



T.C.
KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**AL-ANBAR İLİNDEKİ YETİŞKİN ERKEK OBEZ
HASTALARDA GLİKOZİLE HEMOGLOBİN İLE
İNSÜLİN DİRENCİ ARASINDAKİ KORELASYON**

MOSLEH NSAIF JASIM

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KIRŞEHİR/2022



T.C.
KIRŞEHİR AHI EVRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**AL-ANBAR İLİNDEKİ YETİŞKİN ERKEK OBEZ
HASTALARDA GLİKOZİLE HEMOGLOBİN İLE
İNSÜLİN DİRENCİ ARASINDAKİ KORELASYON**

MOSLEH NSAIF JASIM

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Zuhail ALİM

II. DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Muhammad Hammad Jasim ALAJEELY

KIRŞEHİR/2022

“Al-Anbar İlindeki Yetişkin Erkek Obez Hastalarda Glikozile Hemogloblin İle İnsülin Direnci Arasındaki Korelasyon” adlı bu çalışma, 16.06.2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı, Biyokimya Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Doç. Dr. Zuhal ALIM (Danışman)
Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi
Fen Edebiyat Fakültesi

Doç. Dr. Yeliz DEMİR
Ardahan Üniversitesi
Nihat Delibalta Göle Meslek Yüksekokulu

Prof. Dr. Aslıhan GÜNEL
Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi
Fen Edebiyat Fakültesi

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

MOSLEH NSAIF JASIM



20.04.2022 tarihli Resmî Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu lisansüstü teze, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi’nin abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Fen Bilimleri Enstitüsü’nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.



ÖNSÖZ

Öncelikle yüksek lisans ders ve tez sürecimde sürekli desteği, sabrı, motivasyonu için Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü öğretim üyesi danışman hocam Sayın Doç. Dr. Zuhâl ALİM’a büyük bir içtenlikle teşekkür ederim. Ayrıca bu tez çalışmasında eş danışmanım olan Anbar Üniversitesi Klinik Biyokimya Bölümü öğretim üyesi Sayın Dr. Muhammad Hammad Jasim ALAJEELY’e araştırmam boyunca değerli yorumları ve desteği için teşekkür ederim. Son olarak bu tezi araştırma ve yazma sürecim boyunca bana sürekli destek ve teşvik sağlayan aileme ve eşime çok derin şükranlarımı sunarım.

Haziran, 2022

MOSLEH NSAIF JASIM

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Amaç	2
2. GENEL KISIMLAR	3
2.1. Obezite	3
2.2. Obezite'nin Sınıflandırılması	3
2.3. Epidemiyoloji	5
2.4. Mortalite	6
2.5. Morbidite	7
2.6. Obezite ve Dislipidemi	8
2.7. Obezite ve Diyabet	10
2.8. İnsülin Etkisi ve İnsülin Direnci	11
2.8.1. İnsülin etkisi	11
2.8.1.1. Patofizyoloji	11
2.8.1.2. Hiperinsülinemi	12
2.8.2. İnsülin direnci (IR).....	12
2.8.2.1. Patofizyoloji	13
2.8.2.2. Epidemiyoloji	14
2.10. İnsülin Direnci ve Diyabet	15
2.11. İnsülin Direnci ve Dislipidemi	15
2.12. İnsülin Direncini Ölçme Yöntemleri	15
2.13. Açlık Plazma İnsülin Konsantrasyonu	16
2.14. Homeostasis Model Değerlendirmesi-İnsülin Direnci (HOMA-IR).....	16
2.15. C-Peptid	17
2.16. Glikozillenmiş Hemoglobin (HbA1c)	18
2.17. Tiroid Hormonunun İnsülin Direnci Üzerine Etkileri	19

3. MATERYAL VE YÖNTEM	21
3.1. Materyal	21
3.1.1. Ekipman	21
3.1.2. Hastalar	21
3.1.3. Kan Örneklerinin Toplanması	22
3.1.4. Anket	22
3.1.5. Hariç Tutma Kriterleri	22
3.1.6. Vücut Kitle İndeksi (VKİ).....	23
3.1.7. Homeostatik Model Değerlendirmesi (HOMA-IR).....	23
3.2. Yöntem	24
3.2.1. ELISA için Reaktifler	24
3.2.1.1. ELISA Kiti ile İnsülin Konsantrasyonunun Ölçülmesi.....	24
3.2.1.2. ELISA Kiti ile C-Peptid Konsantrasyonunun Ölçülmesi.....	24
3.2.1.3. ELISA Kiti ile TSH Konsantrasyonunun Belirlenmesi.....	26
3.2.2. Glikohemoglobin Değerinin (HbA1c %) Ölçülmesi	26
3.2.3. Glukoz Değerinin Ölçülmesi	27
3.2.4. Kolesterol Değerinin Ölçülmesi	27
3.2.5. Trigliserit Değerinin Ölçülmesi	28
3.2.6. HDL- Kolesterol Değerinin Ölçülmesi	28
3.2.7. VLDL- Kolesterol Değerinin Ölçülmesi	29
3.2.8. LDL- Kolesterol Değerinin Ölçülmesi	29
3.3. İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	30
4.1. Çalışma Popülasyonunun Demografik Dağılımı	30
4.2. Yaş.....	30
4.3. VKİ	32
4.4. Obez Yetişkinlerde ve Kontrol (obez olmayan) Grubunda Serum Glukoz, İnsülin, C-peptid ve HbA1c Düzeyleri	33
4.5. Obez Yetişkinler ve Obez Olmayan Gruplar İçin Serum Lipid Profillerinin Evrimi	35
4.6. Obez Yetişkin Grubu ve Obez Olmayan Grup İçin Serum TSH Düzeyleri	37
4.7. Obez Yetişkin Grubunda ve Obez Olmayan Grupta HOMA-IR Düzeyleri.	38
4.8. HOMA-IR $\geq 2,6$ ve HOMA-IR $< 2,6$ Olan Çalışma Grupları Arasında Parametre Çalışma Düzeylerinin Ortalaması	40
4.9. Çalışılan Gruplarda Lipid Profili ile HOMA-IR $\geq 2,6$ ve HOMA-IR $< 2,6$ Arasındaki İlişki	45
4.10. Çalışılan Gruplarda Lipid Profili ile HOMA-IR $\geq 2,6$ ve HOMA-IR $< 2,6$ Arasındaki İlişki	47

5. TARTIŞMA ve SONUÇ	49
KAYNAKLAR.....	51
EKLER	55
ÖZGEÇMİŞ.....	60



ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 2.1. Metabolik sendrom kavramı (Jung, U.J., ve Choi, M.S., 2014).	7
Şekil 2.2. Obezitenin hareket kabiliyeti ve işlevselliği üzerine etkisi (Abdelaal, M. ve diğ., 2017).	8
Şekil 2.3. Obezite dislipidemisine yol açan lipid/lipoprotein metabolizmasındaki değişiklikler (Feingold, K.R., 2020).	9
Şekil 2.4. Obezitede dislipidemi mekanizmaları (Jung, U.J., ve Choi, M.S., 2014).	10
Şekil 2.5. Proinsülinin C-peptid ve insülin kısımlarında dizi korumanın şematik gösterimi (Landreh, M., ve Jörnval, H., 2021).	18
Şekil 4.1. Obez yetişkinler ve kontrol (obez olmayan) gruplarındaki deneklerin yaş dağılımı	31
Şekil 4.2. Obez yetişkinler ve kontrol (obez olmayan) grubundaki denekler için ortalama VKİ değerleri.	33
Şekil 4.3. Obez yetişkinler ve kontrol (obez olmayan) gruplarındaki parametrelerin lineer regresyon grafikleri: % HbA1c (A), İnsülin (B), C-peptid (C) ve Glukoz (D).	35
Şekil 4.4. Obez yetişkinler ve kontrol (obez olmayan) grupları için ortalama TC, TG, HDL, LDL ve VLDL düzeyleri.	36
Şekil 4.5. Obez yetişkinler ve kontrol (obez olmayan) grupları için korelasyon serum TSH düzeyi.	38
Şekil 4.6. Obez yetişkinler ve kontrol (obez olmayan) grupları için korelasyon HOMA-IR düzeyi.	39
Şekil 4.7. HOMA-IR $\geq 2,6$ ve HOMA-IR $< 2,6$ olan denek grupları arasındaki ortalama HbA1c düzeyleri	42
Şekil 4.8. HOMA-IR $\geq 2,6$ ve HOMA-IR $< 2,6$ olan denek grupları arasındaki ortalama glukoz düzeyleri	42
Şekil 4.9. HOMA-IR $\geq 2,6$ ve HOMA-IR $< 2,6$ olan denek grupları arasındaki ortalama insülin düzeyleri	43
Şekil 4.10. HOMA-IR $\geq 2,6$ ve HOMA-IR $< 2,6$ olan denek grupları arasındaki ortalama C-peptid düzeyleri	43
Şekil 4.11. HOMA-IR $\geq 2,6$ ve HOMA-IR $< 2,6$ olan denek grupları arasındaki ortalama TSH düzeyleri	44
Şekil 4.12. HOMA-IR $\geq 2,6$ ve HOMA-IR $< 2,6$ olan denek grupları arasındaki ortalama VKİ düzeyleri.	44
Şekil 4.13. (A) HOMA IR'nin 2,6'dan düşük ve (B) HOMA-IR $\geq 2,6$ ve HOMA-IR $< 2,6$ düzeylerinin korelasyonu.	45
Şekil 4.14. HbA1c ≤ 5.5 ve HbA1c > 5.5 olan obez yetişkinler grubu arasında ortalama HOMA-IR düzeyleri	48

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 2.1. Yetişkinlerin VKİ'ye göre sınıflandırılması (WHO, 2000)	4
Tablo 2.2. Cinsiyete göre vücut yağ yüzdesi	4
Tablo 2.3. Obez hastalarda Lipid ve Lipoprotein Düzeyleri	9
Tablo 3.1. Kullanılan araç ve gereçler	21
Tablo 4.1. Obez yetişkinler ve kontrol (obez olmayan) grupları olan deneklerin yaş dağılımı	31
Tablo 4.2. Obez ve kontrol (obez olmayan) gruplarındaki denekler için VKİ.	32
Tablo 4.3. Obez yetişkinler ve kontrol (obez olmayan) gruplarında HbA1c yüzdesi, insülin, C-peptid ve glukoz düzeyleri.....	34
Tablo 4.4. Obez yetişkinler ve kontrol (obez olmayan) grupları için TC, TG, HDL, LDL ve VLDL düzeyleri.....	36
Tablo 4.5. Obez yetişkinler ve kontrol (obez olmayan) grupları için TSH düzeyi.....	37
Tablo 4.6. Çalışma gruplarındaki HOMA-IR düzeylerinin birbirleriyle karşılaştırılması .	39
Tablo 4.7. HOMA-IR sınıflandırması ile kontrol (obez olmayan) grubu arasında parametre çalışma düzeyleri	40
Tablo 4.8. HOMA-IR sınıflandırmasına sahip obez yetişkinler grubu arasında parametre çalışma düzeyleri	41
Tablo 4.9. HOMA-IR sınıflandırması ile çalışılan gruplar arasındaki lipid profili düzeyleri	46
Tablo 4.10. %HbA1c sınıflandırmasına sahip obez yetişkinler grubundaki HOMA-IR düzeyleri..	47

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
%	: Yüzde
°C	: Santigrat derece
dL	: Desilitre
H ₂ O ₂	: Su
kg	: Kilogram
L	: Litre
mg	: Miligram
ng/mL	: Mililitre başına nano gram
β	: Beta
U/L	: Litre Başına Uluslararası Birim
α	: Alfa

Kisaltmalar	Açıklama
% BF	: Vücut yağ yüzdesi
AA	: Amino antipirin
CAMP	: Siklik adenozin monofosfat
DM	: Diyabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
ELISA	: Enzim bağlantılı immünosorbent testi
FFA	: Serbest yağ asidi
FT3	: Serbest T3
FT4	: Serbest T4
G-3-P	: Gliseraldehit-3-fosfat
GOD	: Glukoz oksidaz
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HDMA-IR	: İnsülin Direncinin Homeostatik Modeli Değerlendirmesi
HL	: Hepatik lipaz
IGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
IR	: İnsülin direnci
IVGTT	: İntravenöz serum glukoz testi
KAH	: Koroner arter hastalığı
KH	: Kalp hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalıklar
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LP	: Lipoprotein
LpL	: Lipoprotein lipaz
P	: İki kuyruklu olasılık
SD	: Standart sapma
T1DM	: Tip 1 diyabet
T2DM	: Tip 2 diyabet
TC	: Toplam kolesterol
TG	: Trigliserit
TSH	: Tiroid uyarıcı hormon
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

AL-ANBAR İLİNDEKİ YETİŞKİN ERKEK OBEZ HASTALARDA GLİKOZİLE HEMOGLOBİN İLE İNSÜLİN DİRENCİ ARASINDAKİ KORELASYON

Mosleh Nsaif JASIM

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Zuhail ALİM

II. Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Muhammad Hammad ALAJEELY

Obez yetişkin deneklerin vücut kitle indeksi (VKİ) 30 kg/m² veya daha fazladır. Vücutta fazla yağ biriktiğinde genel sağlığı olumsuz etkiler. İnsülin direnci (İR), vücudun insülin üretiminin bozulduğu, hassas dokuların etkilerine daha az duyarlı olduğu bir hastalıktır. Tip 2 diyabet (T2DM) ve obezite, İR ile ilişkilidir. Irak'ta İR, Iraklıların yaşam tarzlarındaki büyük değişikliklerin bir sonucu olarak son yıllarda artmıştır. Bu bölgedeki Irak nüfusu üzerine yapılan araştırmalar şu anda sınırlı görünmektedir. Bu çalışmanın amacı, Irak'ın Anbar ili bölgesindeki obez yetişkin deneklerde homeostasis model değerlendirmesi (HOMA-İR) ile ölçülen İR ve hemoglobin A1c (HbA1c) test seviyeleri arasındaki ilişkiyi bulmaktır. Bu araştırma, yaşları 18 ile 55 arasında değişen, rastgele seçilen 120 erkek obez yetişkin bireyi içermektedir. Katılımcılar, Vücut kitle indekslerine (VKİ'lerine) göre iki kategoriye ayrılmıştır [Grup 1, 60 obez yetişkin denekten oluşurken, Grup 2, obez olmayan kontroller olarak hareket eden 60 normal kilolu sağlıklı yetişkinden oluşmuştur]. Bir dizi antropometrik ölçümle beraber tüm denekler üzerinde açlık glukozu, HbA1c, lipid profili, açlık insülini, C-peptid ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) seviyelerinin tümü ölçüldü. Kandaki glukoz seviyelerini ve lipid profilini belirlemek için enzimatik kolorimetrik yaklaşım kullanıldı ve kandaki insülin, C-peptid ve TSH seviyeleri enzim

bağlantılı immüno-sorben test (ELISA) kullanılarak ölçüldü. IR'yi test etmek için HOMA-IR indeksi kullanıldı ve 2,6'lık bir kesme seviyesinin yeterli olduğuna karar verildi. HbA1c seviyesini belirlemek için bir Tosoh G8 Glikohemoglobin Analizörü kullanıldı. İstatistiksel analizin yapılması için SPSS-25 kullanıldı. Öğrenci bağımsız t-testi verilerin istatistiksel anlamlılığını incelemek için kullanılmıştır. İki çalışma grubu (obez ve sağlıklı obez olmayan denek grupları) karşılaştırıldığında, sonuçlar obez yetişkin deneklerde (44.15 ± 8.3 yaş ve 32.67 ± 2.5 kg/m²) obez olmayan kontrol grubuna göre (32.72 ± 10.5 yaş ve 23.17 ± 1.5 kg/m²; $P < 0.0001$) anlamlı bir şekilde daha yüksek bir yaş ve VKİ ortalaması olduğunu ortaya koymuştur. Obez yetişkin denek grubunda, HbA1c ($4.99 \pm 0.576\%$) glikoz (5.31 ± 0.86 mmol/l), insülin (11.76 ± 5.06 µIU/mL) ve c-peptid (2.48 ± 1.08 ng/mL) düzeylerinin obez olmayan kontrol grubunun (sırasıyla $4.65 \pm 0.386\%$, 4.74 ± 0.48 mmol/L, 6.94 ± 3.29 µIU/mL ve 1.47 ± 0.66 ng/mL); $P < 0.0001$) ortalamasından anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi. Obez yetişkinler için toplam kolesterol (TC) (4.77 ± 0.79 mmol/l), trigliserit (TG) (2.24 ± 0.64 mmol/L), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) (2.47 ± 0.89 mmol/L) ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) (0.49 ± 0.13 mmol/L) düzeyinin obez olmayan kontrol grubuna (sırasıyla, 4.47 ± 0.47 mmol/L; $P = 0.056$, 1.43 ± 0.43 mmol/L; $P < 0.001$, 2.18 ± 0.55 mmol/L; $P = 0.039$ ve 0.19 ± 0.08 mmol/L; $P < 0.001$) göre daha yüksek olduğu tespit edildi ve HDL (1.39 ± 0.27 mmol/L) düzeyi, obez olmayan kontrol grubunun ortalamasından (1.63 ± 0.19 mmol/L; $P = 0.701$) daha düşük bulundu. Obez yetişkin deneklerde ortalama TSH düzeyleri (1.834 ± 1.01 mIU/mL), obez olmayan kontrol grubundan (1.592 ± 0.80 mIU/mL) daha yüksek bulunmuştur ($P = 0.149$). Obez yetişkin denek grubunun (2.927 ± 1.65) ortalama HOMA-IR değerleri, obez olmayan kontrol grubundan (1.497 ± 0.82) anlamlı ölçüde yüksek olmuştur ($P < 0.0001$). Ortalama HOMA-IR ≥ 2.6 seviyeleri olan denekler, obez yetişkin deneklerde HOMA-IR < 2.6 olanlardan daha yüksek HbA1c, İnsülin, c-peptid, glukoz, TSH, TC, TG, LDL, VLDL, VKİ ve daha düşük HDL değerlerine sahip olmuş ve aynı sonuçlar obez olmayan kontrol grubunda da bulunmuştur. Ortalama HbA1c değeri 5.5'in üzerinde olan obez yetişkin denekler, HbA1c değeri 5.5'in altında olanlardan (2.98 ± 1.77 ; $p < 0.001$) anlamlı düzeyde daha yüksek bir HOMA-IR seviyesine (4.23 ± 2.03) sahip olmuştur. IR'nin obez yetişkin deneklerde daha yaygın olduğu gösterilmiş ve bu bulgular, Iraklı obez yetişkin deneklerin obez olmayan deneklerden daha yüksek bir IR olma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Obez yetişkin deneklerdeki yüksek HbA1c düzeylerinin yüksek HOMA-IR indeks düzeyleri ile ilişkili olması mümkündür, bu durum da bu sonuçların Irak'taki obez yetişkin popülasyonda diyabet (T2DM) eğilimi ile ilişkili olabileceğini

düşündürmektedir. Obez yetişkinlerde yüksek HbA1c değerleri insülin duyarlılığını ve direncini ölçmek için kullanılabilir ve bu bir tanı testi olabilir.

Haziran 2022, 60 Sayfa

Anahtar Kelimeler: HOMA-IR, HbA1c, İnsülin, C-peptid, Obezite



ABSTRACT

M.Sc. THESIS

CORRELATION BETWEEN GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN and INSULIN RESISTANCE in ADULT MALE OBESE PATIENTS in AL- ANBAR PROVINCE

Mosleh Nsaif JASIM

Kirsehir Ahi Evran University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Zuhail ALIM

II. Supervisor: Assist. Prof. Dr. Muhammad Hammad Jasim ALAJEELY

Obese adults' subjects have a body mass index (BMI) of 30 kg/m² or more. When excess fat accumulates in the body, it has a negative impact on general health. Insulin resistance (IR) is a disorder wherein the body's insulin production is impaired, sensitive tissues are less susceptible to its effects. Type 2 diabetes (T2DM) and obesity are relationship to IR. IR in Iraq has expanded in recent decades as a result of the huge changes in the lifestyle of Iraqis. Research on Iraqi population in this area seems to be limited at the moment. The goal of this study is to find out the relation IR as measured by the homeostasis model assessment (HOMA-IR) and a hemoglobin A1c (HbA1c) test levels in obese adults' subjects in the Anbar province area of Iraq. This research comprised 120 male obese adults subjects ranging in age from 18 to 55 years old who were chosen randomly. The participants have been classified into two categories as per their BMI [Group 1 consisted of 60 obese adults' subjects, whereas Group 2 consisted of 60 normal-weight healthy adults' subjects who acted as non-obese controls]. A series of anthropometric measures were taken, and the following biochemical tests were done on all subjects: fasting glucose, HbA1c, lipid profile, fasting insulin, C-peptide, and thyroid stimulating hormone (TSH) levels were all measured. The enzymatic colorimetric approach was used to determine the glucose levels and lipid profile in the blood. The levels of insulin, C-peptide, and TSH in the blood were measured by using an enzyme-linked immunosorbent testing (ELISA). The

HOMA-IR index was used to test IR and a cut off level of 2.6 was judged to be adequate. Using a Tosoh G8 Glycohemoglobin Analyzer to determine the HbA1c level. SPSS 25 was used to conduct the statistical analysis. The Student's independent t-test was used to examine the statistical significance of the data. When comparing the two study groups (obese and healthy non-obese subjects groups), the results revealed that there is significantly higher mean of age and BMI in obese adults' subjects (44.15 ± 8.3 years and 32.67 ± 2.5 kg/m²), than non- obese control group (32.72 ± 10.5 years and 23.17 ± 1.5 kg/m²; $P < 0.0001$). Obese adults' subjects group had significantly higher mean of HbA1c ($4.99 \pm 0.576\%$) glucose (5.31 ± 0.86 mmol/l), insulin (11.76 ± 5.06 μ IU/mL) and C-peptide (2.48 ± 1.08 ng/mL) levels than non-obese control group ($4.65 \pm 0.386\%$, 4.74 ± 0.48 mmol/l, 6.94 ± 3.29 μ IU/mL, and 1.47 ± 0.66 ng/mL) respectively; $P < 0.0001$). The mean serum of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density density lipoprotein (LDL) and very low-density density lipoprotein (VLDL) level for obese adults' subjects (4.77 ± 0.79 mmol/l, 2.24 ± 0.64 mmol/l, 2.47 ± 0.89 mmol/l and 0.49 ± 0.13 mmol/l) was higher than the mean of non-obese control group (4.47 ± 0.47 mmol/l; $P = 0.056$, 1.43 ± 0.43 mmol/l; $P < 0.001$, 2.18 ± 0.55 mmol/l; $P = 0.039$ and 0.19 ± 0.08 mmol/l; $P < 0.001$) respectively and HDL (1.39 ± 0.27 mmol/l) was lower than the mean of non-obese control group (1.63 ± 0.19 mmol/l; $P = 0.701$). The mean TSH levels in obese adults' subjects (1.834 ± 1.01 mIU/mL) was higher than non-obese control group (1.592 ± 0.80 mIU/mL) ($P = 0.149$). The mean HOMA-IR values of obese adults' subjects (2.927 ± 1.65) were significantly higher than the non-obese control group (1.497 ± 0.82) ($P < 0.0001$). Subjects with mean HOMA-IR ≥ 2.6 levels had higher values of HbA1c, Insulin, c- peptide, glucose, TSH, TC, TG, LDL, VLDL, BMI and lower HDL values than those with HOMA-IR < 2.6 in obese adults' subjects and the same results were founded in non-obese control group. Obese adults' subjects with mean HbA1c more than 5.5 were had a significantly higher level of HOMA-IR (4.23 ± 2.03) than those with HbA1c values less than 5.5 (2.98 ± 1.77 ; $p < 0.001$).

IR was shown to be more prevalent in obese adults' subjects, and these findings indicate that obese Iraqi adults' subjects had a higher potential to be IR than non-obese subjects. It is possible that the high HbA1c levels in obese adults' subjects is related to the high HOMA-IR index levels, which suggest that these results may be related to a tendency toward diabetes (T2DM) in the obese adult population in Iraq. Elevated HbA1c values in obese adults' subjects may be used to measure insulin sensitivity and resistance, and this can be used as a diagnostic test.

June 2022, 60 Pages

Keywords: HOMA-IR, HbA1c, Insulin, C-peptide, Obesity



1. GİRİŞ

Obezite, $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ olarak tanımlanmakta olup (WHO, 2000) T2DM ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH), periferik dokularda bozulmuş insülin duyarlılığı olan insülin direnci (IR) ile bağlantılıdır (Setayesh, L. ve diğ., 2021). Çok sayıda ülkede, aşırı kilo ve obezite, toplum sağlığı için önemli bir endişe kaynağıdır. Ayrıca obezite, hipertansiyon, KVH, kanserler, T2DM ve dislipidemi dahil olmak üzere bir dizi sağlık sorunuyla ilişkilidir. Kişinin obezite derecesi arttıkça, ölüm olasılığı da artar (Abdelaal, M. ve diğ., 2017). Artan VKİ düzeyleri ile ölçülen yağ birikimi, T2DM için en önemli risk faktörüdür (Malone, J.I., ve Hansen, B.C., 2019).

Ortalama kan şekeri seviyesini değerlendiren HbA1c, en yaygın olarak kullanılan diyabet yönetimi belirteçlerinden biridir. Hastalığın bu erken evresinde, IR veya diyabetik olmayan metabolik sendromu olan hastalar, temel bir insülin duyarlılığı testi olarak HbA1c'den fayda görmeyebilir. İnsülin sekresyon anormallikleri olan diyabetik olmayan kişilerde yüksek HbA1c seviyeleri ortaya çıkabilir (Kareem, N.G.A. ve diğ., 2020). Açlık glukozu, insülin ve C-peptid seviyeleri, β -hücre fonksiyonunu ve IR'yi belirlemek için kullanılabilir. HOMA, IR'yi test etmek için bir tekniktir (Matthews, D.R. ve diğ., 1985).

HOMA-IR'nin 2.5'ten düşük olması, bireyin sağlığının iyi bir göstergesi olmakla beraber yüksek bir HOMA-IR, IR'nin obezite ile bağlantılı olduğunu ve diyabetes mellitus (DM) seyrinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Önal, Z.E. ve diğ., 2014; Kareem, N.G.A. ve diğ., 2020).

İnsülin direnci (IR), obez kişilerde TG, LDL ve HDL düzeylerindeki varyansın önemli bir miktarının nedenini açıklar. Orijinal IR süreci, şeker ve lipidler dahil metabolik olarak karmaşıktır ve bir inflamatuvar reaksiyon içermektedir. İnsülin lipolizi inhibe eder ve lipoprotein lipaz enziminin (LpL) aktivitesini artırır. Adenilat Siklaz (c-AMP) bağımlı enzim hormona duyarlı lipaz sayesinde, serbest yağ asitleri (FFA) akışını artırır (Payal, H. ve diğ., 2017).

Obezite ile bağlantılı hormonal değişiklikleri incelemek için son 10 yılda birçok araştırma yapılmıştır. Obez deneklerde tiroid bozuklukları geniş çapta incelenmiştir. Geçmişteki araştırmalar, obez bireylerde tiroid disfonksiyonu değişkenlerindeki değişiklikleri açıkça ortaya koymuş olsa da, bu tür değişikliklerin birincil ve ikincil veri toplama tahminleri, araştırmalar arasında çelişkili sonuçlara yol açmaktadır (Zupo, R. ve diğ., 2020). Serbest T3 (FT3) ve serbest T4 (FT4) normal veya hafif yükselmiş olmasına rağmen, obez kişilerde TSH yüksektir. Obezite ile ilişkili kilo alımının bir sonucu olarak TSH'de bir artış, hipotiroidizmde bulunanlarla karşılaştırılabilir dolaşımdaki lipid değişiklikleri ile sonuçlanabilir (Dekelbab, B.H., ve diğ., 2010). Değerlendirilen obez deneklerin bazılarında TSH, HOMA-IR ve TG düzeyleri arasında pozitif bir bağlantı olduğu keşfedilmiştir (Kara, O., 2020). Bu tez çalışmasında Irak'ın Al-Anbar ilindeki yetişkin erkek obez hastalarda glikozile hemoglobin (HbA1c) ile insülin direnci arasındaki korelasyon araştırılmıştır.

1.1. Amaç

Bu çalışmanın genel amacı, T2DM hastalığına neden olabilen obez erişkinlerde HOMA-IR ve HbA1c arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmaktır. Ayrıca çalışmanın özel amaçları aşağıda sıralanmıştır.

1. Obez yetişkinlerde VKİ ve HOMA-IR indekslerini kullanarak IR düzeyini belirlemek.
2. Irak'ın obez yetişkin nüfusunda T2DM ve IR oranını incelemek.
3. HOMA-IR ve HbA1c okumalarını karşılaştırarak diyabet geliştirme riski taşıyan obez yetişkinleri belirlemek.
4. Lipid anormalliklerinin IR'ye işaret edip etmediğini belirlemek.
5. İnsülin salgılanması ve C-peptid düzeylerinin yanı sıra bunların HOMA-IR ile ilişkisini ölçmek.
6. Obez erişkinlerde TSH düzeyleri ile HOMA-IR arasındaki ilişkiyi incelemek.
7. Obez yetişkin deneklerde HOMA-IR ve HbA1c korelasyonunu ölçmek.

2. GENEL KISIMLAR

2.1. Obezite

Adipozite, bir kişinin ekstra ağırlığının olumsuz bir düzeye ulaştığı bir bozukluğu ifade etmektedir. Bununla birlikte, yağın miktarı, vücutta nasıl büyüdüğü ve buna bağlı sağlık sorunları, obez insanlar arasında büyük farklılıklar gösterir (WHO, 2000).

Komorbid bozuklukların ortaya çıkmasına katkıda bulunan vücut kütlesi ve yağ konsantrasyonları, toplumun yaşam tarzına bağlı olarak değişen seviyelerde meydana geldiğinden, bir kişinin sağlık riskinin arttığı birkaç eşik vardır (Purnell, J.Q., 2018).

Obeziteyi önlemenin ve kontrol altına almanın en iyi yolu uzun vadeli adımlar atmaktır. Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde giderek daha fazla insan obezite gibi insanlara bulaşmayan bulaşıcı olmayan hastalıklara yakalanmaktadır. "Gelişmekte olan" ülkelerde ve azınlık gruplarında şu anda ortaya çıkan devasa sosyal, ekonomik ve kültürel sorunların bir sonucu olarak, obezite tüm dünyada bir salgın haline gelmiştir (WHO, 2000).

Çoğunlukla fazla kilolu olan kişilerde, kişinin kilosunda en ufak bir artış bile sağlık riskleri oluşturmaktadır.

2.2. Obezite'nin Sınıflandırılması

Obezite çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), nüfus düzeyinde vücut yağ yüzdesini tanımlamak için VKİ'yi kullanmaktadır. VKİ, deneklerde zayıf, fazla kilolu ve obeziteyi belirlemek için temel bir kilo alımı ölçüsü kullanır. VKİ (kg/m^2) ölçümü ağırlığın (kg) boyun (m) karesine bölünmesiyle elde edilmiştir. Tablo 2.1, VKİ tabanlı aşırı kilo ve obezite tanımını göstermektedir. VKİ 30.0'dan fazla olduğunda obeziteyi göstermektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre ölüm oranlarını etkileyen en önemli faktör kişinin VKİ'sidir (WHO, 2000).

Tablo 2.1. Yetişkinlerin VKİ'ye göre sınıflandırılması (WHO, 2000).

VKİ (Kategori)	VKİ (kg/(m)2	Komorbidite riski
Düşük kilolu	<18.5	Düşük
Normal kilolu	18.5-24.99	Ortalama
Aşırı kilolu	≥25	
Obez öncesi	25-29.99	Artırılmış
Obez sınıf I	30-34.99	Orta
Obez sınıf II	35-39.99	Şiddetli
Obez sınıf III	≥40	Çok şiddetli

Boy ve vücut içeriği sürekli değiştiğinden ve bu değişiklikler çeşitli topluluklarda çeşitli oranlarda ve zaman dilimlerinde meydana geldiğinden, bireylerin kilo durumunu temel küresel yağ göstergelerine göre sınıflandırmak zordur. Cinsiyete özel vücut yağ yüzdesi aralıkları Payal ve diğ. (2009) tarafından çeşitli gruplar için oluşturulmuştur (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Cinsiyete göre vücut yağ yüzdesi

Açıklama	Erkekler	kadınlar
Esansiyel yağ	2 – 5%	10 – 13 %
Sporcular	6 – 13 %	14 – 20 %
Fitness	14 – 17 %	21 – 24 %
Ortalama	18 – 24 %	25 – 31 %
Obez	≥25 %	≥25 %

Çift X-ışını absorpsiyometri izleme, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme dahil olmak üzere birçok görüntüleme yöntemi, vücut yağ yüzdesi oranını doğrudan değerlendirmek için kullanılabilir. Su altı tartımı en sık kullanılan tekniklerden biridir. Bu görüntüleme teknolojileri ise terapötik durumlarda kullanılamadığı gibi son derece pahalı ve karmaşık olduğundan bu teknik her zaman kullanılamaz. Bu araştırma

metodolojileri için, VKİ gibi vücut yağı ölçümlerinin sınırları vardır, ancak yine de çeşitli klinik ayrıntılarda kullanılabilecek önemli bilgiler verirler (Purnell, J.Q., 2018).

Adipoziteyi ölçmek için bel-kalça oranı yaygın olarak kullanılsa da, ön göbek yüksekliğinden alınan tek bir dairesel ölçüm bunu ölçmenin en doğru yoludur. Daha önceki Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ulusal tavsiyelerine göre, erkeklerde karın çevresinin (102 cm) ve kadınlarda (88 cm) üzerinde karın çevresi ölçümleri obez olarak kabul edilir ve diyabet veya kalp hastalığı (KH) gibi kurucular için yüksek insidans oranlarına yol açabilir. Sonuç olarak, VKİ'leri obeziteyi göstermese bile, fazla kilolu ancak çoğunlukla göbek yağı birikmiş birinin bu hastalıklardan birine yakalanma riskinin "yüksek" olduğu kabul edilir. Amerikan Tabipler Birliği ve Amerikan Lipid Derneği, bu bel çevresi standartlarını kullanarak yakın zamanda "metabolik sendrom" tanımlarını güncellemişlerdir (WHO, 2000; Choi, B. ve diğ., 2016).

2.3.Epidemiyoloji

Obezite her geçen gün artmakta ve gelecek yıllarda da yükselmeye devam etmesi muhtemel görünmektedir. 1980 ve 2008 yılları arasında, obezite insidansı dünya genelinde neredeyse dört katına çıkmış ve 20 yaşın üzerindeki deneklerin %10'undan fazlası obez olarak sınıflandırılmıştır. Son obezite eğilimleriyle ilgili olarak, tahminler, ABD'deki 65 milyon kişinin ve Birleşik Krallık'taki 11 milyon kişinin günümüzle kıyaslamak gerekirse 2030 yılına kadar fazla kilolu olacağını göstermektedir (Jung, U.J., ve Choi, M.S., 2014).

Flegal ve diğ. (2016) tarafından yapılan araştırmaya göre, aşırı kilolu ve obez insanlar 2007 yılında ABD'deki nüfusun %63'ünü oluşturmaktadır. 2014 yılında Amerikalı yetişkinlerin yüzde 37,7'si obez, erkeklerin yüzde 35'i ve kadınların yüzde 40,4'ü obez olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca, VKİ'si 40 kg/m²'nin üzerinde olan erkeklerde obezite %7,7 ve kadınlarda %9,9 olarak bulunmuştur. Ayrıca, ABD nüfusunun üçte biri 25-30 kg/m² (VKİ) ile fazla kiloludur (Feingold, K.R., 2020).

Ayrıca, obezite oranları son yıllarda dünya genelinde keskin bir şekilde arttığından, obezite krizi yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'ne özgü değildir. Yetişkin obezitesi, gelişmiş ülkelerde en çok 45-55 yaş arasındaki kadın ve erkeklerde görülmektedir. 1980'den 2013'e kadar kadın obezitesi 60 yaş civarında ve erkek obezitesi 55 yaş civarında zirve yapmıştır (Ng, M. ve diğ., 2014). Ayrıca, 25 kg/m² veya üzerinde bir VKİ'ye sahip yetişkinlerin,

kadınlarda %29.8'den %38.0'a ve erkeklerde %8.8'den %36.9'a yükseldiği belirlenmiştir (Ng, M. ve diğ., 2014).

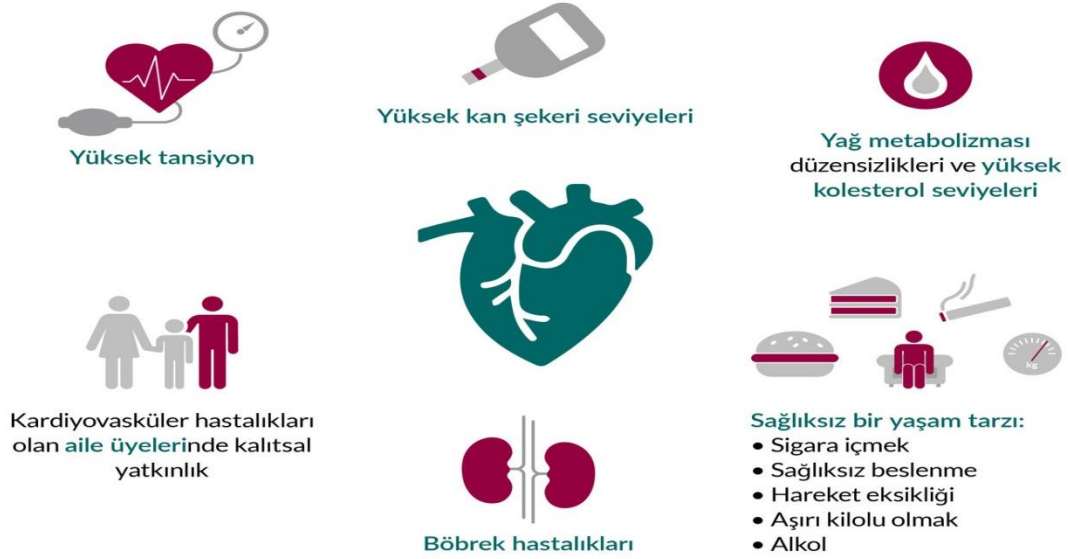
DSÖ (2020) araştırmasına göre, dünya çapında aşırı kilo ve obezite oranları, düşük kilolu koşullardan daha fazla ölüm oranına sahiptir. 2016 yılında 18 yaş ve üzeri 1,9 milyardan fazla kişi aşırı kiloluydu. Bu kişilerin 650 milyondan fazlası aşırı kilolu veya obezdi. Aşırı kilolu erkekler ve kadınlar nüfusun sırasıyla %39 ve %40'ını oluştururken, obezite erkeklerin %11'inde ve kadınların %15'inde bulunmuştur. Obezite hem çocuklar hem de gençler arasında artmıştır. 2016 yılında aşırı kilolu veya obez olanların 340 milyondan fazlasını 5 ila 19 yaş arasındaki çocuklar ve ergenler oluşturmuştur. 1975'te, 5-19 yaş arasındaki çocukların ve genç yetişkinlerin yalnızca %4'ü obez veya fazla kiloluyken, 2016'da bu sayı %18'in üzerine çıkmıştır (WHO, 2020).

ABD'de insanların %39,8'i (20 yaş ve üzeri) ve %18,5'i (2–19 yaş) obez (VKİ 30 kg/m²'den fazla) olarak sınıflandırılmıştır. Ergen kadınların obez olma olasılığı erkek popülasyondan daha fazladır, obezite oranları her iki cinsiyette de zirveye ulaşırsa da insanlarda bu durum 45 ve 65 yaş arasında görülür. Kilo alımı da hem erkeklerde hem de kadınlarda erken yetişkinlikten kısa bir süre önce zirve yapar, ancak yağ miktarı bu yaştan sonra özellikle erkeklerde artmaya devam eder (Purnell, J.Q., 2018).

DSÖ 2020 araştırmaları, 5 yaşın altındaki ciddi obez çocukların yarısından fazlasının Asya'dan olduğunu göstermiştir. Genel olarak, erkeklerin ve kadınların obez olma olasılığı eşit olsa da kadınların aşırı derecede obez olma olasılığı daha yüksek olmuş ve aşırı kilo en çok 40 ila 59 yaşları arasındakilerde yaygın olmuştur (Hales, C.M., ve diğ., 2020).

2.4. Mortalite

Obezite ile kalp hastalığı, diyabet, ateroskleroz, hiperglisemi ve kanser gibi hastalıklar arasındaki ilişki iyi bilinmektedir (Şekil 2.1). Hipertansiyon, lipid profili ve hiperglisemi ile aşırı kilonun etkisinin çoklu nedenselliği ve aracılığı açıklandıktan sonra, tanımlanan risk faktörleri ve yüksek VKİ, dünya genelinde yıllık 9,7 milyondan fazla KVVH ölümünden sorumludur. KVVH ölümlerinin çoğu hipertansiyon ve obezite ile bağlantılıdır. Obezite ve bilinen risk faktörleri özellikle yoksul ve gelişmekte olan ülkelerde önde gelen ölüm nedenleri arasında olmuştur (Tzoulaki, I., ve diğ., 2016).



Şekil 2.1. Metabolik sendrom kavramı (Jung, U.J., ve Choi, M.S., 2014).

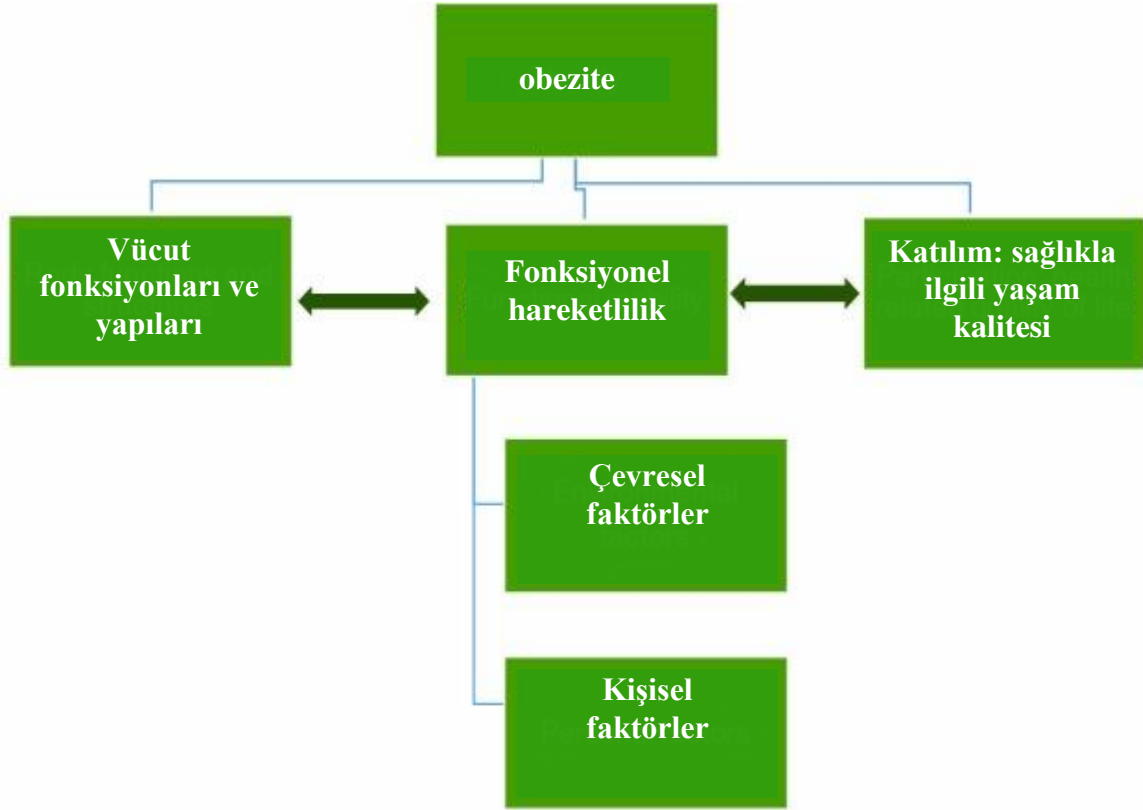
Çeşitli araştırmalara göre, obez grupların ($30-39,9 \text{ kg/m}^2$), yüksek tansiyon ve kalp hastalığı da dahil olmak üzere çeşitli faktörlerden kaynaklanan ölüm oranları ile önemli bir bağlantısı vardır. Fazla kilolu grup ise istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır. Aynı araştırmaya göre, aşırı kiloları ve bunun neden olduğu sorunlar nedeniyle erkeklerin obez olma olasılığı kadınlara göre iki kat daha fazla olmuştur (Xu, H. ve diğ., 2018).

2.5. Morbidite

Morbiditenin önde gelen nedenlerinden biri obezite ve etkileridir. İyi olan sağlık bakımı, yağlanmadan büyük ölçüde etkilenir. Yüksek tansiyon, KVVH, T2DM, lipid anormallikleri ve çeşitli kanser türleri, bununla ilişkili sağlık etkilerinden bazılarıdır. Ağır obez hastalarda hareket etme, merdiven çıkma ve banyo yapma büyük ölçüde bozulur. Eklem rahatsızlığı ve artrit, etkilenenler için oldukça rahatsız edici olabilen bu sorunlar nedeniyle daha da kötüleşebilir. Şekil 2.2’de yağ, vücut işlevleri değişkenlerinin hareket kabiliyetini ve işlevselliği nasıl etkilediğini göstermektedir (Abdelaal, M. ve diğ., 2017).

Artan yağ kütlesi ve adiposit tarafından üretilen ürünler, DM ve KVVH’den muzdarip olma olasılığı daha yüksek olan obez insanlar için tehlike oluşturur. Anksiyete ve uyku apnesine ek olarak, aşırı kilolu olmak osteoartrit ve diğer ciddi durumlarla ilişkilendirilmiştir. Fazla kilonun metabolik etkilerine ek olarak, yüksek kiloyla bağlantılı bir dizi başka bozukluk vardır. Yağ dokularından enflamasyon ve pıhtılaşma proteinlerinin daha fazla salınmasının bir sonucu olarak, hiperglisemi, safra kesesi taşları, koroner arter hastalığı (KAH) ve

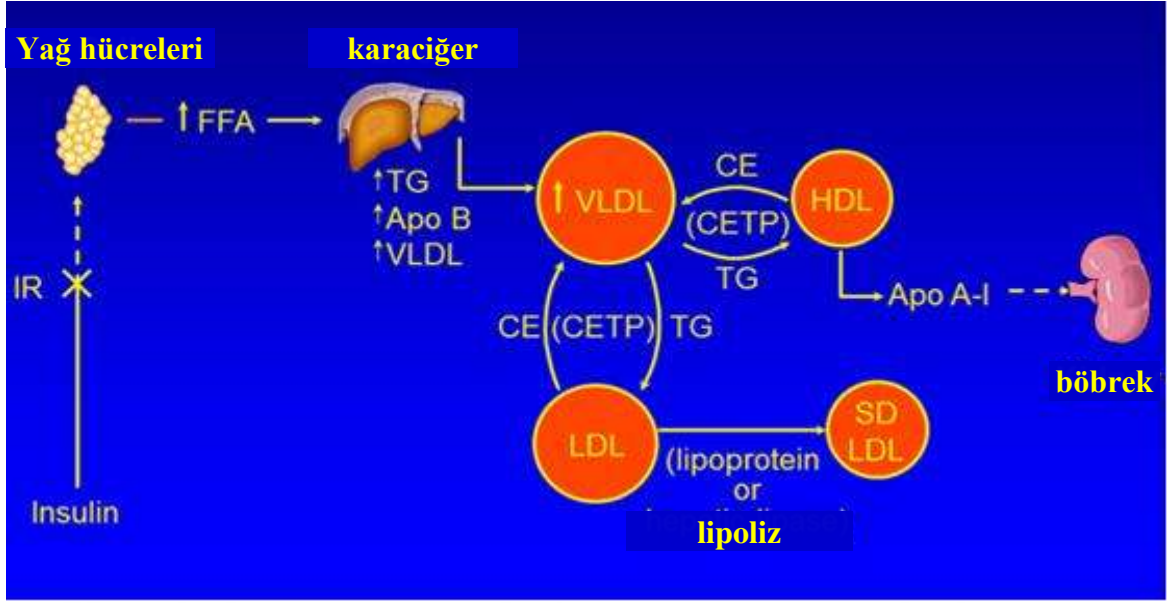
hipertansiyon, obezite ile bağlantılı olabilecek birçok sağlık sorunu arasındadır. Ayrıca obezite, tüm nedenlere bağlı ölüm tehlikesini artırmaktadır (Abdelaal, M. ve diğ., 2017). Asya toplumlarında, Asya dışındaki toplumlara kıyasla düşük obezite ($VKİ=27.5 \text{ kg/m}^2$) ve üzeri düzeylerde diyabet ve hipertansiyon riski artmıştır (Purnell, J.Q., 2018).



Şekil 2.2 Obezitenin hareket kabiliyeti ve işlevselliği üzerine etkisi (Abdelaal, M. ve diğ., 2017)

2.6. Obezite ve Dislipidemi

Obez kişilerde lipid birikiminde bozukluklar olması daha olasıdır ve dislipidemi, obez insanların yaklaşık %60 ila %70'ini etkiler. Obez kişilerde serum TG, VLDL ve HDL değerlerinin tümü daha yüksektir. TG açısından zengin lipoproteinler, VLDL sentezindeki artış ve klirensteki azalma nedeniyle kan dolaşımında birikmektedir. Düşük HDL seviyeleri, serum TG seviyelerindeki artışlarla ilişkilendirilmiştir. Normal aralıkta düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyelerinde bir artış söz konusudur (Şekil 2.3 ve Tablo 2.3) (Feingold, K.R., 2020).



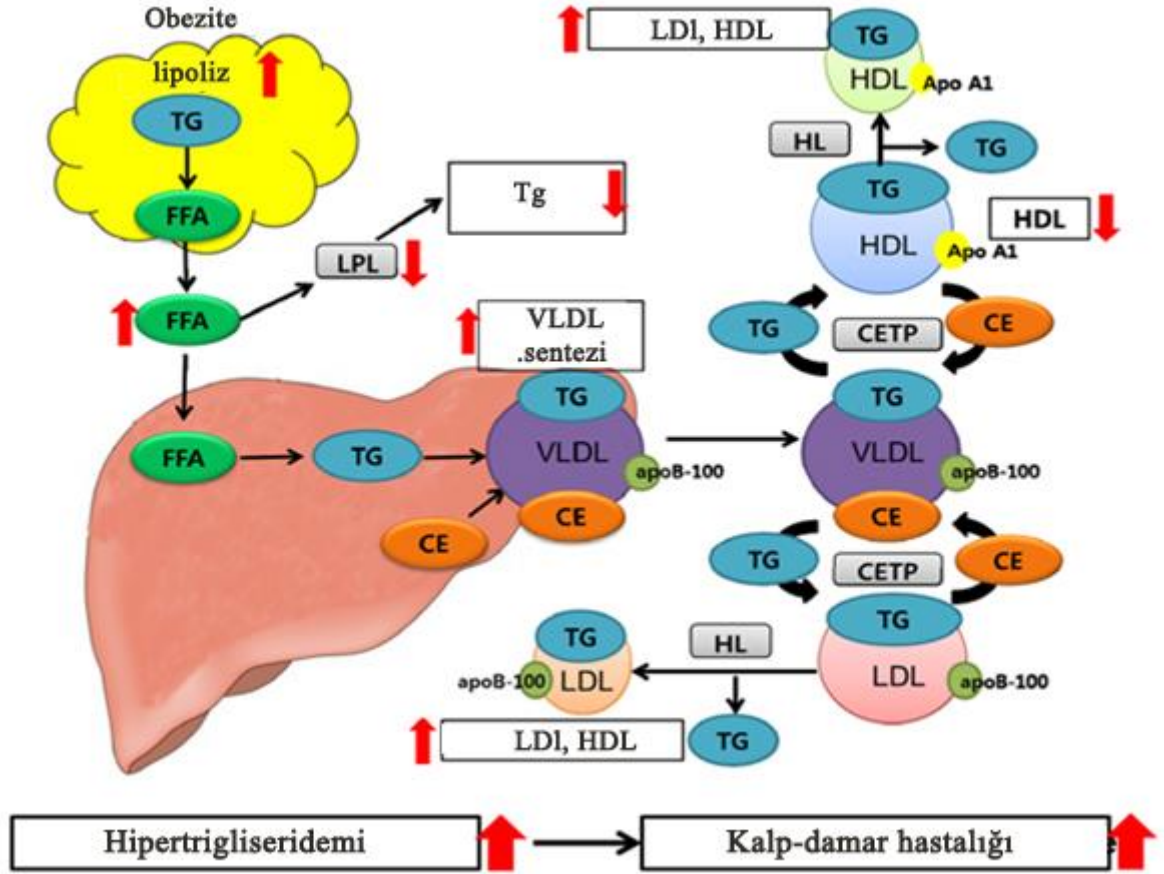
Şekil 2.3. Obezite dislipidemisine yol açan lipid/lipoprotein metabolizmasındaki değişiklikler (Feingold, K.R., 2020).

Yağ dokusundan, özellikle visceral yağdan, lipoliz yoluyla yağ asitlerinin kontrolsüz salınımı, doymuş yağların karaciğere taşınmasını ve adipozite dislipidemisinin bir sonucu olarak VLDL oluşumuna önayak olur. Adiposit ve kastaki LDL ekspresyonu veya aktivitesi, serum FFA'sının arttırılmasıyla azaltılabilir ve yüksek hepatik VLDL sentezi, şilomikron lizisini engelleyebilir ve hipertrigliseridemiye artırabilir (Şekil 2.4) (Jung, U.J., ve Choi, M.S., 2014).

Tablo 2.3. Obez hastalarda lipid ve lipoprotein düzeyleri

Artmış trigliseritler
Artmış VLDL
Artmış Apo B
HDL olmayan-C'de artış
Artmış küçük yoğun LDL
Artmış LDL partikül sayısı
Azalmış HDL-C
Azalmış Apo A1
LDL-C ve Lp (a) değişmez

Ek olarak, hipertrigliseridemi, kolesterol esterleri (LDL, HDL) ile daha fazla olan (VLDL, IDL) ve lipoproteinler (LP) arasındaki lipid damlacıkları için TG'nin değiş tokuşuna neden olur, bu da daha düşük bir HDL-kolesterol oranı ile sonuçlanır ve ayrıca LDL'de TG içeriğinde bir azalma ile sonuçlanır. Hepatik lipaz (HL), LDL'deki yüksek TG içeriğini hidrolize ederek küçük, yoğun LDL partikülleri ve daha büyük KVH riski ile sonuçlanır (Jung, U.J., ve Choi, M.S., 2014).



Şekil 2.4. Obezitede dislipidemi mekanizmaları (Jung, U.J., ve Choi, M.S., 2014).

2.7. Obezite ve Diyabet

T2DM'nin yönetimi için obezite önemli bir risk faktörüdür. Birçok diyabet hastasının kan şekeri kontrolü yetersizdir ve DM'nin yarısından fazlası obezdir, bu durum da kilo vermenin sağlık sigortası sisteminin yükünü azaltmak için önemli bir strateji olduğunu düşündürmektedir. DM hastalarında obezite oranını % 49,1 olarak bulan Nguyen ve diğ., (2011) tarafından yapılan bir araştırmaya göre, diyabet hastalarının diyabetik olmayanlara göre obez olma olasılığı daha yüksektir, Flegal ve diğ. (2010) bu oranları erkeklerde %32.2 ve kadınlarda %35.5 olarak rapor etmiştir. Obezite de tüm dünyada artmaktadır. Obezite ve

artan prevalans, T2DM'li kişilerin oranındaki büyümeye sebep olmaktadır. T2DM, kalıtım, hareketsiz yaşam tarzı, yüksek kalorili diyet ve stres yoluyla patogeneizde rol oynamaktadır. Daha düşük ekonomik faktörlere sahip insanlar daha az özgürlüğe ve fırsata sahiptir, bu durum da daha fazla endişeye ve kortizol, monoamin nörotransmitterleri, glukagon ve insülin benzeri büyüme gibi stres tepkisinde bir artışa yol açabilir, bu sonuç ta yağ birikimini değiştirebilir, yağ birikintilerini artırabilir ve T2DM riskini artırabilir (Volaco, A. ve diğ., 2018).

T2DM için en önemli risk faktörü, daha yüksek bir VKİ ile ölçüldüğü üzere yağlanmadaki artıştır. Gençlik ve adolesan obezitesinin, gençlerde diyabet (T2DM) geliştirme riskini artırabileceği gösterilmiştir. Genellikle subklinik olan T2DM'yi teşhis etmek için glikoz seviyeleri rastgele alınmalıdır. Obez insanların genel halktan daha fazla tespit edilmemiş DM'ye sahip olma olasılığı daha yüksektir; dolayısıyla bu gruptaki kan şekeri seviyelerinin kontrol edilmesi çok daha etkilidir. Ancak bu bulgular obezitenin T2DM'nin birincil nedeni olduğunu göstermez (Malone, J.I., ve Hansen, B., 2019).

2.8. İnsülin Etkisi ve İnsülin Direnci

2.8.1. İnsülin Etkisi

2.8.1.1. Patofizyoloji

Vücudumuzdaki fizyolojik etkinin en önemli düzenleyicilerinden biri pankreasın β hücrelerinde üretilen insülinidir. Bu hormon kan şekeri seviyelerinin düzenlenmesinde önemlidir. Hücresel glukoz emilimini destekleyen ve glukoz, lipid ve hücresel metabolizmayı düzenleyen bir peptit, vücutta çok önemlidir. Preproinsülin üretilir ve daha sonra hormon sentezinin son ürünü olan proinsüline dönüştürülür. C-peptid ve insülin, proinsülinde üretilir ve salgı granüllerinde biriktirilir. Glukoz, insülin üretimi için birincil uyarıcıdır, ancak FFA ve amino asitler gibi diğer besinler, şekere tepki olarak insülin salınımını artırabilir. Salgılama ayrıca melatonin, glukagon (peptid-1 gibi), leptin, büyüme hormonu ve östrojen gibi hormonlar tarafından da kontrol edilir. Endokrin sistem ve beslenme metabolizması, vücutta bir metabolik merkez olan β -hücresi aracılığıyla bağlantılıdır. İnsülin üretiminin düzenlenmesi söz konusu olduğunda, hücre içi $[Ca^{2+}]$ artışı kadar cAMP'ye bağlı süreçler de önemlidir (Landreh, M., ve Jörnvall, H., 2021).

İnsülinin en önemli rollerinden biri kan şekerini düşürmesidir. Şiddetli metabolik problemlere kısmen insülin salgılama kusurları neden olur. Hormon hücre tipleri, insülinin tipik etkilerine tepki göstermediğinde, IR olarak bilinir. Pankreasta insülin vardır, ancak yüksek kan şekeri içeriği nedeniyle vücut dokularındaki hücreye ulaşamaz. Sonuç olarak, hücreler tarafından hormon sentezi, yeterli glukoz kontrolünü sürdürme çabasıyla artar ve kan insülin duyarlılığının yükselmesine neden olur (Seino, S. ve diğ., 2011).

İnsülinin kas ve vücut yağ dokusu üzerinde birçok işlevi ve etkisi vardır, bunlar aşağıda sıralanmıştır (Dimitriadis, G. ve diğ., 2011):

- Glukoz metabolizmasını kontrol ederek şeker seviyelerini düzenler.
- Hücre zarından glukoz taşınmasını kontrol eder.
- TG'nin kan ve yağ dokusundan emilmesini sağlar ve LpL enzimini uyararak kas protein sentezini artırır ve kas yıkımını azaltır.

2.8.1.2. Hiperinsülinemi

Pankreas insülin ürettiğinde ve karaciğer bunu çoğunlukla çıkardığında, kandaki insülin seviyeleri dengede tutulur. İnsülinin farklı dokularda emilimi ve parçalanması, insülin klirensine sebep olur. Karaciğerde reseptör aracılı insülin emilimi birincil etki şeklidir. FFA'daki artışla birlikte çeşitli değişkenler, birçok parametre tarafından kontrol edilen eşzamanlı absorpsiyon ve hidrolizi etkiler. Aşırı lipid ve şeker nedeniyle, insülin sentezi artar ve hepatik klirens azalır, bu obez durumda (ve muhtemelen böbrek ve diğer bölgelerde) bir hiperinsülinemi durumuna neden olur. Hiperinsülinemi durumları, insülin reseptörlerinin büyüme inhibisyonunu uyararak kandan insülin klirensinde bir azalmaya neden olur. IR'yi baskılayan negatif geri besleme sistemine dayanarak, metabolik anormallikler insülin duyarlılığının gelişmesine sebebiyet verebilir (Castro, A.V.B. ve diğ., 2014).

2.8.2. İnsülin Direnci (IR)

Hem açlık hem de tokluk fazlarında DM, dokuda anormal glukoz emilimi ve karaciğer tarafından artan hepatik glukoz sentezi ile karakterize edilen IR durumunun mükemmel tanımıdır. IR'li kişilerde insülin etkisi bozulur. Bununla birlikte, daha geniş bir anlamda, IR durumu, insülinin triaçilgliserol tüketimini kontrol etme yeteneğinde bir azalma (örneğin, adiposit lipolizinde bir artış) ile tanımlanır (Castro, A.V.B. ve diğ., 2014).

İnsülin, karaciğer, kas ve yağ dahil olmak üzere hedef dokuları uyardığında, insülin aktivasyonuna karşı biyolojik yanıt değişir ve bu durum da IR olarak bilinir. İnsülin arzı, IR'nin glukoz kullanımını üzerindeki olumsuz etkisinin bir sonucu olarak artar ve metabolik anormallikler ortaya çıkar (Freeman, A.M., ve Pennings, N., 2021; Castro, A.V.B. ve diğ., 2014).

İnsülin direnci DM'nin erken nedenlerinden biri olarak kabul edilir ve IR'nin şeker seviyeleri, TC ve enerji metabolizması üzerindeki etkisi, IR'nin etki yollarının anlaşılmasıyla, son 50 yılda yapılan araştırmalar ve raporlarla açıklanmıştır. Tüm bu çalışmalar, obezitenin artan IR'nin ana kaynağı olduğunu göstermiştir (Seino, S., ve diğ., 2011; Hardy, O.T. ve diğ., 2012).

2.8.2.1. Patofizyoloji

Adipozite, hastalığın patofizyolojisine göre IR için en önemli risk faktörüdür. Vücudun tüm sistemlerinin IR'de rolü vardır; ancak bazıları vücudun biyolojik durumuna bağlı olarak diğerlerinden daha belirgindir. Kas, karaciğer ve yağ hücreleri IR'nin üç ana bölgesidir. T2DM ve aşırı kilo/obezite, IR gelişimi ile bağlantılıdır. İnsülin seviyeleri kan dolaşımında yükseldikçe, IR, glukoz alımında ve kas glikojen üretiminde bir azalmaya neden olur. Obez insanlardan veya adiposit kaynaklı lipidlerin ortamında yetiştirilenlerden elde edilen miyositleri kullanarak, lipid veya metabolizma ürünü birikmesi meydana geldiğinde kas dokusunda insülin sinyali azalır. Obez DM bireylerinde IR, azaltılmış insülin taşınmasıyla ilişkilendirilmiştir (Hardy, O.T. ve diğ., 2012; Freeman, A.M., ve Pennings, N., 2021).

İnsülin hepatik glukoneogenezi azaltmayı reddeder, bunun yerine FA üretimini uyarır, bu da karaciğerdeki IR'nin seçici olduğunu gösterir. Obezite, insülin reseptörlerinin uyarılmasının ötesinde insülin sinyallemesinin kaybı ile karakterize edilir (Hardy, O.T. ve diğ., 2012; Freeman, A.M., ve Pennings, N., 2021).

İnsülin direnci, yağ dokusunda, insülin ile uyarılan glukoz taşınmasının azalması ve lipoliz inhibisyonunun azalması olarak kendini gösterir. GLUT4 üzerindeki insülin etkisi, karaciğerde olduğu gibi yağ dokularında da azalır (Hardy, O.T. ve diğ., 2012; Freeman, A.M., ve Pennings, N., 2021).

2.8.2.2. *Epidemiyoloji*

İnsülin direnci yaygın bir durumdur. 20 yaşın üzerindeki ABD'li bireylerin tahmini %24'ü IR semptomundan etkilenmektedir. Pediatrik obezite ve T2DM'deki artan büyümeye rağmen, pediatrik yaş grubunda IR için klinik kılavuzlar üzerinde halâ bir fikir birliği yoktur. Bununla birlikte, IR'ın çeşitli ırk gruplarını nasıl etkilediği konusunda bilgi eksikliği vardır (Freeman, A.M., ve Pennings, N., 2021).

Ülkelerin IR için farklı oranları vardır. Avrupa'daki insanların sadece %15,5'ini etkilese de, Tayland, Teksas ve Venezuela'da sırasıyla %23,3, %39,1 ve %46,5 oranlarda büyük prevalans tahminleri bulunmuştur. Ortalama ömrü 41 yıl olan 308 kişiden oluşan bir örneğe göre Lübnan yüzde 44,6 ile en yüksek vakalardan birine sahiptir. IR, ileri yaş, cinsiyet, fiziksel hareketsizlik ve obezite gibi bir dizi koşulla daha da kötüleşebilir (Fahed, M. ve diğ., 2020).

2.9. **İnsülin Direnci ve Obezite**

Obezite, IR gibi sistemik hastalıkları etkileyen daha büyük bir risk faktörü olarak kabul edilir. IR karaciğeri, kasları ve yağı etkiler. İnsülin, dolaşımdaki lipoproteinlerden kan şekeri ve FA alımını artırarak, olgun adipositlerde lipogenezi çoğaltarak ve lipolizi azaltarak yağ dokusunda TG birikimini artırır. Aşırı FFA, obezite ile ilişkili metabolik sorunlara yol açabilir. Yağ dokusu tarafından FFA ve birkaç pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar madde üretimi karaciğer, iskelet kası ve kalp dahil olmak üzere diğer birçok dokuyu etkileyebilir. Sebep-sonuç ilişkisi gösterilememesine rağmen, mevcut araştırmalar yağ dokusunun metabolik sendromdaki önemine ışık tutmuştur (Jung, U.J., ve Choi, M.S., 2014). Obeziteyi, IR ve hiperinsülinemi ile tanımlanan bir durumdur. Hiperinsülinemi, yüksek insülin üretimi ve bozulmuş insülin klirensi (özellikle hepatik insülin ekstraksiyonu) ile karakterizedir. Bununla birlikte, hepatik insülin klirensi normal ve obez kişilerde değişmez, bu durum da daha fazla insülin üretiminin hiperinsülineminin ana belirleyicisi olduğunu göstermektedir. Azalan insülin klirensi, daha şiddetli bazal insülin duyarlılığı olan kişilerde ve insülin üretiminin yoğun aktivasyonunu takiben artan periferik insülin seviyelerine yol açar (Seino, S. ve diğ., 2011).

Çok çeşitli pre-reseptör, reseptör ve post-reseptör anormallikleri, obezite ile ilişkili inflamasyon etiyolojisinde IR'e sebebiyet veren faktörler olarak tanımlanmıştır (Castro, A.V.B. ve diğ., 2014).

2.10. İnsülin Direnci ve Diyabet

İnsülin direnci T2DM'ye neden olur ve Tip 1 diyabet (T1DM) hastalarını etkileyebilir. IR'nin T2DM patogenezindeki rolünün giderek daha fazla tanınması göz önüne alındığında, şiddetli DM'nin bu insülin etki eksikliğine sahip olanların sadece küçük bir kısmında meydana geldiğini vurgulamak çok önemli görünmektedir. Bunun yerine, çoğu IR insanı şeker toleranslarını normale yakın tutmak için yeterli insülin salgılar. T2DM, IR ve beta hücre arızasından kaynaklanır (Šimonienė, D. ve diğ., 2020). T1DM'deki IR, hem biyolojik hem de çevresel faktörleri kapsar. İki katlı diyabet fenomenolojisinin, kalıtsal davranışsal IR, ekzojen insülin tedavisinin neden olduğu IR (aşırı tuzlanma) ve kalıtsal IR'den kaynaklandığı varsayılmaktadır. Yağlanmanın IR'nin başlıca nedeni olduğu düşünülmektedir. Obezite, T1DM'li insanlar arasında daha yaygın hale gelmektedir (Šimonienė, D. ve diğ., 2020).

İnsülinin periferik dokularda glukoz Emilimini ve yıkımını artırmaya yönelik hızlı etkisi, glisemik kontrol için esastır. Kaslar, insülinin neden olduğu durumlarda glukoz atılımının başlıca yerleridir. Kas dokusundaki insülin direnci, T1DM ve T2DM'de önemli bir patojenik bileşendir ve obezite şiddetine ve kötü yönetilen T1DM'ye yol açar. IR'de insülin sinyal iletimi bozulabilir (Choi, K., ve Kim, Y.B., 2010).

2.11. İnsülin Direnci ve Dislipidemi

Obez hastaların TG, LDL ve HDL konsantrasyonları, IR seviyeleri ile açıklanabilir. Hiperlipidemi ve düşük HDL seviyeleri gibi lipid bozuklukları genellikle T2DM ve aşırı obez durumla ilişkilidir (De Souza, D.R. ve diğ., 2020). IR'nin dislipidemisine TG düzeylerindeki artış, HDL kolesteroldeki azalma ve LDL kolesterol yapısındaki değişiklikler neden olur. VLDL aşırı üretiminin, metabolik anormalliklerin ve sıklıkla IR'ye eşlik eden merkezi obezitenin bir sonucu olduğu varsayılmaktadır. IR'ye özgü dislipidemili hastalarda yapılan klinik araştırmalar, dislipideminin etkili tedavisinin potansiyel avantajlarını göstermektedir (yani, normal veya sadece orta derecede yüksek LDL, yükselmiş VLDL ve düşük HDL). IR ve dislipidemi, diyet ve egzersizle düzelme eğilimindedir (Howard, B.V., 1999).

2.12. İnsülin Direncini Ölçme Yöntemleri

Öglisemik insülin kelepçesi tekniği, intravenöz serum glukoz testi (IVGTT) ve karbonhidrat dönüşümünün minimum modelleme yaklaşımları (MMAMG) gibi çeşitli

yollarla IR'yi ölçmek mümkündür (Monzillo, L.U., ve Hamdy, O., 2003; Fiorentino, T.V. ve diğ., 2019). Bu yöntemler maliyetlidir, zaman kaybına yol açar ve klinik bakımından da pratik değildir. (Radaelli, T. ve diğ., 2010). Bu yöntemlere ek olarak, IR'yi değerlendirmek için dolaylı yaklaşımlar arasında HOMA (Matthews, D.R. ve diğ., 1985), Quicki indeksi (QUICKI), açlık glukoz/insülin oranı (FGIR) ve McAuley indeksi (McA) vardır (Kaur, N. ve diğ., 2021; Monzillo, L.U., ve Hamdy, O., 2003).

2.13. Açlık Plazma İnsülin Konsantrasyonu

IR'yi değerlendirmek için klinik olarak yararlı bir teknik, gece boyunca aç kalmanın ardından plazma insülin düzeylerini değerlendirmektir. Yüksek plazma insülin seviyeleri IR'yi gösterir. Açlık plazma insülini, diyabetik olmayanlarda bildirilen insülin üretimindeki varyasyonun sadece %5 ila 50'sini açıklar. Bu nedenle insülin üretimi, taşınması ve parçalanmasının tümü kanda DM geliştirme riskini etkiler. Ayrıca, beta-hücre yetmezliği, açlık insülin seviyelerinde bir düşüşe neden olur. DM'deki serum insülin seviyeleri hem doku IR'sini hem de azalan insülin sentezini yansıtır. Bu nedenle açlık kan hormon düzeylerinin insülin duyarlılığını diyabetik olmayan bireylerde IGT veya T2DM'li bireylere göre daha iyi göstermesidir. IR'yi tahmin etmek için açlık plazma insülininin kullanımı da proinsülin çapraz reaktivitesi ile sınırlıdır. Proinsülin seviyeleri, T2DM ve IGT'li IR olan kişilerde yüksektir, ancak T2DM'siz IR olan kişilerde yüksek değildir (Monzillo, L.U., ve Hamdy, O., 2003).

2.14. Homeostasis Model Değerlendirmesi-İnsülin Direnci (HOMA-IR)

IR'yi hesaplamak için klinik araştırmalarda HOMA-IR kullanılmıştır (Matthews, D.R. ve diğ., 1985).

$HOMA-IR = Glukoz \times insülin / 22.5$ (Wallace, T.M. ve diğ., 2004).

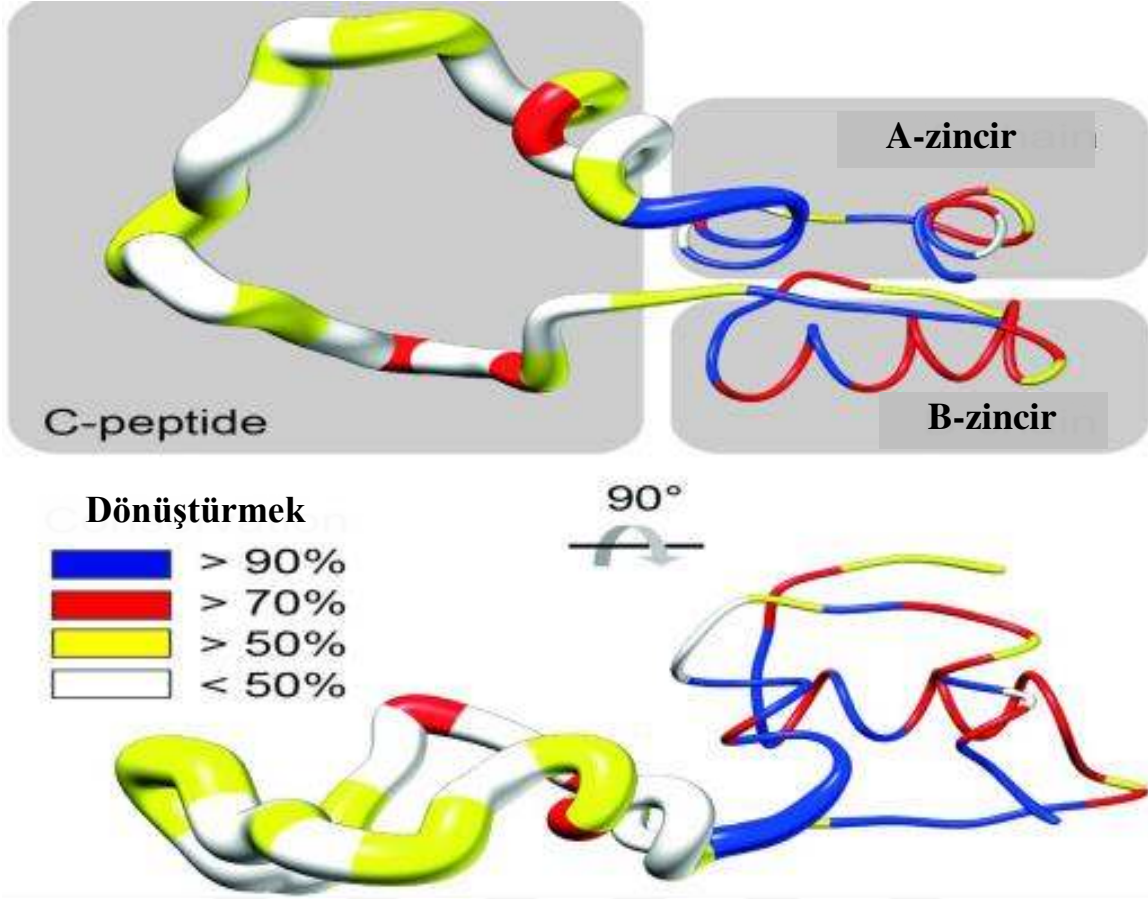
HOMA-IR, özellikle düşük BMI, bozulmuş B hücre fonksiyonu veya yüksek düzeyde hiperglisemisi olan bazı kişilerde etkisiz olabilir (Ohkura, T. ve diğ., 2013). Yetişkinler için HOMA sınırı 2,6'dan fazla olmuştur (McAuley, K.A. ve diğ., 2001). Diyabetik olmayanlarda (12U/L) ve diyabetik popülasyonlarda (15U/L) üzerindeki insülin, IR olarak kabul edilmiştir (McAuley, K.A. ve diğ., 2001).

2.15. C-Peptid

Beta hücre enzimleri (prohormon konvertaz), 31 amino asit uzunluğundaki bağlayıcı zincirinden C-peptidi parçalayarak proinsülini insüline dönüştürür (Şekil 2.5). C-peptid, insülin ile eşmolar miktarlarda salındığından ve insülinde neredeyse beş kat daha uzun bir yarı ömre sahip olduğundan, pankreas beta-hücresi aktivitesi için klinik bir ölçüdür. Bununla birlikte, temel yapısına ve biyolojik aktivite eksikliğine rağmen, C-peptid diyabetle ilgili sorunların tedavisi için terapötik belirtilere sahip olabilir (Washburn, R.L. ve diğ., 2021).

Sinyal dizisine ek olarak, hormonların A ve B zinciri ve bağlayıcı peptit veya C-peptit, 110 amino asit uzunluğundadır. Sinyal polipeptidi bozulur ve (insülin A ve B zincirinin) disülfid kısımları oksidasyona uğrayarak her iki zincir arasında disülfid köprüleri oluşturur. Prohormon daha sonra golgi aygıtına aktarılır ve salgılanır. Prohormon konvertaz 2, prohormonu 65/66 bölgesinde ve prohormon konvertaz 1/3, 32/33 bölgesinde prohormonu delip insülin ve c-peptid moleküllerini oluşturur (Şekil 2.5). Son olarak, karboksipeptidaz E, olgun peptitleri oluşturmak için hormonların B zincirindeki ve C-peptiddeki terminal bazik kalıntıları uzaklaştırır. İnsülin ve C-peptid, hücre dışı glukoz pankreatik beta hücrelerini aktive etmeden önce salgı keseciklerinde tutulur. B-hücreleri tarafından artan glukoz Emilimi depolarizasyonu, kalsiyum akışını ve veziküllerin füzyonunu teşvik eder, hücre dışı ortam yoluyla eşzamanlı insülin salınımı ve C-peptid ile sonuçlanır (Vejrazkova, D. ve diğ., 2020; Yosten, G.L., ve Kolar, G.R., 2015).

C-peptid, çeşitli dokuların hücre zarına seçici olarak bağlanır ve boğmaca toksinine duyarlı iç düzenleyici yolları tetikler. C-peptidin fizyolojik olarak önemli bir molekül olduğu artık anlaşılmasına rağmen, fizyolojik önemi hala tartışılmaktadır. Böbrek, periferik sinirler gibi çeşitli organlarda C-peptid, aşırı hipergliseminin zararlı sonuçlarına karşı koyar gibi görünmektedir (Washburn, R.L. ve diğ., 2021). Bu nedenle, C-peptid, DM ile ilgili uzun vadeli sorunları tedavi etmek için kullanılabilir. İnsülinin kandaki yarılanma ömrü 2-3 dakika iken, karaciğerde ilk geçişte hayatta kalan C-peptid hormonu dolaşımda 30 dakika kalır. Plazma stabilitesi nedeniyle β -hücre fonksiyonu için bir gösterge olarak kullanılır (Vejrazkova, D. ve diğ., 2020; Yosten, G.L., ve Kolar, G.R., 2015).



Şekil 2.5. Proinsülinin C-peptid ve insülin kısımlarında dizi korumanın şematik gösterimi (Landreh, M., ve Jörnvall, H., 2021).

C-peptid, DM patogenezinin incelenmesinde faydalı olmuştur (Washburn, R.L. ve *diğ.*, 2021; Ohkura, T. ve *diğ.*, 2013). DM hastaları, C-peptidin biyolojik önemini ortaya çıkaran kontrollü bir deney sunmaktadır. T1DM'de hastalar, C-peptid olmaksızın insülin tedavisi görürler. C-peptid kaybının bu bireyler üzerinde olumsuz bir etkisi yok gibi görünmektedir. T1DM hastalarında, daha yüksek rezidüel plazma C-peptid seviyeleri, daha düşük mikrovasküler hastalık prevalansı ve endotel anormallliği ile ilişkilidir (Washburn, R.L. ve *diğ.*, 2021; Yosten, G.L., ve Kolar, G.R., 2015).

2.16. Glikozillenmiş Hemoglobin (HbA1c)

Hemoglobinin amino gruplarına enzimatik olmayan bir şekilde glukoz eklendiğinde, HbA1c oluşur. HbA1c, hemoglobin B zincirinin N-terminal valine glukoz eklendiğinde oluşur. Beta zincirinin N-terminali dışındaki yerlerde glikolize edilen hemoglobin, toplam glikolize hemoglobin kategorisine dahil edilir. Kan şekeri seviyeleri ve eritrositlerin ömrü HbA1c konsantrasyonunu etkiler. Bir kişinin HbA1c'si, kırmızı hücreler yaklaşık 120 gün boyunca kanda kaldığından önceki 8-12 hafta boyunca kandaki ortalama glukoz

seviyesinin bir ölçüsüdür. Sonuç olarak, glisemideki önemli günlük değişikliklere tabi değildir (Little, R.R., ve Sacks, D.B., 2009).

Hem T2DM hem de daha yüksek T2DM gelişmesiyle bağlantılı hastalıklar için klinik bir tanı olarak, HbA1c testi diyabetik hastalarda glisemik kontrolün taranması için önerilmiştir (WHO, 2011). Tekrarlanabilirliği ve analitik stabilitesinden dolayı, HbA1c'nin açlık kan şekeri veya 2 saatlik yükleme sonrası glukoz seviyeleri üzerinde tanısal bir test olarak belirli faydaları vardır. HbA1c ayrıca aç kalmama durumunda test edilme kapasitesine ve hastalık sırasında daha az günlük rahatsızlıklara sahiptir. Ek olarak, T2DM'li kişilerde ve diyabetik olmayan hastalarda, genetik faktörler veya hemoglobin buzullaşma oranlarındaki değişiklikler veya çeşitli etnik gruplarda eritrosit sağkalımındaki değişiklikler tarafından yönlendirilen HbA1c farklılıklarına ilişkin raporlar bulunmaktadır (Marini, M.A. ve diğ., 2017; Kareem, N.G.A. ve diğ., 2020).

Son 25 yılda, HbA1c'nin hipergliseminin tahmini ve tedavisi için faydası geniş çapta tartışılmıştır. HbA1c, T2DM tanımlaması için glisemi kadar iyi bir testtir. Bir uzman heyeti, HbA1c'nin DM'yi tarama ve teşhis etme kriterlerine dahil edilmesini önermiştir. Yüksek glukoz seviyesi varlığında diyabet teşhisi konması için en az yüzde 6,5'lik bir HbA1c önerilmiştir (Little, R.R., ve Sacks, D.B., 2009).

DM tanısı için önceden belirlenmiş olan HbA1c kesme noktaları belirlenmiştir (WHO, 2011) DM tanısı yüzde 6,5'lik bir HbA1c'ye dayanmalıdır. Sonuç yüzde 6,5'ten az olsa bile DM, glukoz testi kullanılarak halâ tespit edilebilir durumdadır. Uzman kuruluna göre, yüzde 6,5'in altındaki HbA1c değerleri şu anda resmi bir tavsiye oluşturmak için yeterli verilerle desteklenmemektedir. Sonuç olarak, HbA1c'nin kısa bir süre sonra T2DM için standart bir değerlendirme testi olarak önerileceği görülmektedir (El Mikati, H.K. ve diğ., 2020).

Her yaştaki diyabetik bireylerde HbA1c dalgalanması ile KVVH ve ölüm arasında önemli bir ilişki olmuştur. Önemli HbA1c değişkenliği olan hastalar, özellikle daha genç ve daha iyi HbA1c yönetimine sahip olanlar, optimum HbA1c hedeflerinin peşinden giderken ekstra dikkat göstermelidir (Wan, E.Y.F. ve diğ., 2020).

2.17. Tiroid Hormonunun İnsülin Direnci Üzerine Etkileri

Tiroit hormonunun (TH) enerji dengesini ve ara metabolizmayı düzenleyerek glukoz homeostazında anahtar bir rol oynadığı iyi bilinen bir gerçektir. Karaciğerin TH üzerindeki

insülin-antagonistik etkileri, daha yüksek glukoneogenez ve glikojenoliz hızına neden olarak, normal glukoz kontrolünü bozabilecek şekilde yüksek glukoz hepatoselüler durumuna yol açar. T3, lipid metabolizması açısından hem lipid sentezini hem de lipolizi uyarır. Bu nedenle, glukozun yağa dönüştürülmesi ve bastırılmamış glukoneogenez, yalnızca insülin duyarlılığı olanlarda yüksek serum insülin durumunu sürdürür (Brenta, G., 2011; Martinez, B., ve Ortiz, R.M., 2017).

İnsülin direnci de hem hipotiroidizmin hem de tirotoksikozun bir yan etkisidir. İnsülin aktivitesi, karaciğer hepatik glukoz üretimi, lipid metabolizması, lipid oksidasyonu, insülin iletimi ve β -hücresi fonksiyonunun tümü Triiyodotironin'e (T3) bağlıdır (Roef, G. ve diğ., 2012).

Artmış glukoneogenez nedeniyle, tiroid aktivitesi IR ile ilişkilidir (Brenta et al., 2009; Brenta, 2011). Ek olarak, hiperaktivite, GI yolunun daha yüksek glukoz alımının bir sonucu olarak ortaya çıkan venöz kan dolaşımında yükselme ile ilişkilidir, bu durum da DM ile sonuçlanır ve glukoz stimülasyonuna yanıt olarak insülin salınımında bir artışa neden olur (Martinez, B., ve Ortiz, R.M., 2017). Ayrıca hipertiroidizmin insüline karşı bozulmuş bir yanıtla ilişkili olduğu da gösterilmiştir. Bu görünen çelişki, TSH'ın hepatik ve distal dokular üzerinde çeşitli etkileri olduğu gerçeğiyle açıklanabilir (Brenta, G., 2011; Brenta, G. ve diğ., 2009).

Hem FT3 hem de FT4 seviyeleri, artan yağ kütlesi ve HOMA-IR ile ilişkilidir. Roef ve diğ. (2012) tarafından yapılan bir araştırmaya göre erkek deneklerde normal aralıktaki plazma FT3 düzeylerinin bireysel olarak HOMA-IR ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Metabolik modeller, IR'nin yüksek oksidatif stres geliştirme riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Tiroid disfonksiyonu olan hastaların normal vücut ağırlığına veya sağlıklı gruplara göre daha yüksek HOMA-IR değerlerine sahip olduğu gösterilmiş, bu da düşük TH düzeylerinin IR gelişiminde rol oynadığını göstermektedir. Sonuç olarak, çocuk obez hastalarda TSH düzeyleri ve HOMA-IR değerleri ile glukoz düzeyi arasında pozitif bir bağlantı bulunurken, bazı çocuk hastalarda T3 ve T4 düzeylerinin insülin düzeyleri ve HOMA-IR ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir (Kara, O., 2020).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Ekipman

Bu tez çalışmasında kullanılan araç ve gereçler Tablo 3.1. de listelenmiştir.

Tablo 3.1. Kullanılan araç ve gereçler

Araç-gereçler	Şirket
1- Spektrofotometre	Shimadzu Japonya
2- İnkübatör	Memmert Almanya
3- Santrifüj	Kokusan, Almanya
4- Buzdolabı	Arçelik, Türkiye
5- Derin Dondurucu (-80°C)	AngelAntoni, İtalya
6- Absorbans Mikroplaka Okuyucu	KarlKolb, Almanya
7- Mikroplaka yıkayıcı	KarlKolb, Almanya
8- Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi	TOSOH HCL-G8, Japonya
9- İnkübatör	Memmert, Almanya
10- Benmari	Kottermann, Almanya
11- Elektronik Terazı	(ZZJKH-02), Çin
12- Metre	3m/10ft uzunluğunda, Çin

3.1.2. Hastalar

Al-Ramadi Eğitim Hastanesi'nden bir grup obez hasta için Mayıs 2021'den Ekim 2021'e kadar bir süre boyunca randomize bir çalışma yapılmış ve ilki 60 obez numuneyi ve ikincisi 60 sağlıklı deneği içeren iki ana grup oluşturulmuştur:

Kontrol grubu: 60 sağlıklı yetişkin erkeğin ortalama VKİ'si $23.16 \pm 1.03 \text{ kg/m}^2$ ve yaşları 18 ila 55 arasında değişmekte olup, ortalama yaşları 32.72 ± 10.5 dur.

Obez grubu: 60 obez yetişkin erkeğin ortalama VKİ $32.67 \pm 2.5 \text{ kg/m}^2$ ve yaşları 20-55 arasında değişmekte olup, ortalama yaşları 44.15 ± 8.3 tür.

Veriler, bir anket formu kullanılarak her bir örneklemden demografik, sağlık, hastalık ve ayrıntılı bilgiler yoluyla toplanmıştır

3.1.3. Kan Örneklerinin Toplanması

Tüm hastaların damar yolundan 5 ml'lik plastik bir şırınga kullanılarak kan numuneleri alındı ve numune daha sonra jel tüplere dağıtıldı ve test edilmeden önce 15 dakika pıhtılaşmaya bırakıldı. Daha sonra 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serum elde edildi ve kullanılına kadar dondurucuda (-20°C) saklandı. Numune daha sonra üç parçaya ayrıldı:

1. Hormon testi için serum kullanılıncaya kadar -80°C 'de saklandı. İnsülin, C-peptidler ve TSH bu bölümde ölçüldü.
2. Lipid analizi gibi biyokimyasal testler yapılana kadar numunelerin bir bölümü $2-8^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta tutuldu.
3. Deneklerden açlık kan örnekleri alındı ve biri EDTA antikoagülanlı (HbA1c % tayini için) ve diğeri antikoagülansız olmak üzere iki test tüpüne toplandı. Glukoz ve HbA1c ölçüldü.

3.1.4. Anket

Bireylerden kişisel ve aile tıbbi geçmişleri ile sosyodemografik özellikleri (yaş ve cinsiyet gibi) hakkında ayrıntılı bir anket doldurmaları istendi. Hastanın boyu (santimetre cinsinden) ve kilosu (kilogram cinsinden), diğer rahatsızlıkları ve kişinin ilaç alıp almadığı (obezite ve diğer hastalıklar için) not edildi. Bu araştırmaya katılan tüm katılımcılarla doğrudan yüz yüze görüşülmüştür (**Ek 1**).

3.1.5. Hariç Tutma Kriterleri

Bu çalışmada önemli hariç tutma kriterlerinden biri, çalışmaya alınan tüm hastaların araştırmanın gidişatını ve sonuçlarını etkileyebilecek herhangi bir KH, damar sertliği veya kolesterol düşürücü ilaç kullanma öyküsü olmamasıdır. Ayrıca, klinik olarak renal, hepatik veya herhangi bir malign hastalık, miyokard enfarktüsü ve cerrahi enfeksiyon geçirmiş hastalar da hariç tutulmuştur.

3.1.6. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

VKİ öncelikle bireyin kilosuna ve boyuna dayanan bir ölçüm çeşididir. Bir insanın VKİ'si, vücut ağırlığının (kg) boyunun (m²) karesine bölünmesiyle tanımlanır ve elde edilen değer $VKİ = \text{vücut ağırlığı (kg)} / \text{boy(m}^2\text{)}$ formülü ile ifade edilir.

VKİ'nin 18,5 ile 24,9 arasında olması kişinin ideal kilosunda olduğunu, 18'den az olması kişinin zayıf görüldüğünü, 25 ile 29,9 arasında değişkenlik göstermesi kişinin kilolu olduğunu, 30 ve üzeri olması kişinin obez olduğunu gösterir (WHO, 2020).

3.1.7. Homeostatik Model Değerlendirmesi (HOMA-IR)

HOMA-IR, bu çalışmada insülin duyarlılığını tahmin etmek için hesaplamaları kullanılan Homeostasis Modeli Değerlendirme İnsülin Direnci olarak bilinmektedir. Formül aşağıdaki gibidir:

$$HOMA-IR = \text{Açlık insülini} \times \text{açlık glukoza} / 22.5$$

Bu formül, glukoz mmol/L ve insülin pmol/L cinsinden ölçüldüğünde uygulanır (Da Silva, R.C.Q. ve diğ., 2007).

$$HOMA-IR = \text{Açlık insülini} \times \text{açlık glukoza} / 405$$

Bu formül ise, glukoz mg/dL olarak ölçüldüğünde ve açlık plazma insülin konsantrasyonunun $\mu\text{U/L}$ olduğu durumlarda uygulanır (Wallace, T.M. ve diğ., 2004; Matthews, D.R. ve diğ., 1985).

HOMA sınır noktası yetişkinler için $\geq 2,6$ olarak belirlenmiştir (McAuley, K.A. ve diğ., 2001). İnsülin direnci (IR) kilo alımı ile ilişkilidir ve daha yüksek bir HOMA-IR indeksi ile gösterildiği gibi DM'nin ilerlemesinde önemli bir rol oynar (Katsuki, A. ve diğ., 2001). Açlık insülin seviyesinin $\geq 12 \mu\text{U/L}$ olması hem diyabetik olmayan hem de diyabetik popülasyonlar arasında insüline dirençli olarak kabul edilmiştir (McAuley, K.A. ve diğ., 2001; Majid, H. ve diğ., 2017).

3.2. Yöntem

3.2.1. ELISA İçin Reaktifler

Tüm biyokimyasal parametreler, üretici yönergelerine uygun olarak kullanılan ticari ELISA Microwells kitleri kullanılarak ve hesaplanarak tanımlanmıştır.

3.2.1.1. ELISA Kiti ile İnsülin Konsantrasyonunun Ölçülmesi

İnsan serumu veya plazmasındaki insülin seviyesinin doğrudan immün-enzimatik tayini kullanılarak insülin ölçümü İtalyan DiaMetra ELISA Kiti (Katalog REF DKO076) ile yapılmıştır.

Test prensibi:

İnsülin ELISA testi, biri plakaları içeren kuyucuklara sabitlenmiş ve diğeri HRP ile konjuge edilmiş olmak üzere insan insülininin iki monoklonal ile etkileşimini ölçmektedir. İnkübasyonu takiben, bağlı/serbest bölünmeyi tamamlamak için basit bir sabit yıkama prosedürü kullanılır. H₂O₂ ve TMB substratına maruz kaldığında, bağlanan HRP enzimleri bunlarla etkileşime girer ve durdurma çözeltisi (H₂SO₄) verildiğinde sarımsı mavi bir renk üretir.

Renk değişikliklerinin yoğunluğu numunedeki insülin seviyeleri ile doğru orantılıdır. Bir numunedeki insülin seviyesini belirlemek için bir kalibrasyon grafiği kullanılır.

12 yaşın altındaki çocuklar: 10 µIU/mL'den az

Yetişkinler (normal): 0.07-9.0 µIU/mL

Diyabetik (Tip II): 0.7 – 25 µIU/mL

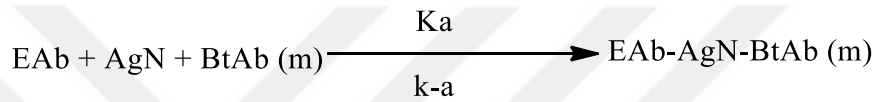
3.2.1.2. ELISA Kiti ile C-Peptid Konsantrasyonunun Ölçülmesi

İnsan serumu veya plazmasındaki insülin seviyesinin doğrudan immün-enzimatik tayini kullanılarak C-peptid ölçümü İtalyan DiaMetra ELISA Kit (Katalog REF DKO076) ile yapılmıştır.

Test prensibi

C-peptid hormonunun etki mekanizmasının ve ölçümünün temel kuralları, son derece seçici ve spesifik antikorlar ve orijinal antijen ve aşağıdaki forma yüklenen bağışıklık enzimini ölçmek için birçok temel ve gerekli reaktifi içermektedir:

1. Testin en önemli basamağı kuyucuğa streptavidin kaplı ve dışarıdan eklenen anti-C-peptid monoklonal antikor (Ab) reaksiyonu ile antijenin mikrolaka yüzeyine sabitlenmesidir.
2. Antikora bağlanan monoklonal antikor, serumdaki enzim ve antijen ile birleşerek çözünür kompleksleri oluşturmaktadır.



EAb: Enzim etiketli antikor

AgN: Doğal antijen (Değişken miktar)

BtAb (m): Biotinlenmiş monoklonal antikor (fazla miktar)

EAb-AgN-BtAb (m): Antijen-antikor kompleksi

Ka: Birleşme hız sabiti

k-a: Ayrışma hız sabiti

Streptavidin ile biyotinlenmiş antikor arasındaki güçlü bir etkileşim, kombinasyonu aynı anda bir kuyucuğa bırakır. Bu durum aşağıdaki reaksiyonla anlatılır.



Streptavidin C.W. : Kuyuya immobilize streptavidin

İmmobilize kompleks: kuyucuğa bağlı sandaviç kompleks

Denge oluştuğunda, antikora bağlanan kısım yıkama ile antijenden ayrılır. Bu nedenle antijenin konsantrasyonu, reaksiyonun sonunda ilave edildikten sonra rengin değiştirilmesiyle belirlenen enzimin aktivitesi ile bilinir ve ortaya çıkar.

Ayrıca, kan serumundaki antijenin değerlerinin birkaç farklı kriter aracılığıyla çıkarılması olasılığı, antijen konsantrasyonunun bilinmesi gereken bir yanıt eğrisinin oluşturulmasına yol açar.

Yetişkinlerde algılama aralığı: 0,7 – 1,9 ng/mL dir.

3.2.1.3. ELISA Kiti ile TSH Konsantrasyonunun Belirlenmesi

TSH seviyeleri Amerikan Sigma-Aldrich Co. LLC. (Katalog Numarası SE120135) enzim immünolojik test teknolojisi ile ölçölmüştür.

Test prensibi:

Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH), vücuttaki T3 ve T4 hormonlarının salınımını düzenleyen merkezi hipofiz bezi tarafından yapılan bir glikohormondur. TSH'nin hem alfa hem de beta parçacıkları mevcuttur. Çeşitli tiroid hastalıklarının tespitinde kan TSH testi kritik bir araçtır. TSH, azalmış tiroid kapasitesinin ve belirsiz primer hipotiroidizmin hızlı ve güçlü bir işaretidir. TSH-hipertiroidi, serum (TSH) düzeylerinde bir azalma (Graves hastalığı) ile gösterilir. TSH için ELISA testinin duyarlılığı 0,05 mIU/mL'dir. Serum TSH, TSH ELISA kullanılarak ölçölebilir. İmmünolojik test olarak katı hal sandviçi kullanan bir ELISA'dır. Streptavidin kaplı kuyucuklar, numuneleri ve anti-TSH-HRP/Biotin bileşiğini yerleştirmek için kullanılır. TSH, numunedeki 2 TSH antikoru arasına sıkıştırılır. Bağlanmamış protein ve HRP enzim konjugatı yıkanarak uzaklaştırılır. Renk, TSH içeriğine ve rengine bağlı olarak substratın varlığından sonra numunelerdeki TSH konsantrasyonu ile belirlenir.

Yetişkinlerde algılama aralığı: 0.4–4.2 mIU/mL dir.

3.2.2. Glikohemoglobin Değerinin (HbA1c %) Ölçölmesi

Tosoh G8 Glikosile hemoglobin Test Cihazı, kandaki HbA1c% miktarını bulmak için kullanılmıştır.

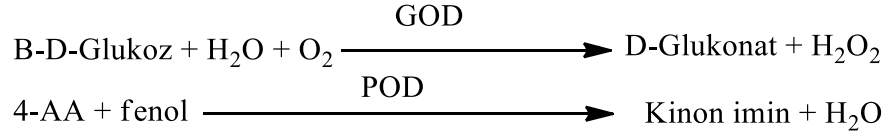
Test prensibi:

HbA1c % seviyeleri, diyabet hastalarının klinik tedavisini gözlemleyerek diyabet teşhisinde sıklıkla kullanılan ve *in vitro* teşhiste kullanılmak üzere tasarlanmış HLC-723G8 Tosoh Otomatik Glikohemoglobin Teknolojisi ile teşhis edilmiştir. Numunede bulunan kan hemoglobin değer miktarının bir oranı olarak HbA1c'yi hızlı ve güvenilir bir şekilde tespit etmek için analizör gözeneksiz iyon değişimi, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve mikro bilgisayar teknolojisini kullanır.

Normal HbA1c düzeyi: HbA1c'nin ortalama %5'i (aralık: %4 ila 6) kabaca 60-120 mg\dl kan şekeri düzeyine eşittir.

3.2.3. Glukoz Değerinin Ölçülmesi

Kolorimetrik reaksiyon, glukoz oksidaz (GOD), glukozu D-glukonata dönüştürdüğünde meydana gelir ve bir yan ürün olarak peroksit üretimi ile sonuçlanır. Peroksidaz (POD) varlığında, mevcut glukoz miktarıyla orantılı bir konsantrasyonda turuncu bir kinon imin rengi oluşturmak için fenol ve 4-amino antipirin (4-AA) kombinasyonunu oksitlemek için hidrojen peroksitin kullanılabileceği gösterilmiştir.

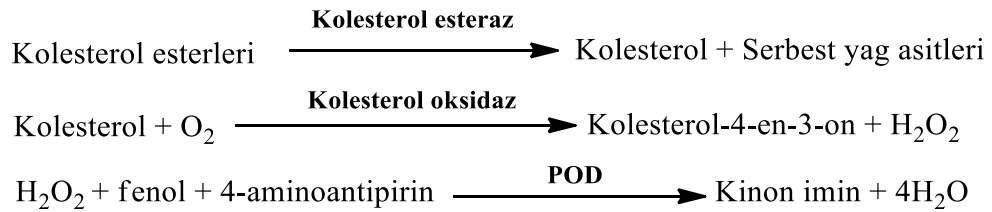


Algılama aralığı: 70 – 105 mg/dl (3.89 - 5.83 mmol/L) dir.

3.2.4. Kolesterol Değerinin Ölçülmesi

Test prensibi:

Serumdaki TC düzeylerini belirlemek için üç enzimin (kolesterol esteraz, oksidaz ve peroksidaz) kullanılması gereklidir. Mevcut bağlamda, bir fenol ve 4-amino antipirin kombinasyonu, numune içindeki kolesterol miktarıyla orantılı bir seviyede bir kinon imin boyası oluşturmak için hidrojen peroksit ile sıkıştırılır ve daha sonra ölçülür.



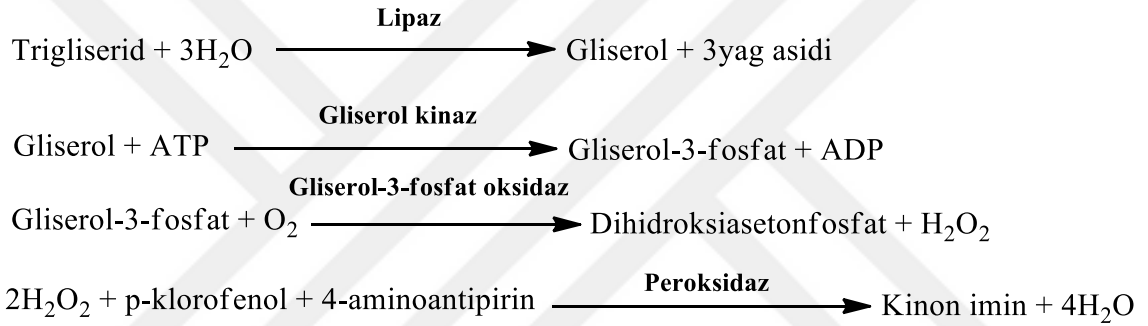
Risk gruplarını sınıflandırmak için kullanılan kolesterolün güncellenmiş klinik değerleri aşağıdadır.

<u>Referans normal:</u>	<u>Toplam Kolesterol</u>	<u>Risk Sınıflandırması</u>
< 200 mg/dL	(< 5.18 mmol/L)	Makbul
200-239 mg/dL	(5.18-6.2 mmol/L).	Sınırdı/ yüksek
> 240 mg/dL	(> 6.2 mmol/L).	Yüksek

3.2.5. Trigliserit Değerinin Ölçülmesi

Test prensibi:

Bu prosedürde Lipoprotein lipaz kullanılmıştır. Bu prosedürle TC seviyelerini ölçmek için kullanılabilen gliserol ve doymamış yağ asitleri üretmek amacıyla serum ve plazmadaki TG parçalanır. ATP, Gliserol'ü Gliserol kinaz bağlamında fosforile ederek, gliseraldehit-3-fosfat (G-3-P) ve ADP oluşumuna neden olur. Gliseraldehit-3-fosfat (G-3-P), yan ürünler olarak dihidroksiaseton fosfat ve peroksit oluşumuyla sonuçlanan gliserol fosforik oksidaz enziminin aktivitesinden oksidasyonla dönüştürülür. 4-aminoantipirin ve fenolün peroksidaz tarafından kolaylaştırılan peroksit (H_2O_2) ile kombinasyonu, numunedeki TG seviyesine bağlı olan kırmızı bir kromofor oluşumu ile sonuçlanır.



Risk gruplarını sınıflandırmak için kullanılan trigliseritlerin güncellenmiş klinik değerleri aşağıdadır.

Trigliseritler

Risk Sınıflandırması

< 150 mg/dL (< 1.70 mmol/L)	Normal
150-199 mg/dL (1.70-2.25 mmol/L)	Sınırdan/yüksek
200-499 mg/dL (2.26-5.63 mmol/L)	Yüksek
> 500 mg/dL (> 5.65 mmol/L)	Çok yüksek

3.2.6. HDL- Kolesterol Değerinin Ölçülmesi

Test prensibi:

Yöntemin prensibi fosfotungstik asit/magnezyum klorür kullanılarak Apo lipoprotein B içeren VLDL ve HDL'nin seçici olarak çöktürülmesine, çöktürünün santrifüjlenmesine ve

daha sonra elde edilen berrak süpernatand kısımda HDL'nin enzimatik olarak ölçülmesine dayanır. Risk gruplarını sınıflandırmak için kullanılan HDL'nin güncellenmiş klinik değerleri aşağıdadır.

HDL

RİSK

> 55 mg/dL (> 1.42 mmol/L)

Düşük

Erkekler 35-55 mg/dL (0.90-1.42 mmol/L)

Orta

< 40 mg/dL (< 1.04 mmol/L)

Yüksek

> 65 mg/dL (> 1.68 mmol/L)

Düşük

3.2.7. VLDL- Kolesterol Değerinin Ölçülmesi

VLDL'nin kanda trigliserit içeriğinin 0.2'sine eşit bir düzeyde bulunduğu hipotezine göre, serum LDL düzeyi hesaplanmıştır.

3.2.8. LDL– Kolesterol Değerinin Ölçülmesi

LDL'yi belirlemek için aşağıdaki Friedewald formülü kullanılmıştır.

$$\text{LDL-Kolesterol} = \text{Total kolesterol} - (\text{HDL-kolesterol} + \text{TG}/5)$$

Normal LDL kolesterol seviyeleri 100 ila 129 miligram mg/dL arasında olmalıdır.

3.3.İstatistiksel Analiz

Tüm veriler normallik, homojenlik ve normal dağılım açısından analiz edildi. Herhangi iki grubun ortalama puanları arasındaki farkın büyüklüğünü değerlendirmek için öğrenci t testi kullanıldı. IBM SPSS sürüm 25.0, $P < 0.05$ 'in anlamlı olduğunu kabul etti. HOMA-IR ve HbA1c değerlendirmesi için eşik değeri, yüzdelik analizi kullanılarak belirlendi. Korelasyon katsayısı, değerlendirilen bir dizi değişken ile bir diğeri arasındaki korelasyonu ölçmek için kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $P < 0.05$ olarak tanımlandı.

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

4.1. Çalışma Popülasyonunun Demografik Dağılımı

Bu tez çalışmasında erkek obez yetişkinlerde HOMA-IR indeksi ile HbA1c arasındaki ilişki incelenmiştir. Tüm parametreler, gruplar arasında bir korelasyon veya düzey farkı bulmak için yapılmıştır.

Bu araştırma iki gruba ayrılan (60 obez yetişkin grubu denek grubu ve 60 obez olmayan yetişkin kontrol grubu olmak üzere) 120 erkek Iraklı hastayı içermektedir. Tüm çalışma vakaları, Anbar Valiliği/Irak'taki Al-Ramadi Eğitim Hastanesi'nden seçilmiştir.

Çalışmamızda HbA1c yüzdesi, insülin, C-peptid ve TSH hormonlarının yanı sıra glukoz, TC, TG, HDL ve LDL seviyelerinin tümü ölçülmüştür. Tüm parametreler için numune ortalaması ve standart sapma belirlenmiştir.

Çalışmada obez yetişkinleri belirlemek için her hastanın VKİ'si kullanıldı. $VKI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ olanlar obez olmayanlardan ($VKI=18.5-24.9 \text{ kg/m}^2$) ayrıldı.

Bu çalışmada obez yetişkin grubun DM ve IR için önemli risk altında olduğunu belirlemek için hastalar HOMA-IR ve HbA1c sonuçlarına göre iki gruba ayrıldı (HOMA-IR 2.6'dan küçük ve 2.6'ya eşit veya daha büyük olan grup; HbA1c 5.5'ten fazla olan ve 5.5'e eşit veya daha küçük olan grup).

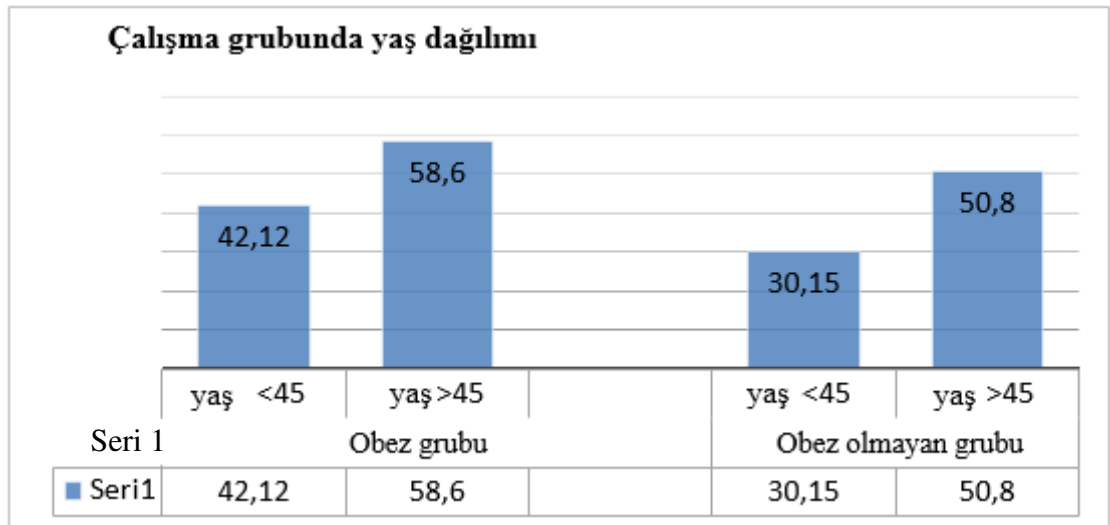
4.2. Yaş

Obez yetişkinler ve kontrol gruplarında yaş ortalaması sırasıyla 44.15 ± 8.3 ; 20-55 yaş ve 32.72 ± 10.5 ; 18-55 yaş olmuştur. Sonuçların istatistiksel bulgularla yorumlanmasına göre, yetişkinlerde obezite grubu kontrol grubuna göre oldukça yüksek bir yaş ortalamasına sahip olmuştur ($P < 0,0001$) (Tablo 4.1 ve Şekil 4.1).

Tablo 4.1. Obez yetişkinler ve kontrol (obez olmayan) grupları olan deneklerin yaş dağılımı

Gruplar	Yaş (yıl)	N (%)	Yaş (yıl) ortalama±SD	Anlamlı değer
Obez grup ortalama±SD	45 yaş altı	28 (%46.7)	42.12± 3.8	P < 0.0001 t= 7.73
	45 yaş ve üzeri	32 (%53.3)	58.60± 2.1	
	Toplam	60 (%100)	44.15± 8.3	
Kontrol (obez olmayan grup) ortalama±SD	45 yaş altı	49 (%81.7)	30.15± 7.3	P < 0.0001 t =7.0
	45 yaş ve üzeri	11 (%18.3)	50.8± 1.55	
	Toplam	60 (%100)	32.72±10.5	
Ki kare = 19.0		P değeri ≤ 0.0001		
P= iki kuyruklu olasılık t= test istatistiği N= denek sayısı %=Yüzde SD= standart sapma				

Tablo 4.1 ve Şekil 4.1, obez erişkinlerde ve kontrol (obez olmayan) gruplarında (45 yaş ve üzeri) alt grubunda (45 yaş altı) alt grubuna göre yaşlanma sırasında obezite ile yaştan anlamlı olarak arttığını göstermektedir. Bu gruptaki deneklerin çoğunun besleyici diyet, genetik ve ayrıca azalmış fiziksel aktivite ile etkilenmesi nedeniyle olabilir. Purnell ve diğ. (2018) tarafından yapılan bir araştırma Amerikalı yetişkinler için değerlendirilen vücut ölçülerini kullanan Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmasından elde edilen istatistikleri göz önüne sermiştir. VKİ'si 30 kg/m²'nin üzerinde olan yaklaşık %39.8'i ve yaş-cinsiyet çizelgelerindeki ABD'li genç yetişkinlerin %18.5'i obezdır.



Şekil 4.1 Obez yetişkinler ve kontrol (obez olmayan) gruplarındaki deneklerin yaş dağılımı

Benzer sonuçlar, 1980'den 2013'e kadar yürütülen ve gelişmiş ülkelerde dört erkekten birinin obez olduğu, erkeklerde obezitenin 55 yaş civarında yüksek bir seviyeye ulaştığını belirleyen Ng ve diğ. (2014) tarafından da bulunmuştur.

Ayrıca, bu çalışmanın sonuçları önceki çalışmalarla desteklenmektedir. Houston ve diğ. (2009), obezite riskinin yaşla birlikte arttığını bildirmiştir ve bu çalışmada yaşlanma ile ilişkili vücut kompozisyonundaki değişiklikler anlatılmaktadır.

Benzer sonuçlar, hem erkekler hem de kadınlar için ortalama obezitenin yaş arttıkça anlamlı olarak arttığını gözlemleyen Canning ve diğ. (2014) tarafından da bulunmuştur ($p<0.05$). Bu çalışmanın bulguları, metabolik bozuklukların sıklığının yaşla birlikte arttığını ($p<0,001$) ayrıca kilo fazlalığı ve sağlık sorunu ile olan ilişkinin yaşam boyunca değiştiğini göstermektedir

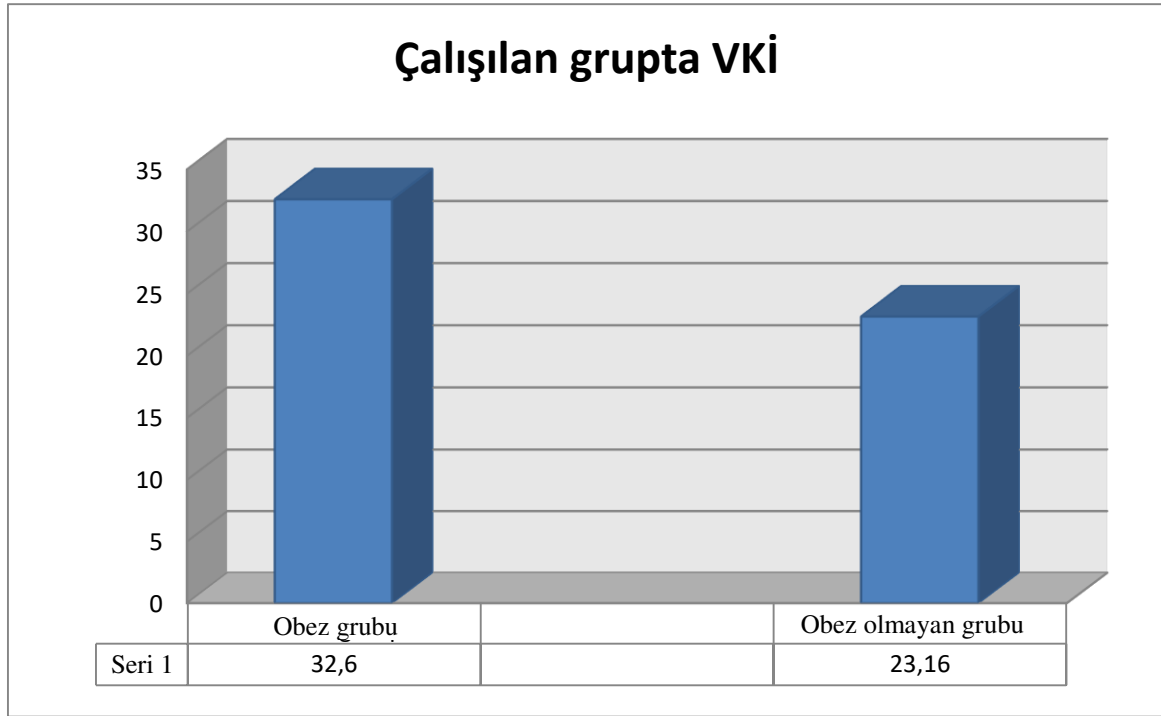
4.3. VKİ

Obez yetişkinler ve kontrol (obez olmayan) grupları için VKİ'nin ortalama ve standart sapması hesaplanmış (Tablo 4.2 ve Şekil 4.2)'de gösterilmiştir. Bulgular, obez yetişkinler grubunda ($32.67\pm 2.5 \text{ kg/m}^2$) kontrol grubuna ($23.17\pm 1.5 \text{ kg/m}^2$) göre anlamlı ($P<0.001$) bir artış olduğunu ortaya koymuştur.

Tablo 4.2. Obez ve kontrol (obez olmayan) gruplarındaki denekler için VKİ.

Gruplar	Obez grup (N=60)	Obez olmayan (N=60)	Anlamlı değer
Parametre			
VKİ (kg/m^2) ortalama $\pm$ SD	32.67 ± 2.5	23.16 ± 1.03	$P<0.001$ $t= 7.733$
P: İki kuyruklu olasılık, t: Test istatistiği, N: Denek sayısı, SD: Standart sapma			

Ng ve diğ. (2014) tarafından yapılan çalışmaya göre, 25 kg/m^2 veya üzeri VKİ'ye sahip yetişkinlerin sayısı 1980'de yüzde 28,8 iken 2013'te yüzde 36,9'a yükselmiş, ayrıca 18 yaş ve üzeri 1,9 milyardan fazla kişi aşırı kilolu olarak sınıflandırılmıştır.



Şekil 4.2 Obez yetişkinler ve kontrol (Obez olmayan) grubundaki denekler için ortalama VKİ değerleri.

4.4. Obez Yetişkinlerde ve Kontrol (obez olmayan) Grubunda Serum Glukoz, İnsülin, C-peptid ve HbA1c Düzeyleri

Obez erişkin grubun HbA1c, serum insülin, C-peptid ve glukoz değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek olmuştur. Sonuçlar, karşılaştırıldığında güçlü bir korelasyon ($P < 0.05$) varyasyonu ortaya çıkarmıştır (Tablo 4.3).

Aşırı kilo (obez vakalar), insanlar arasında yaygın ve ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiş ve genellikle çok çeşitli bozukluklarla ilişkilidir. Obezite, çeşitli bilimsel çalışmalarda gösterildiği gibi, T2DM, CVD ve yüksek tansiyon için daha yüksek risklerle bağlantılıdır. Bu çalışmalar, tüm yaş gruplarında obezite ve T2DM arasında anlamlı, pozitif bir bağlantı bulmuştur (Canning, K.L. ve diğ., 2014).

Bu tez çalışmasında elde edilen sonuçlar Önal ve diğ. (2014) ile uyumlu olup obez yetişkinlerde HbA1c, serum açlık glukozu ve insülinin ortalama $\pm$ SD'sinin kontrol grubundan daha yüksek olduğunu göstermiştir, ancak bizim gözlemlerimizin aksine aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bazı araştırmacılar, Asyalı insanlarda artan HbA1c düzeylerinin, Avrupalılara kıyasla erken β -hücre yetmezliği ve belirgin obezite ile

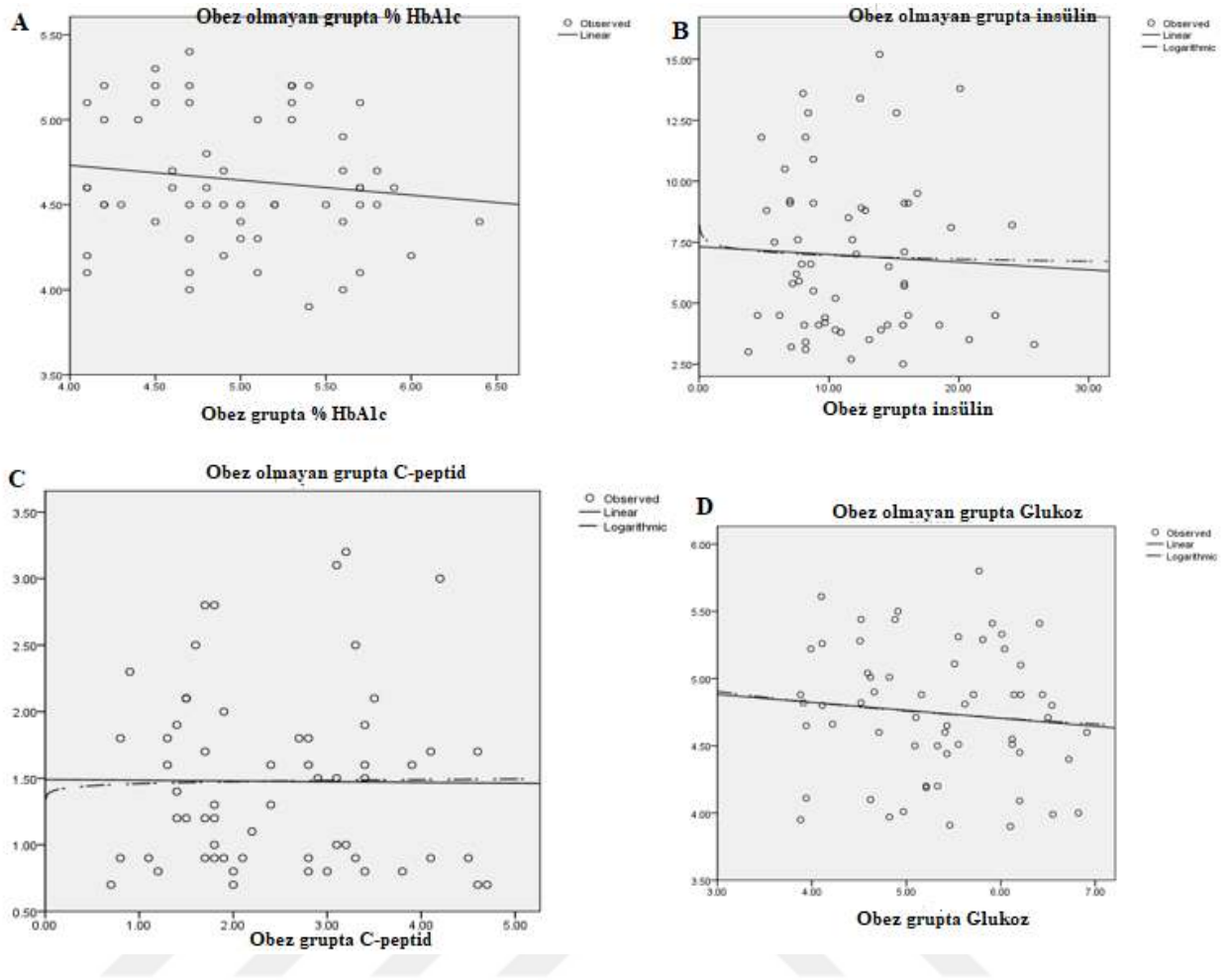
karakterize T2DM'ye karşı güçlü bir genetik duyarlılığa sahip olduğunu öne sürmüşlerdir (Yoon, K.H. ve diğ., 2006).

Tablo 4.3. Obez yetişkinler ve kontrol (obez olmayan) gruplarında HbA1c yüzdesi, insülin, C-peptid ve glukoz düzeyleri.

Gruplar	Obez grup (N=60)	Obez olmayan grup (N=60)	Anlamlı değer
Parametre			
HbA1c % ortalama±SD	4.99±0.576	4.65±0.386	P = 0.0002 t =3.24
İnsülin (µIU/mL)	11.76±5.06	6.94±3.29	P < 0.0001 t =6.17
C-peptid (ng/mL) ortalama ±SD	2.48±1.08	1.47±0.66	P < 0.0001 t=4.0
Glukoz (mmol/l)	5.31±0.86	4.74±0.48	P < 0.0001 T-TEST =4.01
P: İki kuyruklu olasılık, t: Test istatistiği, N: Denek sayısı, SD: Standart sapma			

Yoon ve diğ. (2006) hem vücut yağ yüzdesinin hem de yağlanmanın uzun boylularda metabolik sendroma (insülin direnci) yol açtığını göstermiştir.

Obez hasta grubu ve kontrol grubu için HbA1c%, İnsülin, c-peptid ve glukoz düzeylerinin serum biyokimyasal parametrelerinin korelasyonu Şekil (4.3)'de özetlenmiştir.



Şekil 4.3. Obez yetişkinler ve kontrol (obez olmayan) gruplarındaki parametrelerin lineer regresyon grafikleri: % HbA1c (A), İnsülin (B), C-peptid (C) ve Glukoz (D).

4.5. Obez Yetişkinler ve Obez Olmayan Gruplar İçin Serum Lipid Profillerinin Evrimi

Çalışmamızda obez yetişkinler grubundaki ortalama TC düzeyi (4.77 ± 0.79 mmol/L), kontrol grubundaki TC'den (4.47 ± 0.47 mmol/L) daha yüksek olmakla beraber korelasyon anlamlıydı ($P = 0.056$). Obez yetişkin grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, plazma TG, LDL ve VLDL düzeyleri obez yetişkin grubunda sırasıyla 2.24 ± 0.64 mmol/L, 2.47 ± 0.89 mmol/L ve (0.49 ± 0.13) mmol/L olarak tespit edildi ve kontrol grubunda bu değerler sırasıyla 1.43 ± 0.43 mmol/L, 2.18 ± 0.55 mmol/L ve 0.19 ± 0.08 mmol/L idi. Bu sonuçlara göre obez yetişkin grup ile kontrol grubu arasında artan pozitif bir korelasyon ($p < 0.05$) olmuştur.

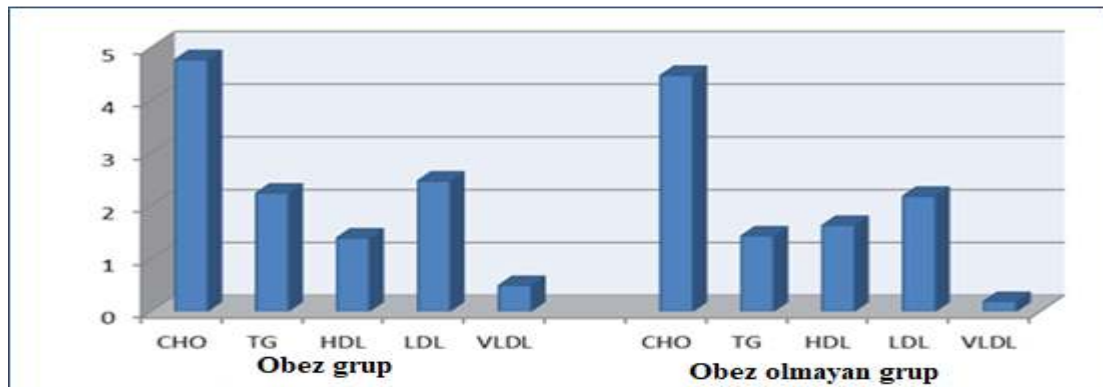
Tablo 4.4 ve Şekil 4.4'te belirtildiği gibi, sonuçlar ayrıca yetişkin grupta serum HDL düzeylerinde kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı olmayan bir korelasyon ($P = 0.701$)

olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular, obezitenin daha yüksek dislipidemi ile güçlü bir şekilde bağlantılı olduğunu düşündürmektedir.

Tablo 4.4. Obez yetişkinler ve kontrol (obez olmayan) grupları için TC, TG, HDL, LDL ve VLDL düzeyleri.

Gruplar	Obez grup (N=60)	Obez olmayan grup (N=60)	Anlamlı değer
Parametre			
Kolesterol(mmol/L)	4.77±0.79	4.47±0.47	t-test = 1.944 P = 0.056
Trigliserit (mmol/L)	2.24±0.64	1.43±0.43	t-test =7.34 P <0.001
HDL(mmol/L)	1.39±0.27	1.63±0.19	t-test =0.74 P =0.701
LDL(mmol/L)	2.47±0.89	2.18±0.55	t-test =2.11 P =0.039
VLDL(mmol/L)	0.49±0.13	0.19±0.08	t-test =6.89 P <0.001
P: İki kuyruklu olasılık, t: Test istatistiği, N: Denek sayısı, SD: Standart sapma			

Bulgu sonuçları Feingold ve diğ. (2020) yaptığı çalışma ile uyumludur. Feingold ve diğ. (2020) çalışmalarında dislipideminin tipik olarak obez hastalarda tespit edildiğini ve bu hastaların yüzde 60 ila 70'inin dislipidemiye sahip olduğu kanıtlanmıştır. Obezitenin artan bir dislipidemi insidansı ile ilişkili olduğunu bildiren Jung ve Choi (2014) tarafından da benzer bulgular elde edilmiştir.



Şekil 4.4. Obez yetişkinler ve kontrol (obez olmayan) grupları için ortalama TC, TG, HDL, LDL ve VLDL düzeyleri.

Lipoliz ile artan yağlanma FFA çıktısı, karaciğere daha yüksek FFA taşınmasına neden olabilir. Yükseltilmiş FFA, hepatikte TG ve VLDL sentezini artırmak yoluyla ve adiposit hücre ve kas sistemlerinde lipoprotein lipazı inhibe ederek hipertrigliseridemiye destekler. Hepatikte artan VLDL ayrıca şilomikron lipolizi bloke ederek hiperlipidemiye sebep olabilir. Kolesterol ester taşıyıcı protein, VLDL'deki TG'yi LDL ve HDL'yi, kolesterol esterleri TG açısından zengin LDL ve HDL üretmek için değiştirir. Karaciğer lipazı, VLDL ve HDL üretmek için TG'yi LDL ve HDL'den hidrolize eder (Jung, U.J., ve Choi, M.S., 2014).

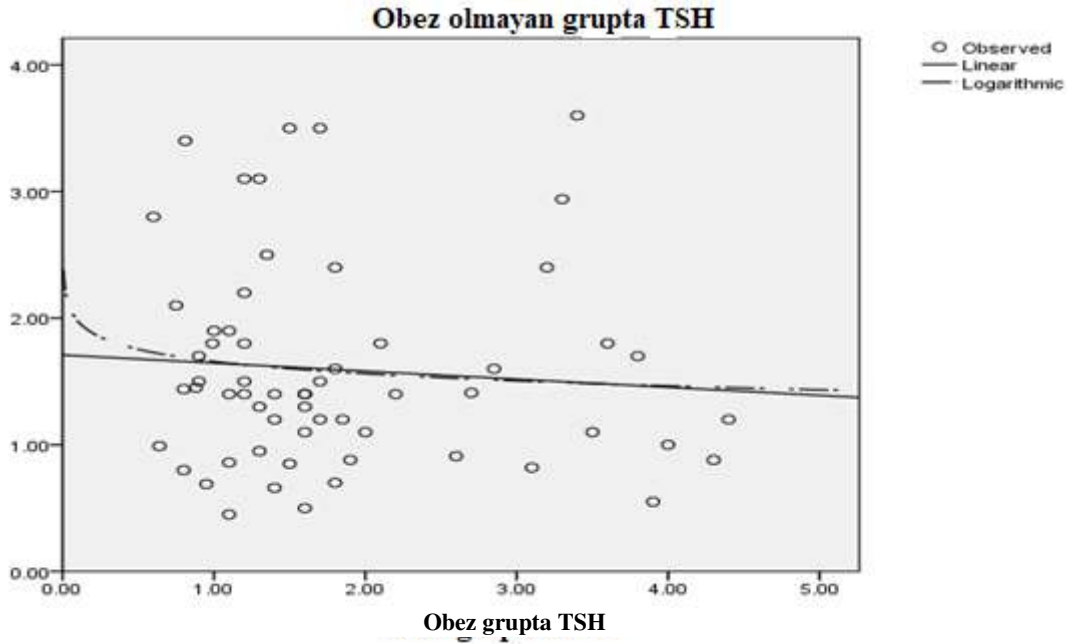
4.6. Obez Yetişkin Grubu ve Obez Olmayan Grup için Serum TSH Düzeyleri

Obez yetişkinler grubunun ortalama TSH düzeylerinde (1.834 ± 1.01 mIU/mL) kontrol gruplarına göre (1.592 ± 0.806 mIU/mL) artış olmakla beraber farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($P = 0.149$) bulunmuştur. (Şekil 4.5 ve Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Obez yetişkinler ve kontrol (obez olmayan) grupları için TSH düzeyi.

Gruplar	Obez grup (N=60)	Obez olmayan grup (N=60)	Anlamlı değer
Parametre			
TSH (mIU/mL) ortalama$\pm$SD	1.83 $\pm$ 1.01	1.59 $\pm$ 0.80	P = 0.149 t = 1.449
P: İki kuyruklu olasılık, t: Test istatistiği, N: Denek sayısı, SD: Standart sapma			

İnsan kilo yönetimi için normal tiroid fonksiyonu gereklidir. Zhang ve diğ. (2012) aşırı kilolu kişilerde TSH düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırdığında aşırı kilolu kişilerde TSH düzeyinin oldukça yüksek olduğunu belirlemişlerdir. 2.5'den fazla TSH seviyesi, 2.5'e eşit veya daha az TSH'ye sahip gruba göre daha yüksek obezite insidansı seviyelerine sahip olmuştur. Zhang ve diğ. (2012), TSH varyasyonunun vücut ağırlığı ve VKİ'den yüksek oranda etkilendiğini bulmuştur. Topsakal ve diğ. (2012), tiroid hormon fonksiyonu ile obezite arasındaki korelasyonu araştırmış, TSH ve IR arasında pozitif ve anlamlı bir korelasyon olduğunu belirlemişlerdir.



Şekil 4.5. Obez yetişkinler ve kontrol (obez olmayan) grupları için korelasyon serum TSH düzeyi.

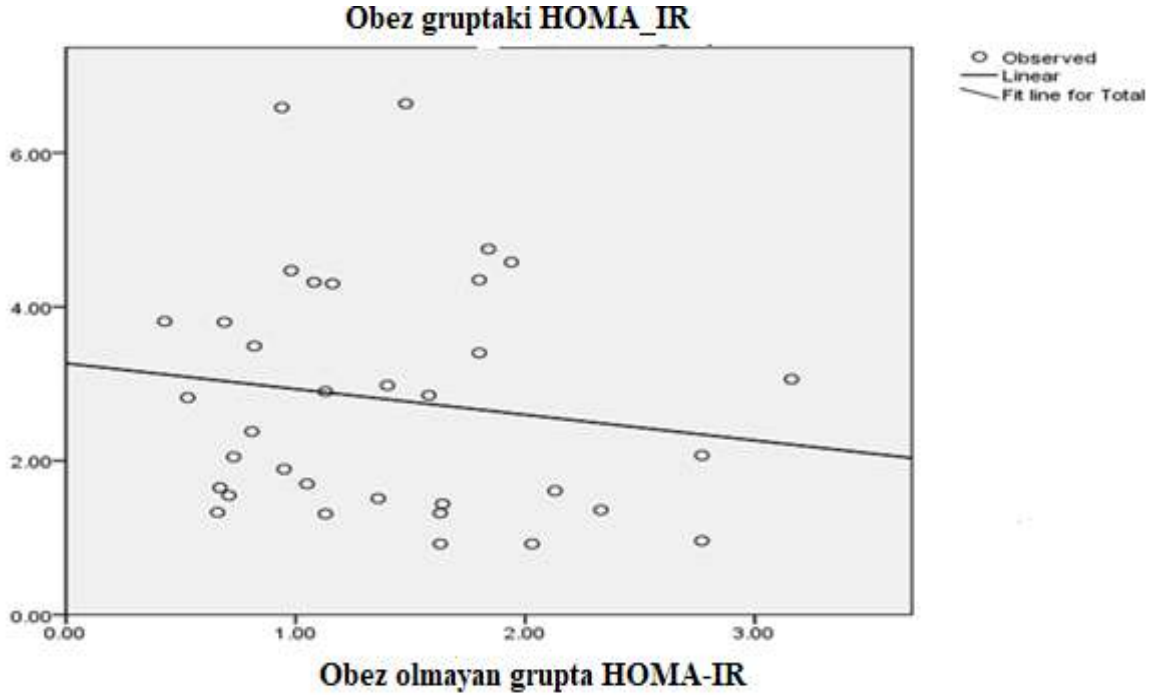
4.7. Obez Yetişkin Grubunda ve Obez Olmayan Grupta HOMA-IR Düzeyleri

Çalışmamızda HOMA-IR indeksinin ortalama düzeyleri, obez yetişkin deneklerde 2.927 ± 1.65 olup, kontrol grubuna (1.497 ± 0.82) göre daha yüksek bulunmuştur ($P < 0.05$) (Tablo 4.6). HOMA-IR ve diğer parametrelerle herhangi bir korelasyonu değerlendirmek için denekler $HOMA-IR < 2.6$ ve $HOMA-IR \geq 2.6$ gruplarına ayrıldı. $HOMA-IR \geq 2.6$ olan denekler obez erişkin grubunda %51,7 ve kontrol grubunda %16,7 oranlarında bulunmuştur (Tablo 4.6). Obez denek grubunda (4.21 ± 1.28) 2.6'ya eşit veya üzerinde HOMA-IR, obez olmayan kontrol grubuna (3.02 ± 0.33) göre anlamlı bir ölçüde artmıştır ($P = 0.0062$). 2,6'dan düşük HOMA-IR, obez yetişkin deneklerde $1,54 \pm 0,40$ oranıyla obez olmayan kontrol grubuna ($1,20 \pm 0,48$) kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olmuştur. Bulgularımız, obez yetişkin deneklerin obez olmayan yetişkin grubuna göre IR'ye sahip olma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.6. Çalışma gruplarındaki HOMA-IR düzeylerinin birbirleriyle karşılaştırılması

Grup		Obez grup		Obez olmayan grup		Anlamlı değer
Parametre						
HOMA-IR	Toplam	N (%)	ortalama±SD	N (%)	ortalama±SD	P < 0.0001 t- test -5.99
		60 (100%)	2.92±1.6	60 (100%)	1.49±0.82	
	HOMA-IR<2.6	29 (48.3%)	1.54±0.40	50 (83.3%)	1.20±0.48	P = 0.0021 t- test =3.20
	HOMA-IR ≥2.6	31 (51.7%)	4.21±1.28	10 (16.7%)	3.02±0.33	P = 0.0062 t- test =2.89
P: İki kuyruklu olasılık, t: Test istatistiği, N: Denek sayısı, %: Yüzde, SD: Standart sapma						

Bulgularımız, obez çocuklarda HbA1c ve HOMA-IR arasındaki bağlantıyı araştıran Önal ve diğ. (2014)'nin daha önceki çalışmalarının sonuçlarıyla uyumludur. Önal ve diğ. (2014), obez grupta ortalama HOMA-IR değerlerinin (2.84 ± 1.77) obez olmayan grubun ortalama HOMA-IR değerlerinden (1.50 ± 0.95) oldukça yüksek olduğunu göstermiştir.



Şekil 4.6. Obez yetişkinler ve kontrol (obez olmayan) grupları için korelasyon HOMA-IR düzeyi.

4.8. HOMA-IR $\geq 2,6$ ve HOMA-IR $< 2,6$ Olan Çalışma Grupları Arasında Parametre Çalışma Düzeylerinin Ortalaması

HbA1c, İnsülin, C-peptid, glukoz, TSH düzeyleri ve VKİ, HOMA-IR = 2,6 veya daha fazla olan grup, HOMA-IR'ın 2,6'nın altında olan obez yetişkin grupta daha yüksek olmuştur. Farkın sadece insülin (P = 0.009) ve C-peptid (P = 0.049) konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. HOMA-IR sınıflandırması ile kontrol (obez olmayan) grubu arasında parametre çalışma düzeyleri

Grup	Obez olmayan grupta HOMA- IR		Anlamlı değer
Parametre	HOMA IR. <2.6 N= 50	HOMA-IR. ≥ 2.6 N= 10	
HbA1c% ortalama $\pm$ SD	4.54 $\pm$ 0.35	5.16 $\pm$ 0.11	t-testi=0.311 P = 0.698
İnsülin μ IU/mL ortalama $\pm$ SD	5.00 $\pm$ 2.17	11.53 $\pm$ 1.43	t-testi=3.00 P = 0.009
C-peptid ng/mL ortalama $\pm$ SD	1.04 $\pm$ 0.42	2.23 $\pm$ 0.4	t-testi=2.00 P = 0.049
Glikoz mmol/l ortalama $\pm$ SD	4.63 $\pm$ 0.49	5.3 $\pm$ 0.22	t-testi=0.273 P = 0.951
TSH mIU/mL ortalama $\pm$ SD	1.61 $\pm$ 0.89	2.00 $\pm$ 0.79	t-testi=0.912 P = 0.386
İKV ortalama $\pm$ SD	22.98 $\pm$ 1.54	24.12 $\pm$ 0.53	t-testi=0.190 P = 0.8931
P: İki kuyruklu olasılık, t: Test istatistiği, N: Denek sayısı, %: Yüzde, SD: Standart sapma			

Çalışma, ayrıca obez olmayan kontrol grubunda HbA1c (P = 0.899), insülin (P = 0.001), C-peptid (P = 0.008), glukoz (P = 0.851), TSH (P = 0.903) düzeyleri ve VKİ'nin (P = 0.900), HOMA-IR'ın 2.6'dan az olanlara göre HOMA-IR = 2.6 veya daha fazla olanlarda daha yüksek olduğunu göstermektedir (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. HOMA-IR sınıflandırmasına sahip obez yetişkin grubu arasında parametre çalışma düzeyleri

Grup	Obez grubunda HOMA- IR		Anlamlı değer
Parametre	HOMA IR<2.6 N= (29)	HOMA-IR ≥2.6 N=(31)	
HbA1c% ortalama±SD	4.35±0.34	5.44±0.30	t-testi=0.12 P = 0.899
İnsülin (µIU/mL) ortalama±SD	7.88±1.61	14.77±3.45	t-testi=3.77 P = 0.001
C-peptid (ng/mL) ortalama±SD	1.94±0.40	3.63±0.63	t-testi=2.86 P = 0.008
Glikoz (mmol/l) ortalama±SD	4.60 ±0.40	5.9±0.39	t-testi=0.16 P = 0.851
TSH (mIU/mL) ortalama±SD	1.57±0.76	1.66±0.89	t-testi=0.12 P = 0.903
VKİ ortalama±SD	31.53±1,89	32.71±2.11	t-testi=0.15 P = 0.900
P: İki kuyruklu olasılık, t: Test istatistiği, N: Denek sayısı, %: Yüzde, SD: Standart sapma			

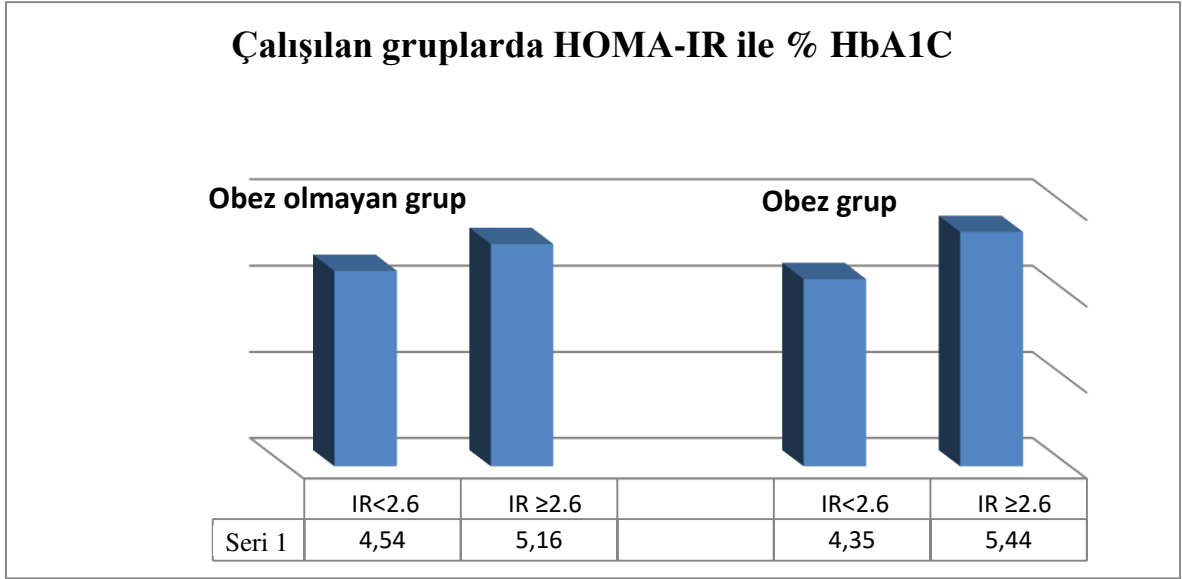
Hiperinsülinemi, obez bireylerde hepatik yoluyla hem artan insülin sentezinden hem de hormon klirensindeki azalmadan kaynaklanır. İnsülin sekresyonu, IR'nin glukoz kullanımı üzerindeki olumsuz etkisinin bir sonucu olarak artar ve metabolik anormalliklere neden olur (Castro, A.V.B. ve diğ., 2014).

Seino ve diğ. (2011) tarafından yapılan çalışmada, VKİ artışı ile hiperinsülineminin arttığı ve sağlıklı ve obez insanlar arasında insülin klirensinin değişmediği bildirilmiştir, bu durum da artmış insülin üretiminin hafif obezitede hiperinsülineminin birincil nedeni olduğunu göstermiştir.

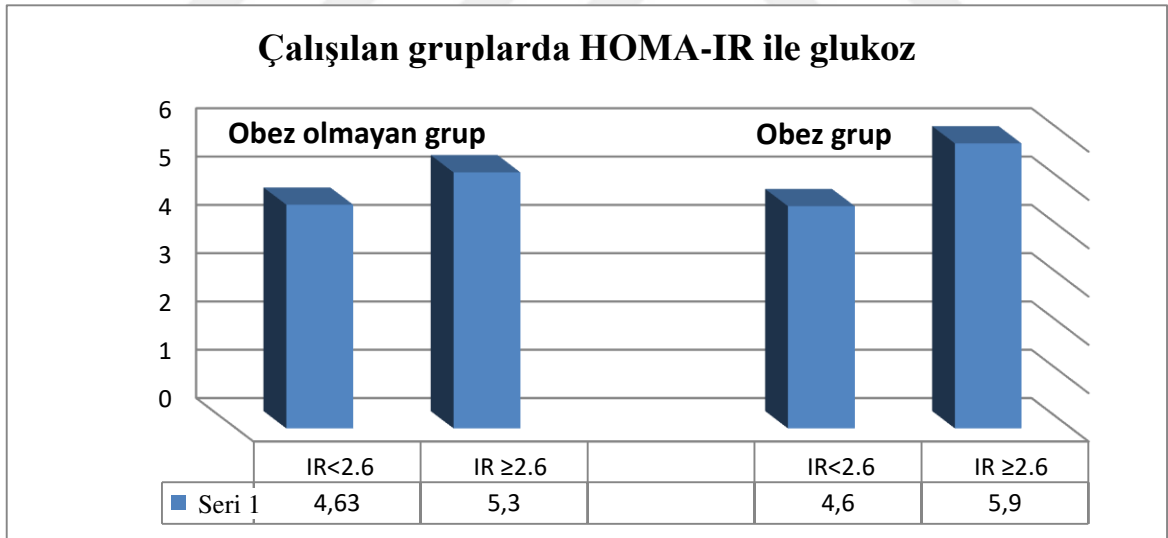
Çok yüksek plazma insülin değerleri IR varlığını yansıtır. C-peptid, insülin ile üretilir, işlenir ve insülin ile aynı molar miktarlarda olmak üzere birlikte salınır. Sonuç olarak, periferik C-peptid düzeylerinin, periferik insülin düzeylerinden daha eksiksiz olarak pankreas insülin üretimini temsil ettiğine inanılmaktadır (Ohkura, T. ve diğ., 2013).

Bu çalışmada, HOMA-IR'si 2.6'ya eşit veya daha fazla olan ve HOMA-IR'i 2.6'dan küçük olan obez yetişkin grup ve kontrol grubu arasında HbA1c, insülin, C-peptid, glukoz, TSH

düzeyleri ve VKİ'nin ortalama değerleri Şekil 4.7, 4.8, 4.9, 4.10, 4.11 ve 4.12'de gösterilmiştir.



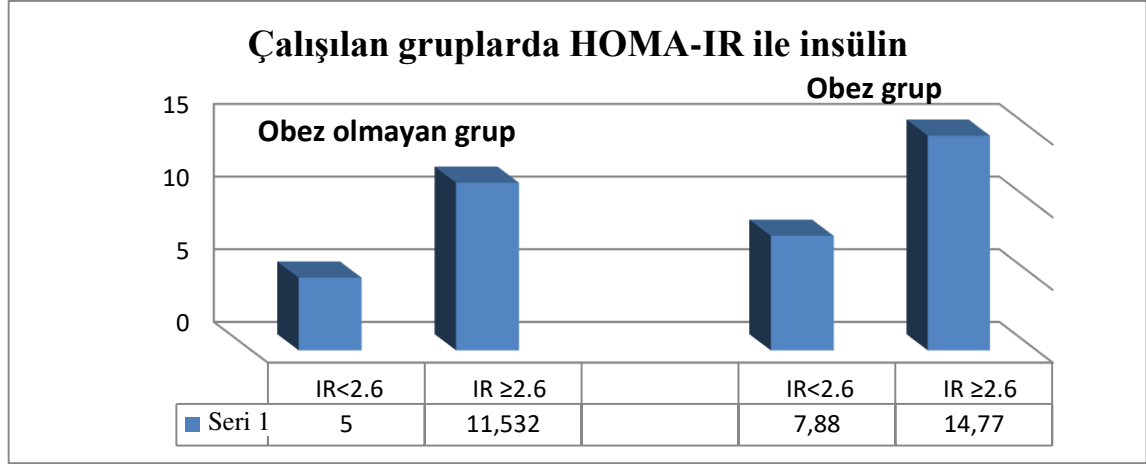
Şekil 4.7. HOMA-IR $\geq 2,6$ ve HOMA-IR $< 2,6$ olan denek grupları arasındaki ortalama HbA1c düzeyleri



Şekil 4.8. HOMA-IR $\geq 2,6$ ve HOMA-IR $< 2,6$ olan denek grupları arasındaki ortalama glukoz düzeyleri

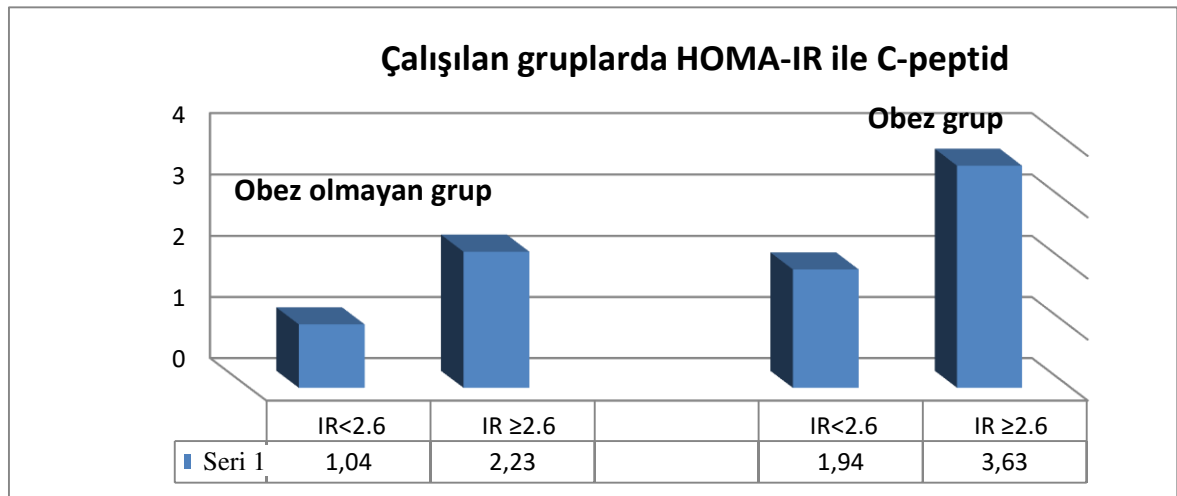
Birçok araştırmacı, bir kişinin normal glisemik tolerans düzeylerine sahip olmasına rağmen, IR'nin DM gelişimi için bir risk faktörü olduğunu öne sürmektedir. Diyabetik olmayan hastalarda IR gibi metabolik sendromu teşhis etmek özellikle önemlidir, çünkü

diyabette etkili müdahalelerin yerine bu noktada kontrolsüz diyabetin tedavisinin başarılı olma olasılığı çok daha yüksektir. Bu nedenle, bozulmuş glukoz toleransı insülin duyarlılığını etkilediğinden, hem demografik araştırma hem de klinik tedavi için insüline dirençli hastaları saptamak amacıyla basit bir testin olması kritik önem taşımaktadır (Meshkani, R. ve diğ., 2006) .



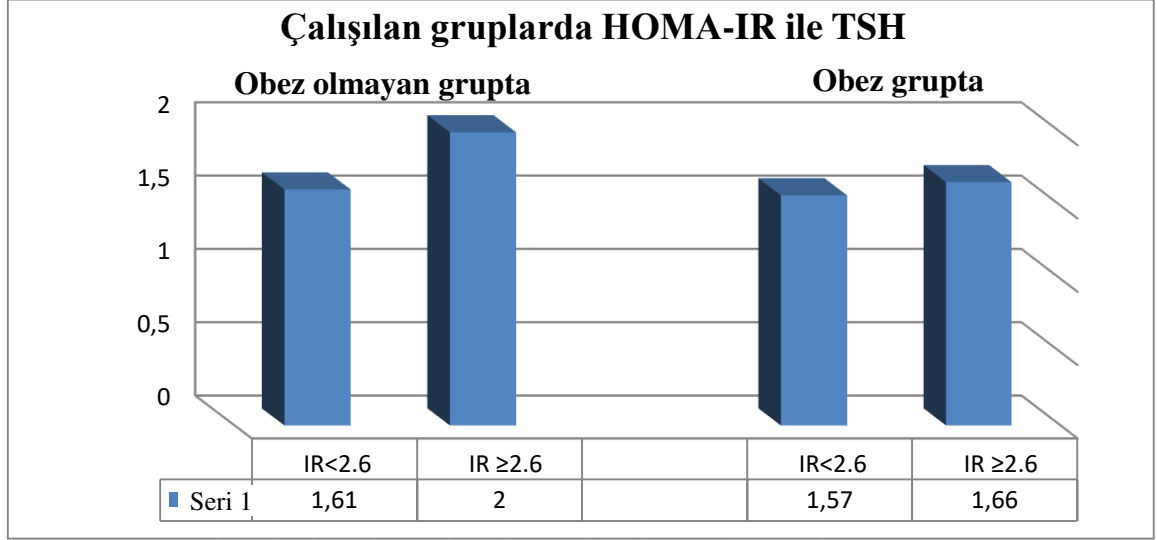
Şekil 4.9. HOMA-IR $\geq 2,6$ ve HOMA-IR $< 2,6$ olan denek grupları arasındaki ortalama insülin düzeyleri

Bu çalışmada elde edilen sonuçlara benzer sonuçlar Önal ve diğ. (2014) tarafından da bulunmuştur. Önal ve diğ. (2014) obez çocuklarda HOMA-IR ile serum glukoz, insülin ve HbA1c düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmış ve HOMA-IR ≥ 2.5 düzeylerinde elde edilen sonuçlar daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar araştırmamızın sonuçlarıyla tutarlıdır.



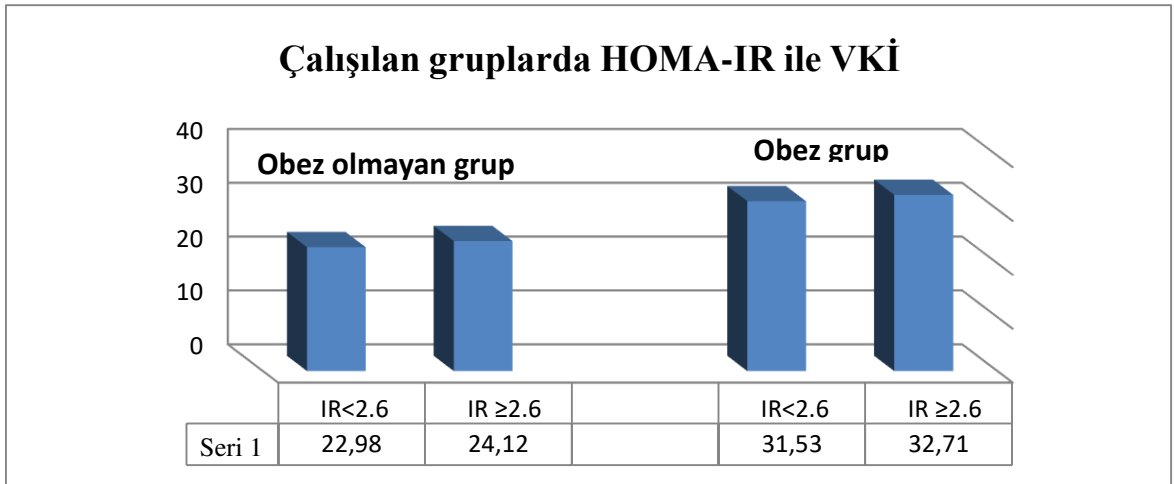
Şekil 4.10. HOMA-IR $\geq 2,6$ ve HOMA-IR $< 2,6$ olan denek grupları arasındaki ortalama C-peptid düzeyleri

Bu çalışmanın sonuçları ayrıca Zhang, J. ve diğ. (2012) aşırı kilolu bireylerde TSH düzeylerinin kontrol deneklerine göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu gösteren ve ayrıca obezite insidansının TSH 2.5'ten büyük hastaların TSH 2.5'e eşit ve daha küçük hastalara göre daha yüksek olduğunu bulan sonuçlarıyla da uyumludur.



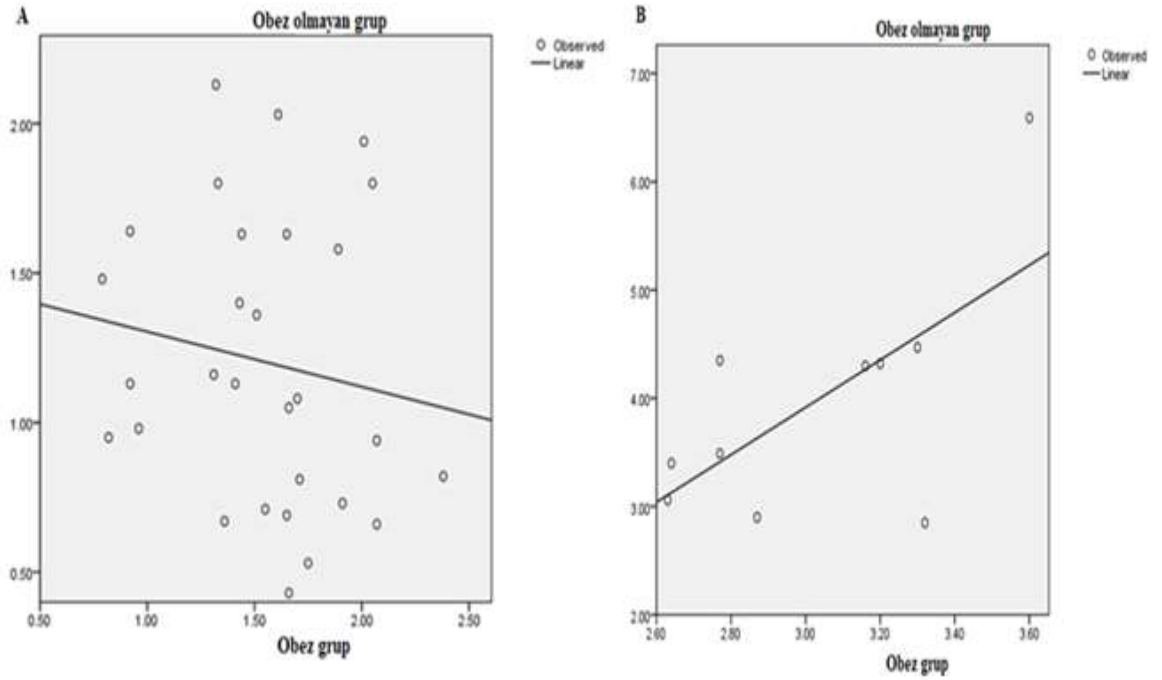
Şekil 4.11. HOMA-IR $\geq 2,6$ ve HOMA-IR $< 2,6$ olan denek grupları arasındaki ortalama TSH düzeyleri

Topsakal ve diğ. (2012) metabolik sendromu olan ve olmayan obez kadınlarda tiroid fonksiyonu ile HOMA-IR arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Araştırmacılar obez bireyleri 2,7'den az HOMA-IR ve 2,7'den fazla HOMA-IR olmak üzere iki gruba ayırmıştır. Bu çalışmada obez bireylerde HOMA-IR ve TSH düzeyleri arasında bir ilişki bulunmuştur.



Şekil 4.12. HOMA-IR $\geq 2,6$ ve HOMA-IR $< 2,6$ olan denek grupları arasındaki ortalama VKİ düzeyleri.

Obez kişilerde tiroid hormonu değişikliklerinin süreci bilinmemektedir. Ancak tiroid otoimmün hastalığına, iyot azalması, TSH reseptör geninin mutasyonu, tiroid hormonu direnci, leptin yüksekliği, hipotalamusta T3 reseptörlerinin azalması, deiyodinaz aktivitesinin azalması gibi birçok mekanizma neden olarak öne sürülmüştür. Ayrıca ötiroid obeziteyi içeren çok sayıda araştırma, VKİ ve TSH arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmiştir. TSH düzeyleri kilo alımını takiben yükselebilir (Kara, O., 2020). Bu çalışmada incelenen gruplarda HOMA-IR'nin 2.6'dan fazla ve HOMA-IR'nin 2.6'dan az korelasyonu Şekil 4.13'te gösterilmiştir.



Şekil 4.13 (A) HOMA IR'nin 2,6'dan düşük ve (B) HOMA-IR $\geq 2,6$ ve HOMA-IR $< 2,6$ düzeylerinin korelasyonu

4.9. Çalışılan Gruplarda Lipid Profili ile HOMA-IR $\geq 2,6$ ve HOMA-IR $< 2,6$ Arasındaki İlişki

Sonuçların istatistiksel analizi ayrıca obez yetişkin grubu ve obez olmayan kontrol grubunda HOMA-IR'nin 2.6'dan fazla olan ve HOMA-IR'nin 2.6'dan az olan karşılaştırıldığında, düşük HDL düzeyi ile birlikte daha yüksek serum TC, LDL, TG, VLDL seviyeleri göstermiş olup sadece obez yetişkinler grubunda TG ve VLDL düzeylerinde anlamlı farklılık ($P < 0.05$) bulunmuştur (Tablo 4.9).

Bu sonuçlar, IR deneklerinde sıklıkla yükselen lipid anormalliğini ve kontrol deneklerine kıyasla obez yetişkin grupta dislipideminin sıklıkla bulunduğunu göstermektedir.

Tablo 4.9. HOMA-IR sınıflandırması ile çalışılan gruplar arasındaki lipid profili düzeyleri

Obez grup					Obez olmayan grup		
Lipid profili (mmol/L) ortalama± SD		HOMA- IR<2.6	HOMA- IR ≥2.6	P- değeri	HOMA- IR<2.6	HOMA- IR ≥2.6	P- değeri
	Kolesterol	4.54±0.37	4.8±1.02	T= 1.63 P= 0.056	4.46±0.59	4.5±0.3	T= 0.11 P= 1.21
	TG	1.93±0.70	2.35±0.58	T= 8.33 P<0.001	1.38±0.44	1.49±0.23	T= 0.53 P= 0.461
	HDL	1.38±0.21	1.2±0.29	T= 0.43 P= 0.216	1.6±0.199	1.58±0.19	T= 0.20 P= 0.99
	LDL	2.36± 0.48	2.57±1.12	T= 1.00 P= 0.198	2.13±0.58	2.19±0.34	T= 0.37 P= 0.919
	VLDL	0.28±0.145	0.49±0.11	T= 5.87 P<0.001	0.27±0.04	0.30±0.04	T= 0.13 P= 1.00
P: İki kuyruklu olasılık, t: Test istatistiği, SD: Standart sapma							

Bu çalışma sonuçlarına göre obezite, olumsuz bir lipid profili ile ilişkilendirilebilir. Tablo 4.9'da görüldüğü üzere obez yetişkin grubu TG ve VLDL düzeylerini anlamlı derecede yüksek bulduk. Bulgu sonuçları, daha önce yapılan bazı çalışmalarda (Howard, B.V., 1999) elde edilen sonuçlarla uyumludur.

HOMA-IR'nin 2.6'dan fazla olan ile HOMA-IR'nin 2.6'dan az olan arasında karşılaştırma yapıldığında TC, LDL ve HDL seviyelerinde anlamlı bir ilişki bulamadık. Sonuçlar, lipid profil düzeylerinin vücut kitle indeksi ile insülin direncinden daha fazla korelasyon göstermesinden kaynaklanabileceği gibi, daha yüksek VKİ düzeyine sahip (obez grupta) insülin direnci olmayan hastaların bulunmasından da kaynaklanabilir. Öte yandan, HOMA-IR, (obez olmayan grupta) düşük VKİ'li bazı bireyler için de etkisiz olabilir, bu sonuçlar, düşük VKİ olan hastalarda HOMA-IR'nin sınırlı olduğunu gösteren önceki bazı çalışma (Ohkura, T. ve diğ., 2013) sonuçları ile uyumludur.

Daha önce yapılan bir çalışmada (Feingold, K.R., 2020) obez hastalarda lipid metabolizmasındaki anormalliklerin çok yaygın olarak gözlemlendiği belirtilmiştir. Bizim

çalışmamızda elde edilen sonuçlar bu çalışma ile benzerdir. Obezitenin anormal lipid profili düzeylerinin artan prevalansı ile bağlantılı olduğunu bildiren Jung ve Choi (2014) tarafından da benzer sonuçlar bulunmuştur.

4.10. Çalışılan Gruplarda Lipid Profili ile HOMA-IR $\geq 2,6$ ve HOMA-IR $< 2,6$ Arasındaki İlişki

Tankova ve diğ. (2012)'nin çalışmasına göre, saptanmamış diyabet öncesi (T2DM) %HbA1c eşik değeri %5,5 olmuştur. Obez yetişkin grupta HOMA-IR ve HbA1c arasındaki ilişkiyi belirlemek için HbA1c'yi, HbA1c ≤ 5.5 ve HbA1c > 5.5 olarak IR geliştirme açısından önemli risk altındaki denekler olarak iki gruba ayırdık.

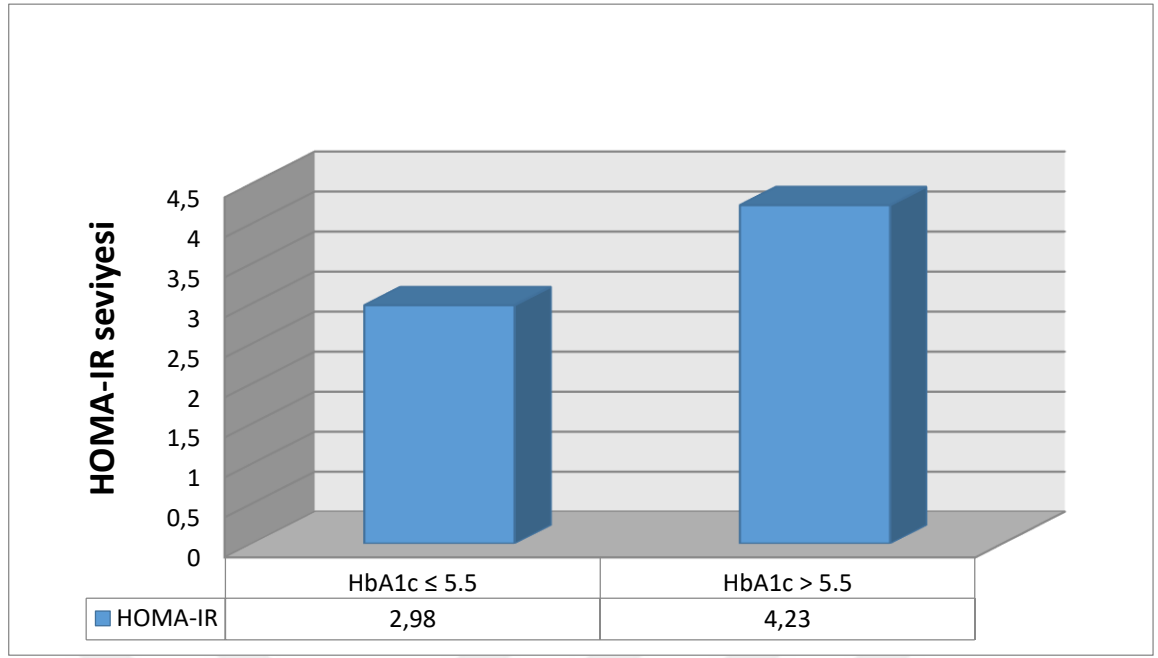
Tablo 4.10 ve Şekil 4.14'e göre, HbA1c düzeyi 5.5'in üzerinde olan hastaların HOMA-IR düzeyi 4.23 ± 2.03 olup, HbA1c değeri 5.5'in altında olanlardan (2.98 ± 1.77 ; $p < 0.001$) anlamlı olarak daha yüksek olmuştur.

Tablo 4.10. %HbA1c sınıflandırmasına sahip obez yetişkinler grubundaki HOMA-IR düzeyleri.

Grup	Obez grup		p- değeri
Parametre	HbA1c ≤ 5.5 ortalama $\pm$ SD	HbA1c > 5.5 ortalama $\pm$ SD	
HOMA-IR	2.98 ± 1.77	4.23 ± 2.03	t-test= 12.88 p-value<0.001
P: İki kuyruklu olasılık, t: Test istatistiği, SD: Standart sapma			

Bu çalışmanın sonuçları, hem adipozitenin hem de yüksek düzeyde HbA1c'nin (HbA1c > 5.5) IR ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgu daha önceki çalışmalarda (Önal ve diğ. (2014); Tankova ve diğ. (2012)) elde edilen bulgularla desteklenmektedir.

%HbA1c testi, diyabet öncesi ve T2DM hastalarının saptanmasında etkili, basit ve güvenilir bir tanı tekniğidir.



Şekil 4.14. HbA1c ≤ 5.5 ve HbA1c > 5.5 olan obez yetişkinler grubu arasında ortalama HOMA-IR düzeyleri

Obez denekler için IR daha yaygındır ve bu nedenle bu çalışma, HbA1c değerleri 5.5'in üzerinde olan denekler grubunda HOMA-IR değerlerinin oldukça yüksek olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, obez yetişkin deneklerde HbA1c'nin (HbA1c > 5.5), IR'yi değerlendirmek ve erken saptamak için bir tanı parametresi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada aşağıda sıralanan sonuçlar elde edildi:

1. Obez yetişkin denekler, obez olmayan yetişkin gruba kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bir ortalama yaşa sahipti ve yaş, obezite ile birlikte (≥ 45 ve üzeri yaşta), (45 yaş altına) kademeli olarak arttı.
2. Anlamlı ölçüde daha yüksek ortalama glukoz, HbA1c, insülin ve C-peptid seviyelerine sahip olan obez yetişkin denekler, obez olmayan yetişkin gruptan daha yüksek bulundu. Bu bulgular, obez yetişkin gruplarında, obezitenin bu parametrelerle sıkı bir şekilde bağlantılı olduğunu göstermektedir.
3. Obez yetişkin grubun, obez olmayan yetişkin gruptan daha yüksek bir ortalama TSH düzeyine sahip olduğu bulundu. Ancak bu sonuç anlamlı bulunmadı. Bu sonuç TSH düzeylerinin obeziteden hafifçe etkilendiğini göstermektedir.
4. Obez yetişkin grubun, obez olmayan yetişkin gruptan önemli ölçüde daha yüksek ortalama TG, LDL ve VLDL değerlerine sahip olduğu bulundu. Bu bulgular, obezite hastaları arasında lipid metabolizması sorunlarının oldukça yaygın olduğunu göstermektedir.
5. Obez yetişkin grubun daha yüksek bir ortalama HOMA-IR'ye sahip olduğu bulundu. Bu bulgular obez yetişkinlerin obez olmayan yetişkinlere göre daha yüksek ortalama insülin direncine sahip olduğunu göstermektedir.
6. Obez yetişkin grup, HOMA-IR'si 2,6'dan fazla olan katılımcıların %51,7'sine sahipken, obez olmayan yetişkin grupta bu oran %16,7 olarak bulundu. Bu bulgular, obez Iraklı katılımcıların insülin direncini artırarak metabolik sendromu artırdığını göstermektedir.
7. Obez yetişkin grupta, HbA1c düzeyleri >5.5 olan hastalarda HbA1c düzeyleri <5.5 olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek ortalama HOMA-IR düzeylerine sahip olduğu bulundu. Bu sonuçlar, obez yetişkin deneklerde HbA1c'nin (HbA1c >5.5) IR'yi

değerlendirmek ve erken saptamak için bir tanı parametresi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

8. Obez yetişkin grubunda açlık plazma insülini, TG ve LDL, IR'yi yüksek oranda öngörmektedir.
9. Hem obez hem de obez olmayan yetişkin denek grubunda, ortalama HbA1c, insülin, C-peptid, glukoz, TSH ve VKİ, HOMA-IR'si 2,6'nın üzerinde olan yetişkin deneklerde, HOMA-IR'si 2,6'nın altında olanlardan daha yüksek bulundu.
10. Obez yetişkinlerde ortalama HbA1c değerleri yüzde 5,5'in üzerinde tespit edildi ve bu sonuç da T2DM oluşumuna yatkınlık olduğunu göstermektedir.

Bu tez çalışmasında elde edilen yukarıda sıraladığımız sonuçlara göre önerilerimiz aşağıda sıralanmıştır:

- Obezite için risk faktörü teşhisinde ucuz ve kolay yöntemler olan HbA1c seviyelerinin ölçümü ile HOMA-IR'nin kullanılmasını önermekteyiz. Gelecekte bu öneriyi teyit etmek için daha fazla bireyi ve cinsiyeti içeren kapsamlı çalışmalar yapılabilir.
- Irak nüfusunda insülin direncini ve KVVH gelişimini incelemek için özellikle KVVH ve obezite ile ilişkili başka bir belirteç kullanılmalıdır.
- Obez ve obez olmayan Iraklı çocuklarda HbA1c ve HOMA-IR arasındaki ilişki hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
- Irak nüfusunda IR'yi azaltmak ve DM ve CVD gibi hastalıkları önlemek için düzenli egzersiz ve beslenme müdahale stratejileri gereklidir.

KAYNAKLAR

- Abdelaal, M. ve diğ., 2017, Morbidity and mortality associated with obesity, *Annals of Translational Medicine*, 5(7), 152-161.
- American Council of Exercise, 2009, <https://members.trueharmonyevents.com/xqplzd/american-council-on-exercise-body-fat-guidelines>, [Ziyaret tarihi: 15.05.2022].
- Brenta, G., 2011, Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction?, *Journal of Thyroid Research*, 1, 3-9.
- Brenta, G. ve diğ., 2009, Acute thyroid hormone withdrawal in athyreotic patients results in a state of insulin resistance, *Thyroid*, 19(6), 665-669.
- Canning, K. L. ve diğ., 2014, Relationship between obesity and obesity-related morbidities weakens with aging, *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 69(1), 87-92.
- Castro, A. V. B. ve diğ., 2014, Obesity, insulin resistance and comorbidities—Mechanisms of association, *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 58, 600-609.
- Choi, B. ve diğ., 2016, Comparison of body mass index with waist circumference and skinfold-based percent body fat in firefighters: adiposity classification and associations with cardiovascular disease risk factors, *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 89(3), 435-448.
- Choi, K. ve Kim, Y. B., 2010, Molecular mechanism of insulin resistance in obesity and type 2 diabetes, *The Korean Journal of Internal Medicine*, 25(2), 110-119.
- Da Silva, R. C. Q. Ve diğ., 2007, Insulin resistance, β -cell function, and glucose tolerance in Brazilian adolescents with obesity or risk factors for type 2 diabetes mellitus, *Journal of Diabetes and Its Complications*, 21(2), 84-92.
- De Souza, D. R. ve diğ., 2020, Fish oil reduces subclinical inflammation, insulin resistance, and atherogenic factors in overweight/obese type 2 diabetes mellitus patients: A pre-post pilot study, *Journal of Diabetes and its Complications*, 34(5), 107553.
- Dekelbab, B. H. ve diğ., 2010, Prevalence of elevated thyroid-stimulating hormone levels in obese children and adolescents, *Endocrine Practice*, 16(2), 187-190.
- Dimitriadis, G. ve diğ., 2011, Insulin effects in muscle and adipose tissue, *Diabetes Research and Clinical Practice*, 93(1), 52-59.
- El Mikati, H. K. ve diğ., 2020, Short-Term Change in Measures of Glycemia in Obese Youth Meeting Criteria for Prediabetes: A Retrospective Chart Review, *Hormone Research in Paediatrics*, 93(1), 1-6.
- Fahed, M. ve diğ., 2020, Evaluation of risk factors for insulin resistance: a cross sectional study among employees at a private university in Lebanon, *BMC Endocrine Disorders*, 20(1), 1-14.
- Feingold, K.R., 2020, Obesity and dyslipidemia, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26247088/>, [Ziyaret tarihi: 15.05.2022].
- Fiorentino, T. V. ve diğ., 2019, Relationships of surrogate indexes of insulin resistance with insulin sensitivity assessed by euglycemic hyperinsulinemic clamp and subclinical vascular damage, *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 7(1), 9-11.

- Flegal, K. M. ve diğ., 2010, Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA*, 303(3), 235-241.
- Flegal, K. M. ve diğ., 2016, Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA*, 315(21), 2284-2291.
- Freeman, A. M. ve Pennings, N., 2021, Insulin resistance, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839/>, [Ziyaret tarihi: 15.05.2022].
- Hales, C. M. ve diğ., 2020, Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017–2018. *NCHS Data Brief*, 360(8), 6-18.
- Hardy, O. T. ve diğ., 2012, What causes the insulin resistance underlying obesity?, *Current Opinion in Endocrinology Diabetes and Obesity*, 19(2), 68-81.
- Houston, D. K. ve diğ., 2009, Weighty concerns: the growing prevalence of obesity among older adults, *Journal of the American Dietetic Association*, 109(11), 1886-1895.
- Howard, B.V., 1999, Insulin resistance and lipid metabolism. *The American Journal of Cardiology*, 84(1), 28-32.
- Jung, U. J. ve Choi, M. S., 2014, Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease, *International Journal of Molecular Sciences*, 15(4), 6184-6223.
- Kara, O., 2020, Influence of subclinical hypothyroidism on metabolic parameters in obese children and adolescents, *Clinical and Experimental Pediatrics*, 63(3), 100-110.
- Kareem, N.G.A. ve diğ., 2020, Evaluation of insulin resistance according to the obesity grades in iraqi non-diabetic adults, *Biochemical and Cellular Archives*, 20 (1), 6-13.
- Katsuki, A. ve diğ., 2001, Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 24(2), 362-365.
- Kaur, N. ve diğ., 2021, Correlation of Surrogate Markers of Insulin Resistance with Fasting Insulin in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Study of Malwa Population in Punjab, India, *Journal of Laboratory Physicians*, 13(03), 238-244.
- Landreh, M. ve Jörnvall, H., 2021, Biological activity versus physiological function of proinsulin C-peptide, *Cellular and Molecular Life Sciences*, 78(3), 1131-1138.
- Little, R.R. ve Sacks, D.B., 2009, HbA1c: how do we measure it and what does it mean?. *Current Opinion in Endocrinology Diabetes and Obesity*, 16(2), 113-118.
- Majid, H. ve diğ., 2017, Homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR): a better marker for evaluating insulin resistance than fasting insulin in women with polycystic ovarian syndrome, *Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 27(3), 123-126.
- Malone, J.I. ve Hansen, B.C., 2019, Does obesity cause type 2 diabetes mellitus (T2DM)? Or is it the opposite?, *Pediatric Diabetes*, 20(1), 5-9.
- Marini, M. A. ve diğ., 2017, Association between hemoglobin glycation index with insulin resistance and carotid atherosclerosis in non-diabetic individuals, *PLoS One*, 12(4), 175-547.
- Martinez, B. ve Ortiz, R.M., 2017, Thyroid hormone regulation and insulin resistance: insights from animals naturally adapted to fasting, *Physiology*, 32(2), 141-151.
- Matthews, D.R. ve diğ., 1985, Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man, *Diabetologia*, 28(7), 412-419.
- McAuley, K.A. ve diğ., 2001, Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care*, 24(3), 460-464.

- Meshkani, R. ve diğ., 2006, The relationship between homeostasis model assessment and cardiovascular risk factors in Iranian subjects with normal fasting glucose and normal glucose tolerance, *Clinica Chimica Acta*, 371(1-2), 169-175.
- Monzillo, L.U. ve Hamdy, O., 2003, Evaluation of insulin sensitivity in clinical practice and in research settings, *Nutrition Reviews*, 61(12), 397-412.
- Ng, M. ve diğ., 2014, Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 384(9945), 766-781.
- Nguyen, N.T. ve diğ., 2011, Relationship between obesity and diabetes in a US adult population: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006, *Obesity Surgery*, 21(3), 351-355.
- Ohkura, T. ve diğ., 2013, 20/(fasting C-peptide $\times$ fasting plasma glucose) is a simple and effective index of insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus: a preliminary report, *Cardiovascular Diabetology*, 12(1), 1-8.
- Önal, Z.E. ve diğ., 2014, Association of glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels with Insulin resistance in obese children, *African Health Sciences*, 14(3), 533-538.
- Payal, H. ve diğ., 2017, American Diabetes Association Standards of medical care in Diabetes, 2017, *Diabetes Care*, 9(4), 320-324.
- Purnell, J.Q., 2018, Definitions, classification, and epidemiology of obesity, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905390/>, [Ziyaret tarihi: 15.05.2022].
- Radaelli, T. ve diğ., 2010, Estimates of insulin sensitivity using glucose and C-Peptide from the hyperglycemia and adverse pregnancy outcome glucose tolerance test, *Diabetes Care*, 33(3), 490-494.
- Roef, G. ve diğ., 2012, Body composition and metabolic parameters are associated with variation in thyroid hormone levels among euthyroid young men, *European Journal of Endocrinology*, 167(5), 719.
- Seino, S. ve diğ., 2011, Dynamics of insulin secretion and the clinical implications for obesity and diabetes. *The Journal of Clinical Investigation*, 121(6), 2118-2125.
- Setayesh, L. ve diğ., 2021, Association of vitamin D-binding protein and vitamin D 3 with insulin and homeostatic model assessment (HOMA-IR) in overweight and obese females, *BMC Research Notes*, 14(1), 1-7.
- Šimonienė, D. ve diğ., 2020, Insulin resistance in type 1 diabetes mellitus and its association with patient's micro-and macrovascular complications, sex hormones, and other clinical data, *Diabetes Therapy*, 11(1), 161-174.
- Tankova, T. ve diğ., 2012, Assessment of HbA1c as a diagnostic tool in diabetes and prediabetes, *Acta Diabetologica*, 49(5), 371-378.
- Topsakal, S. ve diğ., 2012, Relation with HOMA-IR and thyroid hormones in obese Turkish women with metabolic syndrome. Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, *Bulimia and Obesity*, 17(1), 57-61.
- Tzoulaki, I. ve diğ., 2016, Worldwide exposures to cardiovascular risk factors and associated health effects: current knowledge and data gaps, *Circulation*, 133(23), 2314-2333.
- Vejrazkova, D. ve diğ., 2020, Insights Into the Physiology of C-peptide, *Physiological Research*, 69(2), 237-243.
- Volaco, A. ve diğ., 2018, Socioeconomic status: the missing link between obesity and diabetes mellitus?, *Current Diabetes Reviews*, 14(4), 321-326.
- Wallace, T. M. ve diğ., 2004, Use and abuse of HOMA modeling, *Diabetes Care*, 27(6), 1487-1495.

- Wan, E.Y.F. ve diğ., 2020, Age-specific associations of glycated haemoglobin variability with cardiovascular disease and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: A 10-year cohort study, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 22(8), 1316-1327.
- Washburn, R.L. ve diğ., 2021, C-Peptide as a Therapy for Type 1 Diabetes Mellitus, *Biomedicines*, 9(3), 270.
- World Health Organization (WHO), 2011, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70523>, [Ziyaret tarihi: 15.05.2022].
- World Health Organization (WHO), 2020, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>, [Ziyaret tarihi, 15.05.2022].
- World Health Organization (WHO), 2000, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>, [Ziyaret tarihi: 15.05.2022].
- Xu, H. ve diğ., 2018, Association of obesity with mortality over 24 years of weight history: findings from the Framingham Heart Study, *JAMA Network Open*, 1(7), 184-587.
- Yoon, K.H. ve diğ., 2006, Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia, *The Lancet*, 368(9548), 1681-1688.
- Yosten, G.L. ve Kolar, G.R, 2015, The physiology of proinsulin C-peptide: unanswered questions and a proposed model, *Physiology*, 30(4), 327-332.
- Zhang, J. ve diğ., 2012, Relationship between serum TSH level with obesity and NAFLD in euthyroid subjects, *Journal of Huazhong University of Science and Technology*, 32(1), 47-52.
- Zupo, R. ve diğ., 2020, Adherence to a mediterranean diet and thyroid function in obesity: A cross-sectional Apulian survey, *Nutrients*, 12(10), 3173.

Ek 1. Anket

1. Adı

2. Yaşı

3. Tüp No.

4. Ağırlığı

5. Boyu

6. oruç tutuyor musun? ☐ Evet ☐ Hayır

7. Obezite neden olur?

Yeme ve egzersiz alışkanlıkları? ☐ Evet ☐ Hayır

Genetik: ☐ Evet ☐ Hayır

Çevresel ve sosyal faktörler: ☐ Evet ☐ Hayır

☐ Diğer

8. Kendini obez olarak görüyor musun? ☐ Evet ☐ Hayır ☐ Emin değilim

9. Obezite süresi? ☐ 5 yıldan az ☐ 6-10 yıl ☐ 11 yıl ve üzeri.

10. Obezite teşhisi konmuş herhangi bir aile üyeniz var mı? ☐ Evet ☐ Hayır ☐ Emin değilim

11. Size hiç diyabet hastalığı teşhisi konuldu mu? ☐ Evet ☐ Hayır

Evet ise, lütfen belirtiniz.

☐ Tip 1 diyabet.

☐ Tip 2 diyabet.

☐ Diğer

12. Şu anda bir obezite hastalığı için tedavi görüyor musunuz?

☐ Evet ☒ Hayır

13. Do you have any of the following diseases?

Yüksek kan basıncı: ☐ Evet ☐ Hayır

Diyabet: ☐ Evet ☐ Hayır

Kalp hastalığı veya anjina (göğüs ağrısı): ☐ Evet ☐ Hayır

Ameliyat ☐ Evet ☐ Hayır

Böbrek ve karaciğer hastalığı ☐ Evet ☐ Hayır

Tiroid hastalığı ☒ Evet ☐ Hayır

Kanser ☐ Evet ☐ Hayır

☐ Diğer

14. Aşağıdakilerden herhangi birini alıyor musunuz??

Lipid düşürücü ilaçlar: ☐ Evet ☐ Hayır

Diyabet İlaçları: ☐ Evet ☐ Hayır

Antioksidant vitamin: ☐ Evet ☐ Hayır

Diğer

15. İnceleme:

Parametre	Değer	Parametre	Değer
Glikoz (<u>mmol/l</u>)		TSH (mIU/Ml	
HbA1C (%)		T-kolesterol (<u>mmol/l</u>)	
İnsülin (μ IU/mL)		TG(<u>mmol/l</u>)	
C-peptid (ng/mL)		HDL (<u>mmol/l</u>)	
Ağırlık (kg)		LDL (<u>mmol/l</u>)	
Boy (m ²)		VLDL (<u>mmol/l</u>)	

Ek 2. Etik kurul Raporu

1

Republic of Iraq
Ministry of Health/Environment.



Consent form of a research project
The initial Consent form of a research project to collect the samples from Ministry of Health
website www.moh.gov.iq

Title in English language:

The correlation of glycosylated haemoglobine (HbA1c) with insulin resistance among adult obese men in Al-Anbar province'

1- Details of the main author/researcher:

Name	The scientific title/ Career Title	Work address	Phone number	Email
Mosleh nsaif jasim	Master student	Kirsehir Ahi Evran University Faculty of Seince and Literature The Department of chemistry	00964 7904797522	mslehmslehjassem@gmail.com

2- Details of the contributed author/researcher:

Name	The scientific title/ Career Title	Work address	Phone number	Email
Muhamma d Hammad Jasim Alajeely	Assistant prof Doctor, lecturer of Biochemist ry	T.C. Anbar university- College of Medicine- Biochemistry Deparetment	009647810754107	mhajeel@uoanbar.edu.iq
Assistant. Prof. Dr. zuhal Alim	Assistant prof Doctor, lecturer of Biochemist ry	KIRSEHIR AHI EVRAN UNIVERSITESI FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ KİMYA ANABİLİM DALI	00905445518123	zuhal.alim@ahievra n.edu.tr

The Scientific Supervisor/ if found

Name	The scientific title/ Career Title	Work address	Phone number	Email
None				

A. Work background:

Finding the relationship between HbA1c and insulin resistance in obese patients

B. The importance of the research and its objectives:

The aim of the study is to try to find a relationship between HbA1c analysis, insulin resistance and some biochemical variables for obese male patients who suffer from diabetes and try to treat them.

C. Conclusion:

The study reveals the effect of the relationship between HbA1c and insulin resistance in diabetics.

3- People or materials that are required for this research from the Ministry of Health.?

Materials	Type
Laboratories samples (blood, stool, urine and Smears from the site of injury)	Yes, blood samples, patients and controls length, twits, weight and Blood pressure measurement
Materials/ equipment's	No need (Privet)
information from the patients Records	No need
Patients or other staff members	The study included a total of 60 male patients suffering from diabetes and obesity. With 25 healthy controls
Others	No

4- Time and the date to perform the research: (suggested locations)

Time: 1st April 2021- 1st Jun 2022.

Locations:

Name of institute	Approval
Private and Governmental laboratories in Ramadi and Falluja cities	

5- Fund: None.

6- Methodology:

a. Study design: Blood samples and information were collected from 60 diabetic and obese patients with 25 healthy controls

B. Case definition and exclusion criteria for negative tests and sampling methods were considered.

Physiological and biochemical parameters were measured.

D- The expected number of samples to be taken: 100, 50 and 50 patients

E- Statistical analysis: descriptive statistical tables and mathematical correlations.

F- Ethical considerations during the research: The names of patients should not be mentioned .

G - Signed Commitment:

This is **Mosleh nsaif jasim** I signed below to commit that I perform the research according to this protocol. Also, I commit that I will never change or modify it after it is being approved unless agreed with research committee in the health institute. Moreover, I commit following the laws, rules and instructions of Iraqi health ministry and any other official parties that follow the scientific and ethical commitment for research.

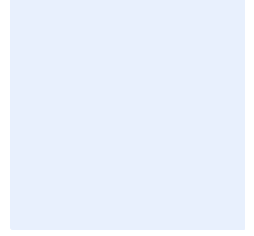
Name and the signature of the main researcher: **Mosleh nsaif jasim**

The name and the signature of the supervisor/ if the research is performed to obtain a BSc, MSc or PhD etc: None.

Approval of the research committee at the health institution (or the body authorized to approve this form)

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Mosleh Nsaif JASIM
Doğum Yeri	
Doğum Tarihi	
Uyruğu	☐ T.C. ☒ Diğer:



Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Anbar üniversitesi
Fakülte	Fen Fakültesi
Bölümü	Kimya
Mezuniyet Yılı	

Yüksek Lisans	
Üniversite	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi
Enstitü Adı	Fen Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Kimya
Programı	Biyokimya
Mezuniyet Tarihi	