



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

**SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN BİREYLERDE İNSÜLİN
DİRENCİ**

Dr. Emel ACAR

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Hakan CİNEMRE**

**DÜZCE
2009**

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında katkılarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Yrd. Doç. Dr. Hakan CİNEMRE'ye,

Uzmanlık eğitime bilgi ve tecrübeleriyle büyük emekleri geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Yıldırım ÇINAR, Prof. Dr. Ö. Necip AYTUĞ, Doç. Dr. Yusuf AKCAN, Doç. Dr. Zerrin BİCİK, Yrd. Doç. Dr. Yusuf AYDIN, Uzm. Dr. Zeki SOYPAÇACI, Uzm. Dr. Esin Korkut'a,

İhtisas sürem boyunca devam ettiğim rotasyonlar sırasında birlikte çalışma fırsat ve şansını bulduğum Doç. Dr. Mehmet YAZICI, Doç. Dr. Hakan ÖZHAN, Doç. Dr. Peri ARBAK, Doç. Dr. Öner BALBAY, Doç. Dr. Ali Nihat ANNAKKAYA, Doç. Dr. Davut ÖZDEMİR, Doç. Dr. Özlem YAVUZ, Yrd. Doç. Dr. Sinan ALBAYRAK, Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIRM'a,

Asistanlığım süresince benden yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşirelerine ve tüm hastane personeline,

Desteklerini ve sevgilerini benden esirgemeyen sevgili eşime, dünya tatlısı biricik kızıma, beni büyütüp bugünlerime getiren sevgili anneciğime, babacığım ve kardeşime tüm kalbimle

Teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr.Emel ACAR

İÇİNDEKİLER

SAYFA

TEŞEKKÜR

TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ

KISALTMALAR

1. Giriş ve amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. İnsülin	3
2.1.1. İnsülin Molekülünün Yapısı	3
2.1.2. İnsülin Sekresyonu	4
2.1.3. İnsülin Reseptörü Ve Sinyal Mekanizması	5
2.1.4. İnsülinin Metabolik Etkileri	6
2.2. İnsülin Direnci	9
2.2.1. Tanım	9
2.2.2. Direnç Mekanizmaları	9
2.2.3. İnsülin Direnci	11
2.2.4. Karaciğerde İnsülin Direnci	11
2.2.5. Kas Ve Yağ Dokuda İnsülin Direnci	12
2.2.6. Beyinde İnsülin Direnci	13
2.2.7. Beta Hücrelerinde İnsülin Direnci	13
2.2.8. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri	13
2.2.9. Homeostasis Model Assesment (HOMA)	14
2.2.10. İnsülin Direnci, Yağ asitleri Ve Lipid Metabolizması	14
2.3. Sigara	16
2.3.1. Sigara Dumanının Bileşimi	16
2.3.2. Dünya Ve Ülkemizde Yaygınlık	17
2.3.3. Sigaranın Genel Sağlık Üzerine Etkileri	18
2.3.4. Sigaranın Bırakılmasının Sağlık Açısından Yararları	21
3. Gereç ve Yöntemler	23

3.1. Hastalar ve Ölçümler	23
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	24
4. Bulgular	25
5. Tartışma	34
6. Sonuç	37
7. Özet	38
8. Summary	39
9. Kaynaklar	40
10. Özgeçmiş	46

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil-1 İnsülin hormonunun yapısı

Şekil-2 İnsülin reseptörü

Şekil-3 İnsülinin besin maddelerinin alımına etkisi

Şekil-4 İnsülin direnci nedenleri

Şekil-5 Sigara içimi ile insülin direnci arasındaki ilişki

Şekil-6 Sigara içen ve içmeyen grubun yaş, vücut kütle indeksi (VKİ), bel/kalça oranı, sistolik ve diyastolik arteriyel basınç (Sistolik TA, Diyastolik TA) ölçümlerine göre dağılımları

Şekil-7 Sigara içen ve içmeyen grubun egzersiz ve alkol alımı açısından dağılımı

Şekil-8 Sigara içen ve içmeyen grubun serum lipid değerleri dağılımı

Şekil-9 Sigara içen ve içmeyen grubun Açlık kan şekeri (AKŞ), tokluk kan şekeri (TKŞ), insülin, HbA1c değerlerinin dağılımı

Şekil-10 Sigara içen ve içmeyenlerde HOMA grafiği

Şekil-11 Günlük içilen sigara adedine göre 3 grubun yaş, vücut kütle indeksi (VKİ), bel/kalça oranı, sistolik ve diyastolik arteriyel basınç (Sistolik TA, Diyastolik TA) ölçümlerine göre dağılımları

Şekil-12 Günlük içilen sigara adedine göre 3 grubun serum lipid değeri dağılımı

Şekil-13 Günlük içilen sigara adedine göre 3 grubun HbA1c, insülin ve HOMA değerlerinin dağılımı

TABLolar DİZİNİ

Tablo-1 İnsülinin metabolik etkileri

Tablo-2 İnsülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi ile ilişkili bozukluklar

Tablo-3 İnsülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi ile ilişkili klinik sendromlar

Tablo-4 Sigara dumanındaki bazı maddeler

Tablo-5 Türk erkek ve kadınında sigara içiciliğinin kardiyometabolik olaylar ve belirleyicileri üzerine etkileri

Tablo-6 Çalışmaya alınmama kriterleri

Tablo-7 Sigara içen ve içmeyenlere ait demografik ve laboratuvar özellikleri

Tablo-8 Sigara adedine göre grupların özellikleri

Tablo-9 Sigara içenlerde HOMA ile ilgili öngördürücü faktörler

Tablo-10 Sigara içmeyenlerde HOMA ile ilgili öngördürücü faktörler

KISALTMALAR

ADMA	: Asimetrik dimetilarginin
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ATP	: Adenozin trifosfat
c-AMP	: Siklik adenozin mono fosfat
CIGMA	: Glukozun sürekli infüzyon modeli
CO	: Karbon monoksit
CRP	: C reaktif protein
DM	: Diyabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
FEV1	: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm
Gab-1	: Büyüme faktör reseptör-2 ilişkili bağlayıcı protein-1
GLUT	: Glukoz transporter
HbA _{1c}	: Glikozillenmiş Hemoglobin A _{1c}
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HECT	: Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi
HOMA	: Homeostasis Model Assesment
IRS	: İnsülin reseptör substrat
KAH	: Koroner arter hastalığı
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PCOS	: Polikistik over sendromu
PI3K	: Fosfadidilinsitol-3 kinaz
PIP3	: Fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfat
PKB	: Protein kinaz B
PTPaz	: Fosfotirozinfosfataz
RIA	: Radyoimmunoassay

TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TG	: Trigliserid
TKş	: Tokluk kan şekeri
TNF- α	: Tömör nekrozis faktör alfa
UHYE-ME 2000	: Ulusal Hastalık Yüku ve Maliyet Etkililik Çalışması –2000
USA	: Amerika Birleşik Devletleri
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
VKI	: Vücut kitle indeksi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Glukoz insanlarda kullanılan önemli bir enerji kaynağıdır. Açlık plazma glukoz konsantrasyonu çok dar bir aralıkta (70-90 mg/dl) muhafaza edilmektedir (1). Gıda alımını takiben, en fazla glukoz alımı beyin, eritrosit ve splanknik dokular gibi insüline duyarsız dokularda (%65–70) gerçekleşir (2). Glukoz alımı, endojen glukoz üretim hızını özellikle karaciğerde (2) az miktarda da böbreklerde (3) artırır. Bu nedenle karaciğer glukoz üretimi, açlık plazma glukoz konsantrasyonunu sağlamada esas rol oynar (4). Gıda alımını takiben plazma glukozundaki artış insülin sekresyonunu artırır. Hiperglisemiye bağlı oluşan hiperinsülinemi karaciğerde glukoz üretimini baskılar, splanknik ve periferik dokular (özellikle kas dokusu) tarafından glukoz alımı artar ve normoglisemi sağlanmış olur (5, 6).

İnsülin ile ayarlanan normal anabolik metabolizma, gıda alımına yanıt olarak yeterli miktarda insülin salınımını ve insülinin hedef dokulardaki reseptörlerine bağlanarak etkisini göstermesini gerektirir. İnsülin direnci, vücuttaki dokuların insülinin etkisine karşı duyarlılıklarında azalma olması durumudur (7). Yapılan çalışmalarda özellikle abdominal bölgedeki yağ dokusu artışının insülin direnci riskini artırdığı gösterilmiştir. İnsülin direnci ve abdominal yağ dokusu artışının patofizyolojideki rolü net açıklanamamakla birlikte savunulan hipotezler şunlardır: Abdominal yağ dokusunun subkutan yağ dokusuna göre daha fazla adrenerjik reseptör bulundurması nedeniyle insülinin antilipolitik etkisine dirençli olması ve artmış lipaz aktivitesinin serbest yağ asitlerinin dolaşıma salınmasında artışa neden olmasıdır (8).

Obezite insülin direncinin en sık nedenidir. Obezite azalmış reseptör sayısı ile birlikte, ancak asıl sorun post-reseptör düzeyindedir (9). İnsülin direnci, obezitede sık görülmekle birlikte obez olmayan ve normal oral glukoz tolerans testi (OGTT) olan bireylerin %25'inde; esansiyel hipertansiyonlu hastaların da yine yaklaşık %25'inde saptanmaktadır. İnsülin direnci polikistik over sendromlu (PCOS) kadınların da yaklaşık üçte birinde görülen bir durumdur. Bu yüzden insülin direnci toplumda sık rastlanan ve yaygın bir fenomendir.

İnsülin direncinin ortaya çıkmasında bir diğer etken sigara içiciliğidir. Sigara, pankreatik doku üzerine direkt toksik etki yapar (10, 11). Sigara içimiyle ortaya çıkan nikotin,

karbon monoksit ve diğler ajanların, direkt olarak insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir (12-14). Sigara, insülin direncinin yanı sıra HDL kolesterol seviyesini azaltıp trigliserid (TG) seviyelerini artırarak dislipidemiye de yol açar. Hem insülin direnci hem de dislipidemi koroner kalp hastalığına zemin hazırlar. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, hiperinsülinemi, koroner kalp hastalığının anlamlı ve bağımsız bir belirleyicisi olarak ortaya çıkmıştır (15). Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Çalışması –2000 (UHYE-ME 2000) çalışmasında Türkiye genelinde seçilmiş risk faktörlerinin ortadan kaldırılması ile önlenebilecek ölüm sayıları karşılaştırıldığında sigara içme; yüksek kan basıncı ve artmış vücut kitle indeksinin (VKİ) ardından üçüncü olmuş ve yılda 52.905 erkek ile 1.794 kadın ölümünün sigara içilmemesi ile engellenebileceği öngörülmüştür (16). İnsülin direnci ve obezite prevalansının artışı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de gittikçe artan bir sorundur. Sigarayı bıraktırma çalışmalarına rağmen sigara içiciliğinin de ülkemizde artış gösterdiği bilinmektedir.

Bu çalışmanın amacı; insülin direncine yol açacak ileri yaş, obezite, diyabet, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, hipertansiyon gibi faktörlerin dışlanarak sigara içiminin vücut kitle indeksi, bel/kalça oranı, kan şekeri, insülin, lipid parametreleri ve kan basıncı üzerindeki etkilerini incelemek ve ek olarak Homeostasis Model Assesment (HOMA) hesaplamasında daha düşük maliyetli parametreler bulabilmektir.

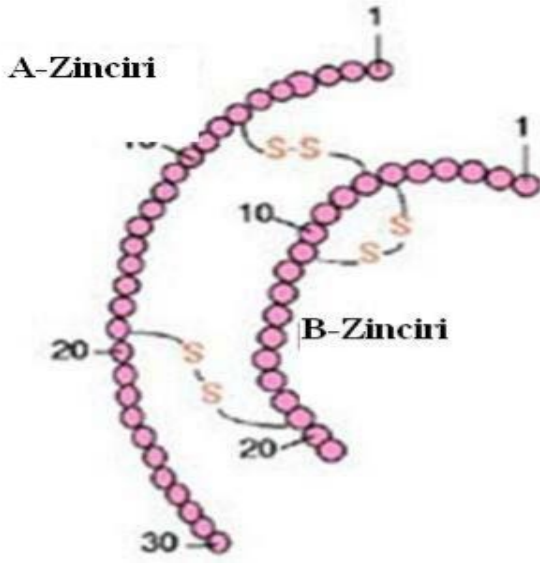
2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnsülin

2.1.1. İnsülin Molekülünün Yapısı

İnsan insülin geni 11. kromozomun kısa kolunda yer alır. Öncü molekülü preproinsülin, mikrozomal enzimlerle proinsüline parçalanır. Golgi cisimciğinde proinsülin, insülin ve C-peptide ayrılır. Proinsülinin yarı ömrü, proteolitik enzimle yıkılmaya daha dayanıklı olduğundan, insülinin 3-4 katıdır. Yarı ömrünün uzun olması, kanda birikmesine ve bazal durumda dolaşımdaki immünreaktif insülinin %12-20'sini oluşturabilmesine neden olur. Proinsülin, insülinin biyolojik aktivitesinin %7-8'ine sahiptir. C-peptid, beta hücrelerden insülin ile aynı miktarda salgınır. İnsülinin 3-4 katı yarı ömüre sahiptir (17). C-peptit insülin gibi karaciğer tarafından tutulmaz (18). Kanıtlanmış biyolojik aktivitesi olmamakla beraber, böbrek fonksiyonları üzerine direk etki ettiği, glikoz kullanımını arttırdığı ve insüline bağımlı diyabette otonom sinir sistemi üzerine olumlu etkileri olduğu öne sürülmektedir (19).

İnsülin pankreastaki langerhans adacıklarının beta hücreleri tarafından üretilen polipeptit yapıda 6000 dalton molekül ağırlığında bir hormondur. Molekülü 2 aminoasit zincirinden oluşmaktadır. Zincirler birbirlerine iki disülfür köprüsüyle ile bağlanmıştır (Şekil-1). Endojen insülinin dolaşımdaki yarı ömrü 3-5 dakikadır. Başlıca karaciğer, böbrek ve çizgili kaslar olmak üzere hedef dokularda katabolize edilir. Karaciğerden tek geçişte, insülinin %50'si dolaşımdan alınır (17).



Şekil-1 İnsülin hormonunun yapısı

2.1.2. İnsülin Sekresyonu

Pankreas, normal erişkinde günde 40-50 IU insülin salgılar (17). 24 saatte salgılanan insülinin %50'si bazalde, kalanı yemeğe yanıt olarak salgılanır. İnsülin salgısı pulsatildir (19). Açlıkta bazal insülin düzeyi 10 U/ml civarındadır. Yemekten 8-10 dakika sonra insülin düzeyi artmaya başlar, 30-45 dakika sonra en yüksek düzeye ulaşır. Bunu postprandial plazma glukozunda hızlı düşme izler ve glikoz 90-120 dakika içinde bazal düzeye iner (17).

Bazal insülin salgısı, dışardan bir uyarı olmaksızın, açlık durumunda salgılanan insülin miktarıdır. 80-100 mg/dl nin altındaki glukoz düzeyleri insülin salgısını uyarmaz. Uyarılmış insülin salgısı, ekzojen uyarana cevap olarak ortaya çıkar. *In vivo* koşullarda bu, yemeğe karşı beta hücrelerinin yanıtıdır. İnsülin salınımının en güçlü uyarıcı glukozdur ve insülin yanıtı bifaziktir. Glukoz düzeyi aniden arttığında, insülin ani olarak yükselir (1. Faz). Eğer glukoz düzeyi bu seviyede kalırsa, insülin salgısı tedricen azalır ve daha sonra tekrar sabit bir düzeye yükselir (2. Faz) (17). Yüksek glukoz ile uzun süre uyarıldığında (*in vitro*>4 saat), beta hücrelerinin glukoz yanıtında geçici desensitizasyon olur (19).

Bazal ve 24 saatlik insülin salgısı obezlerde daha fazladır. Bu hiperinsülinemik durum VKİ ile kuvvetli korelasyon gösterir. İnsülin dirençli bireylerde, periferik insülin direncine beta hücrelerinin uyum yanıtı olarak, glukozun her düzeyinde insülin salgısı oranı yüksektir.

Pulsatil patern bozulmamış olup, obezlerde yemek sonrasında insülin salgısı daha büyük miktarlardadır (19).

Bozulmuş glukoz toleransı olanlarda insülin düzeyi, OGTT veya yemek sonrasında, normal kontrol ve diyabetiklere göre, en yüksek düzeydedir. Bu, beta hücre fonksiyonunun kısmen bozulduğu prediyabetik bir durumdur. OGTT sırasında, insülin yanıtında gecikmiş bir cevap vardır. 1. faz insülin yanıtı azalmıştır. Glukoza hafif derecede intoleransı olan, tip 2 diyabetlilerin birinci derece akrabalarında da 1. faz insülin yanıtında bozukluk vardır. Benzer durum, gestasyonel diyabet öyküsü olup normoglisemik olan obezlerde de gözlenir. Öyleyse beta hücre fonksiyonları, aşikar diyabet ortaya çıkmadan yıllar öncesinden bozulabilir (19).

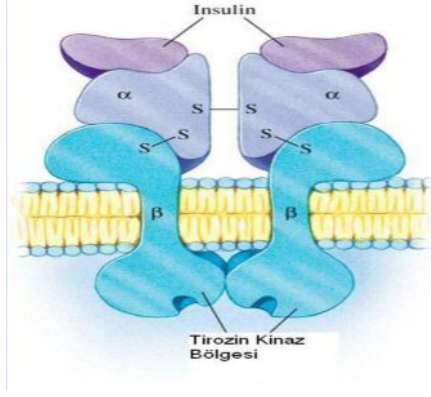
İnsülin salınımının direkt uyaranları, glukoz, siklik adenozin mono fosfat (c-AMP), lösin, mannoz, vagal stimülasyon ve sülfonilüreler iken, kolesistokinin, sekretin, gastrin, gastrik inhibitör peptid ve glukagon benzeri peptid gibi enterik hormonlar, beta adrenerjik stimülasyon, arjinin ve yağ asitleri glukozun indüklediği insülin salınımını artırır. Bunun yanında, alfa adrenerjik stimülasyon, somatostatin ve içlerinde diazoksid, fenitoin, vinblastin, kolşisinin bulunduğu bazı ilaçlar da insülin salgısını azaltır (17, 19).

2.1.3. İnsülin Reseptörü Ve Sinyal Mekanizması

İnsülinin hedef hücre yüzeyi reseptörüne bağlanması biyolojik yanıtını başlatır. Birçok hücre, özel yüzey insülin reseptörüne sahiptir (17)

İnsülin reseptörü, reseptör tirozin kinaz ailesinin üyesi olup, disülfid bağlarıyla bağlı 2 alfa ve 2 beta alt ünitesinden oluşan bir glikoproteindir (Şekil-2). Alfa ünitesi tamamen ekstraselüler olup, insülinin bağlanma yerini içerir. Beta ünitesi, ekstraselüler, transmembran ve intrinsik tirozin kinaz aktivitesine sahip olan intraselüler kısımlardan oluşur. İnsülin reseptörünün ekzon 11'in farklı kesiliminden kaynaklanan, A ve B olarak bilinen 2 izoformunun, insülin duyarlılığı açısından farklı olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. İnsülinin alfa ünitesine bağlanmasıyla, beta ünitesinin sitoplazmik kısmındaki tirozin rezidülerinde otofosforilasyon başlar. Aktive olan beta ünitesi, hücre içi substratların fosforilasyonunu sağlar. Bunlar arasında insülin reseptör substrat (IRS) ailesi üyeleri, büyüme faktör reseptör-2 ilişkili bağlayıcı protein-1 (Gab-1) ve diğerleri yer alır. IRS proteinlerin fosforilasyonu,

fosfadidilinsitol-3 kinaz (PI3K), tirozin kinazlar, tirozin protein fosfataz ve birçok küçük proteini aktive eder. Aktive olan PI3K, lipid fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfat (PIP3) üretir. Artan PIP3, serin/treonin kinazlar olan protein kinaz B (PKB) ve farklı izoformları olan protein kinaz C'nin aktive olduğu protein kinaz kaskadını başlatır (20).



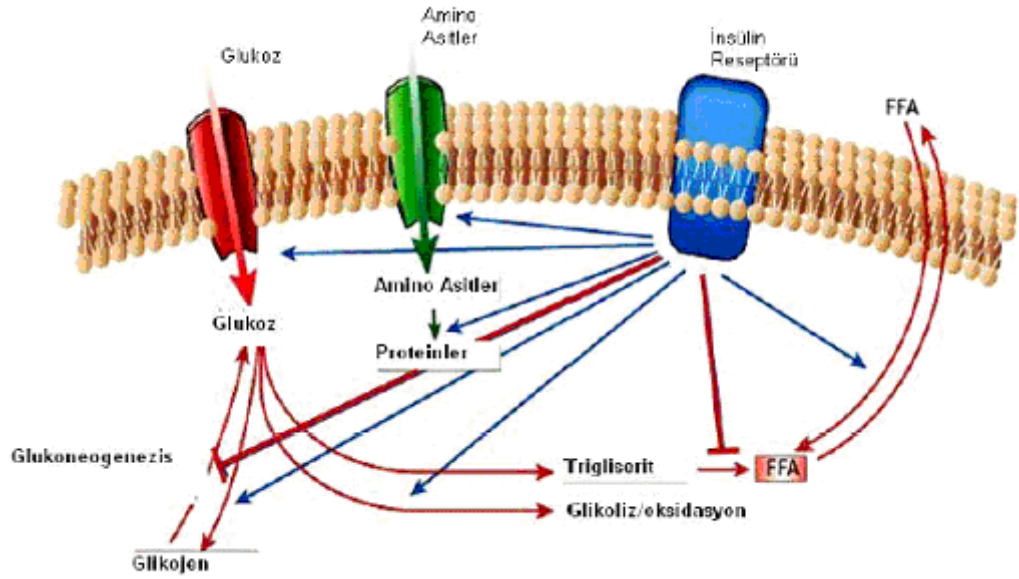
Şekil-2 İnsülin reseptörü

İnsülin etkisini ileten, birçok molekülün rol aldığı ve sonuçta bir grup protein kinazın aktive olduğu bu karmaşık yolağın 2 yönü vardır. Birincisi, insülinin büyüme üzerindeki etkilerini ileten mitojenik, diğeri besin metabolizmasını düzenleyen metabolik yolaktır. Metabolik sinyal yolağında, PI3K, iskelet kası ve adipositlerde, glukoz transport edici protein-4 (GLUT-4) içeren veziküllerin hücre membranına hareketine, glikojen ve lipid sentezinin artmasına ve diğeri metabolik yolların uyarılmasına yol açar (17, 21). PI3K, insülinin metabolik etkilerin ortaya çıkmasında kilit düzeyde rol oynayan bir enzimdir. PKB, glukoz tutulumu, glikoliz, glikojen sentezi ve protein sentezinin stimülasyonu gibi insülinin birçok etkisinde rol oynar (21) PI3K ve PKB, insülinin birçok etkisinde santral molekül olduklarından, bu moleküllerin aktivitesi, ekspresyon düzeyleri ve muhtemel gen mutasyonları insülin direncinde rol oynayabilir (22).

İnsülin reseptörlerinin sayısı ve duyarlılığı insülin etkisinde önemlidir. İnsülin düzeyi kronik olarak yüksek ise, reseptör sayısı azalır ve bunun tersi de doğrudur. Yüksek insülin düzeyi ve reseptöre azalmış bağlanma ile ilişkili durumlar obezite, aşırı karbohidrat alımı ve uzun süre yüksek dozda insülin kullanımınıdır. Düşük insülin düzeyi ve yüksek bağlanma ile ilişkili durumlar ise açlık ve egzersizdir. Kortizol düzeyinin yüksek olması, insülinin reseptöre bağlanmasını azaltır (17).

2.1.4. İnsülinin Metabolik Etkileri

Organizmada temel enerji kaynağı olan glukoz, sinir hücreleri gibi nadir bazı dokuların dışında hemen tüm dokulara insülinin yönlendirmesi ile girer. İnsülin hedef hücrelerde glukoz kullanımını hücre içine glukoz girişini sağlayarak artırır. Glikojen, yağ ve proteinlerin yıkımını engelleyerek antikatabolik etki gösterir (Şekil-3).



Şekil-3 İnsülinin besin maddelerinin alınımına etkisi. (Saltiel ve Kahn, Nature 414,799-806,2001'den alınmıştır.)

Glukoz hücre içine girdikten sonra, heksokinaz ile hızla fosforile edilir. Daha sonra glikojen sentaz ile glikojen olarak depo edilir veya Adenozin trifosfat (ATP) sağlamak için pirüvat kinaz gibi enzimlerle okside edilir. Glukoz, karaciğer ve adipoz dokuda, yağ olarak da depo edilebilir. İnsülin, glikoliz ile glikojen ve lipid sentezinde rol alan enzimlerin bazılarını, fosforilasyon düzeyini etkileyerek düzenler (23).

İnsülin, karaciğerde glikojen sentez ve depolanmasını artırıp, glikojenolizi inhibe ederek anabolik etki gösterirken, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) yapımı, protein ve TG sentezini de artırır. Ayrıca glukoneogenezi ve hepatik ketogenezi inhibe edip, glikolizi uyarır (17).

İnsülin, kas dokuda, ribozomal protein sentezi ve aminoasit transportunu artırarak protein sentezini uyarır. Kas içine glukoz girişini sağlayıp, glikojen sentazı aktive ve glikojen fosforilazı inhibe ederek glikojen sentezini artırır (17).

İnsülin, yağ dokuda hormon sensitif lipazı inhibe ederek lipolizi engeller, lipoprotein lipazı aktive ederek de dolaşımdaki lipoproteinlerden dokuya serbest yağ asidi transferini kolaylaştırır (24). Glukozun hücre içine geçişini sağlayan insülin, serbest yağ asitlerinin trigliseridlere esterifikasyonunda kullanılan alfa gliserol fosfatın düzeyini de artırmış olur. Böylece insülin, karaciğere ulaşan yağ asit miktarını azaltarak, hepatik glikoneogenez ve ketogenezi azaltmaktaki kilit rolü üstlenmiş olur (17).

İnsülin glukoz metabolizmasını dolaylı yoldan da etkileyebilir. Düşük insülin düzeyinde, kas proteinleri ve yağ doku trigliseridlerinin yıkımı, alanin ve serbest yağ asitleri gibi glikoneojenik substratları artırır. Lipolizin insülin ile inhibisyonuna subkütan yağ dokudan daha az duyarlı olan viseral yağ doku, portal ven yoluyla karaciğere yüksek oranda serbest yağ asidi sağlar. Böylece santral obezite, diyabet patogenezi katkıda bulunmuş olur (23). İnsülinin vücuttaki etkileri Tablo-1’de gösterilmektedir.

Tablo-1 İnsülinin metabolik etkileri

<i>Metabolik olay</i>	<i>Etki</i>
Glukoz metabolizması	
Glukojenez	Artırır/Azaltır
Glukoz oksidasyonu	Artırır
Glukoneogenez	Azaltır
Glukojenoliz	Azaltır
Ketojeniz	Azaltır
Yağ metabolizması	
Lipoliz	Azaltır
Lipojeniz	Artırır
Protein metabolizması	
Protein sentezi	Artırır
Glukoneogenez	Azaltır
Üreojenez	Azaltır
Diğer maddelerin metabolizması	
ATP oluşumu	Artırır
DNA ve RNA oluşumu	Artırır

2.2. İnsülin Direnci

2.2.1. Tanım

İnsülin direnci eksojen verilen veya endojen sekrete edilen insüline biyolojik cevabın bozulması olarak tanımlanmaktadır. Yani insülinin metabolik etkilerini, insülinin varlığına ve hatta fazlalığına rağmen gösterememesidir. İnsülin direnci, iskelet kasında ve yağ dokusunda insülinle uyarılmış glukoz transportunda ve metabolizmasında bozulma olması; karaciğerde glukoz yapımının baskılanmasında yetersizlik olmasıyla sonuçlanır.

2.2.2. Direnç Mekanizmaları

İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için pankreas beta hücrelerinden sekrete edilmesi, karaciğer yoluyla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan interstisyuma geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak bu doku hücrelerinin membranlarında bulunan spesifik reseptörlere bağlanması gerekmektedir. Bu basamaklardan herhangi birinde veya birkaçında meydana gelecek aksama insülin direnci ile sonuçlanır (25).

İnsülin direncine neden olan mekanizmalar başlıca 4 grupta toplanabilir:

1. Pre-reseptör nedenler: Anormal insülin ve insülin antikorları, kan akım bozukluğu.
2. Reseptöre ait nedenler: Azalmış reseptör sayısı ve affinitesi
3. Post-reseptör nedenler: Anormal sinyal iletimi ve fosforilasyonu
4. GLUT-4'ün azalması

İnsülin direnci bir dizi fizyolojik durumlarda (puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel inaktivite) ve ilaç alımlarında (kortikosteroidler, bazı oral kontraseptifler, diüretikler gibi) görülebilen bir durumdur (25). İnsülin direncine hemen her zaman kompensatuar hiperinsülinemi eşlik eder. İnsülin direnci/hiperinsülinemi pek çok metabolik anormalliklere (Tablo-2) ve buna bağlı olarak klinik sendromlara (Tablo-3) neden olur (26).

Tablo-2 İnsülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi ile ilişkili bozukluklar (Gerald Reaven. Metabolic Syndrome: Pathophysiology and Implications for Managment of Cardiovascular Disease. Circulation 2002;106:286-288'den alınmıştır.)

Değişik derecelerde glukoz intoleransı

- Bozulmuş açlık glukozu
- Bozulmuş glukoz toleransı

Dislipidemi

- TG ve trigliseridden zengin lipoproteinlerin yemek sonrası birikiminde artış
- HDL kolesterolde azalma
- LDL kolesterol partikül çapında azalma

Endotelial disfonksiyon

- Mononükleer hücre adhezyonunda artış
- Hüresel adhezyon moleküllerinin plazma konsantrasyonunda artış
- Asimetrik dimetil argininin plazma konsantrasyonunda artış
- Endotel bağımlı vazodilatasyonda azalma

Prokoagülan faktörler

- Plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve fibrinojen seviyelerinde artış

Hemodinamik değişiklikler

- Sempatik sistem aktivasyonunda artış
- Renal sodyum tutulumunda artış

İnflamasyon belirteçleri

- C-reaktif protein, beyaz kan hücrelerinde artış

Ürik asit metabolizmasında bozukluklar

- Plazma ürik asit konsantrasyonunda artış
- Renal ürik asit klirensinde azalma

Overden testosteron sekresyonunda artış

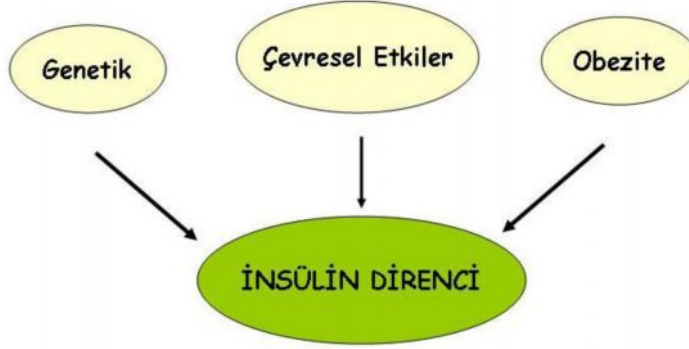
Uykuda düzensiz soluk alma

Tablo-3 İnsülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi ile ilişkili klinik sendromlar

Tip 2 diyabet	Kardiyovasküler hastalıklar
Esansiyel hipertansiyon	Polikistik over sendromu
Alkolik olmayan yağlı karaciğer	Bazı kanserler
Uyku apnesi	

2.2.3. İnsülin Direnci Nedenleri

İnsülin direnci nedenleri obezite, genetik ve çevresel nedenler olmak üzere üç grupta incelenebilir (Şekil-4). Çevresel nedenler hormonlar, aşırı kalorili gıda ve kilo alımı, sedanter yaşam, sigara ve yaşlanma gibi pek çok değişkeni içerir (27, 28).



Şekil-4 İnsülin direnci nedenleri

Bazı topluluklarda (Nauru adasında yaşayanlar, Pima Yerlileri, Wanigelalılar gibi) insülin direncinin sık görülmesi insülin direncinde genetik yatkınlığın önemli olduğunu düşündürmektedir .

Hiperinsülinemi, obezite ve diyabet arasındaki güçlü ilişki yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Obezitedeki insülin direncinin oluşumundan en sık sorumlu tutulanlar; serbest yağ asitleri, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), yağ dağılımı ve β 3 adrenerjik reseptöründeki genetik bozukluklardır. Vücutta yağ depolanmasının artışı çeşitli metabolik anormalliklere neden olur. Ayrıca bir endokrin organ olan yağ dokusu adiponektin, leptin, rezistin gibi proteinler ve inflamatuvar peptidler salarak insülin aktivitesini etkiler (29).

2.2.4. Karaciğerde İnsülin Direnci

İnsülinin karaciğer glukoz üretimi üzerindeki direk etkisine dair kanıtlar, kas ve yağ dokuda insülin reseptörü bloke edilen ve karaciğerde normal insülin sinyalizasyonu olan fare

modellerinden elde edilmiştir. Bozulmuş glukoz toleransına rağmen bu modellerde diyabet gelişmemiş olup, aşikar diyabet için hepatik insülin direncinin gerekliliğine dikkat çekilmiştir (30). Karaciğerde, insülin direncinde, artmış neoglikojenez ve/veya baskılanmış glikojenoliz ile beraber, karaciğerin glikoz alımında bozukluk söz konusudur (24).

İnsülinin, glikoneojenik prekürsörler, serbest yağ asitleri ve glukagonu baskılayarak hepatik glikoz üretimini baskıladığı ve tip 2 diyabetlilerde (DM) açlık hiperglisemisi gelişiminin, hepatik glukoz üretimindeki artıştan kaynaklandığı bilinmektedir. Karaciğerde insülin etkisi engellenirse ağır bir glukoz intoleransı ve insülinin kan şekerini düşürücü etkisine karşı direnç gelişecektir. Kronik hiperinsülinemi, karaciğerde IRS-2 ekspresyonunda azalma sonucunda artmış glikoneogenez ve trigliserid üretimine neden olur (31).

2.2.5. Kas ve Yağ Dokuda İnsülin Direnci

Kas ve yağ doku hücrelerinde saptanan insüline bağlı glukoz taşınmasındaki bozukluk, insüline bağlı glikojen sentezindeki azalmada suçlanmıştır (33). Yağ hücresinde GLUT-4 ekspresyonu, bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diyabet ve obezitede azalmıştır. Kas hücresinde ise GLUT-4 ekspresyonu azalmamış olup, GLUT-4'ü taşıyan veziküllerin plazma membranına translokasyonunda ve füzyonunda bozukluk vardır (20).

İnsülinin reseptörüne bağlanması, intrinsik tirozin kinaz aktivasyonuna neden olur (20). Tip 2 diyabetli hastalarda tirozin kinaz aktivitesi %50 oranına azalmıştır (22). İnsan insülin reseptörünün, ekson 11'i taşıyan izoform B tipinin iskelet kasında artmış ekspresyonunu, hiperglisemi ve hiperinsülinemi ile pozitif korelasyon göstermiş olup, iki izoformun hedef dokulardaki kısmi artışının, insülin direncine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür. İzoform B, obez nondiyabetik veya tip 2 diyabetiklerde, nonobezlerle karşılaştırıldığında, yağ doku ve iskelet kasında daha fazla bulunur. İzoform B'nin artmış ekspresyonu, beden-kitle indeksi, açlık glisemisi ve açlık insülin düzeyleri ile koreledir (20).

İnsülin direncinde, kas ve yağ dokuda, insülinin reseptörüne bağlanmasında, reseptör fosforilasyonu, tirozin kinaz aktivitesi ve IRS fosforilasyonunda azalma olur (32). Fosfotirozin fosfataz (PTPaz), insülin reseptör ve substratlarının defosforilasyonu ile insülin

sinyalini engeller. Kas dokuda PTPaz aktivitesi, tip 2 diyabetli hastalarda artmış olup, insülin reseptörü ve IRS fosforilasyonunu negatif olarak düzenler (33).

2.2.6. Beyinde İnsülin Direnci

Glukozun dolaşımdan serebral hücrelerin çoğuna geçişi GLUT-1'lerle olur ve insülininden bağımsızdır. GLUT-1'ler kan beyin bariyerinde mikrodamarlarda yerleşmiştir (21). Hipotalamus ve diğer bazı özel beyin bölgeleri, insüline duyarlı GLUT-4'leri eksprese ederler. Bunların harabiyeti, diyetle indüklenen insülin direnci ve gıda alımını arttırmıştır (33).

2.2.7. Beta Hücresinde İnsülin Direnci

Periferik insülin direnci, metabolik sendromda erken ve temel sorun olsa bile, hiperglisemiye belirleyen faktör, beta hücresinin yeterliliğidir. Beta hücresinde bir anormallik yok ise, insülin direnci hiperinsülinemi ile aşılacak ve hiperglisemi gelişmeyecektir. Beta hücre fonksiyonunda yetersizlik başladığında, glukoz tolerans bozukluğu da başlar. Beta hücre insülin reseptör gen ablasyonu yapılan farelerde, beta hücre fonksiyonlarında ilerleyici bozulma ve tip 2 diyabettekine benzer insülin sekresyon bozukluğu ortaya çıkar. Bunun glukokinaz enzim ekspresyonundaki bozukluktan kaynaklandığı düşünülmektedir (31).

2.2.8. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri

İlk defa 1930'lu yıllarda Himsworth ve Kerr, insülin duyarlılığını *in vivo* olarak ölçmek için, OGTT ile standart bir yöntem geliştirmeye çalışmışlardır. İlerleyen yıllarda radioimmunoassay (RIA) ile hassas C-peptid ve insülin ölçümleri, klinikte periferik insülin direncinin kantitatif olarak belirlenebilmesini sağlamıştır.

Günümüzde periferik insülin direncini değerlendirmede kullanılan metodlar şunlardır:

1. İnsülin duyarlılık indeksleri
2. İnsülin- glukoz - C-peptid oranları
3. OGTT
4. Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli (CIGMA)
5. Minimal Model ile sık örnekli iv glikoz tolerans testi
6. İnsülin tolerans testi
7. Hiperinsulinemik Öglisemik Klemp Testi (HECT)
8. Homeostasis Model Assesment (HOMA)

2.2.9. Homeostasis Model Assesment (HOMA)

Glukoz ve insülin (veya C-peptid) değerlerinin kullanımıyla beta hücre fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen, özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayan bir testtir. On saat mutlak açlık sonrası 5 dakika arayla alınan üç kan örneğinin ortalaması alınır. Fakat pratikte çoğunlukla tek kan örneği alınır ve aşağıdaki formül kullanılır. CIGMA, HECT ve sık örnekli iv glikoz tolerans testi ile korele sonuçlar bildirilmiştir (34).

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Açlık glukozu (mmol/L)} \times \text{Açlık insülini (mU/ml)}] / 22,5 \quad (35)$$

$$\text{HOMA-\% beta} = [20 \times \text{Açlık insülini (mU/ml)}] / [\text{Açlık glukozu (mmol/L)} - 3,5] \quad (36)$$

2.2.10. İnsülin Direnci, Yağ Asitleri Ve Lipid Metabolizması

İnsülin, yağ dokuda lipolizi engelleyerek ve lipoproteinlerden dokuya serbest yağ asidi transferini sağlayarak anabolik etki gösterir (24). Plazmadaki serbest yağ asitleri temel olarak, siklik AMP bağımlı hormon sensitif lipaz etkisi ile yağ dokudan salınır. Ayrıca, lipoprotein lipaz etkisi ile dokudaki trigliseridlerden zengin lipoproteinlerin lipolizi ile de açığa çıkarlar. İnsülin, hem antilipoliz, hem de lipoprotein lipazın stimülasyonunda önemlidir. İnsülin etkisinde en duyarlı yolak, yağ dokuda lipolizin engellenmesidir (37). Yine insülin, yüksek

glukoz düzeyinde lipogenezi uyarır. İnsülin direncinde, dolaşımdaki serbest yağ asidi düzeyi artar ve periferde yağ asidi klirensi azalır (24). İnsülinin serbest yağ asitleri üzerindeki baskılayıcı etkisi, obez, insülin dirençli kişilerde ve tip 2 diyabetlilerde bozulmuştur (33). Serbest yağ asitlerinin artması, insülinin antilipolitik etkisini engelleyerek lipolize katkıda bulunur (37).

Serbest yağ asidi düzeyindeki artışların, periferik dokular ve karaciğerde önemli sonuçları vardır. Periferik dokularda, serbest yağ asitleri, glukoz alımı ve kullanımını engelleyerek, hiperglisemiye neden olur (38). Santral adipositler insülinin antilipolitik etkilerine daha dirençli olduklarından, karaciğere sunulan serbest yağ asitlerinde artış olur (23). Serbest yağ asitleri karaciğerde okside edilerek, glikoneogenez ve trigliserid yapımı için substrat teşkil ederler (38). İnsülinin glikoneogenezi azaltıcı etkisi, kısmen de olsa, dolaşımdaki serbest yağ asidi düzeyini azaltmasından kaynaklanır (23).

Yalnızca obezite veya tip 2 diyabet için değil, her türlü insülin direncinde lipoprotein seviyeleri olumsuz etkilenir. İnsülin direnci ile beraber artmış ve non-adipoz dokulara yönelmiş serbest yağ asitleri nedeniyle, TG sentezi ve karaciğerden serbestleşen VLDL-K miktarı artar (37). VLDL-K iki ayrı metabolik olayda kullanılarak, HDL-K seviyesinin düşmesine ve küçük, yoğun LDL-K parçacıklarının oluşmasına neden olur. HDL-K içindeki kolesterol esterleri VLDL-K'ye, VLDL-K içindeki trigliseridler de HDL-K'e taşınır (39). Yapısındaki trigliserid artan HDL-K, hepatik lipaz ile parçalanır ve düzeyi düşer (40).

İnsülin direncinde LDL kolesterol düzeyleri genellikle artmaz. Ancak, yapısında değişiklik olur. LDL-K içindeki kolesterol esterleri VLDL-K'e, VLDL-K içindeki trigliseridlerde LDL-K'e taşınır. Lipoprotein veya hepatik lipaz ile bu trigliseridler parçalanınca küçük, yoğun LDL-K partikülleri oluşur. İnsülin direnci varlığında hepatik lipaz aktivitesinin bu şekilde artması, hem HDL-K, hem de LDL-K'den lipidlerin ayrılmasına ve daha küçük, yoğun partiküllerin oluşmasına neden olur. Küçük, yoğun LDL, endotele daha toksik, oksidasyona daha duyarlı, glikozaminoglikanlara daha kolay yapışıp, endotel bazal membranından daha kolay geçtiği için daha aterosjeniktir (37).

Sonuç olarak, insülin direncinde, trigliserid, LDL-K ve apo-B düzeyleri artarken, HDL2-K ve Apo-A1 düzeyleri azalır ve ektopik yağ depolanması oluşur. İnsülin direnci, hipertigliseridemi, düşük HDL2-K ve küçük, yoğun LDL partiküllerin varlığıyla tanımlanan aterosjenik lipoprotein fenotipine neden olarak kardiyovasküler hastalık riskini artırır (24).

2.3. Sigara

2.3.1. Sigara Dumanının Bileşimi

Sigara dumanı, içinde farmakolojik olarak aktif, antijenik, sitotoksik, mutajenik ve karsinojenik olan 4000'den fazla madde (Tablo-4) içerir (41). Sigara dumanı iki faza ayrılmaktadır; partikül ve gaz fazı. Partikül fazı cam fiber filtreden sigara dumanı geçerken içinde hapsolan kısımdan, gaz fazı ise bu filtreden geçen materyalden oluşmaktadır. Katran partikül fazının nem ve nikotin ayrıldıktan sonra geride kalan kahverengi yapışkan bir maddedir. Katran karsinojenik olan aromatik hidrokarbonlar içermektedir (42).

Aktif sigara içen kişinin ağızından çektiği dumana ana duman (mainstream), sigaranın yanan ucundan gelen dumana ise yan duman (sidestream) adı verilmektedir. Sigaranın çevresel etkisinin çoğu (%85) yan dumanından, çok az bir bölümü ise ana dumandan oluşmaktadır. Yan duman ana duman ile karşılaştırıldığında çok yüksek seviyede toksik gaz komponenti içermektedir (43).

Sigaradaki hangi maddenin hangi hastalıkla ilişkili olduğu kesin olarak bilinmemekle birlikte sigara komponentlerinin farmakolojik özelliklerine dayanarak elde edilmiş veriler mevcuttur. Kardiyovasküler hastalıklar ile karbonmonoksit (CO), nikotin ve serbest yağ asitleri ilişkili bulunmuştur. CO hipoksiye neden olarak miyokardı doğrudan hasara uğratmaktadır (44). Sigara dumanında yaklaşık %3-5 oranında saptanmıştır. Nikotin fizyolojik dozlarda nabız artışına, periferel ve koroner vazokonstriksiyona yol açması ve pıhtılaşma üzerine etkili olması nedeni ile iskemik kalp hastalığı patogeneğinde önemli yer tutmaktadır (45). Neoplastik hastalıkların oluşumunda nikotin ve CO'den çok, çoğu bilinmeyen karsinojenik maddeler sorumlu tutulmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) oluşmasında, partikül ve gaz fazındaki birçok ürünün etkisi ile proteolitik enzimlerin aktive olması, immün mekanizmaların bozulması ve mukosilyer klirensin inhibisyonu etkilidir (46). Sigara dumanında bulunan benzopirenler, oksidan moleküllerin kontrolünde görev alan enzimlerden biri olan mikrozomal epoksit hidrolazı arttırarak oksidanların yeterince uzaklaştırılmaması sonucu hasara katkıda bulunmaktadır. Mukosilyer fonksiyon üzerine toksik etkili olan ve inhibisyona neden olan sigara komponentleri; akrolein,

asetaldehid, formaldehid, hidrojen siyanid ve fenoldür. Nikotin mukosiliyer klirens üzerine düşük dozda stimulan, yüksek dozda depresan etki yapmaktadır (47). Tütünün gerçek nikotin içeriği % 0,2-5'dir. Fakat sigara tütünü genelde % 1-2 nikotin içerir (48).

Tablo 4: Sigara dumanındaki bazı maddeler

Partikül fazı	Başlıca etki	Gaz fazı	Başlıca etki
Tar (Katran)	Mutajenik/Karsinojenik	Karbonmonoksit	Oksijenin hemoglobine bağlanmasını bozar.
Nikotin	Doza bağımlı uyarıcı veya parasempatik N-kolinerjik reseptörler üzerine depresör	Nitrojen Oksitler	İrritan, proinflamatuvar, silyotoksit
Aromatik hidrokarbonlar	Mutajenik/Karsinojenik	Aldehitler	İrritan, proinflamatuvar, silyotoksit
Fenol	İrritan, Mutajenik/Karsinojenik	Hidrosiyanik asit	İrritan, proinflamatuvar, silyotoksit
Kresol	İrritan, Mutajenik/Karsinojenik	Akrolein	İrritan, proinflamatuvar, silyotoksit
b-Naftilamin	Mutajenik/Karsinojenik	Amonyak	İrritan, proinflamatuvar, silyotoksit
Benzo(a)piren	Mutajenik/Karsinojenik	Nitrözaminler	Mutajenik/Karsinojenik
Katekol	Mutajenik/Karsinojenik	Hidrazin	Mutajenik/Karsinojenik
İndol	Tümör hızlanması	Vinil klorid	Mutajenik/Karsinojenik
Karbazol	Tümör hızlanması		

2.3.2. Dünya Ve Ülkemizde Yaygınlık

Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre, dünya çapında 1,3 milyar kişi sigara içmektedir; bu sayı 15 yaş ve üzerindeki tüm dünya nüfusunun üçte birini oluşturmaktadır. Sigara içen nüfusun büyük bir bölümü (800 milyon) gelişmekte olan ülkelerde yaşamakta ve yine büyük kısmını erkekler oluşturmaktadır (700 milyon). Dünya çapında erkeklerin %47 kadarının, kadınların da %12'sinin sigara içtiği tahmin edilmektedir (49).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 1990'lı yıllar için sigara içme sıklığı tahminleri gelişmiş ülkelerde erkeklerde %42, kadınlarda %24, gelişmekte olan ülkelerde ise erkeklerde %48, kadınlarda %7'dir. Yine DSÖ'nün elde edilen en son veriler ışığında 2002 yılında yaptığı tahminlere göre gelişmiş ülkelerde erkeklerin %35'i, kadınların %22'si sigara içerken gelişmekte olan ülkelerde erkeklerin %50'si, kadınların %9'u sigara içmektedir (50, 51). Sigara içme sıklığının gelişmiş ülkelerde azalma eğiliminde olduğu, gelişmekte olan ülkelere ve kadınlar arasında yaygınlaştığı söylenebilir.

Sigara epidemisinin en önemli noktalarından birisi de sigaraya başlama yaşlarıdır. Gelişmekte olan ülkelere sigaraya başlama yaşı 12-16'dır. Her gün dünyada 80.000-100.000 gencin sigara bağımlısı olduğu bildirilmektedir (52). 1999 yılında yapılan bir çalışmada, gelişmiş ülkelere 13-15 yaşları arasındaki gençlerde sigara içme oranının %10-33 arasında değişmekte olduğu gösterilmiştir (53). Türkiye'de yapılan çalışmalarda gençlerde ortalama sigaraya başlama yaşları 11-18 arasında bulunmuştur (54, 55). Emri ve ark.'nın (56) 2002 çalışmasına göre ülke genelinde 15 yaş üstü erişkin nüfusta sigara içme sıklığı erkeklerde %50.9, kadınlarda %10.9 ve ortalama %35.8 olarak bildirilmiştir. Türkiye Kardiyoloji Derneği tarafından 1990'dan beri yürütülen Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasına göre ise erişkin erkeklerin %59.4'ü, kadınların %18.9'u sigara içicisidir. 2000 yılındaki taramalarında erkeklerde sigara içme sıklığı %11 azalmışken özellikle genç kadınlarda artış olduğu bildirilmektedir (57, 58). Ülkemizde gençlerde yapılan prevalans çalışmalarında ortaokul ve lise öğrencilerinde toplam %10-43, üniversite öğrencilerinde %21.2-48.2 içicilik saptanmıştır (59).

2.3.3. Sigaranın Genel Sağlık Üzerine Etkileri

Sigara içenler mortalite etkileri dışında aynı zamanda içmeyenlere göre daha fazla hastalanırlar. Sigara direkt ölümlerle sonlanmayan yaklaşık 50 kadar kronik hastalıkla ilişkilidir. Sigara akciğer kanseri, KOAH ve periferik aterosklerozun ana nedenidir. Sigara içimi tüm kronik akciğer hastalıklarının %80'inden, kalp hastalığı ve kansere bağlı ölümlerin de üçte birinden sorumlu bulunmuştur (60).

Sigara içenlerde birçok solunum fonksiyon bozukluğu geliştiği saptanmıştır. Genel olarak sigara içenlerin 1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm [forced expiratory volume in 1 (FEV1)] değerleri daha düşük, FEV1 azalma hızı daha fazladır. Sigara içimi KOAH için esas risk faktörüdür. KOAH ve sigara arasında doğrudan doz-yanıt ilişkisi vardır. Proteolitik ve anti-proteolitik dengesizliğe, bronş aşırı duyarlılığına ve inflamatuvar etkilere yol açtığı gösterilmiştir (60). Sigara içenlerde içmeyenlere göre KOAH, pnömoni ve gripten ölümler belirgin şekilde fazladır (60).

Sigaranın akciğer kanserinin tüm histolojik tipleri (epidermoid, küçük hücreli, büyük hücreli ve adenokarsinom) için başlıca neden olduğu kanıtlanmıştır. Epidemiyolojik çalışmalar sigara ile birçok kanser türünün (Örneğin, ağız boşluğu, larinks, özefagus, mesane, böbrek, pankreas, mide ve serviks) ilişkili olduğunu göstermektedir. Genellikle bu bölgelerde kanser gelişme riski akciğer kanseri riskinden daha azdır. Belirgin olarak sigara içenlerde sigara ile ilişkili bir kanser ortaya çıktığında ikincil bir sigara ile ilişkili kanser çıkma riski daha fazladır (60).

Birçok prospektif çalışma sigara içicilerinde miyokard enfarktüsü, tekrarlayıcı kalp atakları, koroner arter hastalığına (KAH) bağlı ani ölüm risklerinin daha fazla olduğunu göstermektedir. Sigara içenlerde KAH insidansı 2-4 kat fazladır. KAH'dan ölüm riski günde içilen sigara, inhalasyon derinliği, sigaraya başlama yaşı ve içilen yıl sayısı ile ilişkilidir. Ayrıca sigara, KAH'ın hiperkolesterolemi ve diyabet gibi diğer risk faktörlerini de büyük oranda etkilemektedir (60).

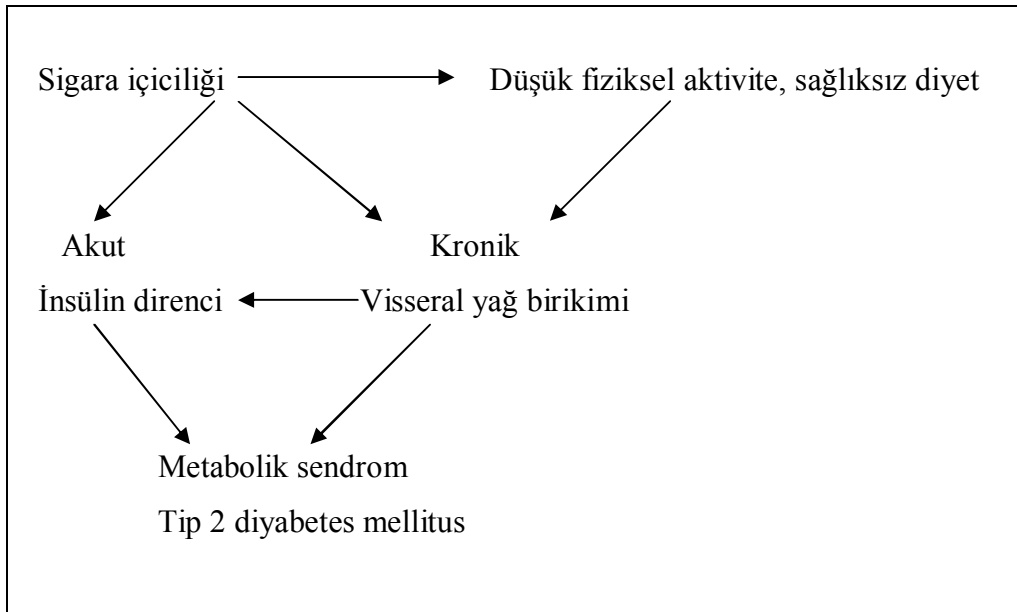
Sigara akut ve kronik miyokard değişikliklerine yol açar. Akut olarak sigara oksijen ihtiyacını arttırarak veya kan akımını azaltma yolu ile oksijen sunumunu azaltarak miyokard iskemisine yol açar. Bu değişiklikler koroner arter spazmı ve / veya trombosit agregasyonu ve adhezyonu ile sonuçlanabilir. Ayrıca sigara özellikle ventriküler fibrilasyon olmak üzere disritmilerin eşiğini azaltarak ani ölüme yol açabilir. Kronik olarak, sigara içimi muhtemelen tekrarlayan endotel hasarına yol açarak koroner ateroskleroza neden olur; düz kas proliferasyonunu stimüle ederek trombosit adherensini arttırır; LDL-kolesterolü arttırır ve/veya HDL-kolesterolü azaltır (60).

Birçok çalışma sigaranın hem kadın, hem erkekte inmelere yol açtığını göstermiştir. Sigara içenlerdeki inme riski içmeyenlerden 2 kat fazladır. Bu risk doza bağlıdır ve gençlerde daha güçlüdür (60).

Menopozdaki sigara içen kadınlarda kemik yoğunluğu hiç içmemişlere göre daha düşüktür. Sigara içen kadınlarda hiç içmeyenlere göre kalça kırığı riski daha fazladır (60).

Tütün dumanı içerikleri propranolol, propoksifen ve teofilin gibi ilaçlarla etkileşebilir (60). Sigara, yol açtığı hastalıkların tedavisi amacıyla uygulanan ilaçların etki gücünü de azaltmaktadır. Sigara dumanında bulunan bazı maddeler karaciğer enzim sistemlerini harekete geçirerek ilaç metabolizmalarını da olumsuz etkiler. Örneğin, KOAH'da sık kullanılan teofilinlerin yarılanma ömrü sigara içicilerde %50 kısalmaktadır. Antiaritmikler, steroidler, antikoagülanlar, insülin gibi ilaçların metabolizmaları da etkilenerek, kronik hastalıkların tedavileri sigara içimi ile zorlaşmaktadır (60).

Sigara içiciliği doğrudan doğruya insülin direncinde artışa neden olmaktadır (Şekil-5). Oral glukoz alımını takiben oluşan insülin cevabı sigara içenlerde içmeyenlere oranla daha fazladır (12). İçilen sigara miktarı ile insülin direnci arasında ilişki mevcuttur (13).



Şekil-5 Sigara içimi ile insülin direnci arasındaki ilişki

Sigara içmenin koruyucu nitelik sergileyen farkları, kadınlarımızda daha belirgindir. Bu etkiler öncelikle abdominal obezite, iltihabın göstergesi sayılan C reaktif protein (CRP), lipoprotein lipaz, insülin hormonu ve vücutta üretilen asimetrik dimetilarginin (ADMA) kan düzeylerini ilgilendirmektedir. Bu yollarla metabolik sendrom, diyabet, dislipidemi ve hipertansiyon gelişme riski özellikle kadınlarda kısmen azalmaktadır (57).

Türk Kardiyoloji Derneği'nce 2000 yılında yapılan incelemesinde insülin direnci göstergesi olarak HOMA indeksi kullanılıncı, diyabet ve bozulmuş açlık şekerinin dışlanmış olduğu 1280 kişi incelenmiş, HOMA indeksinin sigara içmeyenlere kıyasla kadınlarda etkilenmediği, erkekte azaldığı tespit edilmiştir (61). Kesitsel bir diğer TEKHARF çalışmasında bu bulgu doğrulanmıştır (62). Türk Kardiyoloji Derneği tarafından yapılan yapılan çalışmalarda Türk erkek ve kadınında sigara içiciliğinin kardiyometabolik olaylar ve belirleyicileri üzerine etkileri Tablo-5'te gösterilmektedir.

Tablo-5 Türk erkek ve kadınında sigara içiciliğinin kardiyometabolik olaylar ve belirleyicileri üzerine etkileri

	Kadında	Erkeklerde
Etkilenen değişken	Etki	
Abdominal obezite	Koruyucu	Koruyucu
CRP yüksekliği riski	Etkilenmiyor	Yükseliyor
İnsülin direnci (HOMA)	Anlamalı etki yok	Hafif azaltıcı
ADMA düzeyi	%6 oranında azalma	%20 oranında azalma
HDL kolesterol düşüklüğü	Var	Var
Kanda folat seviyesi	Belirgin düşüş var	Daha hafif düşüş var
Kanda fibrinojen	Yükseklik riskini azaltıyor	Yükseklik riskini artırıyor

2.3.4. Sigaranın Bırakılmasının Sağlık Açısından Yararları

On yıl ya da daha uzun süre sigara içenlerde, içmeyenlerle karşılaştırıldığında ölüm, hastalık ve sakatlık oranları önemli ölçüde daha yüksektir. Bununla birlikte, sigara içmeyle ilişkili istenmeyen etkilerin çoğu sigaranın bırakılmasıyla düzelen geri dönüşlü etkilerdir. Özellikle solunum sistemi açısından risk, sigara bırakılmasından sonra yıllarca sürse de, belirli organ sistemleri açısından risk sigaradan uzak durmanın süresiyle uyumlu olarak azalmaktadır (60). En büyük yarar sigaranın genç yaşta bırakılmasıyla elde edilmekle birlikte, orta yaşlarda bırakılması bile fazla riskin çoğunu ortadan kaldırmaktadır. Böylece sigarayı bıraktıktan 15 yıl sonra ölüm riski, hiç sigara içmemiş olanlardakine eşdeğer olmaktadır (60).

Sigara bırakılmasından sonra birkaç ay içerisinde akciğer fonksiyonları yaklaşık %5 düzelmektedir. Sigaradan uzak durulduğu taktirde, akciğer fonksiyonlarındaki azalma hızı yavaşlamaya başlamakta ve KOAH gelişme riski azalmaktadır (60). Aynı şekilde, sigaranın

bırakılması akciğer kanseri riskini, premalign histolojik değişikliklerin derecesini, ilerlemesini ve başka neoplazmaların gelişme riskini azaltmaktadır. Kanser riskindeki azalmanın boyutu sigaradan uzak durulan süreyle birlikte artmaktadır. 10 yıl sonra risk %30-50 azalmaktadır (60).

Koroner kalp hastalığına ilişkin fazla risk sigaranın bırakılmasından sonra bir yıl içinde yarıya inmekte ve 15 yıl sonra sigara içmeyenlerdeki risk ile eşitlenmektedir. Aynı şekilde inmeyle ilişkili fazla riskin, sigaranın bırakılmasından sonra 5-15 yıl içinde sigara içmeyenlerdeki düzeye döndüğü bildirilmektedir. Periferik damar hastalıkları bulunan hastalarda prognoz, sigaranın bırakılmasıyla önemli ölçüde düzelmektedir (60).

Yaşamı boyunca hiç sigara içmemiş olanlarda oranlar en düşük olmakla birlikte, sigara içmeyi sürdürenlerle karşılaştırıldığında, sigarayı bırakanlarda kolorektal kanser mortalitesinde belirgin azalmalar gözlenmiştir (60).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Ölçümler

Çalışma; Şubat 2009 - Temmuz 2009 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Polikliniğine başvuran sigara içen 50 ve içmeyen 50 hasta grubunda yapıldı. Sigara içen hastalardan oluşan vaka grubu günlük içilen sigara adedine göre <10 adet/gün (n=8), 10-20 adet/gün (n=15) ve >20 adet/gün (n=27) olacak şekilde üç gruba ayrıldı. Kontrol grubunu sigara içmeyen sağlıklı bireyler oluşturdu (n=50). Hasta seçiminde uygulanan kriterler Tablo-6'da gösterilmiştir.

Tablo-6 Çalışmaya alınmama kriterleri

- Yaş >40 olması
- VKİ > 30 kg/m² olması
- TA > 120/80 mmHg olması
- KAH, DM, hiperlipidemi öyküsünün olması
- Antihipertansif, antihiperlipidemik, antihiperglisemik tedavi alması
- Bozulmuş açlık glukozu ve/veya bozulmuş glukoz toleransı olması
- Sigara içme öyküsü olup çalışma sırası ve öncesinde bırakmış olmak

Çalışma tarihleri arasında Dahiliye Polikliniğine başvuran ve alınma kriterlerine uygun hastalar değerlendirilmeye alındı. Bu hastalar arasında yukarıda belirtilen çalışmaya alınmama kriterlerinin hiçbirisini bulundurmayan toplam 50 vaka (25 E, 25 K), 50 kontrol (25 E, 25 K) mevcuttu.

Çalışmaya alınan kişilerden ayrıntılı öykü alındı. Fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara-alkol alışkanlıkları, egzersiz yapıp yapmadıkları, kullandıkları ilaçlar, özgeçmişleri ile ilgili verileri kaydedildi. Kan basıncı, boy, kilo, bel ve kalça çevresi

ölçümleri yapıldı. Kan basıncı ölçümleri oturur pozisyonda ve sağ koldan yapıldı. Bel çevresi ölçümü şerit metre ile katılımcı ağırlığını her iki ayağa eşit olarak dağıtarak ayakta dururken, 12. kosta alt sınırı ile iliak krest arasında, tam ortadan ve horizontal düzlemde yapıldı. Kalça çevresi ölçümü şerit metre ile, katılımcı ayakta dik ve ayaklar bitişik dururken horizontal düzlemde yapıldı. Bel çevresinin kalça çevresine bölünmesiyle bel/kalça oranı hesaplandı.

Vücut kitle indeksi Quetlet indeksi kullanılarak hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünerek (ağırlık/boy² - kg/m²) hesaplandı. Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre obezite için >30 kg/m² olarak kabul edildi.

Çalışmaya katılan tüm bireylerin bir gecelik açlıktan sonra venöz kanları jelli tüplere alındı. Pıhtılaşması için 30 dakika beklendikten sonra 4000 rpm de 5 dakika santrifüj edilerek serumlar ayrıldı.

Serum örnekleri analiz edilinceye kadar – 20 °C’de saklandı. Serum glukoz, trigliserid, total kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri spektrofotometrik yöntemle Architect C 8000 klinik kimya analiz cihazında ölçüldü (Abbott Diagnostics, Japan,) ve LDL kolesterol düzeyleri Friedewald formülü ile hesaplandı. VLDL-K, $VLDL-K = \text{Trigliserid değeri}/5$ formülü ile hesaplandı. LDL-K düzeyi ise fridewald formülü; $\{ LDL-K = T.Kolesterol - [HDL-K + (\text{Trigliserid}/5)] \}$ kullanılarak hesaplandı.

Serum insülin düzeyleri kemilüminesans enzim immünoassay metodu ile Immulite 1000 hormon analiz cihazında ölçüldü (Immulite 1000, DPC Diagnostics, Los Angeles, CA, USA.). İnsülin direncini değerlendirmek için Homeostasis Model Assesment (HOMA) yöntemi kullanıldı. Açlık glikozu mg/dl’den 18’e bölünerek mmol/L’ye çevrildikten sonra, açlık insülini ile çarpılıp, 22.5’e bölündü.

HbA1c immunoturbidimetrik inhibisyon yöntemi ile çalışıldı.

3.2. İstatistiksel değerlendirme

Bu çalışmada elde edilen verilere ait tanımlayıcı istatistikler, ortalama±SD, sayı ve % olarak tablo halinde verilmiştir. Sürekli ölçümler bakımından sigara içen ve içmeyen grupların karşılaştırılmasında bağımsız iki örneklem ortalaması arasındaki farka ait t-testi, kategorik ölçümler bakımından bu iki grubun karşılaştırılmasında ise Pearson ki-kare testi

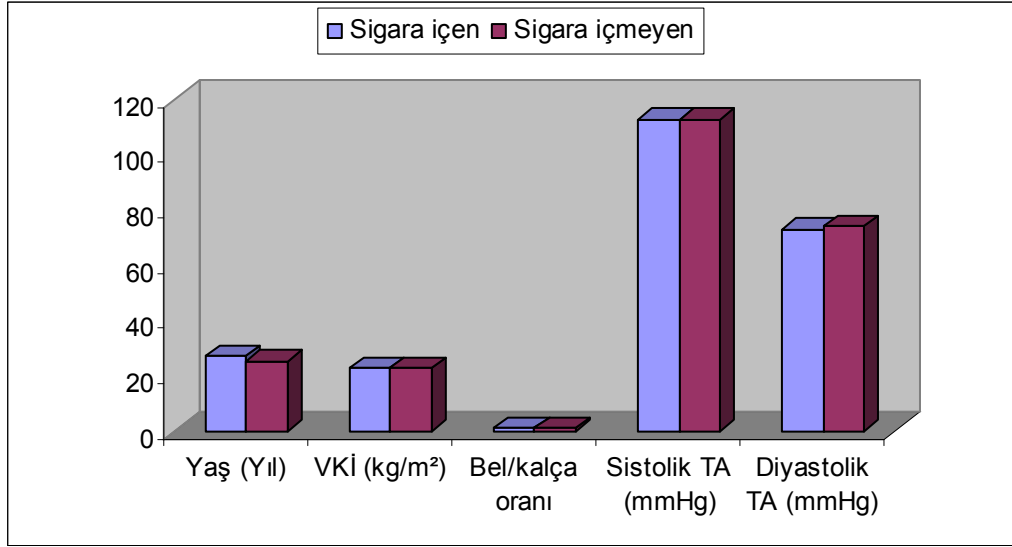
kullanılmıştır. Ayrıca sigara içen bireylerde oluşturulan sigara içme miktarına ilişkin 3 grubun bu ölçümler bakımından karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi ve Pearson ki-kare testlerinden uygun olanı kullanılmıştır. HOMA ile ilişkili faktörlerin incelenmesinde sigara içen ve içmeyenlerde ayrı ayrı basamaklı multiple lineer regresyon analizi yapılmıştır. HOMA hesaplamasında kullanılan açlık kan glukozu ve insülin değerleri sigara içen ve içmeyen gruplara basamaklı multiple lineer regresyon analizi yapılırken kullanılmamıştır. Yapılan istatistik testlerde anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak belirlenmiş ve hesaplamalarda SPSS (ver. 11.5) programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya sigara içen 50 ve içmeyen 50 hasta alındı. Sigara içen grubun yaş ortalaması 26.92 ± 4.31 yıl ve kontrol grubu yaş ortalaması 25.22 ± 4.10 yıldır. Grupların yaş ortalaması istatistiksel olarak farklı idi (Tablo-7; $p=0.04$). Her iki grupta cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel fark yoktu (Tablo-7; $p=1.00$). İki grup arasında bel/kalça oranı, sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından anlamlı fark yoktu (Tablo-7, Şekil-6). VKİ, sigara içen grupta ortalama 22.79 ± 3.21 kg/m^2 iken kontrol grubunda ortalama 22.93 ± 2.93 kg/m^2 idi ve anlamlı fark yoktu ($p= 0.82$).

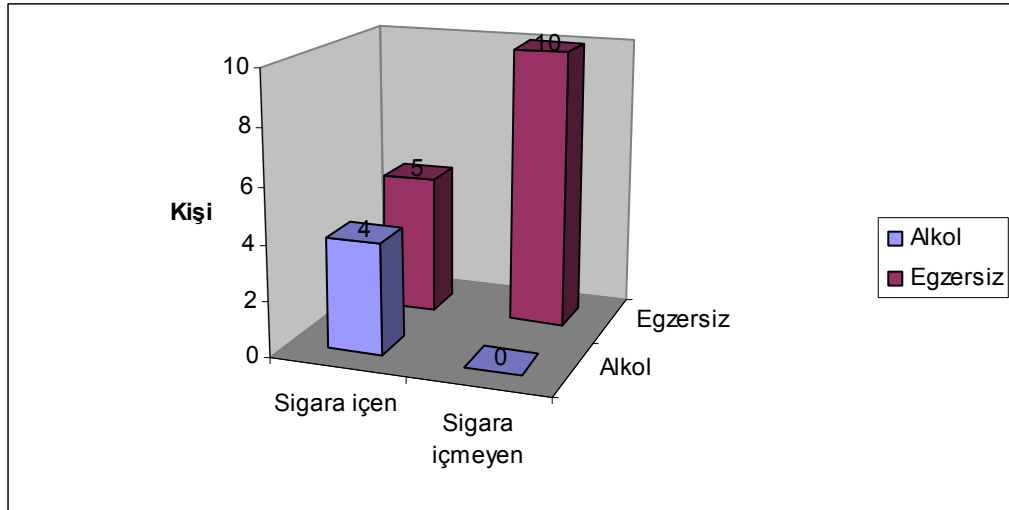
Tablo-7 Sigara içen ve içmeyenlere ait demografik ve laboratuvar özellikleri

	Sigara içen grup (n = 50) (ortalama±SD)		Sigara içmeyen kontrol grup (n = 50) (ortalama±SD)		P
Yaş (yıl)	26.92±4.31		25.22±4.10		0.04*
VKİ (kg/m²)	22.79±3.21		22.93±2.93		0.82
Bel/kalça oranı	0.84±0.06		0.84±0.07		0.92
Sistolik TA (mmHg)	112.80±9.64		112.90±9.09		0.95
Diastolik TA (mmHg)	73.00±8.63		74.00±7.82		0.54
Trigliserid (mg/dl)	94.44±43.40		96.60±59.38		0.98
T.Kolesterol (mg/dl)	163.18±30.43		162.94±30.96		0.96
HDL-K(mg/dl)	44.78±9.82		49.26±11.29		0.03*
LDL-K(mg/dl)	98.10±23.68		94.19±27.01		0.44
AKŞ (mg/dl)	93.24±5.69		91.74±7.12		0.24
TKŞ (mg/dl)	99.6±15.80		99.9±16.84		0.92
HbA1c (%)	5.16±0.36		5.10±0.33		0.39
İnsülin (uIU/ml)	7.59±5.57		6.37±4.00		0.21
HOMA	1.75±1.30		1.44±0.91		0.17
Cinsiyet (E/K)	n	%	n	%	
Erkek	25	25	25	25	1.00
Kadın	25	25	25	25	
Egzersiz	5	10	10	20	0.16
Alkol	4	8	0	0	0.04*



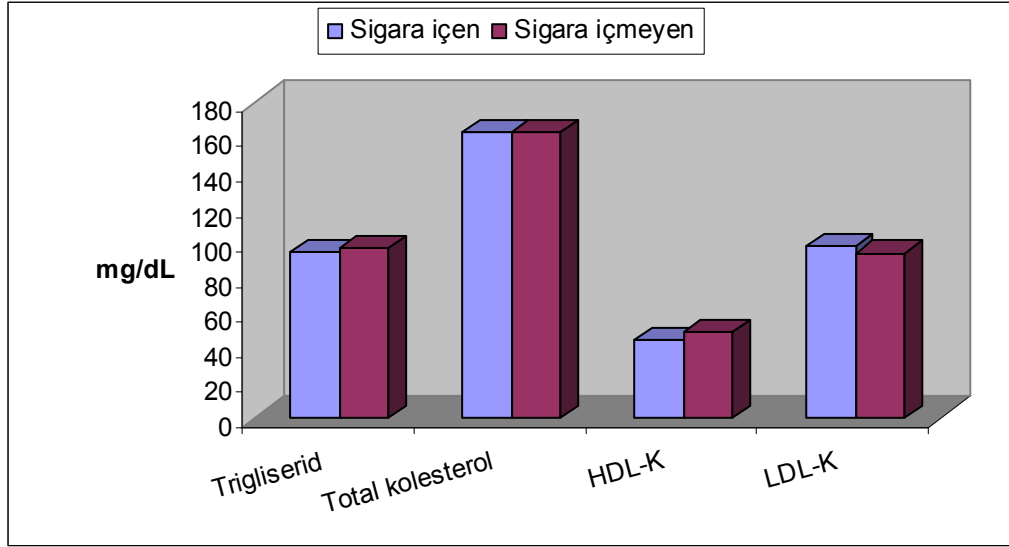
Şekil-6 Sigara içen ve içmeyen grubun yaş, vücut kütle indeksi (VKİ), bel/kalça oranı, sistolik ve diyastolik arteriyel basınç (Sistolik TA, Diyastolik TA) ölçümlerine göre dağılımları

Her iki grup alkol alımı açısından karşılaştırıldığında sigara içmeyen bireylerin hepsi (n=50) alkol almazken, sigara içenlerden dördünün alkol kullanma öyküsü mevcuttu. Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo-7; Şekil-7; $p=0.04$). İki grup arasında egzersiz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo-7; Şekil-7).



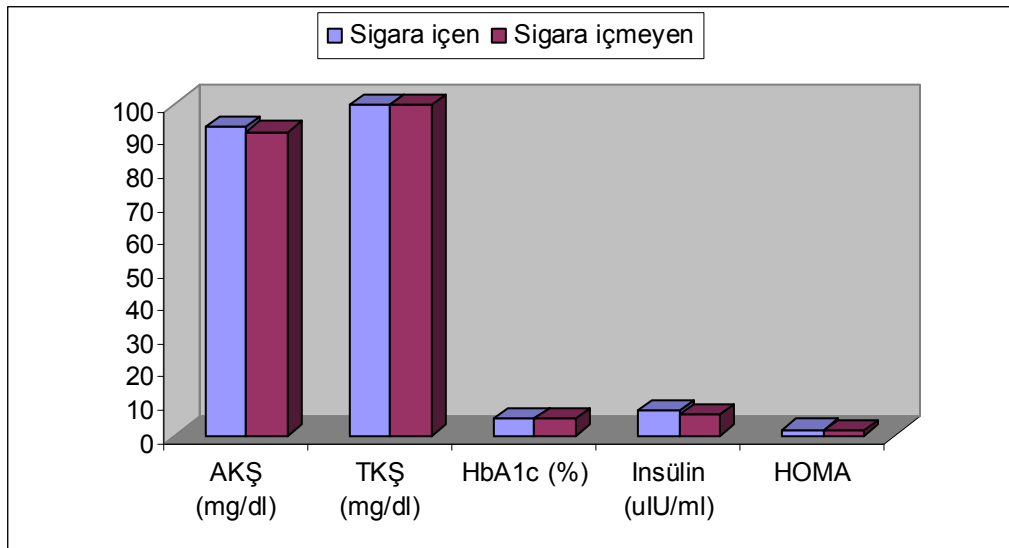
Şekil-7 Sigara içen ve içmeyen grubun egzersiz ve alkol alımı açısından dağılımı

Laboratuvar sonuçları incelendiğinde HDL-K seviyesi sigara içen grupta daha düşük bulundu. Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.03$). LDL-K seviyesi sigara içen grupta daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Total kolesterol ve trigliserit değerleri de istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo-7, Şekil-8).



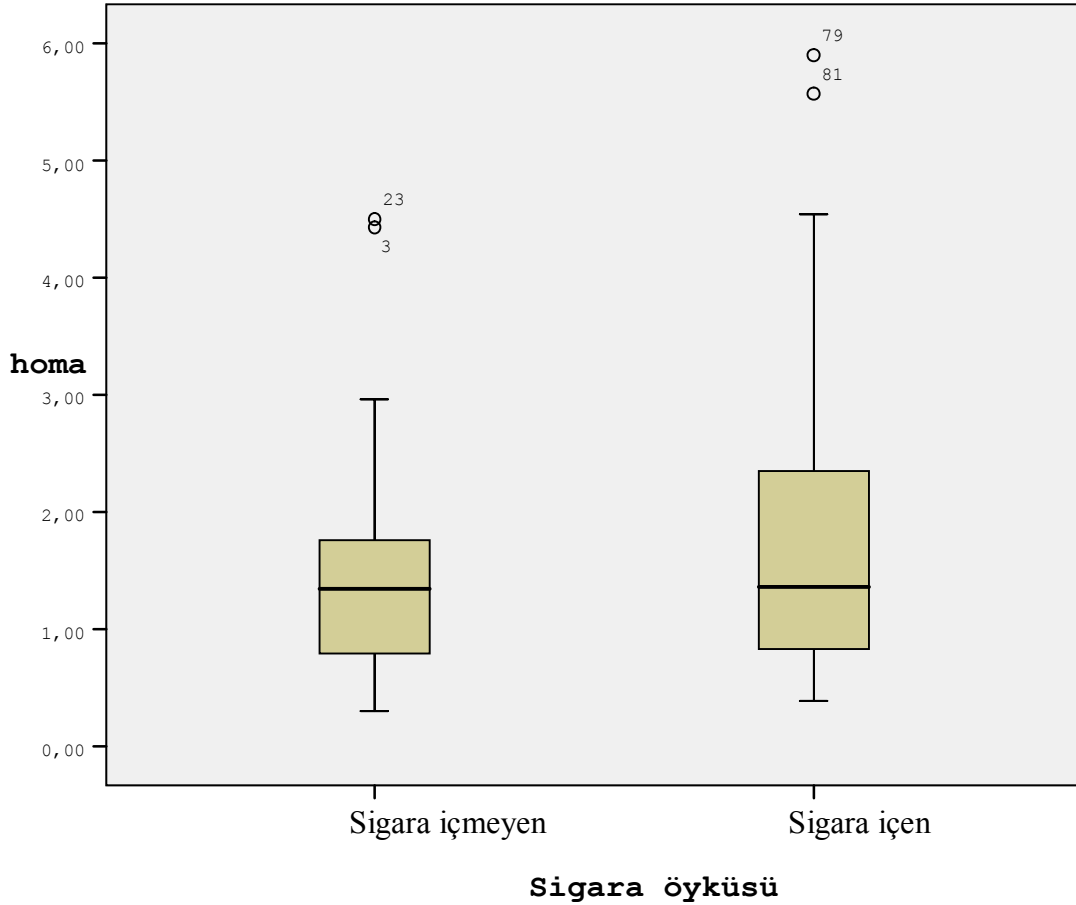
Şekil-8 Sigara içen ve içmeyen grubun serum lipid değerleri dağılımı

Sigara içen grubun açlık kan şekeri ve insülin değerleri sigara içmeyen gruba göre daha yüksek bulundu. Fakat bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo-7, Şekil-9).



Şekil-9 Sigara içen ve içmeyen grubun Açlık kan şekeri (AKŞ), tokluk kan şekeri (TKŞ), insülin, HbA1c değerlerinin dağılımı

Olguların HOMA verileri incelendiğinde sigara içen grubun HOMA değeri (1.75 ± 1.30) ile kontrol grubunun HOMA değeri (1.44 ± 0.912) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo-7, Şekil-10, $p=0.17$).

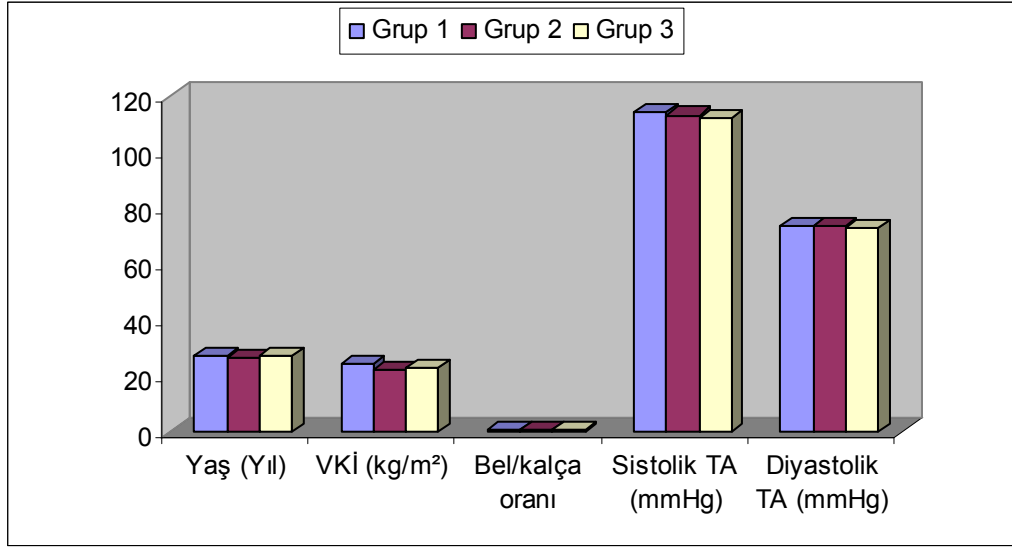


Şekil-10 Sigara içen ve içmeyenlerde HOMA grafiği

Sigara içen olgular günlük içilen sigara adedine göre <10 adet/gün (Grup 1, n=8), 10-20 adet/gün (Grup 2, n=15) ve >20 adet/gün (Grup 3, n=27) olacak şekilde üç gruba ayrıldı. Grup özellikleri karşılaştırıldığında üç grup arasında yaş, cinsiyet, VKİ, bel/kalça oranı, Sistolik ve Diastolik TA açısından istatistiksel anlamlılık yoktu (Her biri için $p>0.05$) (Tablo-8; Şekil-11).

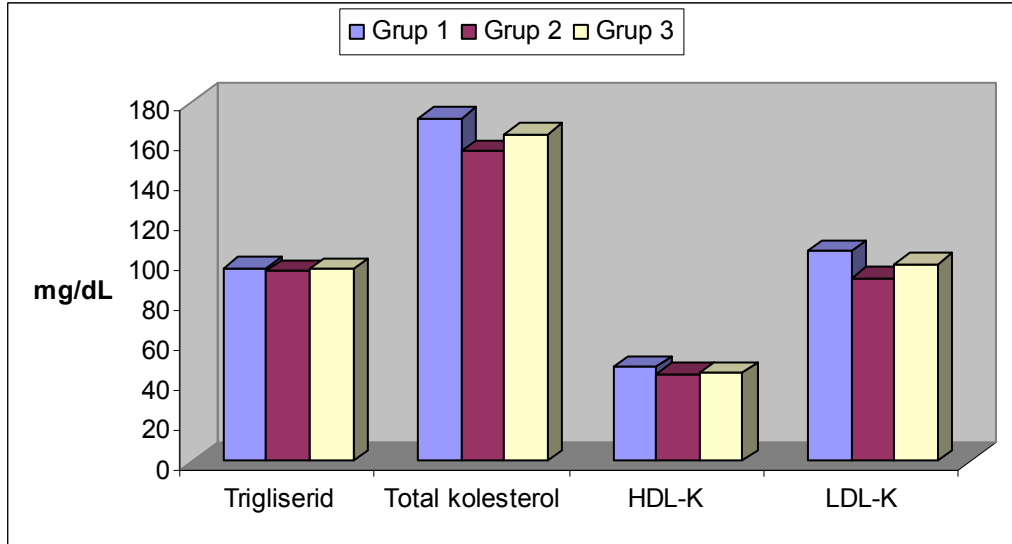
Tablo-8 Sigara adedine göre grupların özellikleri

	Grup 1 (n=8) (ortalama±SD)	Grup 2 (n=15) (ortalama±SD)	Grup 3 (n=27) (ortalama±SD)	P		
Yaş (yıl)	27.5±4.44	26.46±3.68	27.00±4.71	0.85		
VKİ (kg/m²)	24.20±3.36	22.12±3.01	22.75±3.26	0.34		
Bel/kalça oranı	0.84±0.06	0.82±0.06	0.85±0.05	0.42		
Sistolik TA (mmHg)	114.37±8.21	113.00±7.51	112.22±11.20	0.85		
Diastolik TA (mmHg)	73.75±7.44	73.33±7.23	72.59±9.84	0.93		
Trigliserid (mg/dl)	97.25±20.10	95.60±45.05	96.66±48.45	0.99		
T.Kolesterol (mg/dl)	172.12±29.22	156.06±35.64	164.48±27.86	0.46		
HDL-K (mg/dl)	47.25±9.08	44.00±10.94	44.48±9.64	0.74		
LDL-K (mg/dl)	105.48±25.45	92.01±26.22	99.31±21.74	0.40		
AKŞ (mg/dl)	91.62±7.38	94.26±6.00	93.14±5.06	0.57		
TKŞ (mg/dl)	95.62±19.59	98.46±13.00	101.40±16.34	0.63		
HbA1c (%)	5.13±0.39	5.16±0.35	5.17±0.38	0.96		
İnsülin (uIU/ml)	6.42±3.31	7.15±4.21	8.19±6.72	0.69		
HOMA	1.47±0.77	1.68±1.06	1.88±1.54	0.71		
Cinsiyet (E/K)						
Erkek	N	%	n	%	n	%
Kadın	2	25	6	40	17	63
	6	75	9	60	10	37
Egzersiz	1	12.5	1	6.7	3	11.1
Alkol	0	0	2	13.3	2	7.4



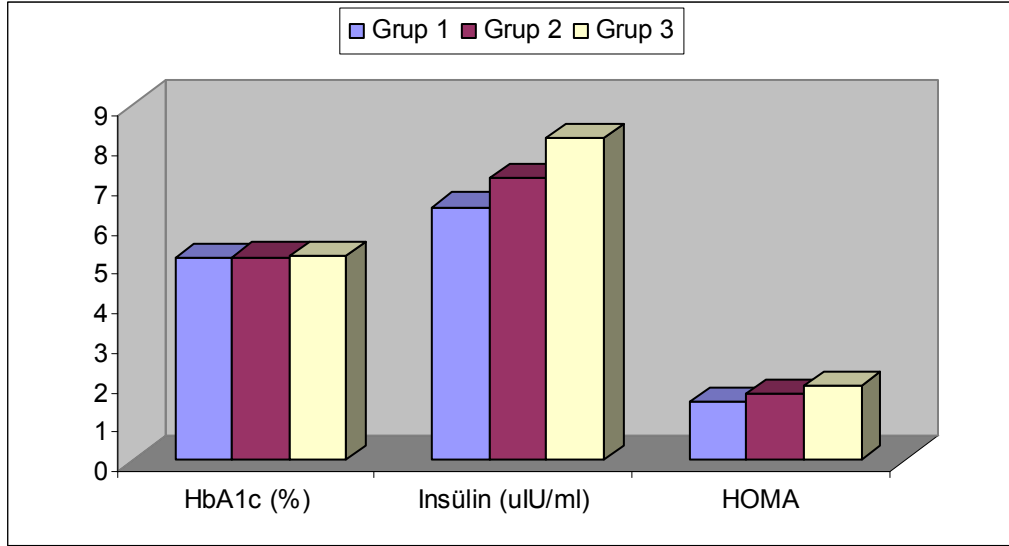
Şekil-11 Günlük içilen sigara adedine göre 3 grubun yaş, vücut kütle indeksi (VKİ), bel/kalça oranı, sistolik ve diyastolik arteriyel basınç (Sistolik TA, Diyastolik TA) ölçümlerine göre dağılımları

Laboratuar sonuçları incelendiğinde trigliserid, total kolesterol, HDL-K ve LDL-K değerleri 2. grupta daha düşük bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo-8; Şekil-12).



Şekil-12 Günlük içilen sigara adedine göre 3 grubun serum lipid değeri dağılımı

Sigara içen grup kendi içinde HbA1c, insülin ve HOMA değerleri açısından karşılaştırıldığında günlük tüketilen sigara miktarı arttıkça bu değerlerinde arttığı görüldü. Fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (Her biri için $p > 0,05$) (Tablo-8, Şekil-13).



Şekil-13 Günlük içilen sigara adedine göre 3 grubun HbA1c, insülin ve HOMA değerlerinin dağılımı

Sigara içen grupta basamaklı multiple lineer regresyon analizi yapıldığında altı öngördürücü faktörle oluşturulan modelin en büyük R^2 'ye (%37.1) sahip olduğu yani olguların en fazla miktarını açıkladığı saptandı.

$$\text{HOMA} = - 1.46 + 7.76 \text{ bel/kalça oranı} - 0.0369 \text{ sig.miktarı (paket/yıl)} + 0.0110 \text{ tg} - 0.00788 \text{ t.kol} + 0.0150 \text{ tkş} - 0.838 \text{ HbA1c}$$

Sigara içenlerde yukarıdaki formülde kullanılan faktörlerden bel/kalça oranının ($p=0,01$) ve trigliseridin ($p=0,02$) HOMA için istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bağımsız öngördürücü faktörler olduğu bulundu. Sigara miktarı, total kolesterol, TKŞ ve HbA1c ile HOMA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo-9).

Tablo-9 Sigara içenlerde HOMA ile ilgili öngördürücü faktörler

Öngördürücü	Katsayı	Standart hata katsayısı	T	P
Sabit	-1.463	3.247	-0.45	0.654
Bel/kalça oranı	7.756	2.917	2.66	0.011*
Sigara miktarı (paket/yıl)	-0.03687	0.02718	-1.36	0.182
Trigliserid (mg/dl)	0.011000	0.004832	2.28	0.028*
T.kolesterol (mg/dl)	-0.007875	0.006018	-1.31	0.198
TKŞ (mg/dl)	0.01501	0.01028	1.46	0.152
HbA1c (%)	-0.8380	0.4227	-1.98	0.054

Sigara içmeyen grupta basamaklı multiple lineer regresyon analizi yapıldığında dört öngördürücü faktörle oluşturulan modelin en büyük R²'ye (%15.2) sahip olduğu saptandı.

$$\text{HOMA} = -0.98 - 0.0618 \text{ yaş} + 0.143 \text{ VKİ} + 0.0207 \text{ T.kol} - 0.0281 \text{ LDL-K}$$

Sigara içmeyenlerde yukarıdaki formülde kullanılan öngördürücü faktörlerden VKİ'nin (p=0,005), T.kolesterolün (p=0,03) ve LDL-K'ün (p=0,01) HOMA için istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bağımsız öngördürücü faktörler olduğu bulundu (Tablo-10).

Tablo-10 Sigara içmeyenlerde HOMA ile ilgili öngördürücü faktörler

Öngördürücü	Katsayı	Standart hata katsayısı	T	P
Sabit	-0.985	1.415	-0.70	0.490
Yaş (yıl)	-0.06179	0.03358	-1.84	0.072
VKİ (kg/m²)	0.14270	0.04818	2.96	0.005*
T.kolesterol (mg/dl)	0.020662	0.009360	2.21	0.032*
LDL-K (mg/dl)	-0.02814	0.01077	-2.61	0.012*

4.TARTIŞMA

İnsülin direncine yol açacak ileri yaş, obezite, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, diyabet, hipertansiyon gibi faktörlerin dışlanarak sigara içimi ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla HOMA değerlerinin karşılaştırıldığı bu çalışmada sigara içimi ile insülin direnci arasında istatistiksel anlamlılık bulunamadı. Çalışmamızda yaş, alkol alımı ve HDL-K seviyeleri sigara içenlerde istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Her biri için $p<0,05$). Sigara içenlerde trigliserid ve bel/kalça oranı HOMA ile ilişkili bulundu.

Sigara kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz için major risk faktörüdür (63). Sigara içiciliği ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin varlığı her ne kadar bilinse de patofizyolojisi net olarak ortaya konulamamıştır. Sigara içenlerin içmeyenlerle karşılaştırıldığı pek çok çalışmada (12, 14, 64-69) sigara içenlerin hiperinsülinemik ve insülin rezistan olduğu, bu değişikliklerin dislipidemi (70) ve endotel disfonksiyonuna (71) yol açtığı ortaya çıkarılmıştır.

Faccihini ve ark.nın (12) 1992'de yaptığı, sigara içmeyenlerle içenleri karşılaştırdıkları çalışmada sigara içenlerin hiperinsülinemik ve insülin rezistan olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmadan sonra yapılan başka çalışmalarda da sigara içenlerde insülin direnci olduğu bildirilmiştir (64-67). Popülasyon dayalı bir çalışmada sigara içenlerin plazma insülin seviyelerinin sigara içmeyenlerden daha yüksek olmadığı belirtilmiştir (72). Yine bir başka çalışmada sigara içen ve içmeyenlerde minimal model ile ölçülen insülin etkisinde bir fark bulunamamıştır (73). Diyabet ve bozulmuş açlık şekeri olan kişilerin dışlanmış olduğu ülkemizde yapılan bir çalışmada sigara içiciliğinin HOMA'yı kadınlarda etkilemediği, erkeklerde azalttığı tespit edilmiştir (61). Kesitsel bir diğer TEKHARF çalışmasında da bu bulgu doğrulanmıştır (62). Bizim çalışmamızda sigara içenlerde açlık kan şekeri, insülin seviyeleri ve HOMA değerleri içmeyenlere göre yüksek bulundu. Fakat bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sigara içen bireyler kendi aralarında sigara tüketim miktarına göre üç gruba ayrılarak incelendiğinde sigara tüketim miktarıyla doğru orantılı olarak AKŞ, insülin ve HOMA değerlerinde artış olsa da istatistiksel anlamlı fark bulunamadı.

Yaşın artması ile fiziksel aktivite ve vücut zindeliği düşmekte ve bu azalma insülin direnci ile de korelasyon göstermektedir (74). Yaşla birlikte insülin direncinde artış olabildiğinden bu faktörün ortadan kaldırılması için çalışmamızda genç yaş grubu değerlendirilmeye alınmıştır. Çalışmamızda yaşları 18-35 arasında değişen bireyler değerlendirildiğinden ve bu yaş grubunda uzun süreli sigara kullanımı daha az olduğundan, ayrıca çalışmaya dahil edilen kişilerin beslenme alışkanlıkları sorgulanmadığından biz çalışmamızda sigara içiciliği ile insülin direnci arasında bir ilişki tespit edemedik. Gerek yapılmış çalışmalar gerekse bizim elde ettiğimiz bu veriler ışığında sigara içenlerde insülin direncinin olabileceği, fakat sigara içenlerin hepsinde insülin direncinin görülmeyebileceği söylenebilir.

Tanımlamadaki kavram kargaşasına rağmen insülin direncinin metabolik sendrom ile eş anlamlı olmadığını unutmamak gerekir. Ancak, insüline bağımlı glukoz kullanımına direncin bulunması, diğer metabolik bozuklukların da bulunma olasılığını arttırmaktadır. Aterojenik dislipidemi olarak da adlandırılan trigliserid yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü, LDL kolesterol seviyesinin artışı insülin direnci ile birlikte bulunabilir. Sigara içenlerin yüksek plazma trigliserid ve düşük HDL-kolesterol seviyesine sahip oldukları bilinmektedir (75-77). Sigara içenlerde hem insülin direnci hem de dislipidemi olduğundan kardiyovasküler hastalık riski bu kişilerde artmıştır (78). Sigaranın bırakılması durumunda kardiyovasküler hastalık riski azalmaktadır. Bizim çalışmamızda da sigara içenlerde LDL-K seviyesi yüksek, HDL-K seviyesi düşük bulundu. LDL-K seviyesindeki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değilken, HDL-K seviyesindeki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı idi. Yapılan çalışmalarda sigara içenlerde TG yüksekliği saptansa da bizim çalışmamızda sigara içenlerde TG seviyesi düşük bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da TG seviyesindeki bu düşüklüğün yaşam tarzına, genetik yatkınlığa ve beslenme alışkanlıklarına bağlı olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda beslenme alışkanlıkları sorgulanmadığından bu veri hakkında yorum yapmak için diyetinde sorgulandığı daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sigara içenlerde alkol alımına eğilim artmıştır (79,80). Çalışmamıza katılan bireyler her ne kadar sosyal içici olsalar da bu çalışmada da diğerlerinde olduğu gibi sigara içenlerde alkol alımı istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Vücut yağ dağılımını kadın ve erkek cinsiyette farklılık göstermektedir. Seks hormonları adipoz doku metabolizması ve yağ dağılımında etkilidir. Yaşın ilerlemesiyle seks hormonları

azalır ve yağ vücudun santral bölgesinde birikmeye başlar (81). Visseral yağ dağılımında etkili olan faktörler heredite, yaş, hormonlar, diyet ve egzersizdir (82). Bazı epidemiolojik çalışmalar obezitede özellikle de visseral yağlanmada etkili risk faktörlerinin fiziksel aktivitedeki azalma ve alkol alımındaki artış olduğunu belirtmektedir (83). Yağ dağılımı, insülin direnci için önemli bir risk faktörüdür. Konuyla ilgili ilk sistematik değerlendirme 1956 yılında Vague ve arkadaşları tarafından yapıldı. Obezitenin “android” ve “jineoid” tip olarak sınıflandırıldığı bu çalışmada, android obezitenin diyabet ve koroner arter hastalığı ile jineoid tip obeziteye kıyasla daha fazla ilintili olduğu saptandı (84). İzleyen çalışmalar da bu bulguları destekledi. Yaşları 5 ila 16 arasında değişen obez kız çocuklarının alındığı bir çalışmada, bel çevresi ile plazma insülini ve insülin direnci arasında anlamlı korelasyon saptandı (85).

Sigara, vücut yağ dağılımı üzerine direkt etki ederek visseral yağlanmayı artırır (86). Visseral obezitenin insülin direnci ile olan bağlantısı omental ve paraintestinal bölgede biriken yağ dokusunun metabolik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Temelde, visseral yağ dokusu insülin etkilerine daha dirençli ve glukokortikoidler ve katekolaminler gibi lipolitik hormonlara daha duyarlıdır. Çizgili kaslarda insülin direnci, serbest yağ asitlerinin kas hücrelerine girişini engeller. Bunun sonucu olarak portal sisteme daha çok serbest yağ asidi geçmesi ve karaciğerde artan trigliserid sentezi, insülinin ilk geçiş metabolizmasını bozabilir (87, 88).

Yağ dağılımının en basit göstergelerinden biri bel çevresi ve bel/kalça oranıdır. Bel çevresinin kalça çevresine bölünmesiyle elde edilen değerin erkeklerde 1'i, kadınlarda ise 0.8'i geçmemesi gerekir (89). Son zamanlarda bel-kalça oranı yağ dağılımını göstermede en iyi yol olarak kabul edilmekte ve kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede diğer ölçümlerden daha değerli görülmektedir (90, 91). VKİ, bel çevresi ve bel/kalça oranındaki artış insülin direncini artırır (92). VKİ sabit kalsa bile, bel-kalça oranındaki olumlu bir değişiklik riskin azalmasına neden olabilir. Çünkü bölgesel dağılım şişmanlığın derecesinden de bağımsız gözükmektedir. Sigaranın enerji kullanımını artırıcı (93) ve iştahı azaltıcı etkisi sayesinde sigara içenler içmeyenlere göre daha düşük vücut ağırlığına ve VKİ'ne sahiptirler (94-97). Sigaranın bu etkisi bir avantaj gibi görülsede visseral yağ oranını artırıcı etkisi nedeniyle çalışmalarda (95, 98-101) sigara içenlerde B/K oranları artmış bulunmaktadır. Çalışmamızda sigara içenlerde B/K oranı, içmeyenlerde VKİ HOMA için anlamlı öngördürücüler olarak bulunmuştur.

6. SONUÇ

Sigara içimi ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için sigara içen ve içmeyen iki grubun karşılaştırıldığı çalışmamızda, sigara içen grupla içmeyen grup arasında sigara içiciliği ile insülin direnci bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda sigara içenlerde trigliserid ve bel/kalça oranı HOMA ile ilişkili bulundu. HDL kolesterol seviyeleri sigara içen grupta içmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. Buradan çıkarttığımız sonuç;

Gerek çalışmamız ve gerekse literatürdeki çalışmaların ışığında sigara içenlerde insülin direncinin olabileceği, fakat hepsinde insülin direncinin görülmeyebileceği söylenebilir. İleri yaş, obezite, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı gibi insülin direncine neden olan diğer faktörlerin varlığında sigara içilmesi insülin direncine yol açıyor olabilir.

7. ÖZET

SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN BİREYLERDE İNSÜLİN DİRENCİ

Amaç: İnsülin direnci, vücuttaki dokuların insülinin etkisine karşı duyarlılıklarında azalma olması durumudur. Obezite, ileri yaş, sedanter yaşam ve sigara içiciliği insülin direncinde artışa yol açan faktörlerdir. Çalışmamızda ileri yaş, obezite, yüksek kan şekeri ve hipertansiyonu olmayan kişilerde sigara içiciliği ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal-Metod: Bu çalışmaya, Şubat 2009 - Temmuz 2009 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Dahiliye Polikliniğine başvuran 100 hasta (50 sigara içen, 50 içmeyen) alındı. Hastaların bel/kalça oranı, vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol, açlık kan şekeri, insülin, HbA1c ölçümleri yapıldı. HOMA değerleri hesaplandı.

Bulgular: Her iki grup arasında vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik tansiyon, trigliserid, LDL kolesterol, açlık kan şekeri, insülin, HbA1c ve HOMA değerleri benzerdi ($p>0,05$). Sigara içenlerde HDL kolesterol seviyesi sigara içmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0,05$). Basamaklı multiple lineer regresyon analizinde sigara içenlerde trigliserid ve bel/kalça oranının HOMA'daki artış için önemli bağımsız bir öngördürücü olduğu saptandı.

Sonuç: Çalışmamız sigara içimi ile insülin direnci arasında bir ilişkinin olmadığını göstermiştir. İleri yaş, obezite, genetik yatkınlık, sedanter yaşam, anormal kan şekeri seviyelerinin varlığı gibi insülin direncinde artışa neden olan durumlarla birlikte sigara içiciliğinin insülin direncinde artışa katkıda bulunabileceği düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: Sigara, HOMA ,insülin direnci

7. SUMMARY

INSULIN RESISTANCE IN SMOKERS AND NONSMOKERS

Introduction: Insulin resistance is the decrease sensitivity of tissues in the body to insulin effect. Obesity, advanced age, sedantary life and smoking are the factors leading to an increase in insulin resistance. In our study we aimed to evaluate the relationship between the insulin resistance and smoking in individuals without advanced age, obesity, high blood glucose levels and hypertension.

Material-Method: We included in this study 100 patients (50 non-smoker, 50 smoker) who admitted to internal medicine outpatient clinic of Duzce University School of Medicine, from February 2009 to July 2009. Patients waist / hip ratio, body mass index, systolic and diastolic blood pressure, triglyceride, LDL cholesterol, HDL cholesterol, fasting blood glucose, insulin, HbA1c were measured. HOMA values were calculated.

Results: Between both groups, body mass index, systolic and diastolic blood pressure, triglyceride, LDL cholesterol, fasting blood glucose, insulin, HbA1c and HOMA values were similar ($p>0.05$). HDL cholesterol levels in smokers compared to non-smokers was statistically significant ($p<0.05$). In stepwise multiple linear regression analysis, triglyceride and waist / hip ratio were identified as an important independent predictor of an increase in HOMA in smokers.

Discussion: Our study have shown that there is no relationship between cigarette smoking and insulin resistance. We are in thought of that the presence of cigarette smoking with conditions causes increase in insulin resistance such as the advanced age, obesity, genetic predisposition, sedentary life and abnormal blood glucose levels can contribute to an increase in insulin resistance.

Key words : Cigarette, HOMA, insulin resistance

8. KAYNAKLAR

1. Gagliardino JJ: Physiological endocrine control of energy homeostasis and postprandial blood glucose levels. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005;9(2):75–92.
2. DeFronzo RA: Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* 1997;5:117–269.
3. Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M: Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care* 2001;24:382–391.
4. DeFronzo RA, Ferrannini E, Simonson DC: Fasting hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism* 1989;38:387–395.
5. DeFronzo RA, Ferrannini E: Regulation of hepatic glucose metabolism in humans. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1987;3:415–459.
6. Katz LD, Glickman MG, Rapoport S, Ferrannini E, DeFronzo RA: Splanchnic and peripheral disposal of oral glucose in man. *Diabetes* 1983;32:675-679.
7. Goldstein BJ. Insulin Resistance as the Core Defect in Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:3-10.
8. Aus TA, Crowther NJ. Body fat distribution and insulin resistance. *SAMJ* 2005;11 :878-880.
9. Foster DW. Diabetes Mellitus In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (ed). *Harrison's Principles of Internal Medicine* 14th ed. Volume 2, 1998:2060-2080.
10. Rimm, E.B., Manson, J.E., Stampfer, M.J., Colditz, G.A., Willett, W.C., Rosner, B., et al. Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *Am. J. Public Health* 1993;83:211-214.
11. Rimm, E.B., Chan, J., Stampfer, M.J., Colditz, G.A., Willett, W.C. Prospective study of cigarette smoking, alcohol use and the risk of diabetes in men. *BMJ* 1995;310:555-559.
12. Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen YD, Reaven GM. İnsülin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 1992;339:1128-30.
13. Eliasson, B., Taskinen, M. R. and Smith, U. Long-term use of nicotine gum is associated with hyperinsulinemia and insulin resistance. *Circulation* 1996;94:878-881.
14. Assali A.R., Beigel, Y., Schreiber, R., Shafer, Z., Fainaru, M. Weight gain and insulin resistance during nicotine replacement therapy. *Clin. Cardiol.* 1999;22:357-360.
15. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, ve ark. Diyabeti bulunmayan yetişkinlerimizde açlık hiperinsülinemisi koroner hastalığın bağımsız belirleyicisi. *Türk Kardiyol Arş* 2001; 29:869-878.
16. Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Çalışması, 2000, Türkiye. Risk Faktörleri (<http://www.hm.saglik.gov.tr>)
17. Greenspan FS, Gardner DG. *Basic and Clinical Endocrinology*. 7th ed, New York, Mc Graw Hill, 2004:660-666.
18. Pedersen O, Bak JF, Andersen PH. Evidence against altered expression of GLUT 1 or GLUT 4 in skeletal muscle of patients with obesity or NIDDM. *Diabetes* 1990;39:865-70.

19. Henquin JC. Cell Biology of Insulin Secretion. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Diabetes Mellitus. 14th ed, Boston: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 83-102.
20. Sesti G. Pathophysiology of insulin resistance. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism, 2006;20:665-679.
21. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action. The New England Journal of Medicine, 1999;341:248-257.
22. Bolu E. İnsülin Etkisi ve İnsülin Direnci Mekanizmaları. 1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya, 2004:47-69.
23. Kahn CR, Saltiel AR. The Molecular Mechanism of Insulin Action and the Regulation of Glucose and Lipid Metabolism. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Diabetes Mellitus. 14th ed, Boston: Lippincott Williams and Wilkins, 2005:145-164.
24. Fulop T, Tessier D, Carpentier A. The metabolic syndrome. Pathologie Biologie, 2006;54:375-386.
25. Prof. Dr. Kubilay Karşıdağ, İnsülin Direnç Mekanizmaları. İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabet Haziran 2004, cilt:1 Sayfa:15-17.
26. Gerald Reaven. Metabolic Syndrome: Pathophysiology and Implications for Management of Cardiovascular Disease. Circulation 2002;106:286-288.
27. Bagriaçık N. İnsülin Resistansı ve Tedavisi. Diyabet ve Metabolizma Hastalıkları kitabında. Bagriaçık N. Türk Diyabet ve Obezite Vakfı yayınları; 1999, İstanbul:133-143.
28. Stern MP. The insulin resistance syndrome. In: International Textbook of Diabetes Mellitus, Second Edition. Edited by: KGMM Alberti, P Zimmet, RA De Fronzo, H Keen. Chichester: John Wiley and Sons, Ltd, 1997;255-283.
29. Phillips DI, Caddy S, Ilic V. Intramuscular triglyceride and muscle insulin sensitivity: Evidence for a relationship in nondiabetic subjects. Metabolism 1996;45:947-950.
30. Lauro D, Kido Y, Castle AL, Zarnowski MJ, Hayashi H, Ebina Y, et al. Impaired glucose tolerance in mice with a targeted impairment of insulin action in muscle and adipose tissue. Nature Genetics, 1998;20:294-98.
31. Karşıdağ K. Karaciğer ve Beta Hücresinde İnsülin Direnci.1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya, 2004:75-77.
32. Yumuk V. Yağ ve kas dokuda insülin direnci. 1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya, 2004:79-80.
33. Hawkins M, Rosetti L. Insulin Resistance and Its Role in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Diabetes Mellitus. 14th ed, Boston: Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 425-441.
34. Wallace JM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. Diabetes Care 2004;27:1487-1495.
35. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985;28(7):412- 419.
36. Haffner S.M., Mietinen H., Stern M.P.: The Homeostasis Model in the San Antonio Heart Study. Diabetes Care 1997;20(7):1087.
37. Zimmet ZP, Grundy SM, Eckel RE. The metabolic syndrome. Lancet, 2005;365:1415-1428.
38. Boden G. Effect of free fatty acids (FFA) on glucose metabolism: significance for insulin resistance and type 2 diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2003;111:121-124.

39. Murakami T, Michelagnoli S, Longhi R, Gianfranceschi F, Calabresi L, Sirtari CR, et al. Triglycerides are major determinants of cholesterol esterification / transfer and HDL remodelling in human plasma. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 1995;15:1819-28.
40. Brinton EA, Eisenberg S, Breslow JL. Increased apo A-I and apo A-II fractional catabolic rate in patients with low high density lipoprotein-cholesterol levels with or without hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 1991;87:536-44.
41. Behr J, Nowak D. Tobacco smoke and respiratory disease. In: D'Amato G, Holgate ST (Eds.). *The impact of Air Pollution on Respiratory Health*. 1.st. Sheffield: ERS Journal Ltd. Eur Respir Monography; 2002;161-179.
42. Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke; radicals, hydrogen peroxide, peroxynitrate and peroxynitrite . *Ann NY Acad Sci* 1993;686:12-28.
43. Ambrose JA, Barua RS. The Pathophysiology of Cigarette Smoking and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1731-37.
44. Zevin S, Saunders S, Gourlay SG, Jacob P, Benowitz NL. Cardiovascular Effects of Carbon Monoxide and Cigarette Smoking. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1633-38.
45. Ridker PM, Genest J, Libby P. Risk Factors Atherosclerotic Disease. In: Braunwald E, Zipes D, Libby P (Eds.). *Heart Disease*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001;1010-1040.
46. Shapiro SD. The macrophage in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:29-32.
47. Tuder RM, Voelkel NF. The pathobiology of chronic bronchitis and emphysema. In: Voelkel NF, MacNee W (Eds.). *Chronic Obstructive Lung Disease*. 3th ed. London: BC Decker Inc; 2002;90-113.
48. Gilman AG, Goodman LS, Gilman A. Goodman and Gilman's *The pharmacological Basis of Therapeutics* 6th. Ed. New York; Mac Millan Publishing Co. 1980;558.
49. Beyer J, Waverly I. *Tobacco Control Policy. Strategies, Successes and Setbacks*. Washington: The World Bank, 2003;1-12
50. Mackay J, Eriksen M. *The Tobacco Atlas*. World Health Organization. Part One, 3.Male smoking 2002;24-25.
51. Mackay J, Eriksen M. *The Tobacco Atlas*. World Health Organization. Part One, 4.Female smoking 2002;26-27.
52. Prabhat J, Frank J, Chaloupka P. *Curbing the epidemic: Governments and the Economics of tobacco Control* 1999. Washington, World Bank
53. Warren CW, Riley L, Asma S, Eriksen MP, Green L, Blanton C et al. Tobacco use by youth: a surveillance report from the Global Youth Tobacco Survey Project. *Bull World Health Organ* 2000; 78: 868-76.
54. Dabakoğlu T, Kukner S, Vicdan K, Keleş G, Ergin T, Gökmen O. Smoking drinking and drug use in female adolescent. *Tr J Med Sci* 1993;19:157-64.
55. Karlıkaya C. Edirne'de orta öğretim öğrencilerinde sigara içme prevalansı. *Toraks Dergisi* 2002;3:6-12.
56. Emri S, Başoğlu S, Turnagöl H, Bağcı T, Karakoca Y. Epidemiology of smoking among Turkish adults: a national Household survey 2002. The second International symposium on medical geology, nutrition and Cancer. İstanbul, 2003;33-36.
57. Türk Kardiyoloji Derneği. *Türkiye Kalp Raporu* 2000. İstanbul: Yenilik Basımevi; 2000.
58. Şahin M, Arslandağ M. Kardiyovasküler sistem ve sigara. In: Tür A; ed. *Sigaranın bilimsel yüzü*. İstanbul: Logos Yayıncılık; 2005.
59. Dabak Ş. Sigara ve sağlık. In: Tür A; ed. *Sigaranın bilimsel yüzü*. İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004;1-32.

60. Karlıkaya C, Öztuna F, Solak Z, Özkan M. Tütün kontrolü. *Toraks Dergisi* 2006;7(1):51-64.
61. Onat A, Hergenç G, Türkmen S, Yazıcı M, Sarı İ, Can G: Discordance between Insulin resistance and metabolic syndrome: features and associated cardiovascular risk in adults with normal glucose regulation. *Metabolism* 2006;55:445-52.
62. Onat A, Hergenç G, Uyarel H ve ark: Association between mild renal dysfunction and insulin resistance, metabolic syndrome or its components in a random nondiabetic population sample. *Kidney BP Res* 2007; 30:88-96.
63. Kannel WB. Update on the role of cigarette smoking in coronary artery disease. *Am Heart J* 1981;101:319–28.
64. Attvall S, Fowelin J, Lager I, Von Schenck H, Smith U. Smoking induces insulin resistance—a potential link with the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 1993;233:327–332.
65. Ronnema T, Ronnema EM, Puukka P, Pyorala K, Laakso M. Smoking is independently associated with high plasma insulin levels in nondiabetic men. *Diabetes Care* 1996;19:1229–32.
66. Hautanen A, Adlercreutz H. Hyperinsulinaemia, dyslipidaemia and exaggerated adrenal androgen response to adrenocorticotropin in male smokers. *Diabetologia* 1993;36:1275–81.
67. Janzon L, Berntorp K, Hanson M, Lindell SE, Trelle E. Glucose tolerance and smoking: a population study of oral and intravenous glucose tolerance tests in middle-aged men. *Diabetologia* 1983;25:86–8.
68. Targher G, Alberiche M, Zenere MB, Bonadonna RC, Muggeo M, Bonora E. Cigarette smoking and insulin resistance in patients with non–insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3619–24.
69. Kong C, Nimmo L, Elatrozy T, Anyaoku V, Hughes C, Robinson S, et al. Smoking is associated with increased hepatic lipase activity, insulin resistance, dyslipidemia and early atherosclerosis in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2001;156:373–378.
70. Laws A, Reaven GM. Evidence for an independent relationship between insulin resistance and fasting plasma HDL cholesterol, triglyceride and insulin concentrations. *J Intern Med* 1992;231:25–30.
71. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. *J Clin Invest* 1996;97:2601–10.
72. Wareham NJ, Ness EM, Byrne CD, Cox BD, Day NE, Hales CN. Cigarette smoking is not associated with hyperinsulinemia: evidence against a causal relationship between smoking and insulin resistance. *Metabolism* 1996;45:1551–6.
73. Henkin L, Zaccaro D, Haffner S, Karter A, Rewers M, Sholinsky P, et al. Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Ann Epidemiol* 1999;9:290–6.
74. Baumgartner RN, Waters DL, Morley JE, Patrick P, Montoya GD, Garry PJ. Age related changes in sex hormones affect the sex difference in serum leptin independently of changes in body fat. *Metabolism* 1999;48(3):378-84.
75. Willett W, Hennekens CH, Castelli W, Rosner B, Evans D, Taylor J, et al. Effects of cigarettes smoking on fasting triglyceride, total cholesterol, and HDL cholesterol in women. *Am Heart J* 1983;105:417–21.

76. Clarke WR, Srinivasan SR, Shear CL, Hunter SM, Croft JB, Weber LS, et al. Cigarette smoking initiation and longitudinal changes in serum lipids and lipoproteins in early adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 1986;124:207-219.
77. Craig WY, Palomaki GR, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ* 1989;298:784-8.
78. Jeppesen J, Hein OH, Suadicani DD, Gyntelberg F. Low triglycerides-high-density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 2001;161:361-416.
79. Ma J, Betts NM, Hampl JS. Clustering of lifestyle behaviors: the relationship between cigarette smoking, alcohol consumption, and dietary intake. *Am J Health Promot*, 2000;15:107-117.
80. Geslain-Biquez C, Vol S, Tichet J, Caradec A, D'Hour A, Balkau B, and the D.E.S.I.R. Study Group. The metabolic syndrome in smokers. The D.E.S.I.R. study. *Diabetes Metab* 2003;29:226-34.
81. Mayes JS, Watson GH. Direct effects of sex steroid hormones on adipose tissues and obesity. *Obes Rev* 2004;5:197-216.
82. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
83. Wannamethee S.G., Shaper A.G. Alcohol, body weight and weight gain in middle-aged men. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:1312-1317.
84. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4:20-34.
85. Maffei C, Corciulo N, Livieri C, Rabbone I, Trifirò G, Falorni A, et al. Waist circumference as a predictor of cardiovascular and metabolic risk factors in obese girls. *European Journal of Clinical Nutrition* 2003; 57:566-72.
86. Georges E, Mueller WH, Wear ML. Body fat distribution in men and women of the Hispanic health and nutrition examination survey of the U.S.: associations with behavioural variables. *Ann Hum Biol* 1993;20:275-91.
87. Tchernof A, Lamarchi B, Prud'homme A. The dense LDL phenotype: association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care* 1996;19:629-37.
88. Banerji MA, Lebowitz J, Chaiken RL, Gordon D, Kral J, Lebowitz H. Relationships of visceral adipose tissue and glucose disposal independent of sex in black NIDDM subjects. *Am J Physiol* 1997;273:425-32.
89. WHO Technical report series, No:797, Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a WHO study group. Geneva 1990.
90. Hodge AM, Zimmet PZ. International Diabetes Institute, Caulfield, Victoria, Australia. The epidemiology of obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1994; 8(3):577-599.
91. Moussa MA, Skaik MB, Selvvanes SB, Yaghy OY, Bin-Othman SA: Contribution of body fat and fat pattern to blood pressure level in school children. *Eur J Clin Nutr*. 1994;48(8):587-590.
92. Aronne LJ, Segal KR. Adiposity and fat distribution outcome measures: assessment and clinical implications. *Obes Res*. 2002;10(1):14-21.
93. Hofstetter A, Schutz Y, Jequier E, Wahren J. Increased 24-hour energy expenditure in cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986;314(2):79-82.

94. Williamson DF, Madans J, Anda RF, Kleinman JC, Giovino GA, Byers T. Smoking cessation and severity of weight gain in a national cohort. *N Engl J Med* 1991;324:739–45.
95. Shimokata H, Muller DC, Andres R. Studies in the distribution of body fat. III. Effects of cigarette smoking. *JAMA* 1989;261(8):1169–73.
96. Flegal KM, Troiano RP, Pamuk ER, Kuczmarski RJ, Campbell SM. The influence of smoking cessation on the prevalence of overweight in the United States. *N Engl J Med* 1995;333(18):1165–70.
97. Huot I, Paradis G, Ledoux M; Quebec Heart Health Demonstration Project Research Group. Factors associated with overweight and obesity in Quebec adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(6):766–74.
98. Bamia C, Trichopoulou A, Lenas D, Trichopoulos D. Tobacco smoking in relation to body fat mass and distribution in a general population sample. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1091–1096.
99. Canoy D, Wareham N, Luben R, Welch A, Bingham S, Day N, et al. Cigarette smoking and fat distribution in 21,828 British men and women: a population-based study. *Obes Res* 2005;13(8):1466–75.
100. Leite ML, Nicolosi A. Lifestyle correlates of anthropometric estimates of body adiposity in an Italian middle-aged and elderly population: a covariance analysis. *Int J Obes (Lond)* 2006;30(6):926–934.
101. Jee SH, Lee SY, Nam CM, Kim SY, Kim MT. Effect of smoking on the paradox of high waist-to-hip ratio and low body mass index. *Obes Res* 2002;10(9):891–5.

9.ÖZGEÇMİŞ

1977 yılı Trabzon doğumluyum. İlk ve orta okulu 100. Yıl İlköğretim Okulu'nda, lise eğitimimi Trabzon Lisesi'nde tamamladım. 1994 yılında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım ve 2000 yılında eğitimimi tamamladım. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalındaki uzmanlık eğitimime Ağustos 2004'te başladım. Eğitimim boyunca ulusal çeşitli kongre ve konferanslara katıldım. Bilimsel etkinlik olarak yazarlar içinde ismimin bulunduğu 1 olgu sunumu ve 3 yurtiçi bildirim bulunmaktadır.