

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

**ERKEN ANDROGENETİK ALOPESİ DE İNSÜLİN DİRENCİ VE
METABOLİK SENDROM SIKLIĞI**

**Dr.Fettah ACIBUCU
UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS
2008**

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

**ERKEN ANDROGENETİK ALOPESİ DE İNSÜLİN DİRENCİ VE
METABOLİK SENDROM SIKLIĞI**

**Dr. Fettah ACIBUCU
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mansur KAYATAŞ**

**SİVAS
2008**

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kurulunun 12.03.2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı, Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğünün 28.03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen 'Tez Yazım Kılavuzu'na göre hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan ve çalışmamın planlanması ile yürütülmesinde ihtiyacım olan her noktada güven ve desteğini esirgemeyen başta değerli tez danışmanım Prof. Dr. Mansur KAYATAŞ ve Prof. Dr. Ferhan CANDAN'a ve tüm ihtisas sürem boyunca yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Saniye TOPCU, Prof. Dr. Füsun GÜLTEKİN, Prof. Dr. H. Sebila DÖKMETAŞ, Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN, Yrd. Doç. Dr. Serhat İÇAĞASIOĞLU ve birlikte çalışma imkanı bulduğum diğer tüm hocalarıma sonsuz saygı ve şükranlarımı sunuyorum.

Asistanlığa başladığım ilk günden itibaren dostlukları ve yardımları için değerli asistan arkadaşlarımın her birine ayrı ayrı ve tez çalışmamda bana yardımcı olan hemşiremiz Zehra ÇELİK'e teşekkür ve sevgilerimi sunuyorum.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı androjenetik alopesili hastalarda artmış olan koroner arter hastalığı riskinin insülin direnci ve buna bağlı olarak gelişen metabolik sendrom sıklığındaki artışla ilişkili olup olmadığını araştırmaktır.

Çalışmaya 35 yaşın altında erken androjenetik alopesisi olan 80 erkek birey ve 48 sağlıklı erkek birey olmak üzere toplam 128 kişi dahil edilmiştir. Androjenetik alopesi derecelendirmesi için Hamilton-Norwood sınıflandırması kullanıldı. İnsülin direncini belirlemek için HOMA-IR formülü kullanıldı ve 2,7 üstü değerler insülin direnci olarak değerlendirildi. Metabolik sendrom tanısı için NCEP-ATP III tanı kriterleri kullanıldı. Oniki saat açlıktan sonra venöz kan örnekleri alındı.

Çalışmamızda gruplar HOMA indeksleri açısından değerlendirildiğinde hasta grubunda (HOMA=2.40±2.22) kontrol grubuna (HOMA=1.80±1.25) göre değerler daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,143). Ancak gruplar HOMA > 2.7 sınır değerine göre insülin direnci açısından karşılaştırıldığında hasta grubunda 25 vakada(%31,3), kontrol grubunda ise 6 vakada(%12,5) insülin direnci tesbit edilmiş gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur(p=0,017). AGA'lı grupta 20(%25), kontrol grubunda 5(%10,4) kişide metabolik sendrom tesbit edilmiştir. Gruplar arası fark istatistiksel olarak (p=0,044) anlamlı bulunmuştur. Trigliserit, total kolesterol ve bel çevresinde de gruplar arası farklılık anlamlı bulunmuştur (p<0.05).

Sonuç olarak androjenetik alopesili olgularda trigliserit, total kolesterol, bel çevresi yüksekliği ile insülin direnci ve metabolik sendrom sık gözükmekte olup olguların bu risk faktörleri ve yaratacağı komplikasyonlar açısından takip edilmesi gerektiği kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Androjenetik alopesi, İnsülin direnci, Metabolik sendrom, HOMA

SUMMARY

Aim of this study is looking for the relationship in the androgenetic alopecia (AGA) patients with high risk coronary arterial disease and insulin resistance and metabolic syndrome that is caused from insulin resistance.

The study included 128 people; 80 of these were under 35 age with early androgenetic alopecia and 48 were healthy. Hamilton-Norwood classification has used to classify androgenetic alopecia. HOMA-IR formula has used to determine insulin resistance and values over 2.7 have accepted as insulin resistance. metabolic syndrome was defined according to the NCEP-ATP III diagnosis criterias. Venous blood specimen were obtained from the patients after 12 hours lefted hungry.

The control and patient groups were compared with HOMA index. Although the results were higher in the patient group(HOMA=2.40±2.22) then the control group(HOMA=1.80±1.25), statistically the difference was not significant (p=0.143). However when groups were compared for insulin resistance according to limit value HOMA>2.7; 25 people(%31.3) in patient group and 6 people(%12.5) in control group had insulin resistance. The difference between groups had been found significant (p=0.017). Metabolic syndrome rate was 20(%25) in AGA and 5(%10.4) in control group. The difference between groups has been found statistically significant (p=0.044). Also the difference between groups for trigliserid, cholesterol and waist circumference were significant (p<0.05).

As a consequence elevation of trigliserid, total cholesterol, waist circumference, insulin resistance and metabolic syndrome are seen frequently in AGA peoples. Thats why they must be observed for the risc factors and complications that can be occure.

Key Words: Androgenetic alopecia, İnsulin resistance, Metabolic Syndrome, HOMA

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	v
SUMMARY.....	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	viii
TABLolar ve ŞEKİLLER.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Androjenetik Alopesi.....	2
2.1.1.Kıl gelişim siklusu.....	3
2.1.2.Kıl folikül gelişimine androjenlerin etkisi.....	4
2.1.3.Sınıflama.....	5
2.2. İnsülin Direnci	6
2.2.1.İnsülin reseptörü ve sinyal iletimi.....	6
2.2.2.İnsülin direncinde etyoloji.....	8
2.2.3.İnsülin direnci sınıflaması.....	9
2.2.4.İnsülin direnci ölçüm yöntemleri.....	14
2.2.5.İnsülin direnci-Polikistik over sendromu ilişkisi.....	15
2.2.6.İnsülin direnci ve Koroner arter hastalığı.....	16
2.3. Metabolik Sendrom.....	17
2.3.1.Tanımı.....	17
2.3.2.Tanı Kriterleri.....	17
2.3.3.Patogenez.....	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	25
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	41
KAYNAKLAR.....	48

SİMGELER VE KISALTMALAR

PKOS: Polikistik Over Sendromu

MS: Metabolik Sendrom

DM: Diabetes Mellitus

AGA: Androjenetik Alopesi

KAH: Koroner Arter Hastalığı

IRS-1: İnsülin Reseptör Substrat 1

IRS-2: İnsülin Reseptör Substrat 2

PI-3: Fosfatidylinositol 3 kinaz

IR: İnsülin Direnci

GLUT: Glukoz Transport Proteini

PPAR- γ : Peroksizom Proliferatör Aktivatör Reseptör Gamma

HT: Hipertansiyon

FFA: Serbest Yağ Asitleri

NEFA: Esterleşmemiş Yağ Asidi

HOMA: Homeostazis Model Assessment

SHBG: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

TG: Trigliserid

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

EGİR: Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu

NCEP-ATP III: Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı 3.Erişkin Tedavi
Paneli

AACE: Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi

IGT: Bozulmuş Glikoz Toleransı

IFG: Bozulmuş Açlık Glikozu

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

SSS: Santral Sinir Sistemi

VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

NO: Nitrik Oksit

PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1

hs-CRP: Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif Protein

DHT: Dihidrotestosteron

TABLULAR ve ŞEKİLLER

Tablo 2.1. Metabolik sendrom için WHO tanı kriterleri.....	18
Tablo 2.2. Metabolik sendrom için EGIR tanı kriterleri.....	19
Tablo 2.3. Metabolik sendrom için NCEP-ATP III tanı kriterleri.....	19
Tablo 2.4. Metabolik sendrom için AACE tanı kriterleri.....	20
Tablo 2.5. Metabolik sendrom için IDF tanı kriterleri.....	21
Tablo 4.1. Çalışmaya alınan parametrelerin gruplar arasında dağılımı.....	29
Tablo 4.2. İnsülin direnci açısından grupların karşılaştırması	30
Tablo4.3. Androjenetik alopesi evreleri ile kontrol grubunun insülin direnci açısından karşılaştırılması.....	31
Tablo4.4. Metabolik sendrom sıklığı açısından grupların karşılaştırılması.....	32
Tablo 4.5. Metabolik sendrom parametreleri açısından grupların karşılaştırılması...	32
Şekil 2.1. Kıl gelişim siklusu.....	4
Şekil 2.2. Hamilton- Norwood sınıflaması.....	6
Şekil 2.3. İnsülin Reseptörü ve Sinyal İletimi.....	7
Şekil 2.4. İnsülin Reseptör Sinyal İletimi.....	8
Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubunun total kolesterol açısından karşılaştırılması.....	33
Şekil 4.2. Hasta ve kontrol grubunun trigliserid açısından karşılaştırılması.....	34
Şekil 4.3. Hasta ve kontrol grubunun bel çevresi açısından karşılaştırılması.....	35
Şekil 4.4. Grupların insülin direnci açısından karşılaştırılması.....	36
Şekil 4.5. Hasta ve kontrol grubunun insülin direnci açısından karşılaştırılması.....	37
Şekil 4.6. Hasta ve kontrol grubunun metabolik sendrom açısından karşılaştırılması.....	38
Şekil 4.7. Grupların metabolik sendromu açısından karşılaştırılması.....	39
Şekil 4.8. Metabolik sendrom parametreleri açısından grupların karşılaştırılması...	40

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Androjenetik alopesi (AGA) ile iskemik kalp hastalığı gibi insülin rezistansı ile ilişkili bozukluklar arasındaki ilişki daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (1). Benzer şekilde etyolojisinde insülin rezistansının önemli rolü olduğu düşünülen polikistik over sendromu (PKOS) nun son yıllarda metabolik sendromun (MS) yeni keşfedilen bir yüzü olarak tanımlanmaya başlanmıştır (2-4). PKOS'lu kadınlarda görülebilen insülin direnci, bozulmuş glikoz toleransı ve Tip 2 diyabetes mellitus (DM) riskini beraberinde getirmektedir (3). 2005 yılında yapılan bir çalışmada erken saç kaybı olan erkeklerin PKOS'taki kadınlara benzer hormon profiline sahip oldukları gösterilmiştir. Araştırmacılar bu yüzden erkeklerde görülen erken yaşta saptanan androjenetik alopesinin kadınlarda görülen PKOS'un erkek fenotipi olduğunu ileri sürmüşlerdir (5).

Erken AGA ve ciddi kardiyovasküler olaylar arasında ilişki gösterilmesine rağmen bu ilişkiyi açıklayan mekanizma net olarak anlaşılamamıştır (6). Birçok prospektif klinik çalışmada diyabetik olmayan bireylerde hiperinsülineminin koroner arter hastalığı (KAH) için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu birliktelik obezite, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, fiziksel inaktivite, hipertansiyon (HT) ve sigara kullanımı gibi kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız şekilde KAH riskini arttırmaktadır (7).

Bu çalışmanın amacı PKOS'un erkek fenotipi olarak düşünülen erken androjenetik alopesi bulgusu olan bireylerde artmış olan koroner arter hastalığı riskinin PKOS'daki gibi insülin direnci ve buna bağlı gelişen metabolik sendrom sıklığındaki artışla ilişkili olup olmadığı araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Androjenetik Alopesi

Androjenetik alopesi genetik predispozisyonu olan kişilerde androjenlerin etkisi ile ortaya çıkan, her iki cinsten de görülebilen ve saç kaybı ile seyreden bir hastalıktır. AGA'da yeterli miktarda dolaşan androjenler ve genetik predispozisyon gereklidir. AGA'da genetik olarak kelliğe yatkın folliküllerde androjenlerin indüklediği bir minyatürleşme vardır. Minyatürleşme süreci boyunca birbirini izleyen kıl büyüme siklusları kısalmır. Foliküller daha ince, daha kısa ve soluk bir kılla birlikte yüzeyselleşir ve küçülür. Minyatürleşmenin gerçekleştiği foliküllerde anagen faz daha kısa olup, sonuç olarak etkilenmiş bölgede daha çok sayıda kıl telogen fazda olur. Androjenlerin etkilerine hassas bölgeler olması nedeniyle minyatürleşme erkeklerde frontotemporal bölge ve vertexte, kadınlarda ise tepe bölgesinde görülür(8). AGA patogenezinde artmış androjen seviyelerinin rol oynayabilmesine rağmen, saçlı derinin kıl folikülündeki metabolik aktivite ve/veya androjen reseptörlerinin yoğunluğundaki genetik olarak belirlenmiş ek bozuklukların daha önemli rol oynadığı bilinmektedir. Son iki dekadaki yoğun araştırmalar sonucunda derinin, androjenlerin klasik hedef organı olan prostattan sonra en geniş hedef dokusu olduğu kabul edilmektedir. Aile öyküsünde AGA bulunması kişiyi AGA için risk altında bırakır ama aile öyküsünün bulunmaması riski yok etmemektedir (9).

AGA'nın farklı toplumlarda yapılan araştırmalarda ırksal birtakım farklılıklar gösterdiği belirlenmiştir(10). Bütün beyaz erkeklerin otozomal genetik predispozisyonu taşıdıkları ve %96 sının saçlarını farklı derecelerde kaybettiği belirtilmektedir (11). Erkeklerin 30 yaşla beraber %30'unda AGA olduğu, 50'li yaşlarda bu oranın %50 olduğu saptanmıştır. Beyaz erkeklerde, erken yaşta kelliğin başlaması siyah erkeklere göre 4 kez daha fazladır. AGA erkek ve kadınlarda vertexte de saç kaybı ile seyreder. Her iki cinsten de başlangıç puberte sonrasında herhangi bir zamanda oluşabilmektedir (12).

Erken androjenetik alopesi tanımında kullanılan yaş sınırı hakkında net bir sınır yoktur. Bazı çalışmacılar erkeklerde bu sınırı 30 yaş ve altını alırken, diğerleri 35 yaş ve altını kabul etmişlerdir (5, 6).

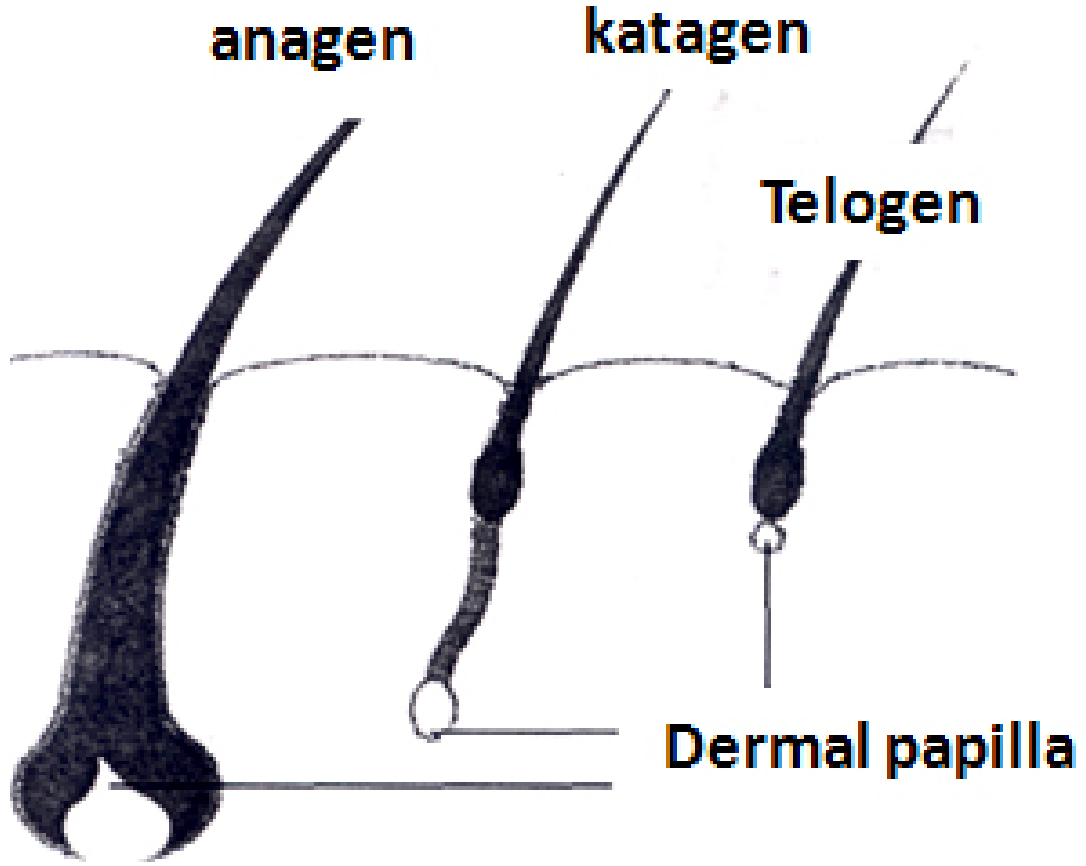
2.1.1. Kıl gelişim siklisu:

Saçın gelişiminde 3 devre vardır.

1. Anagen devre: Dermal papilla ve kıl foliküllerinin en aktif olduğu dönemdir. Folikül aşağıya doğru büyüyerek dermal papilla ile birleşir. Yeni kıl gelişimi başlarken, üstte dinlenmekte olan çomak şeklindeki kıl yukarı itilir (Şekil 2.1). Anagen devrede kıl ortalama 0.35 mm/gün veya 28 günde 1 cm büyür, anagen devrenin süresi ortalama 2-6 yıldır. Saçlı deride herhangi bir dönemdeki anagen kıl oranı % 85-90 civarındadır (13,14,15).

2. Katagen devre: Anagen devrenin bitimi ile dinlenme devresinin başlaması arasındaki geçiş devresidir. Matriksteki mitozun durması ve folikülün kısalarak kılın son kısmının çomak şeklini almasıyla kendini gösterir. Yaklaşık 2 hafta sürer. Saçlı derideki kılların yaklaşık % 1-3'ü bu devrededir (Şekil 2.1) (13,15,16).

3. Telogen devre: Bu dönemde tüm yapılar ve hücre sıraları (matriks v.s.) dinlenme halindedir. Bulbus depigmente durumda ve dermal papilla yukarı çekilmiş haldedir. Proximal kısım çomak şeklinde (club) olup, kılın diğer bölümü kuru ve serttir (Şekil 2.1). Saçlı deride telogen devre yaklaşık 100 gün devam eder. Saçlı derideki telogen kıl oranı ise % 10-15 arasındadır. Yeniden anagen devre başlayınca kadar telogen saç yerinde kalır. Saçlı deride bulunan 100.000 kıldan, telogen devrede bulunanlardan ortalama günde 100 saç dökülebilir (13,15,17).



Şekil 2.1. Kıl gelişim siklusu

AGA hastalarında başlıca iki değişiklik oluşur: 1. Anagen faz kısalır bu nedenle saçlı deride anagen fazda bulunan saç teli oranı azalır. 2. İlerleyici bir foliküler minyatürizasyon süreci izlenir. Bu terminal kıl yapısındaki saçları vellus yapılı kıl tipine çevirir. Sonuç belirgin olarak saç kaybıdır. Histolojik incelemelerde foliküler minyatürizasyonun kıl kökü çevresinde lenfosit infiltrasyonu ve fibrozis ile ilişkili olduğu gözlenir (10).

2.1.2. Kıl Folikül Gelişimine Androjenlerin Etkisi

Androjen duyarlı kıl foliküllerinin gelişmesinde androjen hormonlar çok önemli rol oynarlar. Kıl folikülü 5α - redüktaz ve aromataz enzimlerini içerir ve androjenler dihidrotestosteron (DHT) gibi daha potent androjenlere ve östradiole dönüştürülürler. Bu enzimlerden en önemlisi iki izoenzimi tesbit edilen 5α -redüktazdır ve bu enzim androstenedion ve testosterondan DHT dönüşümünü gerçekleştirir (18).

Androjenler, aynı kişide vücudun farklı bölgelerindeki kıllarda farklı etkiler gösterirler; saçlı derideki kıl köklerinde küçülme yaparken, yüzdeki kıl köklerini uyararak terminal kıl gelişimini sağlarlar (19). Saç dökülmesi görülen bölgelerden alınan deri biyopsileri ile dökülmeyen bölgelerden alınan biyopsiler karşılaştırıldığında androjen reseptör sayısında değişiklik olmadığını belirten çalışmalar çoğunluktadır (20,21). Androjenlerin vücudun bazı bölgelerindeki kılların gelişimini uyarırken bazılarınınkini baskılamasının nedeni halen tam olarak açıklanamamış değildir. Son zamanlarda kıl köklerine uygulanan punch biyopsilerin incelenmesi androjen bağımlı bölgelerde dökülme izlenen kişilerin kıl köklerinde 5 α -reduktaz metabolitlerinin dökülme izlenmeyen kişilere oranla belirgin olarak daha yüksek düzeyde bulunduğu böylece lokal androjen üretiminin AGA patogenezindeki önemi ortaya konmuştur (22). AGA ile ilgili yapılan çalışmalarda testosteron ve DHT'un kendilerinin daha zayıf metabolitleri olan 17 ketosteroidlere dönüşümünde de azalma saptamıştır (8). Ayrıca AGA'lı kişilerde androjenlerin östrojenlere dönüşümünü sağlayan aromataz aktivitesinde de belirgin azalma vardır (23).

2.1.3 Sınıflama

AGA'nın fenotipik paternini sistemik olarak ilk tanımlayan Hamilton'dur (24). Bu sınıflama daha sonra Norwood tarafından modifiye edilmiş ve arada kalan tip saç dökülmeleri de sınıflamaya dahil edilerek I-VII ye kadar sınıflandırılmıştır (Şekil 2.2) (25).

Saçlı deride diffuz alopesi ile seyreden kadın alopesisini tanımlayan bir sınıflama Ludwig tarafından geliştirilmiştir (26). Ludwig tipinden Hamilton tipi alopesiye dönüşüm menapoz sürecinde gerçekleşir ve post menapozal dönemde kadınlarda alopesi Hamilton sınıflamasına daha uyumlu olarak seyreder (26).



Şekil 2.2. Hamilton- Norwood sınıflaması

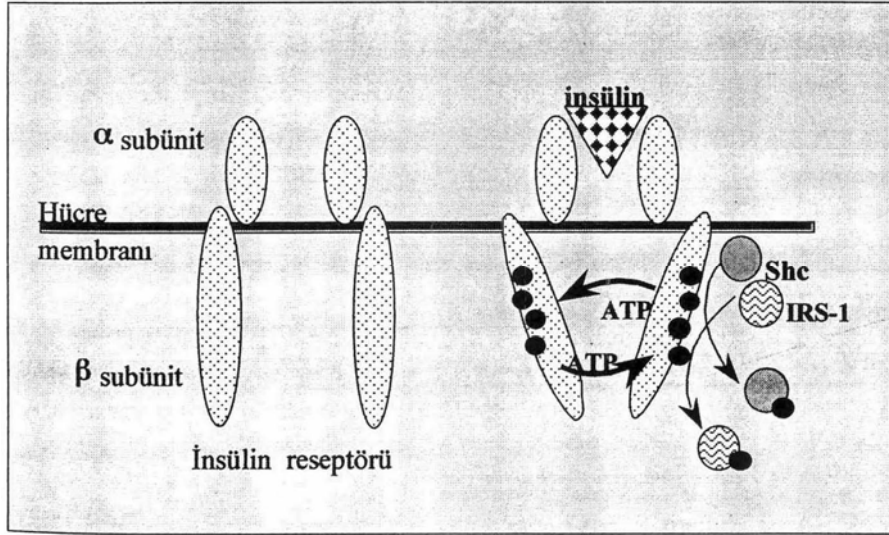
2.2. İnsülin Direnci

İnsülin direnci eksojen verilen veya endojen sekrete edilen insüline biyolojik cevabın bozulması olarak tanımlanmaktadır. İnsülin direnci, iskelet kasında ve yağ dokusunda insülinle uyarılmış glikoz transportunda ve metabolizmasında bozulma olması, karaciğerde glikoz yapımının baskılanmasında yetersizlik olmasıyla sonuçlanır (27). Normalde insülin karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glikoz üretimini baskılar. Ayrıca glikozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen olarak depolanmasını yada enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar (27).

2.2.1.İnsülin Reseptörü ve Sinyal İletimi

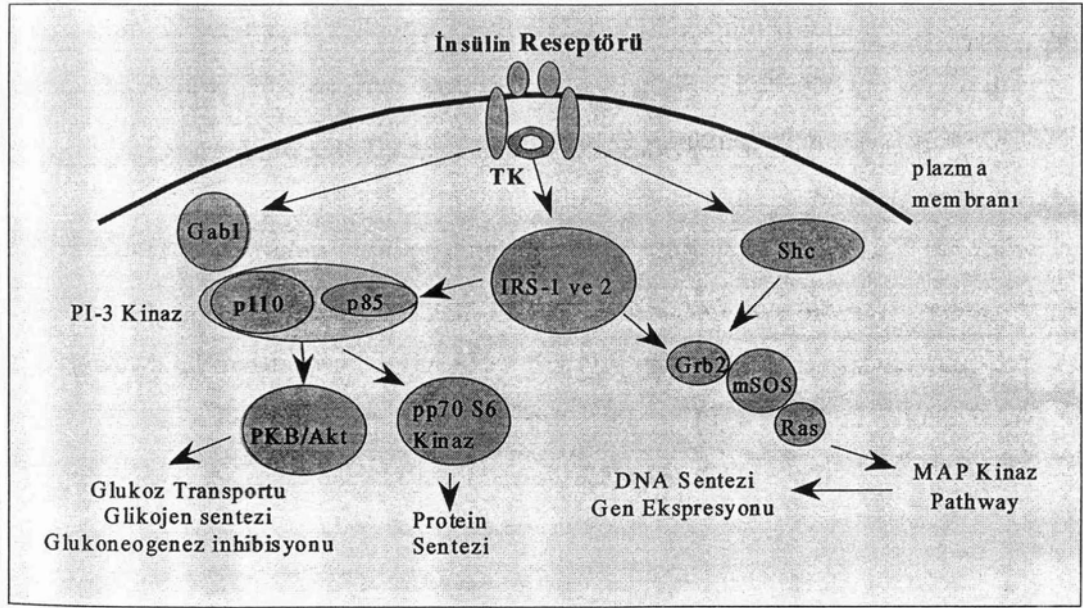
Hücresel düzeyde insülin etkisindeki ilk basamak hormonun hücre reseptörüne bağlanmasıdır. İnsülin reseptörünün kendisi hücrenin plazma membranında bulunan 2α ve 2β subünitinden meydana gelen tetramerik proteindir, α subünitleri insülinin bağlanma noktasını oluşturan bölümdür (28). α ve β subünitleri birbirine disülfid bağı ile bağlıdır. β subünitinin transmembran bölümü

sinyal iletiminden, intrasellüler bölümü ise tirozin kinaz aktivitesinden sorumludur. İnsülinin bağlanmasıyla β subünitine bağlı tirozin kinaz aktive olur (Şekil 2.3) (28). Oluşan bir grup fosfotirozin artışı sinyalin efektör proteinlere iletimini sağlar.



Şekil 2.3 : İnsülin Reseptörü ve Sinyal İletimi (Shc-SH2 bağlayan protein, IRS-İnsülin reseptör substrat) (28)

Sinyal iletiminde rol alan anahtar proteinler; IRS-1 (insülin reseptör substrat-1), IRS-2 (insülin reseptör substrat-2), Shc (SH2 bağlayan protein) ve Gab 1 (reseptöre bağlı growth faktör bağlayıcı protein-1)'dir. Bu moleküller, istenen metabolik etkiye göre iletiyi diğer intrasellüler moleküllere aktarır. Tirozin fosforile olan IRS molekülü de, hedef hücre tipi ve istenen etkiye göre farklı yollara yönelmek üzere farklı proteinlere bağlanmaktadır (Şekil 2.4) (29). Metabolik etkiler, majör olarak fosfatidil inositol-3 (PI-3) kinaz ve mitojen aktivatör protein (MAP) kinaz yollarının aktivasyonu ile olmaktadır (30). Bu yolların aktivasyonuna göre glikojen sentezi, hücre büyümesi ve glikoz transport proteini (GLUT)4'ün myosit ve adiposit plazma membranlarına girmesi sağlanır. Sinyal tamamlanınca ise insülin reseptörü otofosforile olur ve insülin, reseptörü ile beraber hücre içine alınarak yıkılmaktadır (28). Dokuya özgü farklı etkileri nedeniyle insülin pleotropik bir messenger olarak kabul edilir (29).



Şekil 2.4: İnsülin Reseptör Sinyal İletimi (PI-3-Fosfatidylinositol 3 kinaz, IRS 1-2-İnsülin reseptör substrat 1 ve 2, TK-Tirozin kinaz, Shc-SH2 bağlayan protein, Grb2-growth faktör reseptör bağlı protein 2, Gab1-Grb2 aracılı bağlayıcı 1, mSOS-protein mammalian son of sevenless, MAP-mitojen aktivatör protein) (29)

İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glikoz supresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığıyla olan glikoz kullanımı azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilir. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için β hücreleri sürekli olarak insülin salgısını arttırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normallere göre 1.5-2 kat yüksek bir seviye oluşur (31). İnsülin duyarlılığı ise yaş, kilo, etnik köken, vücut yağı (özellikle abdominal bölge), fiziksel aktivite ve ilaçların dahil olduğu bir grup faktörün etkisi altındadır (32).

2.2.2. İnsülin Direncinde Etyoloji

İnsülin direncinin etiolojisinde kalıtsal ve edinsel faktörler rol almaktadır.

A. Kalıtsal faktörler

İnsülin direncine neden olan genetik bozukluklar tam olarak tanımlanmamış olmakla beraber poligenik bozukluk olma ihtimali yüksektir. İnsülin direnciyle

ilişkili nokta mutasyonları tanımlanmış olmakla beraber ender görülürler. Bu mutasyonlar arasında leptin reseptörü, IRS-1 geni ve peroksizom proliferatör aktivatör reseptör gamma (PPAR- γ) sayılabilir (33). Tip 2 diyabetli hastaların 1. derece akrabalarında İR oranı %45 iken ailesinde diyabet olmayanlarda bu oran %20'dir (34). Pima yerlilerinde İR kalıtımla alınmış bir durumdur ve Pima yerlilerindeki Tip 2 diyabet sıklığında majör belirleyicileri İR olduğu düşünülmektedir (35).

Son yıllarda, insülin direncine yol açan önemli faktörlerden biri olan obezitenin insandaki spesifik genetik temeli tam olarak bulunamamışsa da bu konudaki iki gelişme ilgi çekmeye başlamıştır. Bunlardan birisi insandaki ob geni ve leptin; bir diğeri ise Tip 2 DM ile obeziteye yatkınlık oluşturan beta-3 adrenerjik reseptör genindeki mutasyondur (36).

B. Edinsel faktörler

Kontrainsüliner sistem hormonlarının aşırı artışı, insülinin etkilerini antagonize ederek zayıflatır. Bu hormonlar, temel olarak post reseptör olayları etkiler ve akut insülin direncine yol açarlar (28). İnsülin direnci glikokortikoidler, beta blokerler ve yüksek doz tiazid diüretikler tarafından da oluşturulabilirler (36). İnsülin direncinin belirlenmesinde fiziksel aktivitelerin önemli rolü vardır. Sedanter yaşam biçimi ile hipertansiyon, Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık arasında kuvvetli bir ilişki vardır (37).

Puberte ve gebelik ile ilgili hormonal değişim ve yaşlanmanın da insülin duyarlılığı üzerine etkisi vardır (38). İnsülin direnci hücreler olarak; prereseptör, reseptör ve postreseptör olmak üzere 3 şekilde sınıflandırılır. İnsülin direncinin oluşmasında prereseptör düzeyindeki defektler daha az önemli olup postreseptör düzeyindeki defektler daha fazla rol oynar (39).

2.2.3. İnsülin Direnci Sınıflaması

I. İnsülin Direncinin Hücresel Sınıflaması

A. Prereseptör Düzeyde İnsülin Direnci: 3 başlık altında sınıflandırılabilir (40).

a) Anormal beta hücre salgı ürünleri: İnsülin geninde yapısal mutasyonlar sonucu anormal insülin molekülleri oluşur. Ayrıca proinsülin molekülünde proteolitik parçalanma bölgesindeki yapısal anomaliye bağlı olarak proinsülin-insülin dönüşümü

tam olmaz. Tüm bu nedenlerle endojen insüline karşı doku yanıtı azalarak direnç oluşur (41).

b) Dolaşan insülin antagonistleri: Kortizol, büyüme hormonu, glukagon, katekolaminler, serbest yağ asitleri (FFA), anti insülin antikoları ve insülin reseptör antikoları gibi insülin antagonistleri de insülin direncine katkıda bulunur (42).

c) İskelet kası morfoloji, kan akımında ve kapiller endotel hücrelerinde bozukluklar: İskelet kası kapiller dansitesi ve lif tipinin insülin sensitivitesi ile çok yakın ilişki göstererek tip 2 diyabetiklerde insülin direncine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Tip 1 lifler insüline duyarlıdır. Tip 2b lifler ise daha az kapillere sahiptir ve insüline duyarlı değildir. Tip 2b liflerinin artışının insülin direncine yol açtığı gösterilmiştir (37).

B. Reseptör Düzeyde İnsülin Direnci: Reseptör düzeyinde insülin direncinden reseptör sayısında azalma ve reseptör mutasyonları sorumludur. İnsülin reseptörü birbirlerine disülfid bağı ile bağlı alfa ve beta olmak üzere iki subüniteden oluşur. İnsülini bağlayan 130 bin dalton ağırlıklı alfa subünitesi hücre dışına oturmuştur. Sitoplazmaya yerleşmiş olan 90 bin dalton ağırlıklı beta subünitesi insüline duyarlı protein kinaz aktivitesine sahiptir ve insülin bağlandığında aktive olarak kendi kendini fosforile eder (40).

İnsülin reseptör sayısının azalması: Tip 2 diyabetiklerde reseptör afinitesinde herhangi bir değişiklik olmaksızın insülin reseptör sayısında azalma söz konusudur (43). Ayrıca insülin reseptör internalizasyonu ve işlenmesinde de çok sayıda defektler tanımlanmıştır (44).

İnsülin reseptör gen mutasyonları: İnsan insülin reseptör geninin klonlanması ile çok sayıda nokta mutasyonları tanımlanmıştır (45). Bu mutasyonların her biri insülin reseptör fonksiyonlarındaki spesifik defekt ile ilişkiyle birlikte bozulmuş insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesiyle karakterizedir (46). Fakat yinede Tip 2 diyabetiklerde insülin reseptör sayısında dolayısıyla insülin bağlanmasındaki azalma tek başına insülin direncini açıklayamamaktadır (42).

C. Postreseptör düzeyinde insülin direnci: Son yıllarda insülin direncinin oluşmasında en önemli katkıyı postreseptör düzeydeki defektlerin sağladığı ileri sürülmektedir. Bunlar;

1. İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması

2. İnsülin reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler
3. Glikoz transportunda azalma
4. Glikoz fosforilasyonunda azalma
5. Glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma
6. Glikolizis/glikoz oksidasyonunda defektlr

İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması: İnsülin reseptörlerine bağlandığında ortaya çıkan sinyallerin iletiminde reseptördeki tirozin kinazın önemli bir rolü vardır. Tip 2 diyabetiklerde reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (47). İlginç olarak hipergliseminin normoglisemik sınırlara çekilmesi ile tirozin kinaz aktivitesinin normale yaklaştığı gösterilmiştir (48). Kilo verme ve diğer tedavi yöntemleri ile insülin direncinde sağlanan düzelmelerin tirozin kinaz aktivitesinin normalleştirilmesi tirozin kinaz aktivitesinin edinsel bir patolojiden kaynaklandığını bu durumun da insülin direncinin bir nedeni değil de sonucu olabileceğini göstermektedir (48).

İnsülin reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler: İnsülin reseptör sinyal iletiminde rol alan hücre içi aracı substratların son yıllarda önemi giderek artmaktadır. Bunlar insülin reseptör substrat 1 (IRS-1), Fosfatidil İnozitol 3-kinaz (PI-3 kinaz) ve Rad (Ras associated with diabetes) dır.

İnsülinin reseptöre bağlanması ile insülin reseptöründeki tirozin kinaz aktive olarak IRS -1' deki spesifik tirozin kalıntıları fosforlar ve bunun sonucunda da insülin sinyalleri oluşur. Oluşan bu sinyaller de hedef hücre membranlarına glikozun transportu için gerekli uyarıyı sağlar. Tip 2 diyabetiklerde bu uyarı bozulmuştur. Hem IRS-1 fosforilasyonu ve hem de insülin ile uyarılmış PI3-kinaz aktivasyonlarının azalması insülin sinyal ileti yolundaki majör anomalilerden sayılmakta ve buradaki iletinin azalmasının insülin direncine katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir (49).

Azalmış glikoz transportu: Hedef hücrelere glikoz transportu da bozulmuştur. Bu ya insülin sinyal ileti uyarısının azalmasına ya da glikozu hücre içine taşıyan spesifik transporter proteinlerin doğrudan azalmasına bağlıdır (49). Hemen hemen tüm hücrelerde glikozun hücre içine alınmasını plazma membranlarında glikozun çift yönlü difüzyonunu gerçekleştiren glikoz transporter proteinlerince sağlanır. İskelet kası hücrelerinde iki majör GLUT proteini

bulunmuştur; GLUT-1 primer olarak bazal glikoz alımında görev alırken, GLUT-4 majör insülin bağımlı glikoz transportörü olarak görev yapmaktadır. GLUT-4 primer olarak iskelet ve kalp kas hücreleri ve adipoz doku gibi insülinin hedef hücrelerinde eksprese edilmektedir. Normal kas hücrelerinde GLUT-4 plazma membranı ve intraselüler depolar arasında sürekli olarak yer değiştirmektedir ve insülin yokluğunda %90'ı hücre içerisinde tutulmaktadır (50).

İn vivo şartlarda insülin ile yönlendirilen glikoz kullanımının % 5-20'sinden yağ dokusu % 80'inden ise iskelet kası sorumlu olduğundan iskelet kasındaki GLUT 4 transporterin önemi açıktır (50). Fakat yapılan çalışmalarda GLUT 4 transporter genindeki mutasyonların insülin direncine yol açmadığı gösterilmiştir (49). Yapılan son bir çalışmada reseptör tirozin kinaz aktivitesindeki defekt sonucu sinyal peptidlerinin fosforlanmasının azaldığı bunun da glikoz transportunun bozulmasından kısmen sorumlu olabileceği gösterilmiştir (51).

Glikoz fosforilasyonu azalması: Glikozun hücre içine transportundan sonraki aşama glikoz fosforilasyonudur. Tip 2 diyabetiklerde hücre içi glikoz fosforilasyonu bozulmuştur ve bu erken bir defekt olarak göze çarpar. Hekzokinaz II'nin aracılık ettiği bu bozulmuş glikoz fosforilasyonu insülin etkisi için hız kısıtlayıcı bir adımdır(50).

Glikojen sentezinde bozulma: Hem obezitede hem de Tip 2 diyabetiklerde insülinin stimule ettiği glikoz depolanmasında (glikojen sentezlenmesi) da bir bozulma tesbit edilmiştir. Yapılan birçok çalışma da ileride diyabet gelişecek normal glikoz toleranslı bireylerde insülin direncinden sorumlu en erken saptanabilen metabolik defektin bozulmuş glikojen sentezi olduğu gösterilmiştir (52).

Glikolizis/glikoz oksidasyonu: İnsülin aracılığıyla olan glikoz kullanımındaki diğer majör yol glikolizis/glikoz oksidasyonu olup bu diyabetiklerin çoğunda bozulmakla beraber bir kısım diyabetiklerde sağlam kalmıştır. Fakat bozukluk olanların da insülin direncine katkısı azdır. Bu defekt gözlendiğinde ise bunun artmış FFA/lipid oksidasyonuna sekonder olarak edinilmiş olduğu düşünülmektedir (53).

II. İnsülin direncinin anatomo-patolojik sınıflaması

İnsülin aracılığı ile olan glikoz kullanımında defekt veya insülin direnci başlıca üç dokuda oluşur. Bunlar iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğerdir. İnsülin kas

ve yağ dokusunda glikozun hücre içine alınımını, depolanmasını ve kullanılmasını uyarır. Karaciğerde ise glikojen oluşumunu ve depolanmasını sağlayarak ve de glikoneogenez ve glikojenolizisi inhibe ederek glikoz üretiminin azalmasına yol açar.

a. İskelet kasında insülin direnci: Yapılan bir çok çalışmada da Tip 2 DM'lu hastalarda insülin ile uyarılmış glikoz kullanımında defektin en fazla olduğu yerin iskelet kası olduğu gösterilmiştir (54,55). İskelet kasında insüline bağlı glikoz kullanımında defekt Tip 2 diyabetikler dışında non-diyabetiklerde de görülmektedir (56). İnsülin sinyal sisteminde çok sayıda defekt tanımlanmasına rağmen insülin direncinde kastaki primer biyokimyasal defekt halen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. İnsülin reseptör bağlanmasında herhangi bir majör bozukluk olmaması ve reseptör tirozin kinaz aktivitesinde minör azalmanın olması reseptörlerdeki bu değişikliklerin muhtemelen sekonder olarak geliştiğini göstermektedir. Bu nedenlerle kastaki insülin direnci post reseptör düzeydedir (54,55).

b. Yağ dokusunda insülin direnci

Yağ dokusundaki hormon sensitif lipaz trigliseridleri esterleşmemiş yağ asidi (NEFA) ve gliserola parçalar. Bu işlem normalde insülin tarafından inhibe edilir. Bu yüzden yağ dokusundaki lipolizis insüline çok hassastır. Tip 2 DM ve şişmanlıkta ise insülinin antilipolitik bu etkisine karşı direnç gelişmektedir (57,58). Bundan dolayı insülin direnci veya insülin eksikliği hormon sensitif lipazın aktivitesinde artışa yol açarak NEFA salınmasını artırır (59). İnsülin en önemli etkilerinden biri lipolizisi baskılamak böylelikle de yağ asidi substratlarının okside olmasını önlemektir. Şişmanlarda lipolizisin baskılanmasının sağlıklılara göre daha az olduğu (57,60) keza artan NEFA düzeylerinin de Tip 2 DM gelişimi için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (61). Ayrıca artan NEFA düzeyleri diyabetiklerde hipergliseminin daha da artmasına yol açar. Büyük miktarlarda artan plazma NEFA konsantrasyonları insülin ile uyarılmış glikoz alınımını azaltmaktadır (62). Daha da önemlisi karaciğere gelen artmış NEFA düzeyleri hem hepatik NEFA oksidasyonu hem de hepatik glikoz üretimini uyarmaktadır. Randle siklusu olarak da bilinen bu glikoz-yağ asid siklusunda glikoneogenezin uyarılması yanında insülinin portal dolaşımda ekstraksiyonu azalmaktadır. Üstelik kronik olarak yükselmiş bu NEFA düzeyleri beta hücresinin insülin salgılaması üzerine olumsuz etkide bulunmaktadır. Bu

fenomen tıpkı glikoz toksisitesinde olduğu gibi lipotoksiste olarak adlandırılmaktadır. Yağ dokusunda da insülin direncinin kesin nedeni tam olarak belli olmamakla beraber postreseptör düzeyde olduğu tahmin edilmektedir (63).

c. Karaciğerde insülin direnci

Genel olarak Tip 2 diyabette karaciğerin de insülin etkisine dirençli olduğu kabul edilmektedir. Bu hastalarda açlık hiperglisemisinin tamamının karaciğer glikoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Karaciğerden glikoz yapım yolları glikojenolizis veya glikoneogenezdir. Hepatik glikoneogenezdeki artışın kesin mekanizması bilinmemekle beraber hiperglukagonemi ve laktat, alanin ve gliserol gibi glikoneojenik prekürsörlerin artışı sözkonusudur. Yapılan çalışmalarda, hepatic glikoz çıkışının, diyabetik olmayanlara göre 2-3 kat daha yüksek olduğu ve açlık plazma glikoz konsantrasyonunu doğrudan artırdığı ileri sürülmüştür. Karaciğer seviyesinde insülin direnci, açıkça postreseptör birçok mekanizmaları ilgilendirmektedir. En azından bir kısmı visseral yağ dokusu tarafından üretilen, NEFA' nın taşınımının artışı ile açıklanabilmektedir. Şu ana kadar ikna edici bir şekilde Tip 2 DM'a eğilimi artıracak ve karaciğerde metabolizmayı regüle edecek muhtemel aday bir gen ortaya konamamıştır (55,64).

2.2.4. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri

Günümüzde radioimmunassay yönteminin gelismesi ile daha hassas olarak ölçülebilen insülin ve C-peptid düzeyleri insülin direncinin kantitatif olarak ölçülebilmesine imkan sağlamıştır. Çalışmalarda insülin direncini değerlendirmek için kullanılan testler şunlardır (65).

1. İnsülin duyarlılık indeksleri
2. İnsülin/glikoz-C-peptid oranları
3. Oral glikoz tolerans testi (OGTT)
4. İnsulin tolerans testi
5. Homeostasis Model Assessment (HOMA)
6. Continuous Infusion of Glucose with Model Assessment
7. Minimal Model
8. Hiperinsülinemik- Öglisemik Klemp Testi

Homeostasis Model Assessment (HOMA)

Küçük çaplı çalışmalarda öglisemik klemp testi insülin direncini ölçmek için kullanılan standart yöntemdir. Ancak popülasyon çalışmalarında pratik olmaması ve maliyetinin yüksek olması nedeniyle uygulanması zordur. HOMA yöntemi, insülin direncinin kantitatif ölçümüne izin veren matematiksel bir işlem yardımı ile yapılmaktadır. Diğer testlerin aksine bazal insülin direncini vermektedir (66). İlk defa Matthews ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Test 10 saat açlık sonrası sabah glikoz, insülin ve C-peptid için 3'er kan örneği alınır ve bu 3 örneğin ortalaması alınarak yapılır. İnsülin kullanan bireylerde insülin yerine C-peptid kullanılabilir. HOMA > 2,7 saptandığında insülin direnci lehine kabul edilir. HOMA-IR formülü ile insülin direnci saptanırken beta hücre fonksiyonunu ise HOMA- β ile hesaplanabilmektedir. 35 yaşından küçük normal kilolu bireylerin insülin ve glikoz konsantrasyonları formülize edildiğinde β hücre fonksiyonu %100 ve insülin resistansı 1 olarak elde edilir. HOMA modellerinden elde edilen bu değerler insülin rezistansı ve β hücre fonksiyonunu değerlendiren öglisemik ve hiperglisemik klemp tekniği, oral ve iv glikoz tolerans testi gibi diğer tetkiklerle elde edilen verilerle koreledir. HOMA formülü hesaplanması aşağıdaki gibi yapılmaktadır (67).

İnsülin direnci (HOMAIR)=açlık insülini (μ U/ml) x açlık glikozu (mmol/l)/ 22.5

β hücre fonksiyonu(HOMA β)=20xaçlık insülini(μ U/ml)/açlık glikozu (mmol/l)-3.5

2.2.5. İnsülin Direnci-Polikistik Over Sendromu İlişkisi

Polikistik over sendromu premenapozal kadınlarda sık görülen endokrin bir hastalıktır. PKOS'lu hastalarda son dönemlerde yapılan çalışmalar sonucunda metabolik sendromun daha sık görüldüğü anlaşılmış ve insülin direncinin PKOS etyolojisinde önemli rolü olduğu saptanmıştır (2-4). İnsülin direnci ve buna bağlı gelişen tüm değişiklikler olguları ömür boyu etkilemektedir (3). İnsülin direnci ve buna bağlı olarak ortaya çıkan kronik hiperinsülineminin PKOS'da görülen hiperandrojeneminin gelişiminde rolü olduğunu bildiren invivo ve invitro çalışmalar yayınlanmıştır. İnsülin invitro olarak hiperandrojenemisi olan kadınların over stromasından androjen üretimini stimüle etmektedir. İnsülin LH ile hem granüloza hemde teka hücrelerinde sinerjistik etki göstererek androjen üretimini uyarır. Ayrıca insülin seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerinde de

düşme yaparak serbest testosteron düzeylerini arttırmaktadır (2). PKOS'lu olgular klasik semptom ve bulguların yanında insülin direnci ve ona eşlik eden metabolik bozukluklar yönünden de risk altındadırlar. İnsülin rezistansı ve buna eşlik eden pankreatik beta hücre disfonksiyonu PKOS'lu hastalarda Tip 2 DM gelişimi için bir risk oluşturmaktadırlar (3).

2.2.6. İnsülin Direnci ve Koroner Arter Hastalığı

Çok sayıda prospektif klinik çalışma hiperinsülineminin (açlık veya tokluk) diyabetik olmayan bireylerde koroner arter hastalığı için risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Bu birliktelik; obezite, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, fiziksel etkinlik, hipertansiyon ve sigara kullanımı gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığından bağımsızdır (7). Çapraz karşılaştırmalı çalışmalar gerek diyabetik hastalarda, gerekse diyabetik olmayan bireylerde artmış plazma insülin düzeyleri ile KAH bağlantısını ortaya çıkarmıştır (68). İngiltere'ye göç etmiş Hintlilerde yapılan çalışmalarda KAH ve hiperinsülinemi arasındaki bağlantının önemi vurgulanmıştır. Bu etnik grupta KAH insidansı çok yüksektir ve bu yükseklik bilinen kardiyovasküler risk faktörleriyle açıklanamamaktadır. Bu grupta sık görülen hiperinsülinemi ve insülin direnci yüksek KAH prevalansı ile ilişkilidir. İnsülinin arterler üzerindeki etkileri aşağıda özetlenmiştir (69).

- Lipid plaklarının oluşumu artar ve gerilemeleri azalır,
- Düz kas hücrelerinin çoğalması artar,
- Bağ dokusu sentezini uyarır,
- Kolesterol sentezi ve düşük dansiteli lipoprotein(LDL) reseptörlerinin etkinliği artar,
- Büyüme faktörleri uyarılır.

Olgun aterosklerotik plak; aşırı miktarda lipid, kollajen, köpük makrofajlar ve proliferen olmuş düz kas hücrelerini içerir. Plazma insülin konsantrasyonu bütün bu içeriği etkiler. İnsülinin düz kas hücreleri, fibroblastlar ve mononükleer hücrelerde LDL reseptör etkinliğini, ekzojen kolesterol alımını ve arteriyel endojen kolesterol ve trigliserid(TG) sentezini artırdığı gösterilmiştir. Aterosklerotik plak gelişimini sağlayan etkisine ek olarak hiperinsülinemi oluşan plakların emilimini de engeller. Kollajen aterosklerotik lezyonun bir bileşenidir ve sentezi insülin ve insülin benzeri büyüme hormonları tarafından artırılır (69).

İnsülin aynı zamanda hücrelerin çoğalmasına neden olarak aterosklerotik süreçleri kolaylaştıran insülin benzeri büyüme faktörü I gibi birçok değişik insülin benzeri büyüme hormonlarını da uyarır. Hem hiperinsülinemi, hem de insülin direnci; obezite, Tip2 DM, bozulmuş glikoz toleransı, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolünde azalma üzerinde patojen etkenler olarak birbirine karışırlar. Hiperinsülinemi ve insülin direnci hızlanmış aterosklerozun gelişimini destekler (69). Bel çevresinin kalça çevresine oranı ile hesaplanan abdominal obezitenin vücut kitle indeksiyle belirlenen jeneralize obeziteden daha güçlü bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu da bilinmektedir (70).

2.3. Metabolik Sendrom

2.3.1. Tanım

Metabolik sendrom, sendrom X ve insülin rezistans sendromu olarak da bilinen, kardiyovasküler hastalık riskinin artışıyla ilişkili bir grup metabolik bozukluğun topluluğudur. Bu metabolik bozukluklar; glikoz intoleransı (Tip 2 DM, bozulmuş glikoz toleransı veya bozulmuş açlık glisemisi), insülin direnci, santral obezite, dislipidemi ve hipertansiyondur (71). 1988 yılında Reaven "The role of insulin resistance in human disease" adlı bildirisinde insülin direnci sendromundan söz etmiş olmakla birlikte 20. yüzyılın erken dönemlerinden başlamak üzere MS'un öğeleri değişik çalışmalarla araştırılmıştır (72). Kaplan MS'nin öğelerinden olan hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperglisemi ve obeziteyi 1989 yılında "ölümcül dördümlü olarak isimlendirmiştir (73). Günümüzde MS yaygın kabul gören isimlendirmedir. İlk tanımlandığı zamandan günümüze kadar geçen sürede MS öğeleri giderek zenginleşmiştir.

2.3.2. Tanı Kriterleri

MS tanısı için, son on yılda birçok farklı tanı kriteri oluşturulmuştur. Bunlardan en iyi bilinenler Dünya Sağlık Örgütü (WHO, World Health Organization), Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGİR, European Group For Study of Insulin Resistance), Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATP III, National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) ve Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE,

Amerikan Association of Clinical Endocrinologists) tarafından yapılan tanımlamalardır (74,75).

MS'un önemli bir morbidite sebebi olduğu ve giderek artan sıklığı nedeniyle 1998 yılında WHO, MS tanımlaması için ilk öneriyi sunmuştur. Bu kriterlerde insülin direnci tanı için esas alınmış olup obezite, dislipidemi, hipertansiyonun yanı sıra mikroalbuminüri düzeyleri de kriterler arasına alınmıştır (Tablo 2.1) (74,76).

Tablo 2.1. Dünya Sağlık Örgütü-1999, metabolik sendrom tanı kriterleri.

<p>Aşağıdakilerden en az biri:</p> <ul style="list-style-type: none">- İnsülin direnci- Bozulmuş Glikoz Toleransı- Aşikar Diyabetes Mellitus <p style="text-align: center;">ve</p> <p>Aşağıdakilerden en az ikisi:</p> <ul style="list-style-type: none">- Hipertansiyon (140/90 mmHg üzeri veya ilaç kullanıyor olmak)- Dislipidemi (TG > 150 mg/dl veya HDL erkekte <35 mg/dl, kadında <39 mg/dl)- Abdominal Obezite (VKİ > 30 kg/m² veya bel/kalça oranı erkekte > 0,90, kadında > 0,85)- Mikroalbuminüri (İdrar albümin atılım > 20 mcg/dk veya albümin/kreatinin oranı > 30 mg/g)
--

1999 yılında EGIR, WHO tanımlamasında değişiklik önermiştir. EGIR, tanımlamasında “insülin direnci sendromu” terimini kullanmış ve diyabetik hastaları tanımlamanın dışında bırakmıştır. İnsülin direncinin gösterilmesi bu tanımlamada zorunlu kılınmıştır. WHO kriterlerinden farklı olarak obezitenin belirlenmesinde bel çevresi ölçümünü kullanmayı önermiştir. İnsülin rezistansı yada hiperinsülinemiye ek olarak 2 risk faktörünün eşlik etmesi insülin direnci sendromu olarak tanımlanmıştır (Tablo 2.2) (77).

Tablo 2.2. EGIR 1999 metabolik sendrom tanı kriterleri

- Santral obezite (Bel çevresi: erkekte 94cm ve üzeri, kadında 80cm ve üzeri)
- Dislipidemi (TG'in 2,0 mmol/L(177mg/dl) üzeri, HDL'nin 1mmol/L(39mg/dl) altı olması)
- Hipertansiyon (KB 140/90 mmHg veya üzeri veya ilaç alıyor olması)
- Açlık plazma glikozu (AKŞ) (110 mg/dl üzeri olması)

ATP III kriterleri WHO çalışma grubu kriterlerine uymaktadır. Fakat bundan farklı olarak insülin direnci bulunması şartı yoktur. Metabolik sendromun anahtar komponenti olarak obezite (özellikle abdominal obezite) üzerinde durulmaktadır. Ayrıca ATP III kriterlerine göre, OGTT ye gerek görmüyor, basit bir ölçümle açlık glikozunun yüksek olmasının kriterlerden biri olduğunu söylüyordu (Tablo2.3)(78).

Tablo 2.3. National cholesterol education program adult treatment panel III -2001, metabolik sendrom tanı kriterleri.

Aşağıdakilerden en az üçü:

- Abdominal Obezite (Bel çevresi: erkekte > 102 cm , kadında > 88 cm)
- Hipertrigliseridemi (> 150 mg/dl)
- Düşük HDL (erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl)
- Hipertansiyon (KB > 130/85 mmHg)
- Hiperglisemi (Açlık kan glikozu > 110 mg/dl)

2003 yılında AACE, MS tanısı için farklı risk faktörlerinden oluşan ayrı bir tanımlama yapmıştır. Bu tanımlamada MS tanısı için risk faktörlerinin sayısı belirtilmemiş ve yoruma açık bırakılmıştır (Tablo 2.4). İnsülin direnci AACE çalışma gurubu tarafından da önemli bir risk faktörü olarak ele alınmış ve bozulmuş glikoz toleransı (IGT) veya bozulmuş açlık glikozu (IFT) major risk faktörleri olarak kabul edilmiştir. Ancak diyabet hastalarını tanımlamanın dışında tutmuştur(79).

International Diabetes Federation (IDF) 2005'te daha önceki NCEP-ATP III kriterlerinde değişiklikler önermiştir. Burada, en önemli olarak, bel çevresi ölçümü

daha aşağıya çekilmektedir. Ayrıca açlık kan şekeri sınırı da 100 mg/dl'ye indirilmektedir. Abdominal obeziteye ek olarak NCEP-ATP III risk faktörlerinden ikisinin eşlik etmesi tanı için yeterli görölmüştür (Tablo 2.5). Ayrıca NCEP-ATP III kriterlerinden farklı olarak IDF abdominal obezitede etnik grupların farklılığına önem vermiş ve bel çevresinde her milletin kendi ortalama değerlerinin gözönüne alınarak değerlendirilmesi gerektiğini ileri sürmüştür. IDF'ye göre etnik grupların bel çevresi değerleri:

1. Europoid'ler: Erkek ≥ 94 cm, kadın ≥ 80 cm;

2. Güney Asyalı: Erkek ≥ 90 cm, kadın ≥ 80 cm;

3. Çinli: Erkek ≥ 90 cm, kadın ≥ 80 cm;

4. Japon: Erkek ≥ 85 cm, kadın ≥ 90 cm;

5. Etnik Güney ve Santral Amerikalı, Sub-Saharan Afrikalılar, Doğu Akdeniz ve Orta Doğu toplumları için daha spesifik bilgi edilene kadar Avrupa kriterleri kullanılmasını önermişlerdir (80).

Tablo 2.4. Metabolik sendrom için AACE tanı kriterleri

- Bozulmuş glikoz toleransı (IGT) veya bozulmuş açlık glikozu (IFT)
- Obezite: VKİ ≥ 25 kg/m²
- Trigliserid ≥ 150 mg/dL
- HDL: Erkek < 40 mg/dL, Kadın < 50 mg/dL
- Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg
- Diğer risk faktörleri :
 - Ailede diyabet, HT, Kardiyovasküler hastalık öyküsü
 - Polikistik over sendromu,
 - Sedanter hayat tarzı, ileri yaş
 - Diyabet veya kardiyovasküler hastalık için yüksek riskli etnik gruptan olmak.

NCEP-ATP III tanımı, çalışmalarda en yaygın kullanılan tanımlamadır. Metabolik sendromu NCEP-ATP III kriterlerine göre değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır.

Tablo 2.5. Metabolik sendrom için IDF tanı kriterleri

<ul style="list-style-type: none">•Abdominal obezite•Abdominal obeziteye ek aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı<ul style="list-style-type: none">-Trigliserid düzeyi ≥ 150 mg/dL (>1.7 mmol/L) yada bu lipid anormalliği için spesifik tedavi alıyor olmak-HDL düzeyleri: Erkek <40 mg/dL (<0.9 mmol/L), Kadın <50 mg/dL (<1.1 mmol/L) yada bu lipid anormalliği için spesifik tedavi alıyor olmak-Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg yada daha önce tanı konulmuş hipertansiyon tedavisi alıyor olmak-Açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L) yada daha önce tanı konulmuş diyabetinin olması
--

2.3.3. Patogenez

Metabolik sendrom patogenezinde şu faktörler sorumlu tutulmaktadır:

- A-Genetik Faktörler
- B- İnsülin Direnci
- C- Obezite
- D-Hipertansiyon
- E- Dislipidemi
- F- Vasküler Anormallikler
- G- İnflamasyon
- H- Hiperandrojenizm
- İ- Ürik Asit

J- Vitamin D Azlığı

Bu faktörlerin bir kısmı direkt olarak, bir kısmı ise insülin direncine neden olarak metabolik sendrom patogeneğinde rol oynamaktadırlar (81).

A- Genetik Faktörler

Metabolik sendromda ailesel geçiş Framingham kalp çalışması ile ispatlanmıştır. MS ile birliktelik gösteren bazı genler saptanmıştır. Metabolik sendromun dislipidemi, hipertansiyon ve insülin direnci komponentlerini izah edebilecek çok sayıda aday genler mevcuttur. Fakat bunların güvenilirliği hala kısıtlıdır (81). MS' un son yıllardaki artışından genetik faktörlerden daha çok çevresel faktörlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir.

B- İnsülin Direnci ve Kompensatuvar Hiperinsülinemi

Metabolik sendromda esas defektin büyük olasılıkla kasta insülin aracılı glikoz tüketimine olan rezistans olduğu düşünülmektedir. İnsüline direnç kas dokusu, karaciğer ve yağ dokusunda olur ve seviye olarak da; pre-reseptör düzeyde, reseptör düzeyinde ve post reseptör düzeyde ortaya çıkar (81).

C- Obezitede hiperinsülinemi ve glikoz metabolizması:

Obez hastalarda insülin etkisinde ve hücre içi hareketinde belirgin defektler saptanmıştır. Bu defektler primer olarak postreseptör insülin direncini de gösterirler. Obezlerde, yağ kitlesi arttıkça, insülin direncinin de artmasına neden olan, adipositlerden salgılanan ve insülin duyarsızlığına yol açan birtakım ürünler salgılanmaktadır (81). Bu diyabetojenik faktörler şunlardır:

- Serbest yağ asitleri (FFA)
- TNF-a
- IL-6
- Leptin
- Rezistin
- Adiponektin
- Visfatin

D- Hipertansiyon

Hipertansiyonlu hastaların yaklaşık %50'sinde aşağıda açıklandığı gibi insülin rezistansı ve hiperinsülinemi mevcuttur (82,83).

- a) Akut insülin enjeksiyonunun Santral Sinir Sistemi(SSS) aktivitesine neden

olduğuna dair kanıtlar vardır. Hipertansiyonlu kişilerde kasta insülin rezistansına bağlı olarak kompensatuvar hiperinsülinemi olur. Kompensatuvar hiperinsülinemi ve insülin rezistansına sekonder olarak gelişen SSS aktivitesindeki artış kalp hızını arttırarak hipertansiyon gelişimine zemin hazırlar (82,83).

b) Akut insülin infüzyonu hem normal kişilerde hem de yüksek kan basınçlı hastalarda renal sodyum tutulumunu arttırır. Bu nedenle insülin rezistanslı kişilerin tuza sensitif olmaları şaşırtıcı değildir. Fazla tuz alımına bağlı tuz ve su tutulumu hiperinsülinemisi olan hipertansiyonlu hastalarda belirgin artmıştır (82,83).

c) Yüksek kan basınçlı hastaların I. derece akrabaları ailede hipertansiyon öyküsü olmayan normotansif kişilere göre daha hiperinsülinemik ve insülin rezistandır (82,83).

d) Prospektif çalışmalarda hiperinsülineminin hipertansiyon gelişiminin öncüsü olduğu saptanmıştır (82,83).

e) İnsülin rezistansı olan kişilerin tamamında Tip 2 diyabetes mellitus gelişmediği ancak insülin etkisindeki defektin kompanse edilemediği dönemde hiperglisemi geliştiği düşünölmektedir. Benzer şekilde insülin rezistansı olan kişilerin tamamında hipertansiyon olmadığı bilinmektedir ancak, insülin rezistansının hangi aşamasından sonra hipertansiyon geliştiği bilinmemektedir (82,83).

E- Dislipidemi

Metabolik Sendromlu hastalarda lipid metabolizmasındaki en önemli değişiklik hipertrigliseridemidir. Bu kişilerde plazma TG artışı olmadan diğer anormallikler nadir görülür. İnsülin rezistansı ne kadar fazla ise hepatik VLDL-TG sentez ve sekresyonu ve dolayısıyla plazma TG konsantrasyonu o kadar yüksektir. Metabolik sendrom'daki hepatik VLDL-TG sekresyonu artışı kısmen kronik insülin konsantrasyonu artışına bağlıdır. Bu hiperinsülinemi, karaciğerde serbest yağ asitlerinin TG'e dönüşümünü ve yağ dokusu düzeyinde insülinin antilipolitik etkisine rezistans sonucu karaciğere FFA akışını arttırır (84,85,86).

Açlık TG konsantrasyonu ne kadar yüksekse TG'den zengin lipoproteinlerin postprandial birikimi de o kadar fazladır. Nondiyabetik kişilerde insülin rezistansı ve kompensatuvar hiperinsülinemi belirgin olarak TG'den zengin lipoproteinlerin postprandial birikimi ile ilişkilidir. İnsülin rezistansı ve kompensatuvar hiperinsülinemi hem henüz bilinmeyen mekanizmalarla doğrudan, hem de hepatik VLDL-TG

sekresyonunu uyararak açlık TG havuz büyüklüğünü artırarak dolaylı yoldan postprandial lipemi artışı ile uyum gösterir (87).

Düşük HDL kolesterol konsantrasyonları sıklıkla hipertrigliseridemi ile birlikte dir. VLDL havuz büyüklüğü ne kadar fazlaysa kolesterol esterlerinin HDL'den VLDL'ye transferi o kadar fazladır ve HDL kolesterol konsantrasyonu da o kadar düşüktür. Ek olarak, HDL'nin majör apoproteini olan apolipoprotein A-I (apoA-I)'in fraksiyonel katabolik hızı arttıkça HDL kolesterol konsantrasyonu düşer. ApoA-I'in fraksiyonel katabolik hızının insülin rezistansı ve kompensatuvar hiperinsülinemi durumlarında arttığına dair kanıtlar vardır. Buna göre insülin rezistansı ve hiperinsülinemi direkt olarak apoA-1 fraksiyonel katabolik hızını arttırarak ve indirekt olarak VLDL havuz büyüklüğünü artırarak düşük HDL konsantrasyonuna katkıda bulunmaktadır (86,88).

F- Vasküler Anormallikler

Hem hiperkoagulabilite hem de bozulmuş fibrinoliz ile insülin rezistansı ve hiperinsülinemi birlikteliği mevcuttur.

Plazminojen aktivatör inhibitör-1(PAI-1): Hipertrigliseridemi, hipertansiyonu, koroner kalp hastalığı olan kişilerde PAI-1 konsantrasyonu yüksektir. Yüksek PAI-1 konsantrasyonlarının insülin rezistansı ve/veya kompensatuvar hiperinsülinemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yaş, vücut kitle indeksi, abdominal obeziteye göre eşleştirildiğinde insülin rezistansı olan kadınların insülin sensitif olanlara göre PAI-1 konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (81).

Fibrinojen: Yüksek fibrinojen düzeylerinin metabolik sendrom'un bir komponenti olduğu PAI-1 kadar kesin olmamakla birlikte insülin rezistansı ve fibrinojen düzeyleri arasında bir korelasyon gösterilmiştir. Ancak bu ilişki bağımsız bir ilişki olmaktan ziyade daha çok koroner kalp hastalığı olan hastalardaki akut faz göstergesi gibi durmaktadır (81).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın şekli:

Çalışmamız; Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde, Mayıs-2006 ile Mayıs-2008 tarihleri arasında yapıldı. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 04/04/2006 tarih ve 2006-3/4 numaralı kararı ile onay alınarak yapılan bu çalışma vaka kontrollü bir çalışmadır.

3.2. Olgu seçimi:

İç Hastalıkları Polikliniği'ne kontrol amaçlı başvuran hastalar, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrenci, araştırma görevlileri ve çalışanlarından oluşan erken yaşta androjenetik alopesisi saptanan 20-50 yaş arası erkek hastalar hasta onamları alınarak çalışmaya alındı.

ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

1. 20-50 yaşları arası olmak
2. Erkek olmak
3. 35 yaşın altında androjenetik alopesi bulgularının olması
4. Glikoz metabolizmasına ait bilinen bir hastalığı olmaması
5. Bilinen bir koroner arter hastalığının olmaması

ÇALIŞMA DIŞI BIRAKILMA KRİTERLERİ

1. 20 yaş altı, 50 yaş üstü olmak
2. Bayan olmak
3. 35 yaşın üstü androjenetik alopesi bulgularının olması
4. Bilinen diyabet ve glikoz intoleransı öyküsü olması
5. Bilinen koroner arter hastalığı öyküsü olması
6. Saç fizyolojisini etkileyebilecek hastalık bulunması veya ilaç kullanılması

Dışlama kriterleri sonrası çalışmaya dahil edilen her bireyin ayrıntılı anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Her bireyin boy ve kiloları ölçülerek Vücut kitle indeksleri(VKİ), ağırlığın boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile

(kg/m²) hesaplandı. Androjenetik alopesi derecelendirmesi için Hamilton-Norwood sınıflanması kullanıldı ve tüm bireyler aynı hekim tarafından değerlendirildi(25).

Hastaların bel çevreleri (cm), kişiler aç iken 12. kosta alt sınırı ile iliak krest arasında kalan mesafenin tam ortasından yere paralel olarak ölçüldü. Hastaların kan basınçları 20 dakikalık istirahat sonrası oturur pozisyonda sağ koldan ideal bir sifingomanometre ile ölçüldü.

Çalışmamızda NCEP ATP III-2001 tanı kriterlerine göre (bel çevresinin erkekte 102 cm, kadında 88 cm'nin üstünde olması, trigliserit değerinin 150 mg/dl'den yüksek olması, HDL'nin erkekte 40 mg/dl, kadında 50 mg/dl'den düşük olması, tansiyonun 130/85 mmHg'den yüksek olması, açlık kan şekerinin 110 mg/dl'ni üstünde olması) 3 ve ya daha fazla pozitif kriteri olan hasta metabolik sendrom olarak kabul edildi (78).

12 saatlik açlık sonrası alınan kan örneklerinde; AKŞ ,TG , HDL, LDL, Total kolesterol, Total testosteron, Serbest testosteron, SHBG, Ferritin, hs-CRP, Fibrinojen ve insülin değerlerine bakıldı. İnsülin direncini belirlemek için HOMA-IR formülü kullanıldı ve 2,7 üstü değerler insülin direnci olarak değerlendirildi. Hastalardan 5 dakika aralıklarla 3 kez alınan kan örneklerinde çalışılan açlık serum insülin konsantrasyonları ve açlık serum glikoz konsantrasyonları ortalamaları kullanılarak, açlık insülin değeri (µIU/mL) x açlık glikoz değeri (mmol/L) / 22.5 formülü ile insülin direnci hesaplandı (67).

Çalışmanın laboratuvar işlemleri, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nin Biokimya, Mikrobiyoloji, Nükleer Tıp Laboratuvarlarında gerçekleştirildi.

3.3. Açlık Kan Şekeri Ölçümü:

Açlık kan şekeri ölçümleri; Synchron System Plazma Glikoz kiti (USA) kullanılarak Synchron LX20 otoanalizatöründe, Glikoz Oksidaz/O₂ deplation yöntemiyle çalışıldı, mg/dl olarak ifade edildi.

3.4. Lipit Parametreleri Ölçümü:

Trigliserid ölçümleri; Synchron System Trigliserid kiti (USA) kullanılarak, Synchron LX20 otoanalizatöründe, enzimatic / GPO-Trinder yöntemiyle çalışıldı.

Total kolesterol ölçümleri; Synchron System Kolesterol kiti (USA) kullanılarak, Synchron LX20 otoanalizatöründe, enzimatic yöntemle çalışıldı.

HDL kolestorol ölçümleri; Synchron System HDL Cholesterol kiti (USA) kullanılarak, Synchron LX20 otoanalizatöründe homegenous calorimetrik yöntemiyle çalışıldı.

LDL kolesterol ölçümleri; Friedwold formülü ile $[LDL = \text{total kolesterol} - (\text{HDL} + \text{Tg}/5)]$ hesaplandı. Tüm parametreler mg/dl olarak ifade edildi.

3.5. İnsülin Ölçümü:

İnsülin ölçümleri; Nükleer Tıp Laboratuvarında immunoassay yöntemi ile Abbott AxSYM System insülin kiti (Germany) kullanılarak Abbott AxSYM System cihazında yapıldı.

3.6. hs-CRP Ölçümü:

hs-CRP ölçümleri; Beckman-Coulter-Image kiti (USA) kullanılarak Beckman-Coulter-Image tam otomatik cihazlarında, nephelometric yöntemle çalışıldı.

3.7. Ferritin Ölçümü:

Ferritin ölçümleri; Abbott ferritin kiti (Germany) kullanılarak Abbott AxSYM cihazında mikropartiküler enzime immunosay yöntemi ile çalışıldı.

3.8. Fibrinojen Ölçümü:

Fibrinojen ölçümleri; HemosIL Fibrinojen-C kiti (Italy) kullanılarak ACL TOP cihazında çalışıldı.

3.9. SHBG Ölçümü:

SHBG ölçümleri; Roche-Hitachi Elecsys SHBG reaktif kiti (Germany) kullanılarak Cobas cihazında electrochemiluminescence immunoassay yöntemiyle çalışıldı.

3.10. Total testosteron Ölçümü:

Total testosteron ölçümleri; Roche-Hitachi Elecsys testosteron reaktif kiti(Germany) kullanılarak Cobas cihazında electrochemiluminescence immunoassay yöntemiyle çalışıldı.

3.11. Serbest testosteron Ölçümü:

Serbest testosteron ölçümleri; Free testostosterone RIA kiti (USA) kullanılarak DSL-4900 cihazında RIA yöntemiyle çalışıldı.

3.12. İstatistik:

Çalışmanın verileri SPSS (ver:14.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ve Khi-kare testi kullanılmıştır. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama \pm standart sapma, denek sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip yanılma düzeyi olarak 0.05 alınmıştır. $P < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya, 35 yaşın altında erken AGA'sı olan 80 erkek birey ve 48 sağlıklı erkek birey olmak üzere toplam 128 kişi dahil edilmiştir. Hasta grubundaki bireylerin yaş ortalamaları 36.28 ± 7.74 yıl ve kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalamaları 35.14 ± 6.54 yıl olarak bulunmuştur. Yaş yönünden gruplar arası farklılık önemsizdir ($t=0.85$, $p=0.395$, $p>0.05$). Çalışmaya alınan parametreler yönünden grupların karşılaştırılması Tablo 4.1'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan parametrelerin gruplar arasında dağılımı

Değişkenler	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	Sonuç
Total testosteron (ng/ml)	3.71 ± 1.52	4.19 ± 2.18	$t=1.46$ $p=0.145$, $p>0.05$
Serbest testosteron (pg/ml)	13.79 ± 6.21	15.69 ± 5.13	$t=1.78$ $p=0.077$, $p>0.05$
SHBG (nM)	27.78 ± 13.75	31.59 ± 13.76	$t=1.51$ $p=0.131$, $p>0.05$
İnsülin (μ IU/mL)	10.19 ± 8.92	8.13 ± 4.85	$t=1.47$ $p=0.144$, $p>0.05$
Açlık kan şekeri (mg/dL)	93.78 ± 14.70	92.37 ± 8.77	$t=0.60$ $p=0.547$, $p>0.05$
LDL (mg/dL)	130.09 ± 42.93	124.26 ± 35.82	$t=0.79$ $p=0.431$, $p>0.05$
HDL (mg/dL)	37.23 ± 10.24	40.05 ± 9.66	$t=1.54$ $p=0.126$, $p>0.05$
TG (mg/dL)	146.40 ± 158.12	100.20 ± 46.63	$t=1.99$ $p=0.048$, $p<0.05$
Total kolesterol (mg/dl)	198.71 ± 49.78	182.00 ± 37.49	$t=2.15$ $p=0.033$, $p<0.05$
Ferritin (ng/ml)	110.70 ± 109.40	96.29 ± 78.03	$t=0.79$ $p=0.426$, $p>0.05$
Fibrinojen (mg/dl)	280.37 ± 78.97	281.70 ± 50.57	$t=0.10$ $p=0.917$, $p>0.05$
hs-CRP (mg/L)	4.25 ± 7.41	2.44 ± 1.80	$t=0.81$ $p=0.416$, $p>0.05$
Bel çevresi (cm)	96.36 ± 14.47	91.14 ± 10.57	$t=2.17$ $p=0.032$, $p<0.05$
Sistolik kan basıncı (mmHg)	119.13 ± 12.54	119.37 ± 10.39	$t=0.11$ $p=0.912$, $p>0.05$
Diastolik kan basıncı (mmHg)	74.78 ± 10.04	72.29 ± 9.28	$t=1.39$ $p=0.164$, $p>0.05$

Her iki gruptaki bireyler ölçülen parametreler açısından karşılaştırıldığında trigliserit, total kolesterol ve bel çevresinin de gruplar arası farklılık anlamlı bulunurken ($p<0.05$) (Şekil 4.1, 4.2, 4.3), diğer parametreler (total testosteron, SHBG, serbest testosteron, insülin, açlık kan şekeri, LDL, HDL, ferritin, fibrinojen, hs-CRP,

sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı) açısından gruplar arası farklılık anlamlı bulunamamıştır ($p>0.05$).

Gruplar HOMA indeksleri açısından karşılaştırıldığında erken AGA'lı grupta ortalama HOMA indeksi 2.40 ± 2.22 iken kontrol grubunda ortalama HOMA indeksi 1.80 ± 1.25 bulunmuş gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($t=1.47$, $p=0.143$, $p>0.05$).

Ancak $HOMA>2,7$ sınır değerine göre hastalar gruplara ayrılarak insülin direnci karşılaştırıldığında ise Tablo 4.2 de görüldüğü gibi erken AGA'lı hasta grubundaki 80 olgunun 25'inde (%31,3) insülin direnci saptanırken 48 kontrol grubunun sadece 6'sında (%12,5) insülin direnci saptandı; gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P=0,017$, $p<0,05$)(Şekil4.4,4.5).

Tablo 4.2.İnsülin direnci açısından grupların karşılaştırması

			İnsülin direnci		Toplam
			VAR	YOK	
gruplar	hasta	S	25	55	80
		%	31,3%	68,8%	100,0%
	kontrol	S	6	42	48
		%	12,5%	87,5%	100,0%
Toplam		S	31	97	128
		%	24,2%	75,8%	100,0%

$$X^2=5,74 \quad P=0,017 \quad P<0,05$$

Tablo 4.3. Androjenetik alopesi evreleri ile kontrol grubunun insülin direnci açısından karşılaştırılması

		insülin direnci var	insülin direnci yok	Toplam
Alopesi evresi	Evre III S	5	19	24
	%	20,8%	79,2%	100,0%
	Evre IV S	11	17	28
	%	39,3%	60,7%	100,0%
	Evre V S	4	7	11
%	36,4%	63,6%	100,0%	
	EvreVI S	5	12	17
%	29,4%	70,6%	100,0%	
	Kontrol S	6	42	48
%	12,5%	87,5%	100,0%	
Toplam	S	31	97	128
	%	24,2%	75,8%	100,0%

$$X^2=8,33 \text{ P}=0,080 \text{ P} > 0,05$$

AGA'lı grup Hamilton-Norwood sınıflamasına göre evrelere ayrıldığında evreIII'de 24(%30), evre IV'de 28(%35), evre V'de 11(%13.8) ve evreVI'da 17(%21.2) birey bulunmaktaydı. Minimum evre III, maksimum evre VI olup evrelere ilişkin değerler 4,26±1,11 olarak bulundu. Ortalama değer evre IV olarak tesbit edilmiştir. Bu evreler kontrol grubuyla insülin direnci açısından karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur (p>0,05). Fakat Tablo 4.3 de görüldüğü gibi kontrol grubu bireylerde insülin direnci görülme oranı AGA'lı gruptaki evrelere göre daha düşüktür. Evreler kendi aralarında insülin direnci açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($x^2=2.21$, $p=0.529$, $p>0,05$).

Tablo 4.4. Metabolik Sendrom sıklığı açısından grupların karşılaştırılması

			Metabolik sendrom		Toplam
			var	yok	
gruplar	hasta	S	20	60	80
		%	25,0%	75,0%	100,0%
	kontrol	S	5	43	48
		%	10,4%	89,6%	100,0%
Toplam		S	25	103	128
		%	19,5%	80,5%	100,0%

$$X^2=4,06 \text{ P}=0,044 \text{ P}<0,05$$

Gruplar metabolik sendrom sıklığı açısından karşılaştırıldığında AGA'lı grupta 20(%25), kontrol gurubunda 5(%10,4) bireyde metabolik sendrom tespit edilmiş, aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P=0,044, p<0,05) (Şekil 4.6,4.7).

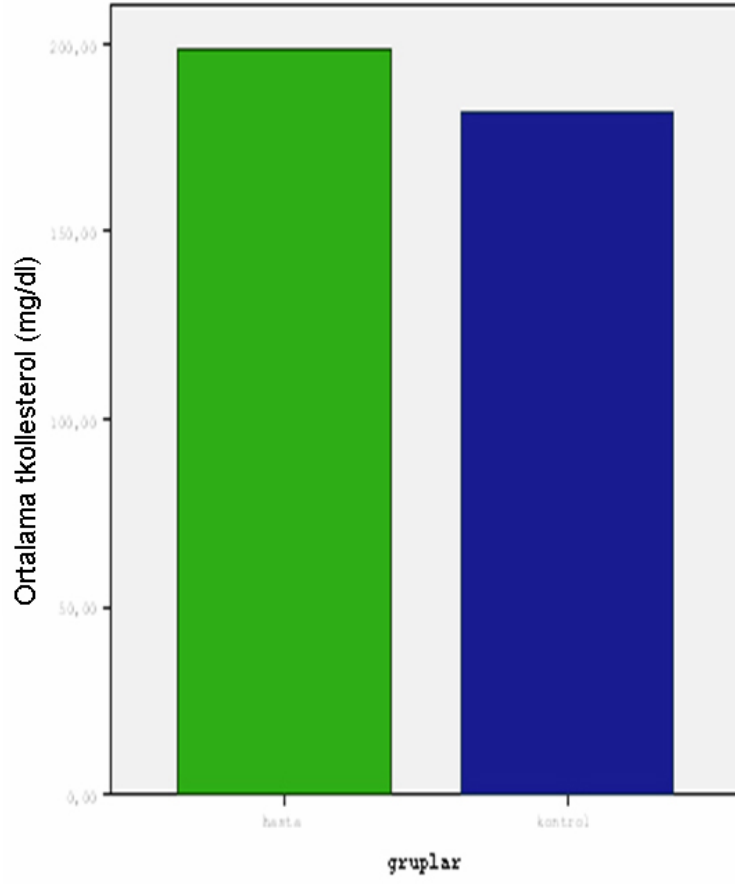
Tablo 4.5. Metabolik sendrom parametreleri açısından grupların karşılaştırılması

	Bel çevresi	HT	AKŞ	HDL	TG
Hasta	27(%33,7)	12(%15)	8(%10)	53(%66,2)	28(%35)
Kontrol	7(%14,5)	5(%10,4)	2(%4)	21(%43,7)	7(%14,5)

Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında hasta grubunda daha yüksek oranda metabolik sendrom parametreleri bulunduğu tespit edilmiştir. Tablo 4.5'te gruplardaki metabolik sendrom parametreleri ayrıntılı olarak verilmiştir. Parametrelerin grafiksel karşılaştırılması Şekil 4.8 de gösterilmiştir.

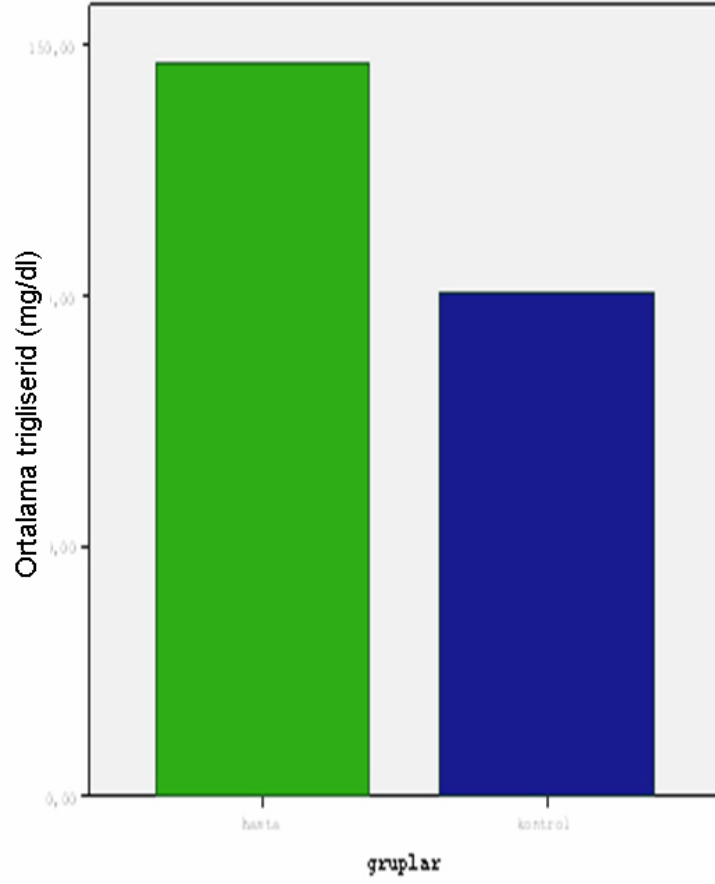
Gruplar sigara içme yönünden karşılaştırıldığında AGA'lı grupta 41 (%51,3), kontrol gurubunda 11 (%22,9) birey sigara içmekteydi. Aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($x^2=9.98$, $p=0.002$, $p<0.05$).

AGA'lı gruptaki bireylerin 64(%80) ünde ailede AGA öyküsü saptanmış, 16(%20) sında aile öyküsü saptanmamıştır.



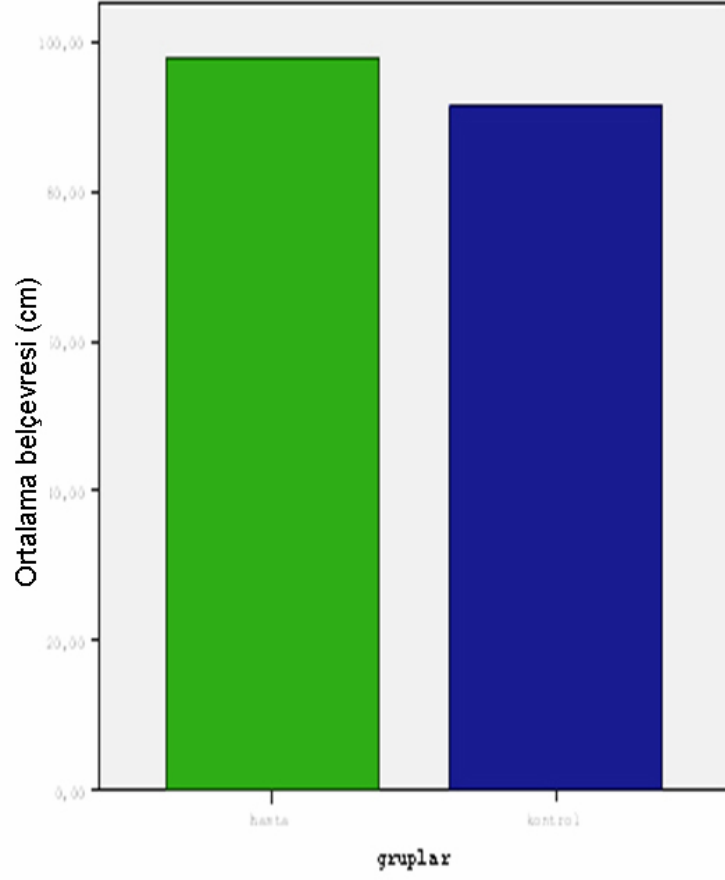
P= 0.033 p<0.05

Şekil 4.1.Hasta ve kontrol grubunun total kolesterol açısından karşılaştırılması



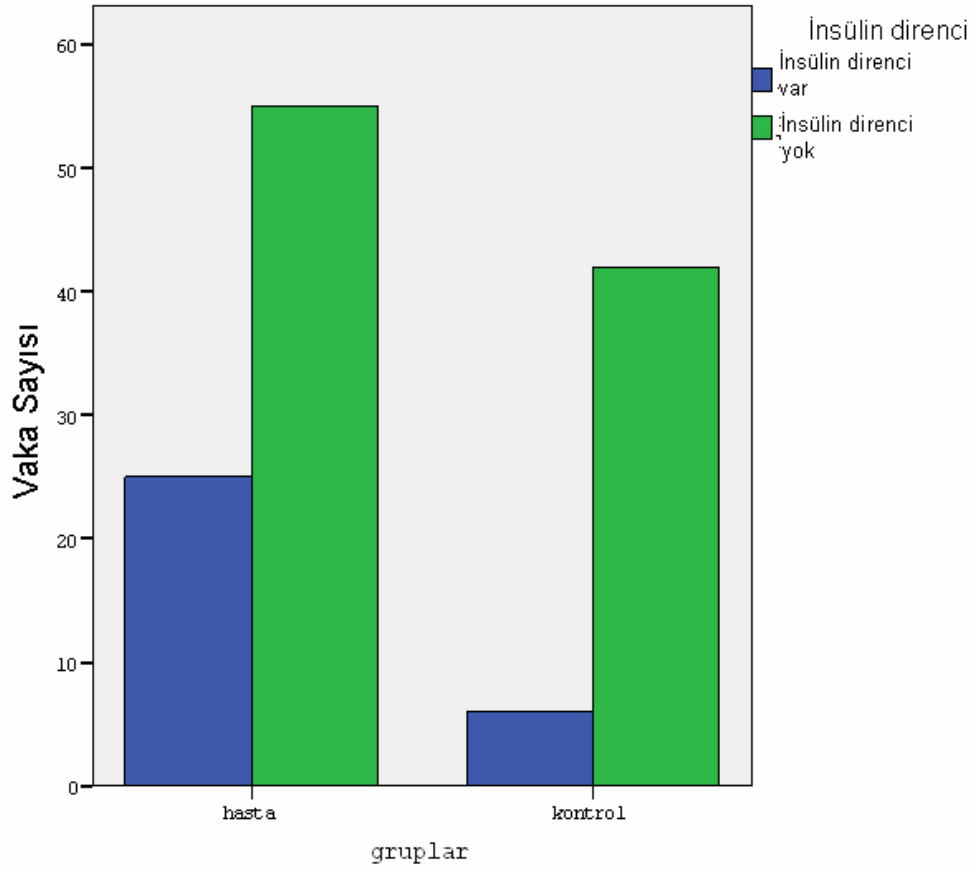
P= 0.048 p<0.05

Şekil 4.2.Hasta ve kontrol grubunun trigliserid açısından karşılaştırılması



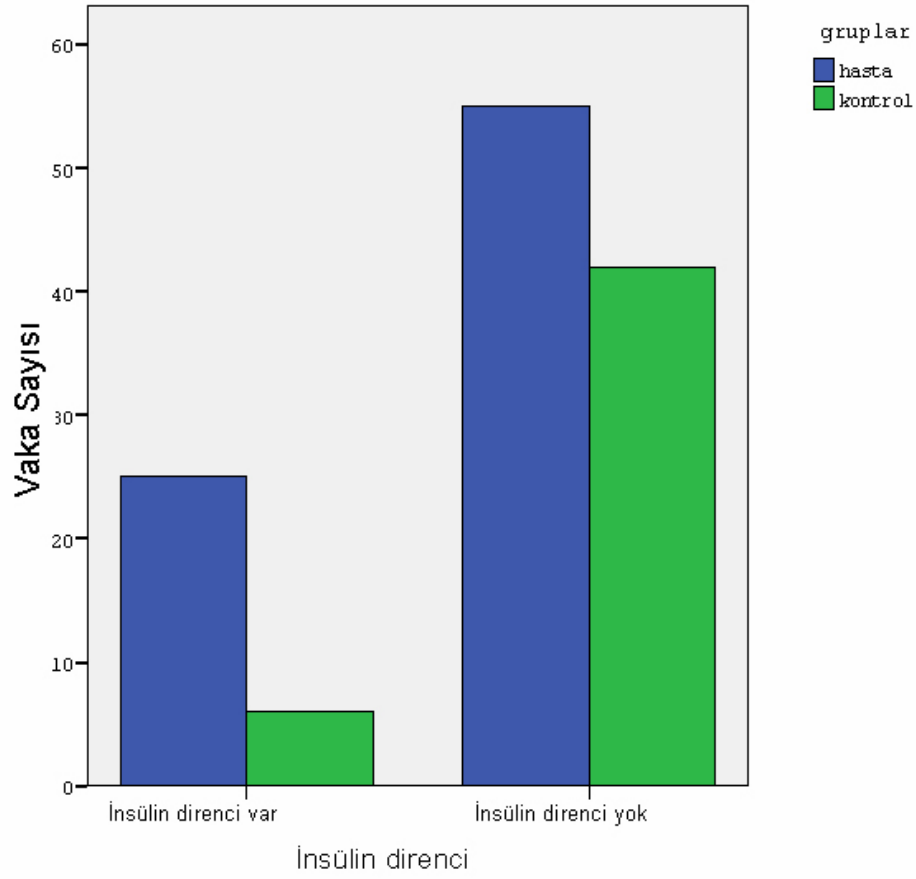
P= 0.032 p<0.05

Şekil 4.3.Hasta ve kontrol grubunun bel çevresi açısından karşılaştırılması



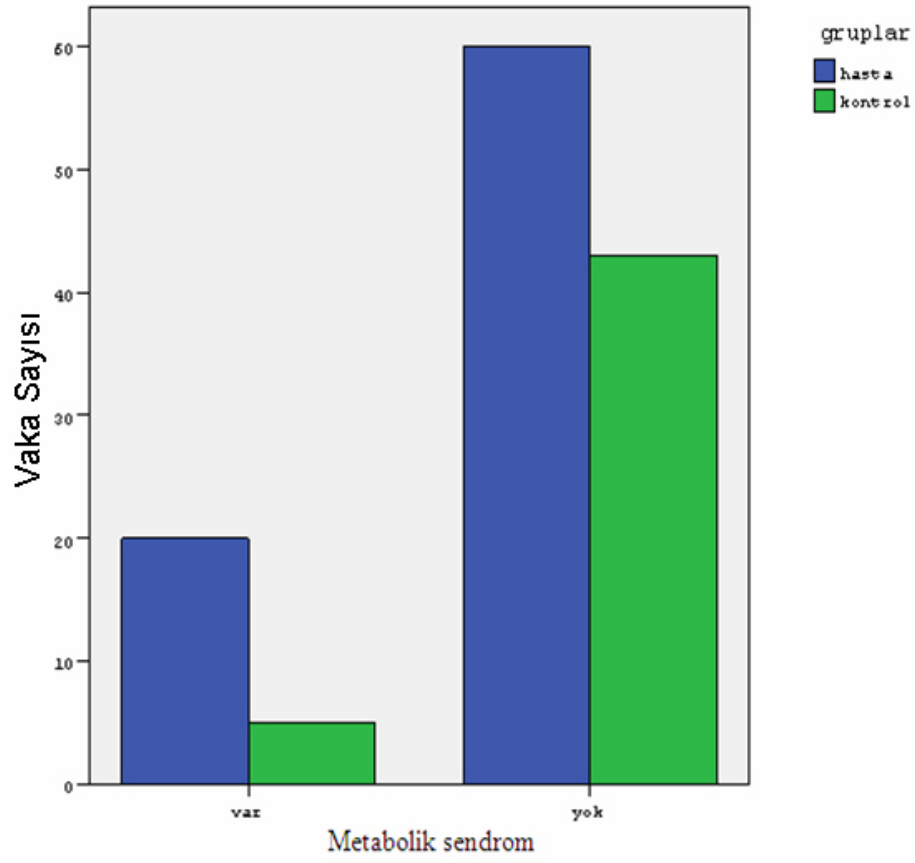
P= 0.017 p<0.05

Şekil 4.4.Grupların insülin direnci açısından karşılaştırılması



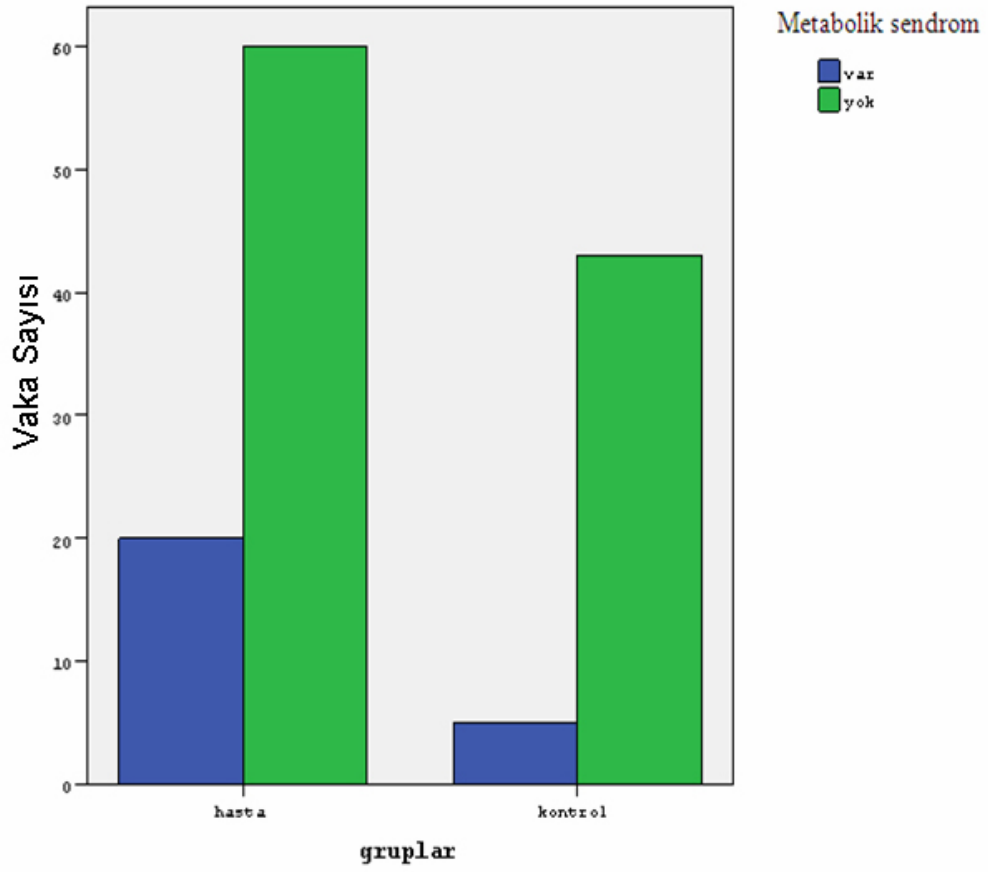
P= 0.017 p<0.05

Şekil 4.5.Hasta ve kontrol grubunun insülin direnci açısından karşılaştırılması



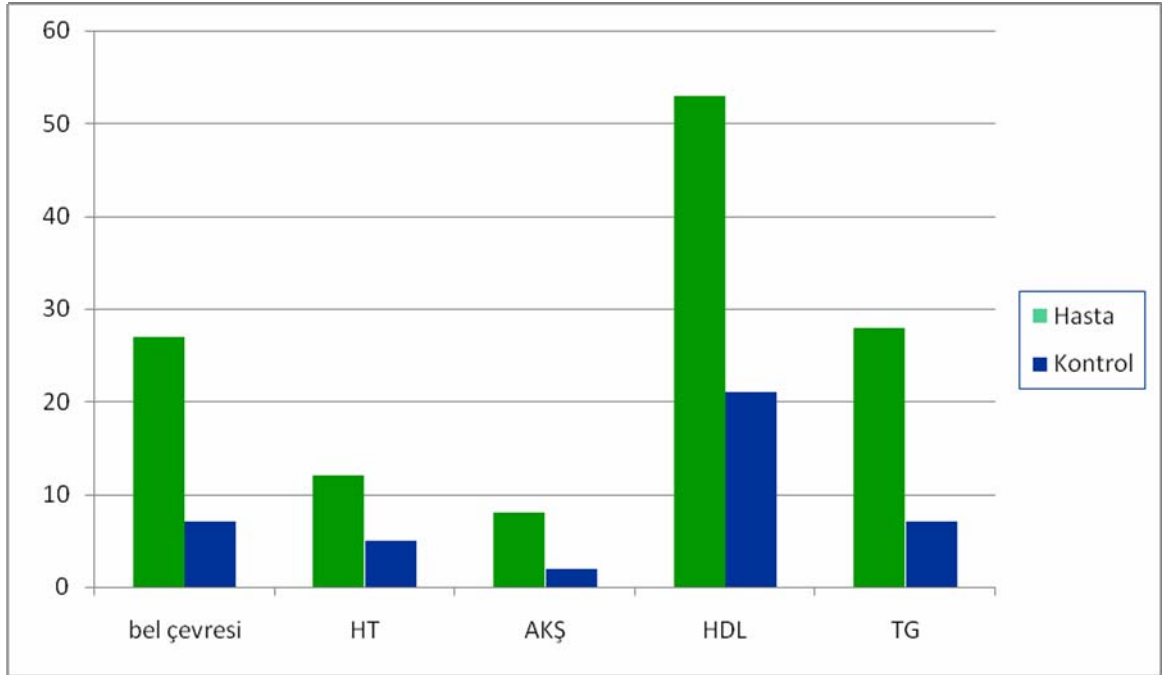
P= 0.044 p<0.05

Şekil 4.6.Hasta ve kontrol grubunun metabolik sendrom açısından karşılaştırılması



P= 0.044 p<0.05

Şekil 4.7.Grupların metabolik sendromu açısından karşılaştırılması



Şekil 4.8. Metabolik sendrom parametreleri açısından grupların karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Androjenetik alopesi ile iskemik kalp hastalığı gibi insülin rezistansı ile ilişkili bozukluklar arasındaki ilişki daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (1). Benzer şekilde etyolojisinde insülin rezistansının önemli rolü olduğu düşünülen polikistik over sendromu son yıllarda metabolik sendromun yeni keşfedilen bir yüzü olarak tanımlanmaya başlanmıştır (2-4). PKOS'lu kadınlarda görülebilen insülin direnci, bozulmuş glikoz toleransı ve Tip 2 DM riskini beraberinde getirmektedir (3). L.Starka ve ark. 2005 yılında yapmış oldukları çalışmada 30 yaşın altında erken saç kaybı olan erkeklerin PKOS taki kadınlara benzer hormon profiline sahip olduklarını göstermişlerdir. Araştırmacılar bu yüzden erkeklerde görülen erken yaşta saptanan androjenetik alopesinin kadınlarda görülen PKOS'un erkek fenotipi olduğunu ileri sürmüşlerdir (5).

Veikko Matilainen ve ark. yaptıkları çalışmada 35 yaşından önce başlayan androjenetik alopesisi olan 19-50 yaş arasındaki erkekler ile yaş ve cinsiyet uyumlu kontrolleri karşılaştırmışlar. Çalışmanın sonucunda dislipidemi, obezite ve hipertansiyon gibi insülin rezistansı ve metabolik sendromla ilişkili bozukluklar ile hiperinsülineminin hasta grubunda belirgin derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir (6). Ekmekçi ve ark. 41 AGA'lı ve 25 sağlıklı obez olmayan 66 kadında yaptıkları çalışmada insülin direnci ile insülin duyarlılık indekslerini karşılaştırmışlar ve AGA'lı kadınlarda daha fazla insülin rezistansı olduğunu göstermişlerdir (89). Bizim çalışmamız da 35 yaşın altında androjenetik alopesisi olan 20-50 yaş arasındaki 80 erkek hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 48 kontrol karşılaştırıldı. Gruplar HOMA indeksleri açısından değerlendirildiğinde hasta gurubunda (HOMA=2.40±2.22) kontrol gurubuna (HOMA=1.80±1.25) göre değerler daha yüksek olmasına rağmen istatikselsel olarak anlamlı değildi (p=0,143). Gruplar HOMA>2.7 sınır değerine göre insülin direnci açısından karşılaştırıldığında hasta gurubunda 25 vakada(%31,3), kontrol gurubunda ise 6 vakada(%12,5) insülin direnci tesbit edilmiş gruplar arası farklılık istatikselsel olarak önemli bulunmuştur (p=0,017). Hastalar Hamilton-Norwood sınıflamasına göre evrelere ayrıldığında insülin direnci

evre III'de 5(%20,8), evre IV'de 11(%39,3), evre V'de 4(%36,4), evre VI'da 5(%29,4) hastada tesbit edilmiştir. Evreler insülin direnci açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum bize iki şeyi düşündürdü. Birincisi insülin direnciyle androjenetik alopesi evresi arasında bir ilişkinin olmadığı; sadece, alopesinin varlığı insülin direnci varlığını göstermede yeterli olduğuydu. İkincisi ise evrelerdeki hasta sayısının az olmasıydı. Ayrıca evreler insülin direnci açısından kontrol gurubuyla karşılaştırıldığında kontrol gurubuna göre Tablo 4.3 de görüleceği gibi hasta gurubundaki evrelerde daha yüksek oranda insülin direnci olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu durumda evrelerdeki hasta sayısının yetersizliğine bağlı olduğu düşünüldü. Bu konunun aydınlatılabilmesi için daha fazla sayıda hasta ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Veikko Matilainen ve ark. yaptıkları çalışmada insülin resistansının erken androjenetik alopesinin patofizyolojisinde rol alabileceğini veya alopesiyi hızlandıran bir faktör olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bunun sonucunda erken androjenetik alopesinin insülin rezistansının erken bir klinik belirtisi olarak değerlendirilmesi gerektiği fikrini ortaya atmışlardır (6). İnsülin rezistansı ve erken AGA ilişkisinin muhtemel altta yatan sebebi net olarak bilinmemektedir. Hiperinsülineminin kıl kökündeki lokal olarak üretilen testosteron etkisini artırarak alopesinin gelişimine katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir (22,90). Bu konuda farklı görüşler de bulunmaktadır. Hiperinsülinemi veya insülin rezistansının sonucu olarak skalp dolaşımında oluşan vazokonstriksiyonun saç foliküllerinin büyümesini azaltarak veya folikülün minyatürizasyonunda DHT etkisini artırarak erken AGA'ya neden olabileceği ileri sürülmüştür(91). Farklı bir çalışmada ise vazokonstriksiyonda ortaya çıkan *hipoksinin* folikül büyümesini azaltarak erken AGA'ya neden olduğu ileri sürülmüştür (92). Yapmış olduğumuz çalışmada erken AGA'lılarda insülin rezistansının kontrol grubundan yüksek olduğunu bulduk ancak çalışmamızda skalp hipoksisini değerlendirmedik için baskın faktörün hangisi olduğunu değerlendiremedik. Bu konunun aydınlatılabilmesi için hastaların her iki parametre açısından değerlendirildiği ve hasta sayısının fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Erken AGA ve miyokard infarktüsü, ölümcül iskemik kalp hastalığı gibi ciddi kardiyovasküler olaylar arasında ilişki gösterilmiştir, fakat bu ilişkiyi açıklayan

mekanizma net olarak anlaşılammıştır (6). Yapılan bir çalışmada da androjen reseptörleri arteriyel duvar endotelinde bulunmuş, fakat vasküler endotel veya vasküler fonksiyonlar üzerine androjenlerin direk etkilerinin olup olmadığı açıklığa kavuşturulamamıştır (93). Yapılan diğer çalışmalarda da erken yaşta AGA'nın koroner damar hastalığı için bir ipucu olabileceği gösterilmiştir (94-96).

Persshon ve Johanson prospektif çalışmalarında çalışmanın başlangıcında alopesi olanlarda olmayanlara göre daha yüksek olası yada kesin koroner arter hastalığı oranları bildirmişlerdir (97).

Lesco 1993'te yayınlanan 55 yaşın altında akut MI geçiren 665 erkek hasta ile 772 kontrolden oluşan çalışmasında verteksi tutan AGA oranını anlamlı derecede yüksek bulmuş, verteks saçlı derisini tutan AGA'nın KAH ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür (94).

Birçok prospektif klinik çalışmada diyabetik olmayan bireylerde hiperinsülineminin KAH için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu birliktelik obezite, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, fiziksel inaktivite, HT ve sigara kullanımı gibi kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız şekilde KAH riskini arttırmaktadır (7). İnsülin birçok mekanizma ile KAH riskini artırır. Bunlar arasında düz kas hücreleri, fibroblastlar ve mononükleer hücrelerde LDL reseptör etkinliğini, egzojen kolesterol alımını ve arteriyel endojen kolesterol ve trigliserid sentezini arttırması bulunmaktadır. Ayrıca hiperinsülinemi ve insülin direnci aterosklerozun gelişimini hızlandırır, aterosklerotik plak gelişimini ve oluşan plakların resorbsiyonunu da engeller. İnsülin ve insülin benzeri büyüme hormonları aterosklerotik plağın önemli bir bileşeni olan kollajen sentezini arttırarak ta KAH riskini artırır (69). Tüm bu çalışmalardan elde edilen verilere göre inflamasyon mediyatörleri ve endotel disfonksiyonuna yol açan insülin rezistansının ateroskleroz için ana mekanizma olduğu düşünülmektedir (6). İnsülin direnci sendromu ile artmış kardiyovasküler risk arasındaki diğer bir bağlantı plazminojen aktivatör inhibitörü 1 dir. Bu ilişkinin muhtemel nedeni olarak PAI-1 in fibrinoliz yetersizliği ve buna bağlı gelişen trombüs oluşumuna dayanmaktadır (69). İnsülin fizyolojik düzeylerde vasküler endoteldeki reseptörleri üzerinden endotelden nitrik oksit(NO) salınımını arttırır. İnsülin direnci durumlarında artmış ateroskleroz riskinin insülinin NO üretimi üzerindeki etkisinin kaybına bağlı olduğu da düşünülmektedir (98). Biz

çalışmamızda hastalarımızı her ne kadar KAH açısından değerlendirmesek de etyolojide önemli rolü olan insülin direnci ve hiperinsülinemi yüksek bulduğumuz için erken AGA'lılarda uzun dönem takiplerde hastaların insülin direnci ve bunun bir sonucu olarak gelişen KAH açısından da dikkatli bir şekilde takip edilmesi gerektiği kanısına varabiliriz.

KAH ile TG yüksekliği arasındaki ilişki ilk kez Albrink tarafından ortaya konmuştur (99). Shepherd ve ark. tarafından 2003 yılında yapılan bir metaanalizde TG değerinin 1mmol/L artışının erkeklerde KAH olasılığını %30, kadınlarda ise %69 arttırdığını göstermişlerdir (100).

Guzzo ve ark. 1996 da Hamilton III ve IV verteks alopesili 50 hastanın serum lipid profillerini kontrol grubuyla karşılaştırmış. Çalışmanın sonucunda HDL, LDL, total kolesterol, TG ve total kolesterol/LDL oranı yönünden verteks alopesili hastalar ile kontrol arasında fark bulmamışlardır (101).

Şaşmaz ve ark. 1997 de verteks tipi AGA' si olan 41 erkek hastayı normal saç yapısına sahip 36 kontrol ile serum total kolesterol, HDL, LDL, TG ve lipoprotein a yönünden karşılaştırmışlar. AGA' lı grupta serum TG ve lipoprotein a düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunurken total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri yüksek olmakla beraber aradaki farkın istatiksel olarak anlamlı olmadığını bulmuşlardır (102). Bizim çalışmamızda hasta gurubundaki TG (146,40±158,12) ve total kolesterol (198,71±49,78) kontrol gurubundaki TG (100,20±46,63) ve total kolesterol (182,0±37,49) değerlerine göre daha yüksekti ve aradaki fark istatiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). LDL ve HDL değerlerinde ise gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Bu bulgular KAH için risk faktörü olduğu için erken AGA'lılarda takip edilmesi gereken önemli faktörler olduğunu düşünmekteyiz.

Greger ve ark. 1990 da kastrasyon uygulanmış erkek maymunlara dışarıdan DHT verilmesinin HDL kolesterol düzeylerinde azalma yaptığını göstermişlerdir(103). Yine maymunlara dışarıdan testosteron verilmesiyle total kolesterolde artış, LDL kolesterolde artış ve HDL kolesterol düzeyinde azalma görülmüştür. Hayvan deneyleri androjenlerin KAH için risk olacak şekilde hiperlipidemi yaptığını göstermiştir (104). İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda da serum testosteron ve DHT düzeyleriyle HDL kolesterol arasında negatif ilişki tespit edilmiştir (105). Bu araştırmalar sonucunda androjenlerin KAH'na neden olabilmesi

için HDL kolesterol düzeyini düşürerek etki etmesi beklenebilir ancak bizim çalışmamızda erken AGA'lı grupta HDL düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum bize erken AGA'lılarda artmış olan KAH riskinin HDL den ziyade insülin direncine bağlı olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca insülin direnci metabolik sendrom oluşturarakta bu riski arttırabilir; ancak, çalışmalarda hasta sayısının az olması HDL ile kesin kaniya varmayıda engellemektedir. Erken AGA'nın KAH'na yol açmasının muhtemel nedeninin androjenlerin neden olduğu dislipidemiyle mi yoksa insülin direncinin kendisi veya insülin direncine bağlı oluşan metabolik sendrom ile mi ilişkili olduğunun objektif olarak anlaşılabilmesi için daha daha fazla sayıda çalışma yapılmasına gerek olduğunu düşünüyoruz.

Bazı endokrinologlar metabolik sendromun insülin rezistans sendromu olarak adlandırılmasını önermektedirler. İnsülin rezistans sendromu patofizyolojik bir terimi ifade eder. Bunun nedeni olarak metabolik sendromun bütün risk faktörlerinin insülin direncine bağlı olarak oluşmasını göstermektedirler (81). Lipid ve lipid dışı, konvansiyonel olan ve olmayan kardiyovasküler risk faktörlerinin metabolik sendrom adı altında bir araya toplanmasının altında yatan fizyopatoloji insülin direncidir (106). NCEP ATP III klavuzu metabolik sendromu majör bir kardiyovasküler risk faktörü olarak belirtmektedir (78). Metabolik sendromlu kişilerde daha yüksek bir koroner arter kalsifikasyon riski vardır (107). Metabolik sendrom varlığı sadece KAH ve inme için 3 kat artmış bir risk oranıyla değil, aynı zamanda kardiyovasküler mortalite için 5 kat daha yüksek bir riskle de ilişkilidir(108). Bizim çalışmamızda tüm vakalar NCEP ATP III-2001 metabolik sendrom tanı kriterlerine göre değerlendirilmiş, üç ve üzeri kriter taşıyanlar metabolik sendrom olarak kabul edildiğinde AGA'lı grupta 20(%25), kontrol grubunda 5(%10,4) kişide metabolik sendrom tesbit edilmiştir. Gruplar arası fark istatistiksel olarak($p=0,044$) anlamlı bulunmuştur.

Abdominal yağ dokusu insülin rezistansı, hiperinsülinemi, HT insidansı ve TG artışı, glikoz intoleransı ve diyabetes mellitus gibi önemli metabolik bozukluklarla ilişkilendirilir (109). Birkaç çalışma bel-kalça oranı ölçülerek tesbit edilen abdominal yağ dokusunun KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (110,111). Bel çevresi de artmış bir riskle ilişkilidir (111,112). IDF

abdominal obezitenin insülin direnciyle kuvvetle korele olduğunu vurgulayarak bu kriterin MS tanısı için zorunlu olması gerektiğini önermiştir (80). Çalışmamızda gruplar bel çevresi açısından karşılaştırılmış ve AGA'lı grupta bel çevresi(96,36±14,47) kontrol gurubundaki bel çevresine (91,14±10,57) göre daha yüksek bulunmuş aradaki fark istatistiksel olarak da anlamlı çıkmıştır (p=0,032).

Bizim çalışmamızda gruplar ferritin, fibrinojen, high sensitif CRP açısından karşılaştırılmış gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. İnflamatuvar parametrelerin anlamsız çıkması erken AGA fizyopatolojisinde inlamasyonun bir faktör olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca gruplar sigara içimi yönünden karşılaştırılmış AGA'lı grupta sigara içimi %51,3 iken kontrol gurubunda %22,9 bulunmuş aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır (p=0,002). Yapılan bir çalışmada glikoz intoleransı olan veya olmayan erkeklerde sigara içmenin insülin düzeyi ve pankreatik insülin sekresyonu ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte sigara içen bozulmuş glikoz toleranslı veya diyabetli erkeklerde içmeyenlere göre daha yüksek insülin rezistansı olduğu gösterilmiştir. Muhtemelen sigara kontur-regulatuvar hormonların sekresyonunu arttırarak kan şekerinde yüksekliğe neden olabilir. Ancak sigara içme ve diyabet arasındaki ilişkinin kesin mekanizması açıklığa kavuşturulamamıştır (113). Sigara içiminin KAH olanlarda vazokonstrüksiyonu arttırarak mortaliteyi arttırabildiği bilinmektedir (114). Hiperinsülinemiklerde vazokonstrüksiyon olduğu daha önceki çalışmalarda gösterildiği için (91) bu hastalarda sigara içmenin ek bir vazokonstrüksiyon yapıcı faktör olarak alopesiyi arttırabileceğini düşünüyoruz.

1981 yılında Phillipou ve Kirk yapmış oldukları çalışmada 25 genç AGA'lı hastada alopesinin şiddetiyle serum androgen düzeyleri arasında korelasyon olmadığını göstermişlerdir (115). Androgenlerin erkeklerdeki normal düzeyleri genetik olarak predispoze kişilerde AGA'yı çeşitli derecelerde aşikar hale getirmeye yeterlidir. Genetik olarak predispozisyonun güçlü olmadığı büyük bir grupta AGA'sadece artmış bir androgen miktarıyla gerçekleşir ve kelliğin şiddeti androgen miktarıyla orantılıdır (116). Aile öyküsünde AGA' bulunması kişiyi AGA' için risk altında bırakır ama aile öyküsünün bulunmaması riski yok etmez. Değişken penetrans gösteren otozomal dominant bir kalıtım paterni düşünülse de her vaka bu kalıtım tarzına uymaz (8,24). Çalışmamızda erken AGA'lı gruptaki bireylerin 64

ünde (%80) aile öyküsü mevcuttu. Bu bulgu erken AGA'nın gelişiminde genetik faktörlerin etkili olduğunu ileri süren görüşü desteklemektedir (9).

İnsülinin adrenal androgen sentezi üzerindeki uyarıcı etkisi özellikle PKOS'lu kadınlarda daha önceden ortaya konmuştur (117). Aynı sonucun erkeklerde de görülmesi beklenebilir ancak çalışmamızdaki vakalarda serbest testosteron, total testosteron, SHBG düzeylerini kontrol grubuyla karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonuç Phillipou ve Kirk'in yapmış oldukları çalışma (115) ile uyumluydu, ancak hiperandrojeneminin laboratuvar değerleri PKOS tanısında zorunlu parametreler olmadığı için PKOS'un erkek fenotipi olarak düşündüğümüz erken AGA'da da hiperandrojenemi olmayabileceğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak; bu çalışma erken yaşta androjenetik alopesi gelişen erkeklerde alta yatan fizyopatolojik mekanizmalar net olarak bilinmemekle birlikte insülin direncinin ve buna bağlı geliştiğini düşündüğümüz metabolik sendromun daha fazla bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu hastalarda erken alopesinin insülin direncini neden olduğu, insülin direncinin mi erken alopesiyi tetiklediğinin anlaşılabilmesi için prospektif ve yeterli sayıda katılımın olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak etyolojide ne olursa olsun bu hastaların yaşamın ileri döneminde insülin direnci ve buna sekonder gelişen metabolik sendromun yarattığı riskler açısından takip edilmeleri gerektiği gerçeğinde göz önünde tutulmalıdır.

KAYNAKLAR:

1. Hirsso P, Laakso M, Matilainen V, Hiltunen L, Rajala U, Jokelainen J, Keinanen-Kiukaanniemi S. Association of insulin resistance linked diseases and hair loss in elderly men. *Cent Eur J Public Health*. Jun;14(2):78-81,2006.
2. Franks S, Gilling-Smith C, Watson H, Willis D. Insulin action in the normal and polycystic ovary. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Jun; 28(2):361-78,1999.
3. Vrbikova J, Bendlova B, Hill M, Vankova M, Vondra K, Starka L. Insulin sensitivity and beta-cell function in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* Jul; 25(7): 1217-22,2002.
4. Wild RA. Long-term health consequences of PCOS. *Hum Reprod Update* May-Jun; 8(3):231-41,2002.
5. L.Starka, M. Duskova, I. Cermakova, J. Vrbiková, M. Hill. Premature androgenic alopecia and insulin resistance. Male equivalent of polycystic ovary syndrome? *Endocr Regul*. Dec;39(4):127-31,2005.
6. Matilainen V, Koskela P, Keinanen-Kiukaanniemi S. Early androgenetic alopecia as a marker of insulin resistance. *Lancet* Dec 9;356(9246) : 2010, 2000.
7. Haffner S.M. Epidemiology of Hypertension and Insulin Resistance Syndrome. *J.Hypertens.*,15:25-30,1997.
8. Bergfeld WF. Androgenetic alopecia: An autosomal dominant disorder. *Am J Med*;98:955-85,1995.
9. Yerebakan Ö, Köşlü A, Altunay Y, Dirican A. SAHA Sendromunda Ludwig Modeli Androjenetik Alopesi. *TURKDERM*;29:88-92,1995.
10. Olsen EA. Androgenetic alopecia. In: Olsen EA (ed). *Disorders of hair growth: diagnosis and treatment*. New York: McGraw-Hill Inc:257-83,1994.
11. Dawber RPR, Ebling FJG, Wojnarowska FT. Disorders of hair. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG (eds). *Textbook of dermatology*, 5 ed. Oxford: Blackwell Scientific Publ.:2533-638,1992.
12. Bertolino PA, Freedberg IM. Disorders of epidermal appendages and related disorders. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA,

- Katz SI, Fitzpatrick TB (eds). *Dermatology in general medicine*, 4 ed. New York: Mc Graw-Hill Inc,679-80,1993.
13. Habif TP: Hair disease. *Clinical dermatology*. 2. Baskı St. Louis, CV. Mosby Company, :598-609,1990.
 14. Herten RJ.:Non-scarring hair loss disorders: *Postgrad Med.*;72:231-36,1982.
 15. Serri F.,Cerimele D.: embryology of the hair follicle-Hair and Hair disease. Eds. C.E. Orfanos, R. Happle. Berling, Springer, Verlag, :1-17,1990.
 16. Baransu O.:Saç hastalıkları. *Dermatoloji'de Ed. Tüzün Y, Kotogyan A, Saylan T. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi*,:473-81,1985.
 17. Arar N. Kılın yapısı ve gelişim siklusu. XIII. Ulusal dermatoloji kongresi. 45-51,1990.
 18. Randall VA. The use of dermal papilla cells in studies of normal and abnormal hair follicle biology. *Dermatol Clin*. 14(4):585-94,1996.
 19. Randall VA, Thornton JM, Mamada K. Androgens and the hair follicle. *Ann N Y Acad Sci* 642:355-75, 1991.
 20. Thigpen A, Silver R, Guileyardo JM. Tissue distribution and ontogeny of steroid 5alpha-reductase isozyme expression. *J Clin Invest* 92:903-10,1993.
 21. Normington K, Russell DW. Tissue distribution and kinetic characteristics of rat steroid 5alpha-reductase isozymes. Evidence for distinct physiological functions. *J Biol Chem* 267:19548-54, 1992.
 22. Whiting DA. Expression of steroid 5alpha-reductase 1 and 2 in scalp skin in normal controls and in androgenetic alopecia [Abstract].Tricontinental Meeting of Hair Research Societies, October 1995
 23. Berkovitz GC, Fujimoto TR, Brown AM. Aromatase activity incultured human genital skin fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 59:665-71, 1984.
 24. Hamilton JB. Patterned loss of hair in man: Types and incidence. *Ann N Y Acad Sci* 53:708-28, 1951.
 25. Norwood OT. Male pattern baldness: Classification and incidence. *South Med J* 68:1359-65, 1975.
 26. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol'* 97:247-54, 1977.

27. Reaven G. Strom T. Tip 2 diabet sorular ve cevaplar. Çeviri: Satman İ. Merit Publishing international, İstanbul, 54-55,2003.
28. Stone K.D. Receptors: Structure and Function. Am J Med:105. 244-250,1998.
29. Velleso LA., Carvalho C.R.O, Fernanda AR., Folli F., Saat MJA. İnsulin signalling in heart involves insulin receptor substrates-1 and 2 activation of phosphatidylinositol 3-kinase and JAK 2-Growth related pathway. Cardiovasc. Res,40:96-102,1998.
30. Tritos NA., Mantzoros CS. Clinical Review 97 syndromes of severe insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab. 9:3025-30,1998.
31. Ferranini E., Buzzigoli G., Bonadonna R. et al. İnsulin resistance in essential hypertension. N Engl J Med;317:350-57,1987.
32. Buse JB., Polonsky KS., Burant CF. Type 2 Diabetes Mellitus. In Williams Textbook of Endocrinology. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds). 10th edition. Philadelphia. Elsevier Science 1427-85,2003.
33. Barsh GS., Farooqi IS., O'Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. Nature;404: 644-51,2000.
34. Groop L., Forsblom C., Lehtovirta M. Metabolic consequences of family history of NIDDM (The Botnia Study): evidence for sex-specific parental effects. Diabetes; 45:1585-93,1996.
35. Lillija S., Mott DM, Hovard B. In vivo insulin action in familial characteristic in Pima Indians. Diabetes;36:1329-35,1987.
36. Reaven G.M., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities. The role of insulin resistance and the sympatoadrenal system. N. Eng.J.Med. 344: 378-81,1996.
37. Nuutila P., Raitaka M., Lorne H. Role of blood flow in regulating insulin stimulated glucose uptake in humans. J Clin Invest 97: 1741-47,1996.
38. Ferrannini E. Vich S, Beek NH, Loakso M., Paolisso G, Smith U.; Eürepean group for the study of insulin resistance (EGIR) insülin action and age. Diabetes 945-47,1996.
39. Altıntaş Y. Tip 2 diabetes mellitusun patogenezi. Ed:Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus, Nobel Tıp Kitabevi İstanbul . 839-49,2001.

40. Jorvinen H. Pathogenesis of non -insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 343:91-95,1994.
41. DeFronzo RA., Banodonra PS., Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM: A balanced overview. *Diabetes Care*. 15 (3): 318-68,1992.
42. Olefsky JM., Reven GM. Insulin binding in diabetes. Relationships with plasma insulin levels and insulin sensitivity. *Diabetes*. 26: 680-88,1997.
43. Rizza RA., Mandarino LJ., Gerich JE. Mechanism and significance of insulin resistance in noninsulin dependet diabetes mellitus. *Diabetes* 30:990-5,1981.
44. Trichitta V., Brunetti A., Chiavetta A., Benzi L., Papa V., Vigneri R. Defects in insulin receptor internationalization and processing in monocyte of obese subjects obese NIDDM patients. *Diabetes* 38:1579-84,1989.
45. Seino S., Seino M., Bell GL. Human insulin receptor gene. *Diabetes* 39:129-33,1990.
46. Kadowaki T., Kadowaki H., Rechler MM et al. Five mutant alleles of the insulin receptor gene in patients with geneticforms of insulin resistance. *J Clin Invest*.86:254-62,1990.
47. Thies R., Molina JM., Ciavaldi TP., Friedenbergr GR., Olefsky JM. insulin receptor autophosphorylation and endogenous substrate phosphorylationin human adipocytes from control, obese and NIDDM subjects. *Diabetes* 39: 250-58,1990.
48. Freidenbergr GR., Reichart D., Olefsky JM., Henry RP. Reversibility of defective adipocyte insulin receptor kinase activity in non-insulin diabetes mellitus. Effect of vveight loss. *J Clin Invest*; 82: 1398- 406,1988.
49. DeFronzo RA., Bonadonna RC., Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM in: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H (eds). *International Textbook of Diabetes Mellitus*. John Witey & Sons Ltd. 31: 635-89,1997.
50. Karşıdag K. İntraselluler glukoz transporterleri ölçüm metodolojisi ve Klinik önemi. *Kitap: Diabetolojiye giriş*. Editörler: Büyükdevrim S,Yılmaz T, Satman i, Dinççağ N, Karşıdag K, Altuntaş Y. Fatih Ofset, İstanbul, 79-86,1996.

51. Coffey PJ., Jin J., Woodgett JR. Protein kinase B (c-Akt): A multifunctional mediator of phosphatidylinositol 3-kinase activation. *Biochem J*;335: 1-13,1998.
52. Gulli G., Ferrannini E., Stern M., Haffner S., DeFronzo RA. The metabolic profile of NIDDM is fully established in glucose-tolerant offspring of two Mexican-American NIDDM parents. *Diabetes*;41:1575-86,1992.
53. Avogaro A., Toffolo G., Miola M et al. Intracellular lactate and pyruvate interconversion rates increased in muscle tissue of non-insulin dependent diabetic individuals. *J Clin Invest*;98:108-15,1996.
54. Kahn R. Insulin resistance insensitivity and insulin unresponsiveness. A necessary distinction. *Metabolism*;27(suppl 2): 1893-902,1987.
55. Yki-Jarvinen H. Role of insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM. *Diabetologia*;38:1378-88,1995.
56. Hollenbeck C., Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*; 64: 1169-73,1987.
57. Groop LC., Bonadonna RC., Simonson DC., et al. Effect of insulin on oxidative and non-oxidative pathways of free fatty acid metabolism in human obesity. *Am J Physiol*;263:79-84,1992.
58. Boden G., Fatty acids and insulin resistance. *Diabetes Care*;19:391-5,1996.
59. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes. *Curr Opin Lipidol*;5:216-20,1994.
60. Korugan Ü., Altuntaş Y., Hekim N. Can insulin mediated suppression of FFA and Glycerol be used to evaluate the lipolytic activity during IV insulin tolerance test *Diabetologia*; 40:245,1997.
61. Swislocki ALM., Chen Y-DI, Golay A., Chang MÖ and Reaven GM. Insulin suppression of plasma FFA concentration in normal individuals and patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 30:622-26,1987.
62. Bonadonna RC., Groop LC., Zych K., Shank M., DeFronzo RA. Dose-dependent effect of insulin on plasma free fatty acid turnover oxidation in humans. *Am J Physiol* 259:736-50,1990.

63. Zhou Y-P., Grill VE. Long term exposure of rat pancreatic islets to fatty acids inhibits glucose-induced insulin secretion and biosynthesis through a glucose fatty acid cycle. *J Clin Invest* 93:870-6,1994.
64. Firth RG., Bell PM., Marsh HM., Hansen L., Rizza RA. Postprandial hyperglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 77:1525-32,1986.
65. Ferrannini E., Mari A. How to measure insulin sensitivity. *J Hypertens* 16:895-906,1998.
66. Wallace TM., Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet. Med.* 19: 527-34,2002.
67. Matthews D., Hosker J., Rudenski A., Naylor B., Treacher D., Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 28: 412-19,1985.
68. Pyorala K., Savolainen,E., Kaukola,S., Haapakoski,J.: Plasma insulin as Coronary Heart Disease Risk Factor:Relationship to Other Risk Factors and Predictive During 9 1/2 Year Follow Up of the Helsinki Policeman Study Population. *Acta. Med.Scand.*,701:38-52,1985.
69. Oğuz A. Diabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Hastalıklarda Yeni Ufuklar. *Bonus Yayınevi*,12-28,1997.
70. Pouliot M.C., Despres J.P., Lemieux S., Moorjani S., Bouchard C., Tremblay A., Nadeau A., Lupien P.S. Waist Circumference and Abdominal Sagittal Diameter:Best Simple Anthropometric Indexes of Abdominal Visceral Adipose Tissue Accumulation and Related Cardiovascular Risk in Men and Women. *Am.J.Cardio.*,73:460-68,1994.
71. Fulop T, Tessier D, Carpentier A. The metabolic syndrome. *Pathologie Biologie*, 54:375-86,2006.
72. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*;37:1595-607,1988.
73. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*;149: 1514- 20,1989.

74. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*; 112(17): 2735-52, 2005.
75. Gedik O. İnsülin Direnci Sendromu. 6. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi. Eylül 2004 Antalya. Konferans Kitabı: 46.
76. WHO consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications . part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization Geneva, Switzerland; 1999.
77. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European group for the study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*;16(5): 442-3,1999.
78. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*.;285(19):2486-97,2001.
79. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Kendall D, Krauss RM, Neufeld ND, Petak SM, Rodbard HW, Seibel JA, Smith DA, Wilson PW. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* ;9(3):237-52,2003.
80. 1st International Congress o "Prediabetes and the Metabolic Syndrome". 13-16 April 2005. Berlin, Germany.
81. M.Arslan: Metabolik sendrom tanımı, patogenezi, tanı kriterleri ve bileşenleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*,2(3):1-7, 2006.
82. Facchini FS, Donascimento C, Reaven GM, et al. Blood pressure, sodium intake, İnsülin resistance, and urinary nitrate excretion Hypertension; 33:1008-12,1999.
83. Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, et al. Hyperinsulinemia in a normal

- population as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease: the Barilla factory revisited. *Metabolism*;48:989-94,1999.
84. Reaven GM. Role of Insulin resistance in human disease. *Diabetes*;37:1594-607,1998.
 85. Reaven GM. Pathophysiology of Insulin resistance in human disease. *Physiol Rev*;75:473-86,1995.
 86. Reaven GM, Lerner PL, Stern MP, et al. Role of Insulin in endogenous hypertriglyceridemia. *J Clin Invest*;46:1756-67,1967.
 87. Yeni-Komshian H, Abbasi F, Carantoni M, et al. Relationship between several surrogate estimates of Insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. *Diabetes Care*;23:171-5, 2000.
 88. Reaven GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia and hypertension: parallels between human disease and rodent models. *Diabetes Care Rev*:14:195-202,1991.
 89. Ekmekci TR, Ucak S, Basat O, Koslu A, Altuntas Y. The presence of insulin resistance and comparison of various insulin sensitivity indices in women with androgenetic alopecia. *Eur J Dermatol*;17(1):21-5,2007
 90. Wilson JD., Gloyna RE. The intranuclear metabolism of testosterone in the accessory organs of reproduction. *Recent Progr Horm Res* 26:309-336, 1970
 91. Klemp P, Peters K, Hansted B. Subcutaneous blood flow in early male pattern baldness *J Invest Dermatol.*;92(5):725-26,1989.
 92. Goldman BE, Fisher DM, Ringler SL. Transcutaneous PO₂ of the scalp in male pattern baldness:a new piece to the puzzle. *Plast Reconstr Surg.*;97(6):1109-17,1996.
 93. Pinkney JH, Stehouwer CD, Coppack SW, Yudkin JS. Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome. *Diabetes.* 46:9-13,1997.
 94. Lesko SM, Rosenberg L, Shapiro S. A case-control study of baldness in relation to myocardial infarction in men. *JAMA* 269:998-1003, 1993.
 95. Matilainen A, Makinen PK, Keinanen-Kiukaanniemi S. Early onset of androgenetic alopecia associated with early severe coronary heart disease: a

- population based case control study. *J Cardiovasc Risk Jun*; 8(3):147-51, 2001.
96. Rebora A. Baldness and coronary artery disease: The dermatologic point of view of a controversial issue *Arch Dermatol Jul*; 137(7):943-7, 2001.
97. Persson B, Johansson BW: The Kockum study: Twentytwo year follow-up: Coronary heart disease in a population in the south of Sweden. *Acta Med Scand.* 216;485-93,1984.
98. Zhiheng He, Keiko Naruse, George L.King. Diyabet ve insülin direncinin endotel fonksiyonları üzerindeki etkileri. A.Oğuz,İ.Satman(Çeviri editörleri) Diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar 2.baskı.Sigma yayıncılık;25-46,2008.
99. Albrick MJ. Current views on lipid and pathogenesis of coronary artery disease.*WVMed J Sep*; 62(9): 298-301, 1966 [Abstract] .
100. Shepherd J, Hunninghake DB, Barter P, McKenney JM Guidelines for lowering lipids to reduce coronary artery disease risk *Am. J. Cardiol Mar* 6;91(5A):11-7, 2003.
101. Guzzo CA., Margolis DJ, Johnson JF. Lipid profiles, alopecia and coronary disease: Any relationship? *Dermatol Surg.* 22:479-86,1996.
102. Şaşmaz S, Özcan A, Şenol M at all. Androjenetik alopesili erkeklerde koroner arter hastalığı riski. XIII. Prof.Dr.A.Lütfü Tat Simpozyumu. 69-70,1997.
103. Greger NG, Insull W, Probstfeld JL, Keenan BS: High density lipoprotein response to 5-alpha-dihydrotestosterone in macaca foscicularis:Hormone-responsive primate model for the study of atherosclerosis. *Metabolism.* 39:919-24,1990.
104. Weyrish As, Rejeski WZ, Brubaker PH at all: The effect of testosteron on lipids and eicosanoids in cynomolgus monkey. *Med Sci Sports Ex.* 24(3):338-8,1992.
105. Hamalainen E, Adler Creutz H, Ehnholm C, Puska P: Relationship of serum lipoproteins and apoproteins to sex hormones and to the binding capacity of sex hormone binding globulin in healty Finnish men. *Metabolism.*

- 35(6):535-41,1986.
106. Reaven G. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 37(12):1595-607,1988. Review.
 107. Wong ND., Sciammarella MG., Pol D., et al. The metabolic syndrome, diabetes, and subclinical atherosclerosis assessed by coronary calcium. *J Am Coll Cardiol*. 41:1547-53,2003.
 108. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 24(4):683-9,2001.
 109. Folsom A, Prineas R, Kaye S, Munger R. Incidence of hypertension and stroke in relation to body fat distribution and other risk factors in older women. *Stroke*. 21(5):701-6,1990.
 110. Larson B, Svardstudd K, Welin L, et al. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death. *BMJ*. 288:1401-4,1984.
 111. Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. *Am J Epidemiol*. 141:1117-27,1995.
 112. Higgins M, Kannel W, Garrison R, Pinsky J, Stokes J. Hazards of obesity: the Framingham experience. *Acta Med Scand Suppl*. 723:23-36,1988.
 113. Ko TC, Tong CY, So WY, Cockram SC, Chan CN. Association between smoking, pancreatic insulin secretion and insulin resistance in Chinese subjects with or without glucose intolerance. *Chin Med J (Engl)*. Dec 20;120(24):2233-7,2007.
 114. Landmark K. Smoking and Coronary heart disease. *Tidsskr Nor Laegeforen*, May 30;121(14):1710-2. Review.2001
 115. Phillipou G and Kirk J. Significance of steroid measurements in male pattern alopecia. *Clin Exp. Dermatol*. 6:53,1981.
 116. Rook A, Dawber R. *Diseases of the Hair and Scalp*. Oxford, Blackwell Scientific publications, 90-114,1982.
 117. Gonzalez F, Chang L, Horab T, Stanczyk FZ, Crickard K, Lobo RA. Adrenal dynamic responses to physiologic and pharmacologic

adrenocorticotrophic hormone stimulation before and after ovarian steroid modulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* Mar;71(3):439-44, 1999.