for cancer growth. While in some studies, the decline of adiponectine level during the formation of hematologic malignancies were regarded as a risk factor, in others, the exact opposite results were obtained and it was stated that high adiponectine level and NHL and HL correlated positively with each other and even related with relapse, poor prognosis and increased B symptoms frequency.

In our study, adiponectine level was significantly higher in patients with HM, compared to control group ( $p=0.00$ ). When the sub diagnosis groups of patients with HM were examined, it was found that the high adiponectine levels resulted from the NHL and KLL groups. Compared to early stage patients, adiponectine levels were observed to increase significantly, especially in late stage-NHL patients. However adiponectine has a positive impact on insulin resistance, especially the fact that PBG was found higher in late stage NHL patients and that diabetes frequency was observed to be at a ratio similar to that of early stage NHL patients strengthens the possibility that

factors other than adiponectine and insulin resistance may have an effect on glucose metabolism.

The results of the study aimed at explaining the relationship between leptin, which have pro-oncogenic effects, and hematologic malignancies are different from each other. In our study, the level of leptin was found to be significantly lower in patients with HM and in the sub group with NHL compared to that in control group ( $p=0.004$ ). The contribution of low levels of leptin to HM growth seems to be contradictory and further studies shedding light on this subject are needed.

It was suggested that elevated TNF- $\alpha$  levels may contribute to insulin resistance in patients with hematologic malignancies or, contrarily, elevating TNF- $\alpha$  levels, together with other major factors, may contribute to malign process in cases with abdominal obesity and insulin resistance. However, in our study, though TNF-  $\alpha$  levels were higher in HM and sub group with NHL than control group, the difference was not statistically significant.

When groups with and without insulin resistance were compared, no significant difference was found in terms adiponectine, leptin and TNF-  $\alpha$  levels which are cytokines related with insulin resistance and obesity. This suggests that adiponectine, leptin and TNF-  $\alpha$  levels, apart from their relationships with insuline resistance, may be effected by the current primary malign disease in patients with HM.

Insulin resistance and hyperinsulinemia result in an increase in IGF-1 levels and a decrease in IGFBP levels (IGFBP-3), which, together with the loss of mitogenic, anti-apoptotic, pro-inflammatory effect and anti-tumorigenic features, establishes an environment prone to cancer growth. In our study, the level of IGFBP-3 was statistically significantly lower in patients with HM than in control group ( $p=0.00$ ) whereas, no significant difference was observed between IGF-1 levels. At this point, in order to explain the relationship between IGF-1, IGFBP levels and hematologic cancer growth, further studies are needed.

The number of studies aimed at explaining the relationship between c-peptide and hematologic malignancies are insufficient. In our study, c-peptide levels was found to be significantly higher in patients with HM than in control group. However, no correlation between c-peptide and insulin was observed, which made us think that c-peptide levels may show increase independent of insulin in hematologic malignancies.

In our study, adiponectine, leptin, IGFBP-3 and PBG levels in the 2nd hour of OGTT, which were found to be statistically significantly different between HM and control groups, were identified not to be affected by age, gender, and BMI.

In conclusion, in our study, the frequency of glucose metabolism disorders and diabetes was found to be increased in patients with malignancy. Although the results of the studies aimed at explaining the association between the changes in obesity and insulin resistance-related adipokine levels and hematologic malignancies are different from each other, in our study, it was observed that adiponectine levels increased, leptin levels decreased, and TNF-alpha levels did not differ in patients with hematologic malignancies, compared to the control group. Large-scale studies including larger number of patients and also a follow-up process would be useful in order to better understand the roles of adipokines like adiponectine, leptin and TNF-alpha which their mechanisms of action in the process of insulin resistance and carcinogenesis have not yet been explained completely, in the formation, progression and prognosis of these diseases and possibly to identify their places in the treatment.

**Key Words:** Hematologic malignancy, insulin resistance, diabetes, obesity, adipokine



## X. KAYNAKLAR

1. Söderberg KC. Risk factors for hematological malignancies. Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. 2006;10-13.
2. Dandona P, Aljada A, Ajay Chaudhuri A, Mohanty P and Garg R. Metabolic Syndrome: A Comprehensive Perspective Based on Interactions Between Obesity, Diabetes, and Inflammation. *Circulation*. 2005;111(11):1448-1454.
3. Hsu IR, Kim SP, Kabir M, and Bergman RN. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and cancer. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(3):867-71.
4. Renehan AG, Roberts DL and Dive C. Obesity and cancer: Pathophysiological and biological mechanisms. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2008; 114(1): 71 – 83.
5. Zhan YS, Feng L, Tang SH, Li WG, Xu M, Liu TF, Zhou YF, Ma YL, Zhang Y, Pu XM. Glucose metabolism disorders in cancer patients in a Chinese population. *Med Oncol*. 2010;27(2):177-84.
6. Larsson SC, Wolk A. Body mass index and risk of multiple myeloma: A meta-analysis. *Int J Cancer*. 2007;121(11):2512-16.
7. Larsson SC, Wolk A. Obesity and risk of non-Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis. *Int J Cancer*. 2007;121(7):1564-70.
8. Larsson SC, Wolk A. Overweight and obesity and incidence of leukemia: A meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer*. 2008;122(6):1418-21
9. Lin SY, Hsieh MS, Chen LS, Chiu YH, Yen AM, Chen TH. Diabetes mellitus associated with the occurrence and prognosis of non-Hodgkin's lymphoma. *European Journal of Cancer Prevention*. 2007;16(5):471-478.
10. Zou C, Shao J. Role of adipocytokines in obesity-associated insulin resistance. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2008;19(5):277-286.
11. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clinical Endocrinology*. 2006;64(4):355-365.
12. Miskioğlu M, Ceylan C, Çekdemir D, Ünal N, Deđirmenci M, Özmen B, Özdemir E. Hematolojik Maligniteli Olgularda Diabetes Mellitus ve Bozulmuş Glukoz Toleransı. 6. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, 2004, Antalya.
13. Chiu BC, Gapstur SM, Greenland P, Wang R, Dyer A. Body mass index, abnormal glucose metabolism, and mortality from hematopoietic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(12):2348-54.
14. Bolu ŞE, Taşlıpınar A. İnsülin Direncinin Moleküler Mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006, 2(3):8-17.
15. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37(12):1595-1607.

16. Mlinar B, Marc J, Janež A, Pfeifer M. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clinica Chimica Acta*. 2007;375(1-2):20–35.
17. King GL, Johnson SM. Receptor-mediated transport of insulin across endothelial cells. *Science*. 1985;227(4694):1583-6.
18. Thies RS, Molina JM, Ciaraldi TP, Friedenbergr GR, Olefsky JM. Insulin-receptor autophosphorylation and endogenous substrate phosphorylation in human adipocytes from control, obese and NIDDM subjects. *Diabetes*. 1990;39(2):250-259.
19. Trichitta V, Brunetti A, Chiavetta A, Benzi L, Papa V, Vigneri R. Defects in insulin receptor internalization and processing in monocyte of obese subjects obese NIDDM patients. *Diabetes*. 1989;38(12):1579-84.
20. Seino S, Seino M, Bell GI. Human insulin receptor gene. *Diabetes*. 1990;39(2):129-33.
21. Kadowaki T, Kadowaki H, Rechler MM et al. Five mutant alleles of the insulin receptor gene in patients with genetic forms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 1990;86(1):254-64.
22. Pirola L, Johnston AM, Van Obberghen E. Modulation of insulin action. *Diabetologia*. 2004;47(2):170–84.
23. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001;414(6865):799–806.
24. Brazil DP, Hemmings BA. Ten years of protein kinase B signalling: a hard Akt to follow. *Trends Biochem Sci*. 2001;26(11):657–64.
25. Raught B, Gingras AC, Sonenberg N. The target of rapamycin (TOR) proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(13):7037–44.
26. Bevan P. Insulin signalling. *J Cell Sci* 2001;114(Pt 8):1429–30.
27. Moller DE. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2000;11(6):212–7.
28. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259(5091):87–91.
29. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1821–30.
30. Dandona P, Weinstock R, Thusu K, Abdel-rahman E, Aljada A, Wadden T. Tumor necrosis factor-alpha in sera of obese patients: fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(8):2907-10.
31. Arner P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends Endocrinol Metab*. 2003;14(3):137-45.

32. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- $\alpha$ - and obesity-induced insulin resistance. *Science*. 1996;271(5249):665–8.
33. Stephens JM, Lee J, Pilch PF. Tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction. *J Biol Chem*. 1997;272(2):971–6.
34. Gao Z, He Q, Peng B, Chiao PJ, Ye J. Regulation of nuclear translocation of HDAC3 by I $\kappa$ B $\alpha$  is required for tumor necrosis factor inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  function. *J Biol Chem*. 2006;281(7):4540–7.
35. Greenberg AS, McDaniel ML. Identifying the links between obesity, insulin resistance and beta-cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of the type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest*. 2002;32(3):24-34.
36. Ruan H, Hacohen N, Golub TR, Van Parijs L, Lodish HF. Tumor necrosis factor- $\alpha$  suppresses adipocyte-specific genes and activates expression of preadipocyte genes in 3T3-L1 adipocytes: nuclear factor- $\kappa$ B activation by TNF- $\alpha$  is obligatory. *Diabetes*. 2002;51(5):1319-36.
37. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab*. 2000;11(8):327–32.
38. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med*. 1997;3(9):1029–33.
39. Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilai N, Rossetti L. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 1998;393(6686):684–8.
40. Cnop M, Landchild MJ, Vidal J, Havel PJ, Knowles NG, Carr DR, et al. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations: distinct metabolic effects of two fat compartments. *Diabetes*. 2002;51(4):1005–15.
41. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995;1: 1155–61
42. Rentsch J, Chiesi M. Regulation of ob gene mRNA levels in cultured adipocytes. *FEBS Lett*. 1996;379(1):55–9.
43. Perusse L, Collier G, Gagnon J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, et al. Acute and chronic effects of exercise on leptin levels in humans. *J Appl Physiol* 1997;83(1):5–10.
44. Ahima RS, Osei SY. Leptin signaling. *Physiol Behav* 2004;81(2): 223–41.
45. Friedman JM. Modern science versus the stigma of obesity. *Nat Med* 2004;10(6):563–9.

46. Trayhurn P, Hoggard N, Mercer JG, Rayner DV. Leptin: fundamental aspects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23(Suppl 1):22–8.
47. Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, Wang M-Y, Trieu F, Lee Y, et al. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *PNAS*. 1997;94(9):4637–41.
48. Flier JS. What's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(5):1407–13.
49. Ahima RS. Body fat, leptin, and hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med*. 2004;351(10):959–62.
50. La Cava A, Alviggi C, Matarase G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med*. 2004;82(1):4-11.
51. Szanto I, Kahn CR. Selective interaction between leptin and insulin signaling pathways in a hepatic cell line. *PNAS*. 2000;97(5):2355–60.
52. Shi ZQ, Nelson A, Whitcomb L, Wang J, Cohen AM. Intracerebroventricular administration of leptin markedly enhances insulin sensitivity and systemic glukoz utilization cancious rats. *Metabolism*. 1998;47(10):1274-80.
53. Rossetti L, Massillon D, Barzilai N, Vuguin P, Chen W, Hawkins M, et al. Short term effects of leptin on hepatic gluconeogenesis and in vivo insulin action. *J Biol Chem*. 1997;272(44):27758–63.
54. Liu L, Karkanias GB, Morales JC, Hawkins M, Barzilai N, Wang J, Rossetti L. Intracerebroventricular leptin regulates hepatic but not peripheral glucose fluxes. *J Biol Chem*. 1998;273(47):31160–7.
55. Hennige AM, Stefan N, Kapp K, Lehmann R, Weigert C, Beck A, et al. Leptin down-regulates insulin action through phosphorylation of serine-318 in insulin receptor substrate 1. *FASEB J*. 2006;20(8):1206–8.
56. Muller G, Ertl J, Gerl M, Preibisch G. Leptin impairs metaboliz actions of insulin in isalated rat adipocytes. *J Biol Chem*. 1997;272(16):10585-93.
57. Sweeney G, Keen J, Sonwar R, Konrad D, Garg R, Klip A. High leptin levels acutely inhibit insulin-stimulated glucose uptake without affeting glucose transporter 4 translocation in 16 rat skletal muscle cells. *Endocrinology*. 2001;142(11):4806-12.
58. Wolf G, Chen S, Han DC, Ziyadeh FN. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Diseases*. 2002;39(1):1-11.
59. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med*. 2001;7(8):947–53.
60. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med*. 2001;7(8):941–6.

61. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest*. 2001;108(12):1875–81.
62. Menzagnhi C, Ercolino T, Di Paola R, et al. A haplotype at the adiponectin locus is associated with obesity and other features of the insulin resistance syndrome. *Diabetes*. 2002;51(7):2306-12.
63. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*. 2002;8(11):1288-95.
64. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and Adiponectin Receptors. *Endocr Rev*. 2005;26(3):439-51.
65. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation*. 2002;105(24):2893.
66. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*. 2000;102(11):1296-301.
67. Van Dielen FM, Van't Veer C, Schols AM, Soeters PB, Buurman WA, Greve JW. Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals. *Int J Obes*. 2001;25(12):1759-66.
68. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3815–9.
69. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469–480.
70. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutrition*. 2007;61(4):548-53.
71. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 2002;30:8-15.
72. Satman I, Yılmaz T, Baştar I, Sengül A, Sargın M, Salman F et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25(9):1551-1556.
73. Oğuz A, Göztepe Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Klinik şefi; Kardiyovasküler, metabolik ve renal risk faktörleri araştırması: KARDİYOMETRE, Metabolik Sendrom Demeği. 2008.
74. Grundy SM, Metabolic Syndrome: A Multiplex Cardiovascular Risk Factor, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(2):399–404.

75. Bjorntorp P, Rosmond R. The metabolic syndrome – a neuroendocrine disorder? *British Journal of Nutrition*. 2000; 83(suppl 1):49–57.
76. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation and insulin resistance. *Eur. Cytokine Netw*. 2006;17(1):4-12.
77. Arıkan E. Obezite ve Metabolik Sendrom. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2005,1(37):18-23.
78. Van Loan MD, Mayclin PL. Body composition assesment: dual energy X ray absorptiometry (DEXA) compared to reference methods. *Eur J Clin Nutr*. 1992;46(2):125-130.
79. Brörntorp P. *International Texbook of Obesity Türkçe*, 1. Baskı, And Yayıncılık, İstanbul, 2002.
80. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjöström L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289(6454):1257-61.
81. Bergenstal RM, Anderson RL, Bina DM, Johnson ML, Davidson JL, Solarz-Johnson B, Kendall DM. Impact of modem-transferred blood glucose data on clinician work efficiency and patient glycemic control. *Diabetes Technol Ther*. 2005;7(2):241-7.
82. American Diabetes Associations: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27(suppl.1):5-10.
83. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu-2009.
84. Facchini FS, DoNascimento C, Reaven GM, Yip JW, Ni XP, Humpreys MH. Blood pressure, sodium intake, insulin resistance and urinary nitrate excretion. *Hypertension* 1999;33(4):1008-12.
85. Kahn CR, Saltiel AR. The Molecular Mechanism of insulin Action and the Regulation of Glucose and Lipid Metabolism. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Diabetes Mellitus*. 14th ed, Boston: Lippincott Williams and Wilkins. 2005:145-164
86. Murakami T, Michelagnoli S, Longhi R, Gianfranceschi G, Pazzucconi F, Calabresi L. et al. Triglycerides are major determinants of cholesterol esterification / transfer and HDL remodelling in human plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15(11):1819-28.
87. Sonsuz A. Nonalkolik Karaciğer Yağlanması, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum Dizisi No:58, 2007;s91-98.
88. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55(7):434-8.
89. Fernandez-Real JM, Ricart W, Insulin Resistance and Chronic Cardiovascular Inflammatory Syndrome, *Endocrine Reviews*. 2003;24(3):278–301.

90. Çelik T, Sağdıç A, Çandır M. Kardiyovasküler risk belirlemesi için yeni bir gösterge : C-Reaktif Protein; *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2006, 26:169-175.
91. Hansson GK, Inflammation, Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, *N Engl J Med.* 2005;352(16) -1685-95.
92. Sakkinen P, Wahl P, Cushman M, Lewis MR, Tracy RP. Clustering of Procoagulation, Inflammation and Fibrinolysis Variables with Metabolic Factors in Insulin Resistance Syndrome. *Am J Epidemiol* 2000;152(10):897-907.
93. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assesment of insulin sensitivity in vivo. *Endoc. Rev.* 1985;6(1):45-85.
94. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Taylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assesment: Insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin cancentration in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-419.
95. Bergman RN, Ider ZY, Bowden CR, Cobelli C. Quantative estimation of insulin sensitivity. *Am. J. Physiol.* 1979;26:667-677.
96. Reaven GM, Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37(12):1595-1607.
97. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979;237(3):E214-223.
98. Godsland IF. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. *Clin Sci (Lond).* 2009;118(5):315-32.
99. World Cancer Research Fund in collaboration with the American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR). Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Report 2007.
100. Susen B, Laure D, Rudolf K. Obesity related hyperinsulinemia and hyperglycaemia and cancer development. *Archives of Physiology and Biochemistry.* 2009;115(2):86-96.
101. Schimmack G, Defronzo RA, Musi N. AMP-activated protein kinase: Role in metabolism and therapeutic implications. *Diabetes Obes. Metab.* 2006;8(6):591–602.
102. Xiang X., Saha AK, Wen R, Ruderman NB, Luo Z. AMP-activated protein kinase activators can inhibit the growth of prostate cancer cells by multiple mechanisms. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004;321(1):161–167.
103. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ.* 2005;330(7503):1304–1305.
104. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52(9):1766–1777.
105. Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology.* 2004;127(4):1044–1050.

106. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke GW, Sawicki PT. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia*. 2009;52(9):1732–1744.
107. Jørgensen LN, Didriksen LH, Drejer K. Carcinogenic effect of the human insulin analogue B10 Asp in female rats. *Diabetologia*. 1992;35(Suppl 1):A3.
108. Milazzo G, Sciacca L, Papa V, Goldfine ID, Vigneri R. ASPB10 insulin induction of increased mitogenic responses and phenotypic changes in human breast epithelial cells: evidence for enhanced interactions with the insulin-like growth factor-I receptor. *Mol Carcinog*. 1997;18(1):19–25.
109. Weinstein D, Simon M, Yehezkel E, Laron Z, Wemer H. Insulin analogues display IGF-I-like mitogenic and anti-apoptotic activities in cultured cancer cells. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009;25(1):41–49.
110. Zhan YS, Feng L, Tang SH, Li WG, Xu M, Liu TF et al. Glucose metabolism disorders in cancer patients in a Chinese population. *Med Oncol*. 2010;27(2):177-84.
111. Lawlor M. A., Alessi D. R. PKB/Akt: a key mediator of cell proliferation, survival and insulin responses? *J. Cell Sci*. 2001;114:2903–2910
112. Weijzen S, Velders MP, Kast WM. Modulation of the immune response and tumor growth by activated Ras. *Leukemia*. 1999;13(4):502–513.
113. Belfiore A, Frittitta L, Costantino A, Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Goldfine ID, Vigneri R. Insulin receptors in breast cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 1996;784:173–188.
114. King GL, Kahn CR, Rechler MM, Nissley SP. Direct demonstration of separate receptors for growth and metabolic activities of insulin and multiplication-stimulating activity (an insulinlike growth factor) using antibodies to the insulin receptor. *J Clin Invest*. 1980;66(1):130–140.
115. Gliozzo B, Sung CK, Scalia P, Papa V, Frasca F, Sciacca L, Giorgino F, Milazzo G, Goldfine ID, Vigneri R, Pezzino V. Insulin-stimulated cell growth in insulin receptor substrate-1-deficient ZR-75–71 cells is mediated by a phosphatidylinositol-3-kinase-independent pathway. *J Cell Biochem*. 1998;70(2):268–280.
116. Leitner JW, Kline T, Carel K, Goalstone M, Draznin B. Hyperinsulinemia potentiates activation of p21Ras by growth factors. *Endocrinology*. 1997;138(5):2211–2214.
117. Goalstone ML, Natarajan R, Standley PR, Walsh MF, Leitner JW, Carel K, Scott S, Nadler J, Sowers JR, Draznin B. Insulin potentiates platelet-derived growth factor action in vascular smooth muscle cells. *Endocrinology*. 1998;139(10):4067–4072.
118. Frittitta L, Vigneri R, Stampfer MR, Goldfine ID. Insulin receptor overexpression in 184B5 human mammary epithelial cells induces a ligand-dependent transformed phenotype. *J Cell Biochem*. 1995;57(4):666–669.
119. Finlayson CA, Chappell J, Leitner JW, Goalstone ML, Garrity M, Nawaz S, Ciaraldi TP, Draznin B. Enhanced insulin signaling via Shc in human breast cancer. *Metabolism*. 2003;52(12):1606–1611.



120. Papa V, Pezzino V, Costantino A, Belfiore A, Giuffrida D, Frittitta L, Vannelli GB, Brand R, Goldfine ID, Vigneri R. Elevated insulin receptor content in human breast cancer. *J Clin Invest.* 1990;86(5):1503–1510.
121. Frittitta L, Vigneri R, Papa V, Goldfine ID, Grasso G, Trischitta V. Structural and functional studies of insulin receptors in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1993;25(1):73–82.
122. Frasca F, Pandini G, Scalia P, Sciacca L, Mineo R, Costantino A, Goldfine ID, Belfiore A, Vigneri R. Insulin receptor isoform A, a newly recognized, high-affinity insulin-like growth factor II receptor in fetal and cancer cells. *Mol Cell Biol.* 1999;19(5):3278–3288.
123. Mountjoy KG, Finlay GJ, Holdaway IM. Abnormal insulin-receptor down regulation and dissociation of down regulation from insulin biological action in cultured human tumor cells. *Cancer Res.* 1987;47(24 pt 1):6500–6504.
124. Jhun BH, Meinkoth JL, Leitner JW, Draznin B, Olefsky JM. Insulin and insulin-like growth factor-I signal transduction requires p21ras. *J Biol Chem.* 1994;269(8):5699–5704.
125. Burgering BM, Snijders AJ, Maassen JA, van der Eb AJ, Bos JL. Possible involvement of normal p21 H-ras in the insulin/insulinlike growth factor 1 signal transduction pathway. *Mol Cell Biol.* 1989;9(10):4312–4322.
126. LeRoith D and Roberts CT Jr. The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Lett.* 2003;195(2):127–137.
127. Savastano S, Di Somma C, Belfiore A, Guida B, Orio F Jr, Rota F, Savanelli MC, Cascella T, Mentone A, Angrisani L, Lombardi G, Colao A. Growth hormone status in morbidly obese subjects and correlation with body composition. *J Endocrinol Invest* 2006; 29:536-543.
128. Giovannucci E. Nutrition, insulin, insulin-like growth factors and cancer. *Horm Metab Res.* 2003; 35(11-12):694–704.
129. Renehan AG, Frystyk J, Flyvbjerg A. Obesity and cancer risk: the role of the insulin–IGF axis. *Trends Endocrinol Metab.* 2006;17(8):328–36.
130. Renehan AG, O’Connell J, O’Halloran D, Shanahan F, Potten CS, O’Dwyer ST, Shalet SM. 2003. Acromegaly and colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, biological mechanisms, and clinical implications. *Horm Metab Res.* 2003;35(11–12):712–25.
131. Frasca F, Pandini G, Vigneri R, Goldfine ID. Insulin and hybrid insulin/IGF receptors are major regulators of breast cancer cells. *Breast Dis.* 2003;17:73–89.
132. Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(18):1472–1489.
133. Bhalla V, Joshi K, Vohra H, Singh G, Ganguly NK. Effect of growth factors on proliferation of normal, borderline, and malignant breast epithelial cells. *Exp Mol Pathol.* 2000;68(2):124–132.

134. Hadsell DL, Murphy KL, Bonnette SG, Reece N, Laucirica R, Rosen JM. Cooperative interaction between mutant p53 and des(1–3)IGF-I accelerates mammary tumorigenesis. *Oncogene*. 2000;19(7):889–898.
135. Ibrahim Y. H., Yee D. Insulin-like growth factor-I and cancer risk. *Growth Horm. IGF Res*. 2004;14:261–269
136. Flier JS, Usher P, Moses AC. Monoclonal antibody to the type I insulin-like growth factor (IGF-I) receptor blocks IGF-I receptor-mediated DNA synthesis: clarification of the mitogenic mechanisms of IGF-I and insulin in human skin fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986;83(3):664–668.
137. Soos MA, Field CE, Siddle K. Purified hybrid insulin/ insulin-like growth factor-I receptors bind insulin-like growth factor-I, but not insulin, with high affinity. *Biochem J*. 1993;290(pt 2):419–26
138. Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Pezzino V, Squatrito S, Belfiore A, Vigneri R. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases. *Arch Physiol Biochem*. 2008;114(1):23–37.
139. Krajcik RA, Borofsky ND, Massardo S, Orentreich N. Insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF binding proteins, and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers*. 2002;11(12):1566–1573.
140. Keinan-Boker L, Bueno De Mesquita HB, Kaaks R, Van Gils CH, Van Noord PA, Rinaldi S, Riboli E, Seidell JC, Grobbee DE, Peeters PH. Circulating levels of insulin-like growth factor I, its binding proteins -1, -2, -3, C-peptide and risk of postmenopausal breast cancer. *Int J Cancer*. 2003;106(1): 90–95.
141. Hussain SP, Harris CC. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials. *Int J Cancer*. 2007;121(11):2373–2380.
142. Nishikawa T, Araki E. Impact of mitochondrial ROS production in the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications. *Antioxid Redox Signal*. 2007;9(3):343–353.
143. Martien S, Abbadie C. Acquisition of oxidative DNA damage during senescence: the first step toward carcinogenesis? *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1119:51–63.
144. Nakamura S, Takamura T, Matsuzawa-Nagata N, Takayama H, Misu H, Noda H and et al. Palmitate induces insulin resistance in H4IIEC3 hepatocytes through reactive oxygen species produced by mitochondria. *J Biol Chem*. 2009;284(22):14809–14818.
145. Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, Hansen L, Li Z. W, Karin M, Shoelson SE. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikk $\beta$  *Science*. 2001;293(5535):1673–1677.
146. Cuzick J, Otto F, Baron JA, Brown PH, Burn J, Greenwald P and et al. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement. *Lancet Oncol*. 2009;10(5):501–507.

147. Kitamura S, Miyazaki Y, Shinomura Y, Kondo S, Kanayama S, Matsuzawa Y. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  induces growth arrest and differentiation markers of human colon cancer cells. *Jpn J Cancer Res.* 1999;90(1):75–80.
148. Housa D, Housová J, Vernerová Z, Haluzík M. Adipocytokines and cancer. *Physiol Res.* 2006;55(3):233–244.
149. Somasundar P, McFadden DW, Hileman SM, Vona-Davis L. Leptin is a growth factor in cancer. *J Surg Res.* 2004;116(2):337–349.
150. Sáinz N, Rodríguez A, Catalán V, Becerril S, Ramírez B, Gómez-Ambrosi J, Frühbeck G. Leptin administration favors muscle mass accretion by decreasing FoxO3a and increasing PGC-1 $\alpha$  in ob/ob mice. *PLoS One.* 2009;4(9):e6808.
151. Vona–Davis L, Rose DP. Adipokines as endocrine, paracrine, and autocrine factors in breast cancer risk and progression. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14(2):189–206.
152. Magoffin DA, Weitsman SR, Agarwal SK, Jakimiuk AJ. Leptin regulation of aromatase activity in adipose stromal cells from regularly cycling women. *Ginekol Pol.* 1999;70(1):1–7.
153. Dieudonne MN, Machinal Quelin F, Serazin Leroy V, Leneveu MC, Pecquery R, Giudicelli Y. Leptin mediates a proliferative response in human MCF7 breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;293(1):622–8.
154. Hardwick JC, Van Den Brink GR, Offerhaus GJ, Van Deventer SJ, Peppelenbosch MP. Leptin is a growth factor for colonic epithelial cells. *Gastroenterology.* 2001;121(1):79–90.
155. Surmacz E. Obesity hormone leptin: a new target in breast cancer? *Breast Cancer Res.* 2007; 9(1):301.
156. FitzGerald AJ, Mandir N, Goodlad RA. Leptin, cell proliferation and crypt fission in the gastrointestinal tract of intravenously fed rats. *Cell Prolif.* 2005;38(1):25–33.
157. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care.* 2003;26(8):2442–50.
158. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;290(3):1084–9.
159. Sugiyama M, Takahashi H, Hosono K, Endo H, Kato S, Yoneda K and et al. Adiponectin inhibits colorectal cancer cell growth through the AMPK/mTOR pathway. *Int J Oncol.* 2009;34(2):339–344.
160. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H and et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- $\kappa$ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation.* 2000;102(11):1296–1301.

161. Byrne GJ, Ghellal A, Iddon J, Blann AD, Venizelos V, Kumar S and et al. Serum soluble vascular cell adhesion molecule-1: role as a surrogate marker of angiogenesis. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(16):1329–36.
162. Wei EK, Giovannucci E, Fuchs CS, Willett WC, Mantzoros CS. Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(22):1688–94.
163. Lukanova A, Soderberg S, Kaaks R, Jellum E, Stattin P. Serum adiponectin is not associated with risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(2):401–2.
164. Stocks T, Lukanova A, Johansson M, Rinaldi S, Palmqvist R, Hallmans G, Kaaks R, Stattin P. Components of the metabolic syndrome and colorectal cancer risk; a prospective study. *Int J Obes Lond.* 2008;32(2):304–14.
165. Tworoger SS, Eliassen AH, Kelesidis T, Colditz GA, Willett WC, Mantzoros CS, Hankinson SE. Plasma adiponectin concentrations and risk of incident breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(4):1510–16.
166. Stolzenberg-Solomon RZ, Weinstein S, Pollak M, Tao Y, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. Prediagnostic adiponectin concentrations and pancreatic cancer risk in male smokers. *Am J Epidemiol* 2008;168(9):1047–55.
167. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(8):579–91.
168. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(12):1531–43.
169. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam A, Dorgan JF, Longcope C and et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(16):1218–1226.
170. Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(3):460–464.
171. Pugeat M, Crave JC, Elmidani M, Nicolas MH, Garoscio-Cholet M, Lejeune H and et al. Pathophysiology of sex hormone binding globulin (SHBG): relation to insulin. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1991;40(4-6):841–849.
172. Wood JG, Rogina B, Lavu S, Howitz K, Helfand SL, Tatar M, Sinclair D. Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. *Nature.* 2004;430(7000):686–689.
173. Brooks C, Gu W. How does SIRT1 affect metabolism, senescence and cancer? *Nat Rev Cancer.* 2009;9(2):123–128.
174. Firestein R, Blander G, Michan S, Oberdoerffer P, Ogino S, Campbell J and et al. The SIRT1 deacetylase suppresses intestinal tumorigenesis and colon cancer growth. *PLoS One.* 2008;3(4):e2020.

175. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(22):1679–87.
176. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2007;121:856–62.
177. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia.* 2007;50(7):1365–74.
178. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer.* 2005;92(11):2076–83.
179. Mori M, Saitoh S, Takagi S, Obara F, Ohnishi H, Akasaka H and et al. A review of cohort studies on the association between history of diabetes mellitus and occurrence of cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2000;1:269–76.
180. Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:2056–62.
181. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Yun JE, Ji M, Samet JM. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA.* 2005;293(2):194–202.
182. Rapp K, Schroeder J, Klenk J, Ulmer H, Concin H, Diem G, Oberaigner W, Weiland SK. Fasting blood glucose and cancer risk in a cohort of more than 140,000 adults in Austria. *Diabetologia.* 2006;49:945–52.
183. Stattin P, Soderberg S, Hallmans G, Bylund A, Kaaks R, Stenman UH, Bergh A, Olsson T. Leptin is associated with increased prostate cancer risk: a nested case-referent study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1341–5.
184. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Poitout V. Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2004;53(Suppl 1):S119–24.
185. Abe R, Yamagishi S. AGE-RAGE system and carcinogenesis. *Curr Pharm Des.* 2008;14(10):940–45.
186. Jandeleit-Dahm K, Cooper ME. The role of AGEs in cardiovascular disease. *Curr Pharm Des.* 2008;14(10):979–86.
187. Jakus V, Rietbrock N. Advanced glycation end-products and the progress of diabetic vascular complications. *Physiol Res.* 2004;53:131–42.
188. Lin SY, Hsieh MS, Chen LS, Chiu YH, Yen AM, Chen TH. Diabetes mellitus associated with the occurrence and prognosis of non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Cancer Prev.* 2007;16(5):471-8.
189. Mitri J, Castillo J, Pittas AG. Diabetes and Risk of Non Hodgkin's Lymphoma. A meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care.* 2008;31(12):2391-7.

190. Khan AE, Gallo V, Linseisen J, Kaaks R, Rohrmann S, Raaschou-Nielsen O and et al. Diabetes and the risk of non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Haematologica*. 2008;93(6):842-50.
191. Chiu BC, Gapstur SM, Greenland P, Wang R, Dyer A. Body Mass Index, Abnormal Glucose Metabolism, and Mortality from Hematopoietic Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15(12):2348-54.
192. Chiu BC, Soni L, Gapstur SM, Fought AJ, Evens AM, Weisenburger DD. Obesity, diet and risk of non-Hodgkin lymphoma (United States). *Cancer Causes Control*. 2007;18(6):677–685.
193. Junya Kanda, Keitaro Matsuo, Takeshi Suzuki, Satoyo Hosono, Hidemi Ito, Tatsuo Ichinohe, Masao Seto, Yasuo Morishima, Kazuo Tajima and Hideo Tanaka. Association between obesity and the risk of malignant lymphoma in Japanese: a case–control study. *Int. J. Cancer*: 126, 2416–2425
194. Birmann BM, Giovannucci E, Rosner B, Anderson KC, Colditz GA. Body mass index, physical activity, and risk of multiple myeloma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(7):1474-8.
195. Daniel BT. Glycemic crises in patients with hematologic malignancies. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2000;12(3):297-305.
196. Dalamaga M, Karmaniolas K, Panagiotou A, Hsi A, Chamberland J, Dimas C, Lekka A, Mantzoros CS. Low circulating adiponectin and resistin, but not leptin, levels are associated with multiple myeloma risk: a case-control study. *Cancer Causes Control*. 2009;20(2):193-9.
197. Dalamaga M, Nikolaidou A, Karmaniolas K, Hsi A, Chamberland J, Dionyssiou-Asteriou A, Mantzoros CS. Circulating adiponectin and leptin in relation to myelodysplastic syndrome: a case-control study. *Oncology*. 2007;73(1-2):26-32.
198. Petridou E, Mantzoros CS, Dessypris N, Dikaloti SK, Trichopoulos D. Adiponectin in relation to childhood myeloblastic leukaemia. *Br J Cancer*. 2006;94(1):156-60.
199. Petridou ET, Sergeantanis TN, Dessypris N, Vlachantoni IT, Tseleni-Balafouta S, Pourtsidis A, Moschovi M, Polychronopoulou S, Athanasiadou-Piperopoulou F, Kalmanti M, Mantzoros CS. Serum adiponectin as a predictor of childhood non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide case-control study. *J Clin Oncol*. 2009;27(30):5049-55.
200. Petridou ET, Dessypris N, Panagopoulou P, Sergeantanis TN, Mentis AF, Pourtsidis A and et al. Adipocytokines in relation to Hodgkin lymphoma in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(2):311-5.
201. Dalamaga M, Crotty BH, Fargnoli J, Papadavid E, Lekka A, Triantafilli M and et al. B-cell chronic lymphocytic leukemia risk in association with serum leptin and adiponectin: a case-control study in Greece. *Cancer Causes Control*. 2010;21(9):1451-9.
202. Tsimberidou AM, Giles FJ. TNF-alpha targeted therapeutic approaches in patients with hematologic malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2002;2: 277-86.

203. Khalifa KA, Alkilani AA, Ismail H, Soliman MA. Evaluation of Some Biochemical Markers as Prognostic Factors in Malignant Lymphoma. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2008;20(1):47-54.
204. Li D, Li G, Wang B. Serum tumor necrosis factor-alpha levels in non-Hodgkin's lymphoma patients and its relationship to prognosis. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 1997;19(4):293-6.
205. Dalamaga M, Karmaniolas K, Nikolaidou A, Chamberland J, Hsi A, Dionyssiou-Asteriou A, Mantzoros CS. Adiponectin and resistin are associated with risk for myelodysplastic syndrome, independently from the insulin-like growth factor-I (IGF-I) system. *Eur J Cancer.* 2008;44(12):1744-53.
206. MacInnis RJ, English DR, Hopper JL, Giles GG. Body size and composition and the risk of lymphohematopoietic malignancies. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(15):1154-1157.
207. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood.* 2008;112(12):4384-99.
208. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 2009;114(5):937-51.
209. Erol Ç. İç Hastalıkları, 1. Baskı, Nobel Kitabevi, İstanbul, 2008;sayfa:481-492.
210. Hoffman R. Hematology: Basic Principles and Practice, fifth edition, Churchill Livingstone Elsevier, China, 2009;page:187-212.
211. The Leukemia and Lymphoma Society, "Facts & Statistics". Resmi internet sitesi <http://www.leukemia-lymphoma.org> , Kasım 2009.
212. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Cancer Statistics Review, "Annual SEER Incidence and US Death Rates, 1975-2006". Resmi internet sitesi <http://seer.cancer.gov>, Kasım 2009.
213. Mehta AB, Hoffbrand AV. Hematology At a Glance, second edition, Blackwell Publishing, 2005;page:46-47.
214. Çömlekçi A, Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M. Doku büyüme faktörleri ve eikozanoidler. Endokrinoloji El Kitabı. İzmir: İzmir Güven Kitabevi, 2004: 45-59.
215. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 2003: 1016-1031.