ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

ERİŞKİNLERDE D VİTAMİNİ VE LİPİD DÜZEYLERİNİN İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Oğuz Ali Özşahin

Ankara, 2017

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

ERİŞKİNLERDE D VİTAMİNİ VE LİPİD DÜZEYLERİNİN İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Oğuz Ali Özşahin

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Ahmet Keskin

Ankara, 2017

ÖNSÖZ

Büyük bir keyifle çalıştığım, hem mesleki bilgi ve becerimi artırdığım, hem de hekimliğe yeni bir gözle bakmamı sağlayan asistanlık sürecimi tamamlayıp yeni bir hayatın ve hayallerin eşiğine gelmiş bulunuyorum.

Bu süreçte, kıymetli bilgi ve engin tecrübesini paylaşarak, aile hekimliğinin gerçek hedefini ve kıymetini anlamamı sağlayan, her zaman desteğini hissettiğim ve hocam olduğu için kendimi çok şanslı saydığım değerli hocam Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mehmet Uğurlu'ya,

Asistanlık ve tez sürecimde her zaman yanımda olan, her konuda kapısı açık olan ve bunu belli eden, ilgi ve anlayışına müteşekkir olduğum, hem hocalığını hem de ağabeyliğini hissettiğim kıymetli tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Ahmet Keskin'e,

Eğitim süresince bilgi ve deneyimleriyle, kaliteli bir asistanlık geçirmemiz için çabalayan değerli hocalarım Prof. Dr. Yusuf Üstü, Uzm. Dr. İrep Karataş Eray, Uzm. Dr. Aylin Baydar Artantaş ve Yrd. Doç. Dr. Basri Furkan Dağcıoğlu'na,

Bugünlere gelmemde emeği olan tüm öğretmenlerim ve hocalarıma,

Tez arkadaşlarım Dr. Onur Günaydın ve Dr. Uğur Saraçoğlu'na,

Asistanlığımın huzur ve dostluk ortamı haline gelmesinin en büyük sebepleri olan Dr. Dilara Genç Demirağ, Dr. Mukaddes Pekgenç Abatay, Dr. Nefise Şen, Dr. Sevil Özdemir Takak ve tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Sevgili kız kardeşim Dr. Tanyel Sema Dağdeviren'e,

Ömrüm boyunca destekleri ve hayır duaları ile ayakta durduğum, her zaman yanımda olan, kıymetli anne-babam Sevinç Özşahin ve Hayati Özşahin'e,

Güzel kızım İpek Merve'nin annesi, dert ortağım, en kıymetlim, her zaman desteğini bildiğim, en büyük mutluluğum, sevgili eşim Dr. Aybegüm Özşahin'e,

Sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Oğuz Ali Özşahin

Ankara, 2017

ÖZET

Giriş ve Amaç: İnsülin direnci ve dislipidemi, dünyada kardiyovasküler mortaliteye en sık neden olan sorunların başında gelmektedir. Obezite, sigara kullanımı, sedanter yaşam gibi çağımızın problemleri ile birlikte, risk altındaki toplumlarda ciddi sağlık yüküne sebep olmaktadır. Diğer yandan bütün bu risk faktörlerinin kontol altına alınabildiği bilinmektedir. Yapılan çalışmalar hücresel düzeyde dislipidemi ve insülin direnci ilişkisini ortaya koymakta ve klinik araştırmalar bu durumu desteklemektedir. D vitamini eksikliği, ülkemiz için önemli ve yaygın bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Son yıllarda D vitamininin keşfedilen yeni reseptör dokuları ve ilişkili olduğu muhtemel hastalıklar nedeniyle, D vitamini önemli bir çalışma konusudur. Bu çalışmada Tip 2 Diyabetes Mellitüs (T2DM) için öncü olarak kabul edilen insülin direnci; güncel bir kardiyovasküler risk belirleyicisi olarak öngörülen, plazma trigliserid (TG) ile HDL-K (yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol) oranını yansıtan plazma aterojenik indeksi (Atherogenic Index of Plasma, AIP) ve D vitamini düzeylerinin ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniklerine 01/06/2016 ile 01/06/2017 tarihleri arasında başvuran, başvuru esnasında serum $25(OH)D_3$, insülin, glukoz ve lipit paneli değerlendirilen hastaların dosya kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesi şeklinde yapılan kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya 18-65 yaş aralığında, gebe olmayan, kronik hastalığı ve düzenli ilaç kullanımı olmayan 738 hasta dahil edilmiştir. İnsülin direnci hesabı için HOMA-IR, AIP oranı belirlenmesi için Log_{10} (TG/HDL-K) formülasyonu kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS programının 21.0 versiyonu kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler uygulanmış ve istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmada yer alan bireylerin 533'ü kadın, 205'i erkektir. İnsülin direnci ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.031$). İnsülin direnci ve AIP ortalama oranları arasında anlamlı farklılık bulunamamış ancak matematiksel farklılık gözlenmiş, D vitamini düzeyleri ve AIP ortalama oranları arasında istatiksel anlamlı farklılık bulunamamış ancak yine matematiksel farklılık gözlenmiştir.

Sonuç: Güncel çalışmalar, D vitamini düzeyinin optimal aralıkta tutulmasının prediyabetik dönemden T2DM' ye geçişi geciktirdiği ve T2DM hastalarında glisemik kontrole yardımcı olduğu yönünde sonuçlar vermekte, D vitamininin ateroskleroza karşı koruyucu etkisi olduğunu belirtmektedir. Diğer yandan insülin direnci ve dislipidemi ilişkisi, aterosklerozun geciktirilmesi veya önlenmesi anlamında büyük önem kazanmıştır. Kardiyovasküler risk öngörüsünde, duyarlı, ucuz ve kolay uygulanabilir oluşuyla AIP oranı öne çıkmaktadır. AIP oranının kılavuz yayınlarında vurgulanması ve rutin laboratuar hizmetine entegre edilmesi gibi hedefler, risk altındaki toplumun tespiti, mortalite ve sağlık harcamalarının azaltılması gibi faydalar sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: D vitamini, insülin direnci, plazma aterojenik indeksi, dislipidemi

ABSTRACT

Introduction and Objectives: Insulin resistance and dyslipidemia are the leading causes of cardiovascular mortality in the world. Obesity, cigarette smoking, and sedentary life, together with the problems of our time, cause serious health problems in the societies at risk. On the other hand, it is known that all these risk factors can be taken under control. Studies show the relationship between dyslipidemia and insulin resistance at the cellular level, and clinical trials support this. Vitamin D deficiency has become an important and common health problem for our country. Vitamin D is an important study topic because of the new receptor tissues discovered in recent years and possible associated diseases. The aim of the study was to investigate the relationship between insulin resistance, considered as a pioneer for Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM); Atherogenic index of plasma (AIP), considered to be a cardiovascular risk predictor, which reflects the ratio of plasma triglyceride (TG) to HDL-C (high density lipoprotein cholesterol) and the vitamin D levels.

Material and Method: Our study was conducted retrospectively in Ankara Atatürk Training and Research Hospital Family Medicine Clinics between 01/06/2016 and 01/06/2017, with the records of patients who were evaluated for serum $25(OH)D_3$, insulin, glucose and lipid panel during admission. It is a cross-sectional study. 738 patients aged 18-65 years who did not have chronic disease, who were not pregnant, and who did not use regular medication were included in the study. HOMA-IR was used to determine insulin resistance and Log_{10} (TG/HDL-K) formulation to calculate the AIP. In the evaluation of the data, 21.0 version of SPSS program was used. Descriptive statistics were applied and the level of statistical significance was accepted as $p < 0.05$.

Results: 533 of the individuals involved in the study are female and 205 are male. There was a significant difference between insulin resistance and vitamin D levels ($p = 0.031$). There was no statistically significant difference found between insulin resistance and AIP mean ratios but mathematical difference was observed and likewise, there was no statistically significant difference found between vitamin D levels and AIP mean ratios but mathematical difference was observed.

Conclusion: Current studies indicate that vitamin D may delay the transition from the prediabetic period to T2DM and help with glycemic control in T2DM patients,

suggesting that vitamin D is protective against atherosclerosis. On the other hand, the relationship between insulin resistance and dyslipidemia has gained importance in terms of delaying or preventing atherosclerosis. The AIP rate stands out because it is susceptible, cheap and easy to implement in view of cardiovascular risk. Accentuating the AIP rate in guideline publications and integrating it into routine laboratory services can provide benefits such as the identification of vulnerable populations, reduction of mortality and health expenditures.

Keywords: Vitamine D, insulin resistance, atherogenic index of plasma, dyslipidemia

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ i
ÖZET ii
ABSTRACT iv
İÇİNDEKİLER vi
KISALTMALAR viii
TABLO DİZİNİ ix
ŞEKİL DİZİNİ x
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Metabolik Sendrom 4
2.2. Metabolik Sendrom Bileşenleri 5
2.2.1. İnsülin ve İnsülin Direnci 5
2.2.2. Diyabetes Mellitus 5
2.2.3. Dislipidemi 5
2.2.4. Hipertansiyon 5
2.2.5. Obezite 6
2.3. D Vitamini 6
2.3.1. D Vitamini İşlevleri 8
2.3.2. D Vitamini Düzeyi 8
2.3.3. D Vitamini ve İnsülin Direnci 8
2.4. Plazma Aterojenik İndeksi (Atherogenic Index of Plasma) 9
2.4.1. AIP ve İnsülin Direnci 9
3. GEREÇ ve YÖNTEM 11
3.1. Olguların Belirlenmesi 11

3.2. Çalışma Grupları 11
3.3. Veri Toplama Araçları 12
3.3.1. D Vitamini Ölçümü 12
3.3.2. İnsülin Ölçümü 12
3.3.3. Glukoz Ölçümü 12
3.3.4. Lipit Profili Ölçümü 12
3.3.5. Verilerin Analizi ve İstatistiksel Testler 12
3.4. Araştırma Onayı 13
4. BULGULAR 14
4.1. İstatistiksel Analizler 14
4.2. Bulgular 15
5. TARTIŞMA 20
6. SONUÇ 24
7. ÖNERİLER 25
8. KAYNAKLAR 27
9. EKLER 30
9.1. Ek-1 Etik Kurul Onayı 30
10. ÖZGEÇMİŞ 32

KISALTMALAR

AIP: Atherogenic Index of Plasma (Plazma Aterojenik İndeksi)

DM: Diyabetes Mellitus

HbA1C: Glikolize Hemoglobin

HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance

HT: Hipertansiyon

IU: International Unit

SPSS: Statistical Packages for the Social Sciences

T2DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus

TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1: Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri 4

Tablo 2.2: D Vitamini Kaynakları ve Miktarları 7

Tablo 4.1: Demografik bilgiler ve diğer değişkenlere ait sayı ve yüzde dağılımı ... 15

Tablo 4.2: AIP, Vitamin D ve bireylere ait yaş değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri 16

Tablo 4.3 : İnsülin direnci ve D vitamini skorları bazında AIP değerleri 17

Tablo 4.4: D vitamini skorları bazında AIP değerleri karşılaştırılması 18

Tablo 4.5: İnsülin direnci bazında D vitamini skorları karşılaştırılması-1 18

Tablo 4.6: İnsülin direnci bazında D vitamini skorları karşılaştırılması-2 19

Tablo 4.7: Bireylerin yaşları ile D vitamini skorları karşılaştırılması 19

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 2.1: Vitamin D Metabolizması.....7

Şekil 4.1: İnsülin direnci ve D vitamini dağılımı.....15

Şekil 5.1: Metabolik sendromun gelişimine katkıda bulunan faktörler ve insülin direncinin vasküler, metabolik ve klinik sonuçları 22

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ülkemizde ve dünyada hızla yaygınlaşan obezite, Diyabetes Mellitus (DM) ve kardiyovasküler hastalıklar en büyük morbidite ve mortalite sebepleri arasında yer almaktadır. Beklenen ortalama insan ömrünün uzaması ile birlikte çağımızın sorunu olan sedanter yaşam tarzı, fiziksel inaktivite, düzensiz gıda alımı, sigara içilmesi ve santral obezitenin artışı tüm dünyada metabolik sendrom prevalansını artırmaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların artışı, genel toplum sağlığı açısından zararlı olmakla birlikte, sağlık harcamalarını artırmakta ve yaşam kalitesine ciddi olumsuz etki yapmaktadır. Bu hastalık grubunun gelişmesinde etkili olabilecek risk faktörlerinin tanımlanması, bireye özel olarak değerlendirilmesi ve kontrol altına alınması koruyucu hekimlik anlamında önemli bir amaçtır.

İnsülin direnci, pankreas β hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun, etki göstermesi beklenen hedef organlardaki etkisinin azalması veya bu etkiye karşı bir duyarsızlık oluşması şeklinde tanımlanmaktadır. Azalan insülin etkisinin, bir çok hastalığın patofizyolojisinde kilit rol oynayabileceği yapılan pek çok güncel çalışma ile gösterilmiştir. İnsülin direncinin bu denli önemli oluşu, etkilediği organ ve dokuları önemli hale getirmekle birlikte, insülin direncine doğrudan veya dolaylı yolla etki edebilecek faktörleri de ön plana çıkarmıştır. Bir başka deyişle insülin direncine etki eden faktörleri tespit etmek ve buna uygun tıbbi yaklaşımı uygulamak, komorbid durumların ortaya çıkmasını geciktirebilir veya önleyebilir. Bu amaçla insülin direncinin etkilediği ve insülin direncini etkileyen diğer metabolik durumlar üzerine pek çok çalışma yapılmıştır. Bunlardan biri de D vitaminidir. (1, 2)

D vitamini, yağda eriyen sekosteroid bir hormon olup, sentezi deri, böbrek ve karaciğer aracılığı ile oluşmaktadır. Temel etkinliği kalsiyum ve fosfor metabolizması ile kemik mineralizasyonu üzerine olmakla birlikte, pro-apopitotik, immün-modülatuar, anti-proliferatif ve anti-inflamatuar etkilerinin de olduğunun tespit edilmesi, D vitamini üzerine olan ilgiyi artırmıştır. Metabolik etkileri nedeniyle bir çok hastalıkta önemli rol oynadığı düşünülen D vitamini; osteoporoz, obezite, insülin direnci,Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM), Hipertansiyon (HT) gibi bir çok tıbbi durum ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca dislipidemiye neden olduğu ve kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı, kanser insidansında artış yaptığına dair bilgiler mevcuttur. D vitamini reseptörü içeren organ ve

dokuların tespitiyle birlikte rol oynayabileceği hastalıkların çeşitliliği de artmıştır. Bu etkilerinden biri de insülin direnci üzerine olan etkisidir. İnsülin direnci ile D vitamini ilişkisinin ortaya konulması, prediyabet ve T2DM patogenezinde D vitamini eksikliğinin de yer alabileceği kanısını oluşturmuştur. D vitamininin insülin salınımı ve duyarlılığına olan olumlu etkisinin, yetersiz D vitamini alımında DM oluşmasında rol oynayabileceği görüşü, D vitamini eksikliğinin tespiti ve uygun tedavisinin önemini artırmıştır. (3, 4)

Metabolik sendrom, insülin direnci ile başlayan obezite, glukoz intoleransı veya DM, dislipidemi, hipertansiyon ve aterosklerotik kalp hastalığı gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği, mortalitesi oldukça yüksek olan bir endokrinopatidir ve prevalansı yaş ilerledikçe artmaktadır. Ülkemizde koroner arter hastalığı geliştiren bireylerin yaklaşık yarısının aynı zamanda metabolik sendrom hastası olduğu ifade edilmektedir. (5)

Metabolik sendrom insülin direnci zemininde gelişen heterojen bir hastalıktır. Ancak tüm bileşenlerini ve etyopatogenezini tek başına açıklayabilecek genetik, çevresel veya enfeksiyöz bir faktör tanımlanamamıştır. Ancak modern kent hayatı ile birlikte fiziksel inaktivite, sedanter yaşam ve obezitenin artışı hastalığın sıklığını artırmakta ve seyrini kötüleştirmektedir. (6)

Dislipidemi, lipoproteinlerin sayısal olarak fazlalık veya eksikliğini ya da işlev olarak bozukluğunu ifade eden bir kavramdır. Ateroskleroz için en önemli düzeltilebilir risk faktörlerinden biridir. T2DM hastalarında insülin direncinden dolayı meydana gelen "diyabetik dislipidemi" durumu, serumda yüksek TG (trigliserid), düşük HDL-K (yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol) ve yüksek LDL-K (düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol) düzeyi olarak tanımlanmaktadır ve aterojenik dislipidemi de denen bu metabolik durumun T2DM tanısından daha önce ortaya çıktığı ve kardiyovasküler mortaliteye önemli oranda neden olduğu vurgulanmaktadır. İnsülin hormonu plazmada dolaşan serbest yağ asidi miktarını kontrol etmekte, bu nedenle insülin direnci gelişmesi durumunda yağ asidi miktarı artışından dolayı TG üretimi artarak HDL-K düşüşüyle birlikte dislipidemi gelişmektedir. İnsülin direnci durumunda dislipideminin kontrol altına alınması kardiyovasküler mortaliteyi azaltmaktadır. (7-9)

Plazma TG ve HDL-K düzeylerinin oranı olarak tanımlanan Plazma Aterojenik İndeksi (Atherogenic Index of Plasma, AIP), son yıllarda koroner aterosklerozun en önemli biyokimyasal belirteçlerinden biri olarak kabul edilmektedir. AIP oranındaki artış (plazma TG artışı ve HDL-K düşüşü) ile plazmada küçük-yoğun LDL-K partikülleri artışı arasında kuvvetli bir bağ olduğu saptanmıştır. Diğer yandan metabolik sendromun bir bileşeni olan insülin direncinin sadece obez hastalarda görülmüyor olması, bu duruma sebep olacak başka nedenler de olabileceğini düşündürmektedir. Bunlardan biri de TG/HDL-K oranının yüksek oluşudur. TG/HDL-K oranı, anjiografik olarak tespit edilen koroner kalp hastalığının en önemli biyokimyasal belirteçlerinden biri olarak kabul edilmektedir. (10-13)

D vitamininin, insülin direncinin sebep olduğu hastalıkları önleyebileceği, eksikliğinin ise hem insülin direncine sebep olduğu hem de bir çok hastalığın ortaya çıkmasına yol açtığı düşünülmektedir. Polikliniklerimizde D vitamini eksikliği, insülin direnci, T2DM ve dislipidemi gibi sorunları olan pek çok hasta takip ve tedavi etmekteyiz. Metabolik sendromun bileşenlerinin birbiri ile sıkı ilişkilerinin oluşu ve pek çok etkenin kontrol altına alınabilmesi, verilmesi gereken önemi de artırmaktadır. Bu çalışmamızda insülin direnci olan ve olmayan kişilerin yaş, cinsiyet gibi özellikleri ile birlikte, D vitamini düzeyi ve dislipidemi durumu ile ilişkisinin retrospektif dosya kayıtları üzerinden incelenmesi amaçlanmıştır.

Araştırmanın hipotezi:

H_0 : D vitamini düzeyi ile insülin direnci arasında ilişki yoktur.

H_1: D vitamini düzeyi ile insülin direnci arasında ilişki vardır.

H_0 : Lipit düzeyi ile insülin direnci arasında ilişki yoktur.

H_1: Lipit düzeyi ile insülin direnci arasında ilişki vardır

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Metabolik Sendrom

Çalışmamızda incelediğimiz insülin direnci ve dislipidemi birçok vasküler ve metabolik soruna yol açmaktadır. Özellikle ateroskleroz gelişiminde en önemli paydaşlardan oldukları kabul edilmektedir. İleri yaş, genetik faktörler,obezite, fiziksel inaktivite gibi nedenler insülin direncini tetiklemekte ve metabolik sendrom gelişimine neden olmaktadır. Metabolik sendrom, dünya toplumlarında prevalansı giderek artan bir sağlık sorunu haline gelmiştir. İnsülin direnci sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom gibi isimleri de vardır.

Tüm dünyada kardiyovasküler hastalığı olan kişilerin yarısından fazlasının aynı zamanda metabolik sendrom hastası olduğu öngörülmektedir. Metabolik sendrom komponentlerinin erken tespit edilip tedavi edilmesi T2DM ve koroner arter hastalığı gelişimini azaltmada en önemli hedeflerden biri olmalıdır. (14, 15)

Tablo 2.1: Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri [IDF, IAS ve IASO kriterleri] (2009) **(En az 3 kriterin varlığı gereklidir)**
Abdominal obezite (Beden Çevresi, erkekte ≥94 cm, kadında ≥80 cm),
AKŞ ≥100 mg/dL veya daha önce T2DM tanısı,
KB ≥130/85 mmHg ve/veya ilaç tedavisi altında HT,
TG ≥150 mg/dL veya ilaç tedavisi altında hipertrigliseridemi,
HDL-kolesterol erkekte <40 mg/dL ve kadında <50 mg/dL

2.2. Metabolik Sendrom Bileşenleri

2.2.1. İnsülin ve İnsülin Direnci

İnsülin, pankreas ß hücrelerinden salgılanan ve temel etki mekanizması olarak vücuttaki karbonhidrat metabolizmasını düzenleyen bir hormondur. İnsülinin etkisi, pankreastaki sentez ve sekresyonundan hedef hücredeki reseptöre bağlanma ve hücre içi sinyal iletimine kadar uzun ve karmaşık bir yolun kat edilmesi ile oluşur. Bu aşamalardan herhangi birindeki bozukluk, insülin duyarsızlığı veya insülin direnci ile sonuçlanabilir. Yapılan çalışmalar insülin direncinin sadece T2DM değil, bir çok kardiyovasküler hastalık gelişiminde kilit rol oynadığını göstermiştir. (9, 14)

İnsülin direncinin nicelik olarak hesaplanmasında HOMA-IR değeri kullanılmaktadır. Buna göre, serum açlık glukoz (mg/dl) ve insülin (mIU/l) değerlerinin çarpımının 405'e bölünmesi sonucu ortaya çıkan değerin 2,5 ve üzerinde olması insülin direnci varlığı olarak kabul edilmektedir.

2.2.2. Diyabetes Mellitus

Tüm T2DM vakalarında insülin direnci saptanmamakla birlikte, metabolik sendrom bileşeni olarak bozulmuş açlık glukozu veya T2DM varlığı bir kriterdir.

2.2.3. Dislipidemi

Metabolik sendromda TG ve küçük-yoğun LDL-K düzeyi yüksek, HDL-K düzeyi ise düşük olarak saptanır. Bu durum da ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk faktörüdür.

2.2.4. Hipertansiyon

Esansiyel Hipertansiyon (HT)'un patofizyolojisinde insülin direncinin de rol aldığı görüşü mevcuttur. İnsülin fizyoloji koşullarda santral sempatik aktivite artışı ile yaptığı hipertansif etki, periferik vazodilatasyon sayesinde yaptığı hipotansif etki ile dengelenmiştir. Ancak insülin direnci durumunda periferik vazodilatasyon etkisine de

direnç geliştiği için karşılanmamış vazopressör etki ile HT gelişimine neden olduğu düşünülmektedir.

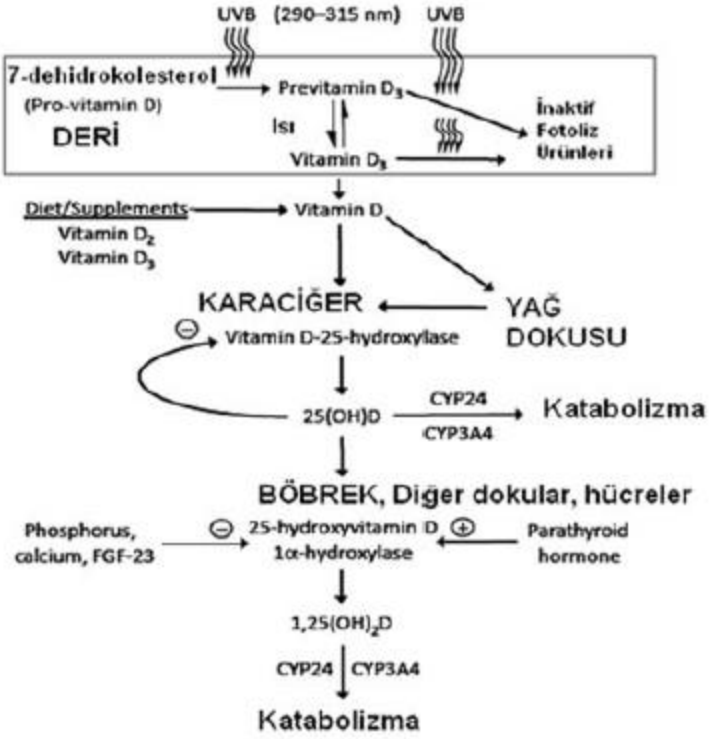
2.2.5. Obezite

Obezite tüm dünyada giderek yaygınlaşan ciddi bir sorun haline gelmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda obezite prevalansının 1998 yılından 2010 yılına kadar yaklaşık %40 artarak %31.2'ye yükseldiği saptanmıştır. Modern yaşam ile birlikte hazır ve kalitesiz gıda alımındaki artış, fiziksel aktivitenin azalması, boş kalan zamanın verimsiz geçirilmesine sebep olan cep telefonu bilgisayar televizyon gibi teknoloji ürünlerin kullanımının yaygınlaşması obezite artışının sebepleri arasında sayılabilir.

Metabolik sendromun gelişmesine sebep olan veya sonucunda ortaya çıkan tüm bu faktörler, kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından çok ciddi risk taşımaktadır. Bu bileşenlerin erken teşhis ve tedavisi ile kontrol altına alınabilir oluşu da bu konuya verilmesi gereken önemi artırmaktadır. (15, 16)

2.3. D Vitamini

D vitamini, yağda eriyen ve sekosteroid yapıda olan, esas olarak kalsiyum ve fosfor metabolizmasının düzenlenmesinde, kemik mineralizasyonunda görev alan bir hormondur. Vücuttaki asıl kaynağı ultraviyole B ışınlarının deriyle teması sonrası sentezlenen vitamin D3 (kolekalsiferol)dür. Diyet ile alınan D vitamini ise bitki kaynaklı vitamin D2 (ergokalsiferol) ve hayvansal kaynaklı vitamin D3 olabilmekte ancak gıda alımı günlük ihtiyacı karşılamakta oldukça yetersiz kalmaktadır. Vücuttaki majör D vitamini formu karaciğerde sentezlenen $25(OH)D_3$ olup yarı ömrü yaklaşık 2 haftadır ve D vitamininin depo düzeyini yansıtır. Ülkemizin de içinde bulunduğu kuzey enlem ülkelerinde Kasım-Mayıs ayları arasında D vitamini üretimi azalmaktadır. (17)



Şekil 2.1: Vitamin D Metabolizması (18)

Tablo 2.2: D Vitamini Kaynakları ve Miktarları (100 gr içindeki değerler)

Yılan balığı	200 IU	Tam yumurta	36 IU
Uskumru	345 IU	Peynir	12 IU
Sardalya (konserve)	184 IU	Tereyağı	35 IU
Ton balığı (konserve)	144 IU	Yumurta sarısı	20 IU
Somon (pişmiş)	360 IU	Sığır eti	15 IU

2.3.1. D Vitamini İşlevleri

D vitamini, esas olarak serum kalsiyum düzeyinin ideal düzeyde tutulmasından sorumludur. Bunu da kalsiyumun bağırsaktan emilimi, böbrekten atılımı ve kemik rezorpsiyonu mekanizmalarına etki ederek gerçekleştirir. Ayrıca fosfor emilimini de artırır. D vitaminin yeterli olması durumunda çocukluktan yaşlılık çağına kadar kemik metabolizması ile ilgili hastalıklardan koruyucu olduğu bilinmektedir. D vitamini eksikliğinde majör olarak çocuklarda rikets, erişkinlerde osteomalazi görülmektedir. Ancak güncel çalışmalar D vitaminin vücutta 30'dan fazla organ ve dokuda reseptörü bulunduğunu, D vitamininin önemli bir immun-modulatuar olduğunu ve D Vitamini eksikliğinin kardiyovasküler hastalıklar, Diyabetes Mellitus, otoimmun ve enfeksiyöz hastalıklar ve hatta kanserler ile ilişkili olduğunu göstermiştir. (18-20)

2.3.2. D Vitamini Düzeyi

D vitamini düzeyi, yarı ömrü uzun olan $25(OH)D_3$ ölçülerek değerlendirilmektedir. D vitamini ölçümü için HPLC (High Performance Liquid Chromatography), likit kromatografi, mass spektrografi yöntemleri ile ölçümler güvenilirdir. Genel görüş serum $25(OH)D_3$ düzeyinin 30 ng/ml düzeyinin üzerinde olması halinde yeterli olduğu şeklindedir. (21)

2.3.3. D Vitamini ve İnsülin Direnci

Yapılan çalışmalar, D vitamini düzeyinin yeterli olması durumunda insülin direnci gelişmesine karşı koruyucu etki gösterdiğini, eksiklik durumunda ise metabolik, otoimmun hastalıkları tetiklemesinin yanı sıra doğrudan insülin direncine yol açtığı ve buna bağlı olarak gelişen diğer hastalıkların seyrini kötüleştirdiğini ortaya koymuştur. Kesin mekanizması net olmamakla beraber, D vitamini reseptörleri üzerinden insülin sekresyonunu ve duyarlılığını artırdığı düşünülmektedir. Yapılan bir meta analizde vitamin D desteğinin diyabetik hastalarda glisemik kontrolün sağlanmasına yardımcı olduğu ve HbA1C düzeyinin düşürülmesinde etkili olabileceği vurgulanmıştır. Genel görüş, D vitamini düzeyi ile prediyabet ve T2DM riski arasında ters bir ilişki olduğu ve

artmış 25(OH)D_3 düzeyinin pankreas ß hücre fonksiyonunu ve insülin duyarlılığını artırarak bu riski azalttığı yönündedir. (22-24)

2.4. Plazma Aterojenik İndeksi (Atherogenic Index of Plasma)

Dünyada halen en önemli sağlık problemlerinin başında koroner kalp hastalıklarının oluşu, riskli hastaların önceden tespit edilmesi ve gereken tedbirlerin alınması gerekliliğini doğurmuştur. Non invaziv, ucuz ve duyarlılığı yüksek tetkiklerin tespiti risk altındaki hastaları önceden belirlemekte önemli bir hedeftir. Bu amaçla pek çok yöntem denenmiş olup, son yıllarda Plazma Aterojenik indeksi (AIP) ön plana çıkmıştır.

$$AIP = Log_{10} (TG/HDL\text{-}K)$$

AIP, mmol/l olarak ölçülen TG/HDL-K oranının logaritmik transformasyon yöntemi ile hesaplanması sonucu ortaya çıkan bir veri olarak tanımlanabilir. *Dobiášová ve arkadaşlarının* yapmış olduğu çalışmalarda kardiyovasküler risk belirlenmesinde diğer biyokimyasal belirteçlerle karşılaştırıldığında en önemli belirteç olarak ortaya konulmuş ve bu çerçevede yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur. Buna göre koroner anjiyografi ile doğrulanan aterosklerozun önceden tespitinde en basit, ekonomik ve duyarlı yöntem AIP olarak belirtilmiştir. (13, 25-27)

2.4.1. AIP ve İnsülin Direnci

Hem insülin direnci hem de dislipidemi metabolik sendromun bileşenleridir. Ancak bu iki durumun da birbiri ile ilişki içinde olduğunu söylemek mümkündür. Dislipidemi sonrası oluşan hepatosteatoz, insülin tarafından düzenlenen glukoz üretim azalması ve glikojen sentezi artışına karşı direnç geliştirmektedir. Bu durumun da insülinle uyarılan glukoz transport aktivitesindeki defektlerden kaynaklandığı gösterilmiştir. Yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar, yüksek TG ve düşük HDL-K düzeylerinin glukoz-bağımlı insülin sekresyonunda azalmaya yol açtığını ve insülin direncine neden olduğunu bildirmektedir.

Güncel yayınlar, aterojenik dislipidemi durumunun (yüksek TG, düşük HDL-K) insülin direnci ile ilişkili olduğunu göstermektedir. AIP olarak da adlandırılan bu oranın yükselmesi ile insülin direncinin de arttığı, bu nedenle prediyabet, DM ve KAH prevalansında artışa yol açtığı belirtilmektedir. (28-31)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Belirlenmesi

Çalışmamız, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniklerine 01/06/2016 ile 01/06/2017 tarihleri arasında başvuran, başvuru esnasında serum $25(OH)D_3$, insülin, glukoz ve lipit paneli değerlendirilen hastaların dosya kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesi şeklinde yapılan kesitsel bir çalışmadır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; hipotiroidi, hipertansiyon, diyabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı gibi bir kronik hastalığa sahip olmamak, düzenli ilaç kullanımı olmaması, gebelik durumu olmaması ve 18-65 yaş arasında olmak olarak belirlenmiştir. Belirlenen kriterlere uyan toplam 738 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Çalışma Grupları

Çalışmaya dahil edilen hastalar, ölçülen D vitamini düzeylerine göre 4 gruba ayrılmıştır:

1) ≥ 30 ng/ml ise D vitamini düzeyi normal

2) 21-29 ng/ml ise D vitamini eksikliği,

3) ≤20 ng/ml ise D vitamini yetmezliği,

4) ≤10 ng/ml ise şiddetli yetmezlik

Hastaların ölçülen açlık glukoz ve insülin değerleri ile insülin direnci hesaplaması yapılmıştır. İnsülin direnci hesaplanmasında HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance) modeli kullanılmış ve insülin direncini pozitif olarak kabul etmek için eşik değer >2,5 olarak kabul edilmiştir.

Açlık serum lipit paneli (total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid) ölçümü yapılan hastaların sonuçları elde edilmiş ve Trigliserid/HDL kolesterol oranı olan AIP hesaplanması yapılmıştır.

3.3. Veri Toplama Araçları

3.3.1. D Vitamini Ölçümü

Hastalardan alınan kan numunelerinden Türkiye Kamu Hastaneleri Birliği Ankara ili 2. Bölge Sekreterliği laboratuarında HPLC(Yüksek basınçlı likit kromatografi) yöntemiyle elde edilmiştir.

3.3.2. İnsülin Ölçümü

En az 8 saatlik açlığı takiben alınan kan örnekleri Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi hormon laboratuarında Roche Cobas 8000 cihazında sandviç prensibi metodu ile değerlendirilip sonuçlanmıştır.

3.3.3. Glukoz Ölçümü

En az 8 saatlik açlığı takiben alınan kan örnekleri Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuarında Roche Cobas 8000 cihazında hekzokinaz ile enzimatik referans yöntem ile değerlendirilip sonuçlanmıştır.

3.3.4. Lipit Profili Ölçümü

En az 8 saatlik açlığı takiben alınan kan örnekleri Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuarında Roche Cobas 601 cihazında kalorimetrik yöntem ile değerlendirilip sonuçlanmıştır.

3.3.5. Verilerin Analizi ve İstatistiksel Testler

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanıldı, tanımlayıcı istatistikler uygulandı. Kategorilerdeki değişkenler yüzde (%) ve sayı (n) olarak belirtildi.

3.4. Araştırma Onayı

Bu çalışma için Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 14.06.2017 tarih ve 138 sayılı Etik Kurul Kararı ile etik kurul onayı alınmıştır. (Ek-1)

4. BULGULAR

4.1. İstatistiksel Analizler

Çalışmada yer alan poliklinik, insülin direnci, cinsiyet ve D vitamini gibi kategorik değişkenlere sayı (n) ve yüzde (%) değerleri verildi. İlgili grafikler çizildi. Araştırmada yer alan AIP, D3 ve yaş değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren parametrelere ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermediği belirlenen ilgili tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde ortanca ve Çeyreklikler Arası Genişlik – ÇAG, (Interquartile Range - IQR) kullanıldı.

Çalışmada yer alan bireylerin insülin direnci varlığı bazında AIP değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratıp yaratmadığına Mann Whitney U non parametrik testi ile, D vitamini seviyesi bazında AIP değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratıp yaratmadığına Kruskal Wallis non parametrik testi ile bakıldı. Anlamlı çıkan değişkenlerin hangi gruptan kaynaklandığına Bonferronni düzeltmeli post hoc test ile bakıldı, ilgili grafikler çizildi.

AIP değerlerine literatürde geçen formülasyon ile (26) compute variable ile log transformation işlemi uygulandı.

İnsülin direnci bazında D vitamini skor seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterip göstermediğine Ki Kare Karşılaştırma testi ile bakıldı.

Bireylerin yaşları ile D vitamin skorları arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla korelasyon analizi yapıldı, Spearman Rho İlişki katsayısı hesaplandı.

Bireylerin D vitaminleri bazında AIP değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterip göstermediğini analiz etmek için Kruskal Wallis non parametrik test, İnsülin direnci bazında bireylerin D vitamini düzeylerinin istatistiksel anlamlı farklılık gösterip göstermediğini tespit etmek için Ki Kare Karşılaştırma testi uygulanmıştır.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanıldı.

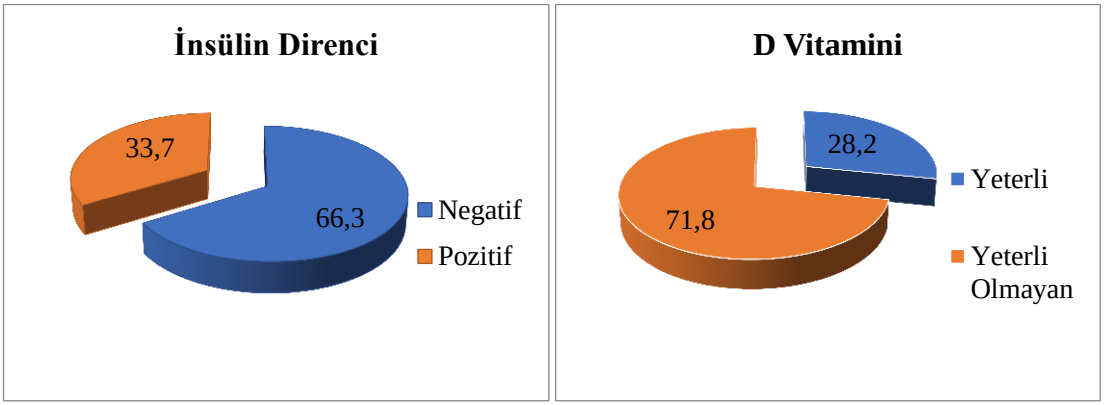
İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4.2. Bulgular

Çalışmada yer alan bireylerin 533'ü kadın, 205'i erkektir. Bireylerin %33,7'sinin (n=249) insülin direnci pozitif, %66,3'ünün (n=489) negatif olduğu görülmüştür. D vitaminlerine bakıldığında; bireylerin %28,2'sinin (n=208) D vitamini düzeyinin yeterli olduğu, %71,8'inin (n=530) D vitamini düzeyinin yeterli olmadığı (eksiklik, yetmezlik, şiddetli yetmezlik) saptanmıştır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Demografik bilgiler ve diğer değişkenlere ait sayı ve yüzde dağılımı

Değişkenler	Sayı (Yüzde) n (%)
İnsülin Direnci	
Pozitif	249 (33,7)
Negatif	489 (66,3)
Cinsiyet	
Kadın	533 (72,2)
Erkek	205 (27,8)
D vitamini	
Yeterli	208 (28,2)
Yeterli olmayan	530 (71,8)



Şekil 4.1: İnsülin direnci ve D vitamini dağılımı

Bireylerin AIP değeri ortalaması -0,038 ± 0,308, ortancası -0.070 (ÇAG=0.39), minimum değeri -1,10, maksimum değeri ise 1,02 olduğu, D3 ortalaması 24,05 ± 19,29, ortancası 19,00 (ÇAG=21), minimum değeri 4, maksimum değeri 160 ve yaş ortalaması 39,74 ± 10,99, ortancası 39,00 (ÇAG=17,00), minimum değeri 18, maksimum değeri 65 olarak saptanmıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: AIP, Vitamin D ve bireylere ait yaş değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Değişkenler	Ort ± SS Ortanca (ÇAG)	Min; Max
***AIP**	-0,038 ± 0,308 -0,070 (0,39)	-1,10; 1,02
D3	24,05 ± 19,29 19,00 (21)	4; 160
Yaş	39,74 ± 10,99 39,00 (17,00)	18; 65

**AIP değerlerine Log Transform işlemi uygulanmıştır. ÇAG=Çeyreklikler Arası Genişlik*

Çalışmada yer alan ve insülin direnci olan bireylerin AIP ortalaması -0,028 ± 0,302, insülin direnci olmayan bireylerin AIP ortalaması -0,043 ± 0,312 olarak saptanmıştır. İnsülin direnci olan ve olmayan bireyler arasında AIP değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0,355) (Tablo 4.3).

Çalışmada yer alan ve yeterli D vitamini seviyesinde olan bireylerin AIP ortalaması -0,0620 ± 0,320, eksik düzeyde olan bireylerin -0,0164 ± 0,321, yetmezlik seviyesinde olan bireylerin -0,0366 ± 0,278 ve son olarak şiddetli D vitamini yetmezliği olan bireylerin AIP ortalaması -0,301 ± 0,324 olarak saptanmıştır. Bireylerin D vitamini seviyeleri bazında AIP değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0,663) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: İnsülin direnci ve D vitamini skorları bazında AIP değerleri

Değişkenler	AIP Ort ± SS Ortanca (ÇAG)	Min; Max
İnsülin Direnci		
Pozitif	-0,028 ± 0,302 -0,043 (0,40)	-0,72; 0,85
Negatif	-0,043 ± 0,312 -0,080 (0,39)	-1,10; 1,02
Test İstatistiği: Z; p	0.926; 0.355	
D vitamini		
Yeterli	-0,0620 ± 0,320 -0,090 (0,42)	-1,10; 0,87
Eksiklik	-0,0164 ± 0,321 -0,058 (0,41)	-0,72; 0,93
Yetmezlik	-0,0366 ± 0,278 -0,062 (0,35)	-0,78; 1,02
Şiddetli Yetmezlik	-0,0301 ± 0,324 -0,081 (0,51)	-0,72; 0,85
Test İstatistiği: χ^2; p	1.582; 0.663	

Mann Whitney U non parametrik testi ile Kruskal Wallis non parametrik testi uygulanmıştır

D vitamini grupları yeterli ve yeterli olmayan şeklinde ikiye ayrıldığında da AIP ortalamaları sırasıyla -0,062 ± 0,320 ve -0,029 ± 0,303 olarak bulunmuştur, istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: D vitamini skorları bazında AIP değerleri karşılaştırılması

Değişkenler	AIP Ort ± SS Ortanca (ÇAG)	Min; Max
D vitamini		
Yeterli	-0,062 ± 0,320 -0,090 (0.42)	-1,10; 0,87
Yetersiz	-0,029 ± 0,303 -0,064 (0,39)	-0,78; 1,02
Test İstatistiği: Z; p	1,204; 0,229	

Mann Whitney U non parametrik testi yapılmıştır.

Çalışmada yer alan ve insülin direnci olan bireylerin 61'nin (%23,1) D vitamini seviyesi yeterli, 56'sının (%21,2) D vitamini düzeyi Eksiklik seviyesinde, 91'nin (%34,5) yetmezlik, 56'sının (%21,2) şiddetli yetmezlik seviyesindedir. İnsülin direnci olmayan bireylerden 155'inin (%30,9) D vitamini düzeyi yeterli, 97'sinin (%19,3) eksiklik düzeyinde, 149'unun (%29,7) yetmezlik seviyesinde ve 101 (%20,1) bireyin D vitamini şiddetli yetmezlik seviyesinde saptanmıştır. İnsülin direnci olan ve olmayan bireylerin D vitamini skorları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0,146) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: İnsülin direnci bazında D vitamini skorları karşılaştırılması-1

	D Vitamini				Test İstatistiği	
Değişkenler	**Yeterli n (%)**	**Eksiklik n (%)**	**Yetmezlik n (%)**	**Şiddetli Yetmezlik n (%)**	χ^2	**p**
İnsülin Direnci						
Pozitif	61 (23,1)	56 (21,2)	91 (34,5)	56 (21,2)	5,381	0,146
Negatif	155 (30,9)	97 (19,3)	149 (29,7)	101 (20,1)		

Ki Kare Karşılaştırma testi yapılmıştır.

İnsülin direnci ve D vitamini ilişkisinin değerlendirilmesinde, D vitamini grupları yeterli olan ve yeterli olmayan şeklinde ikiye ayrıldığında ise, insülin direnci olan bireylerin 59'unun (%23,7) D vitamini seviyesinin yeterli, 190'ının (%76,3) D vitamini seviyesinin yeterli olmadığı görülmüştür. İnsülin direnci olmayan bireylerden 149'unun (%30,5) D vitamini düzeyi yeterli, 340'ının (%69,5) yeterli olmayan grupta olduğu saptanmıştır. İnsülin direnci olan ve olmayan bireylerin D vitamini skorları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,031) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: İnsülin direnci bazında D vitamini skorları karşılaştırılması-2

	D Vitamini		**Test İstatistiği**	
Değişkenler	**Yeterli**	**Yetersiz**	χ^2	**p**
İnsülin Direnci	**n (%)**	**n (%)**		
Pozitif	59 (23,7)	190 (76,3)	5,160	***0,031***
Negatif	149 (30,5)	340 (69,5)		

Çalışmada yer alan bireylerin yaşları ile D vitamini skorları arasında doğrusal, pozitif yönlü, zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p<0,001). Bireylerin yaşları arttıkça/azaldıkça, D vitamini skorları da artmaktadır/azalmaktadır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Bireylerin yaşları ile D vitamini skorları karşılaştırılması

Değişken	**Spearman Rho İlişki Katsayısı**	**p**
Yaş – D3	0,216	***<0,001***

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda insülin direnci ile D vitamini ve dislipidemi durumlarının ilişkisini gözlemlemeyi hedefledik.

İnsülin direnci ve D vitamini düzeylerinin ilişkisinin değerlendirilmesinde, insülin direnci olan ve olmayan bireylerin D vitamini düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. Literatürde farklı sonuçlar olmakla beraber mekanizması tam olarak açıklanamasa da, genel görüş D vitamini düzeyi ile insülin direncinin ilişkisinin olduğu yönündedir. Kış aylarında D vitamini seviyesinin azalmasıyla T2DM hastalarının glisemik kontrollerinde daha fazla bozulmalar olduğu öngörülmüştür. Japonya'da yapılan bir çalışmada 1 yıl boyunca günlük 420 IU D vitamini takviyesi yapılan grup ve plasebo alan grup karşılaştırılmış ve takviye alan grupta 1 yılın sonunda HOMA-IR düzeyinde anlamlı düşüş gözlenmiştir. (32) Bu nedenle D vitamini takviyesinin diyabetik hastalarda tedaviye ek seçenekler arasında değerlendirildiği görülmektedir. (33)

İnsülin direnci ve dislipidemi ilişkisini değerlendirmek amacıyla AIP hesaplaması yapılmış ve gruplarla ilişkisine bakılmıştır. İnsülin direnci ile AIP arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır, ancak insülin direnci (+) olan grupların AIP ortalama oranının daha yüksek olması, insülin direnci ile pozitif anlamla etkileşim içinde olduğunu ve kardiyovasküler hastalık riski yönünden kıymetli bir belirteç olduğunu düşündürmektedir. Literatürde geçen plazma aterojenik indeksi aralığına göre, çalışmamızdaki tüm gruplar kardiyovasküler risk dağılımı açısından düşük riskli grupta yer almaktadır. (26) Yapılan bir çalışmada diyabetik olmayan ancak bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olan ve glukoz toleransı olmayan hastalar karşılaştırılmış ve BGT olan hastalarda TG/HDL-K ortalama değeri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. (34)

D vitamini ve AIP ilişkisi incelendiğinde D vitamini düzeyleri ve AIP arasında istatiksel anlamlı farklılık bulunamamıştır. Ancak insülin direnci ve AIP ilişkisinde olduğu gibi D vitamini yeterli olmayan grupta AIP ortalama değeri daha yüksek bulunmuştur ve böylece kardiyovasküler hastalık riskinin D vitamini düzeyi ile negatif bir etkileşim içerisinde olduğu söylenebilir ki bu durum da literatür bilgisi ile

uyumludur. (35) AIP ortalama değerlerinin istatiksel olarak anlamlı bulunamamış olması örneklemin büyüklüğü ve farklılığından kaynaklı olabilir.

Çalışmamızda incelediğimiz insülin direnci ve dislipidemi parametreleri, metabolik sendrom tanı kriterleri içerisinde yer almakta ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Diğer yandan metabolik sendrom prevalansı yıllar ilerledikçe artmaktadır. 2012 yılında CDC (Centers for Disease Control and Prevention) tarafından yayımlanan bir araştırmaya göre Amerika Birleşik Devletleri'nde 18 yaş üzeri erişkinlerde metabolik sendrom prevalansı % 34,2 olarak gösterilmiştir. (36) Ülkemizde 2012 yılında yapılan Metabolik Sendrom Derneği Türkiye Sağlık Çalışması'nda (PURE TÜRKİYE: Prospective Urban Epidemiological Study) 3193 birey çalışmaya dahil edilmiş, bel çevresi erkeklerde >94 cm, kadınlarda ise >80 cm kriter olarak alınmıştır. Kadınlarda metabolik sendrom sıklığı %51,7, erkeklerde ise %46,9, toplamda %49,9 olarak saptanmıştır. (37-39)

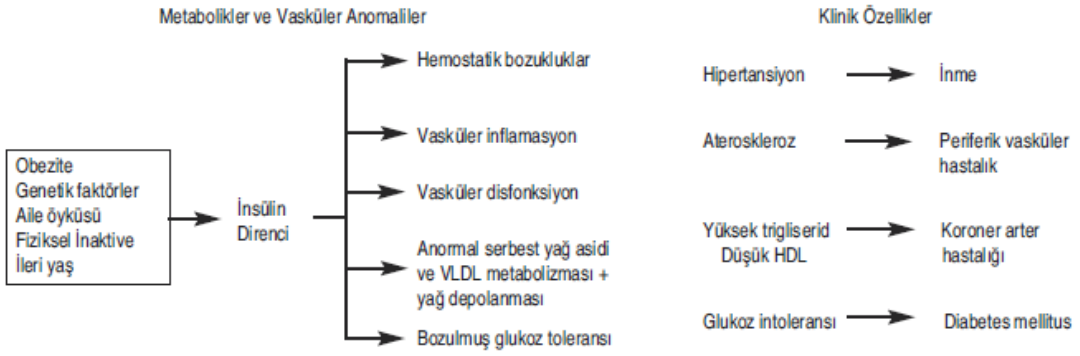
Kanda serbest yağ asitleri artışı, insülin duyarlılığını sağlayan adiponektinin azalmasına ve periferal dokularda insülin sensitivitesini artıran leptin hormonuna karşı direnç gelişmesine sebep olmaktadır. Böylece proinflamatuar sitokinlerin salgılanması ve yağ dokusunda artan makrofaj ağırlıklı inflamasyon, metabolik sendrom gelişiminde rol oynamaktadır. (40, 41)

Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) ve Avrupa Ateroskleroz Derneği (EAS) Dislipidemilerin Tedavisi 2016 Kılavuzu'nda insülin direnci veya T2DM olan hastalarda aterojenik dislipidemi varlığının kardiyovasküler hastalık varlığı açısından önemli bir risk faktörü olduğu ve bu tür hastalarda aterojenik lipit profilinin düzeltilmesine yönelik tedavi yöntemleri önerilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Helsinki Kalp Çalışması'nda da aterojenik dislipideminin tedavisi sonrası kardiyovasküler olaylarda anlamlı bir azalma görülmüştür. (42)

Lipitle tetiklenen insülin direnci ise, kanda serbest yağ asitlerinin artışı sonrasında insülinin sağladığı sinyal kaskatında meydana gelen bozulmalar ve glukoz transportunun zarar görmesi sonucunda insülin direncinin gelişmesi olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalar da dislipidemi ile insülin direnci ilişkisini kanıtlar niteliktedir. Bu ilişkinin insülin konsantrasyonları ve obeziteden bağımsız olarak, insülin ilişkili glukoz imhasının daha temel bir yönü olduğu

düşünülmekte, bu durumun artan TG düzeyi ve azalan HDL-K ile beraber, LDL-K partiküllerinin boyut ve yapısındaki değişimler sonucu oluştuğu belirtilmektedir. İnsülin aktivitesi ve lipitler arasındaki ilişki, obezite, insülin konsantrasyonu ve diğer değişkenler için düzeltilme yapıldıktan sonra bile anlamlı bulunmuştur. (43)

Ülkemizde kalp-damar hastalıklarının sıklığına ilişkin verilere ve bu hastalıklara yakalanma riski öngörüsüne dair yapılan en kapsamlı çalışma olan ve 1990 yılından itibaren takipli TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışması 2017 yılı raporunda aterojenik dislipideminin metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi vurgulanmış ve AIP değerinin aterosklerozu öngörmedeki etkisi belirtilmiştir. (44)



Şekil 5.1: Metabolik sendromun gelişimine katkıda bulunan faktörler ve insülin direncinin vasküler, metabolik ve klinik sonuçları (14)

Son yıllarda D vitamini ve insülin direnci ilişkisinin gösterildiği çalışmalar oldukça fazladır. D vitamininin insülin duyarlılığına olan olumlu etkisinin, eksikliğinde insülin direnci gelişmesine sebep olması ve/veya insülin direncine bağlı gelişen metabolik durumların seyrini kötüleştirmesi fikri ağırlık kazanmış ve yapılan çalışmalar ile bu durum teyit edilmiştir. D vitamini eksikliğinde insülin direnci gelişme mekanizmaları tam olarak netleşmemekle birlikte çeşitli çalışmalar D vitamininin anti-inflamatuar ve anti oksidan etkisinin olduğunu, bu sebeple eksiklik durumunda hepatositlerde artan oksidatif stres ve pro-inflamatuar durumun insülin direncini

oluşturduğunu göstermiştir. (45) Bir başka çalışmada ise D vitamini eksikliğinin glukoz ile stimüle edilen insülin sekresyonunu bozduğu, bunu da peroksizom prolifere aktive reseptör (PPAR-γ) ekspresyonunu azaltarak yaptığını ortaya koymuştur. (46) D vitamini alımının, insülin direnci ve T2DM'ye karşı koruyucu olmasının yanı sıra, diyabetik hastalarda glisemik kontrolün sağlanmasına da olumlu katkısı vardır. Olağan poliklinik çalışma düzeninde sıkça karşılaşılan bir durum olan D vitamini eksikliğinin tespit edilip tedavisinin sağlanması bu anlamda daha çok önem kazanmıştır. (47, 48)

Güncel çalışmalarda D vitamininin özellikle HDL-K düzeyine olumlu etki yaptığı ve D vitamini eksikliğinde dislipidemik durumların ortaya çıkmasının beklenebileceği vurgulanmıştır. Pittsburg Çocuk Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliğinde visseral yağ dokusu ve subkutan yağ dokusu artışı gözlenmiştir. D vitamini eksikliğinin düşük HDL-K ve obezite olan ilişkisinin ortaya konulduğu benzer literatür çalışmaları mevcuttur. (49) Bu durumda D vitamini düzeyinin optimal aralıkta tutulması kardiyovasküler riski azalmak anlamında faydalı olacaktır. (50, 51)

Çalışmamızda insülin direnci ile AIP ve D vitamini ile AIP arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamaması, çalışmamızın kısıtlılığını oluşturan seçilen hastaların tıbbi bilgilerinin dosya taraması şeklinde yapılması, tetkik sonuçlarının sadece başvuru anına ait olması, D vitamini replasmanı alınıp alınmadığının belirlenememiş olması, hastaların uzun süreli bir takiple değerlendirilememiş olması, örneklem farklılığı gibi sebeplerden kaynaklanmış olabilir. Öte yandan istatiksel anlamlılık olmasa da hipotezimiz doğrultusunda gruplar arasında sırasıyla pozitif ve negatif etkileşim (insülin direnci ile AIP artışı, D vitamini düzeyi yükseldikçe AIP azalması) izlendi. Bu sonuç çalışmamız açısından sevindirici ve umut vericidir.

Kardiyovasküler hastalıklar ve ateroskleroz açısından risk faktörü olarak kabul edilen insülin direnci ve dislipidemi durumlarının, toplumumuz ve dünyanın yaygın sorunu olan D vitamini eksikliği ile ilişkisinin değerlendirileceği daha kapsamlı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda insülin direnci ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmış, insülin direnci ve AIP ile D vitamini ve AIP arasında metamatiksel farklılık izlenmiştir. Çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumludur. Çalışmamızda 1 yıllık süre içinde başvuru yapan tüm hastaların değerlendirilmiş olması D vitamini düzeyinin mevsimsel dağılımından sonuçların etkilenmemesi anlamında avantaj olarak görülmüştür, ancak dosya taraması şeklinde oluşu dezavantajdır. Metabolik sendrom bileşenleri ve etkileşim içinde olduğu dış faktörleri belirlemek için yeni, kapsamlı ve uzun takipli çalışmalar yapılmalıdır.

7. ÖNERİLER

Aile hekimliği sistemi, ülkemizde nüfusa dayalı olarak, hastaların kayıtlı oldukları hekimin belirli olduğu, kişisel ve tıbbi kayıtlarının korunduğu ve medikal durumlarının en iyi şekilde takip edildiği, güvenilir ve etkin bir birinci basamak sistemi olarak uygulanmaktadır. Kayıtlı hastası ile düzenli ve sık görüşmeler yapabilen hekim, böylece hastaya ait değişimleri en erken dönemde fark edebilmekte ve kayıt altına alabilmektedir. Hastalar için de tıbbi sorunlarını kendilerini detaylı ve düzenli takip eden hekim ile çözebiliyor olma hissinin bir güven ortamı oluşturduğu aşikardır. Bu durumun ikinci ve üçüncü basamak sağlık kuruluşlarında oluşturulması oldukça zordur. Bu nedenle özellikle koruyucu sağlık hizmetleri hedeflerinin sağlıklı ve etkin bir şekilde uygulanması hususunda aile hekimleri oldukça önemli bir konumdadır.

Özellikle aile öyküsü, obezite, fiziksel inaktivite, sigara kullanımı, DM varlığı gibi kardiyovasküler hastalık yönünden risk faktörlerine sahip olan hastaların takipli oldukları birinci basamak kuruluşlarında çalışmamızda bahsedilen bakış açısı ile değerlendirilmesi; gerekli tedbirlerin alınması, uygun tedavinin sağlanması ve gerekiyorsa ileri tetkik amaçlı yönlendirilmesi anlamında oldukça kıymetlidir. Birinci basamağın en önemli avantajı olan düzenli hasta takibinin, risk altındaki bireylerin erken tanı şansını yakalaması açısından önemli olduğu açıktır ve bu anlamda birinci basamak hekimlerine önemli görevler düşmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar Plazma aterojenik indeksinin oldukça önemli bir ateroskleroz belirteci olduğunu göstermektedir. Esasen basit bir formül olmakla beraber, kıymetli bir biyokimyasal belirteç olduğu düşünülecek olursa, AIP'nin kan lipit düzeyi tetkiki yapılan laboratuar sistemlerine entegre edilmesi, tetkik sonuç kısmında bu indekse de yer verilmesi gibi çalışmalar, risk altındaki bireylerin daha kolay ve hızlı bir şekilde tespitinin sağlanması ve gerekli önlemlerin alınması açısından oldukça önemlidir. AIP değerinin rutin poliklinik uygulamasında kullanımının önerilmesi, kardiyovasküler hastalıklara ait kılavuzlarda uygulamaya yer verilmesi gibi geleceğe ait hedefler, daha geniş kitlelere ulaşmak ve toplum sağlığını daha etkin bir şeklinde korumak anlamında önemli olabilir.

Ülkemizin içinde bulunduğu coğrafya ve toplumumuzun giyim yapısı sonucu, özellikle kış aylarında güneş ışığından faydalanma ve D vitamini üretimi açısından

eksiklik olduğu bilinmektedir. Bu nedenle Sağlık Bakanlığı tarafından D vitamini ihtiyacının daha belirgin olduğu dönem olan gebelik, doğum sonrası ve bebeklik dönemlerinde D vitamini takviyesi yapılması uygun görülmüştür. Gebelere 2011 yılından beri 12 haftadan itibaren doğum sonrası 12 haftaya kadar toplam 1 yıl süre ile günlük 9 damla (1200 IU) D vitamini takviyesi sağlanmaktadır. Bebeklere de doğumdan itibaren 1 yıl süre ile günlük 3 damla (400 IU) D vitamini takviyesi yapılması uygulaması 2005 yılından beri devam etmektedir. D vitamininin potansiyel etkileri göz önüne alınırsa, eksikliğinin tespiti ve risk altındaki topluma gerekli takviyenin yapılmasının önemi açıktır.

8. KAYNAKLAR

1. Lazear J, Kapustin J. Vitamin D Deficiency and Type 2 Diabetes: A Retrospective Review. The Journal for Nurse Practitioners. 2014. 10(3): p. 175-182.
2. Keskin A. Prediyabetik Hastalarda Vitamin D Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Ankara Medical Journal. 2016. 16(3).
3. Wimalawansa SJ. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016.
4. Kıdır V. D Vitamininin Kardiyovasküler ve Metabolik Etkileri. Journal of Clinical and Experimental Investigations. 2013. 4(3): p. 398-404.
5. ONAT A ve ark. Türk Erişkinlerinde Kalp-damar Risk Faktörü Olarak Gama Glutamiltransferaz: Metabolik Sendrom ve Öğelerinin Güçlü Bir Belirteci, Koroner Hastalık Riski İçin Bir Gösterge. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi. 2004. 32(1): p. 1-9.
6. Arslan M ve ark. Metabolik Sendrom Kılavuzu. 2009.
7. Ozturk S, Ozturk S. Approach of dyslipidemia; as a cardiovascular risk factor. Abant Medical Journal. 2012. 1(2): p. 89-93.
8. Yavuz Eryılmaz TK, L Tokgözoğlu. Diabetic dyslipidemia. Göztepe Tıp Dergisi. 2010. 25(1): p. 4-12.
9. Yasemin Baskın TY, Gökan Afacan, Şengül Bağbozan. Insülin Direnci Olan Erişkin Kilolu ve Obezlerde Lipoprotein(a) İle Lipid Parametreleri. Türk Klinik Biyokimya Derg. 2008. 6(2): p. 65-71.
10. Kim JS ve ark. The association between the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with insulin resistance (HOMA-IR) in the general Korean population: based on the National Health and Nutrition Examination Survey in 2007-2009. Diabetes Res Clin Pract. 2012. 97(1): p. 132-8.
11. Altan Onat GC, Hasan Kaya, Gülay Hergenç. Atherogenic index of plasma(log10 triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes, and vascular events. Journal of Clinical Lipidology. 2010. 4: p. 89-98.
12. Nuri Haksever EK, Mustafa Demirci. Non-diabetik Hastalarda Hiperkolesteroleminin Homa İle Değerlendirilen İnsülin Direnci ve Beta Hücre Fonksiyonuna Etkisi. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism. 2003. 2: p. 53-56.
13. Erkan Söğüt EA, Füsun Üstüner, Erdinç Arıkan. Serum Aterojenite İndeksi Olarak (TG/HDL-K) Oranının Değerlendirilmesi. Türk Klinik Biyokimya Derg. 2006. 4(1): p. 1-8.
14. Başak Gören TF. Metabolik Sendrom. Turkiye Klinikleri J Med Sci. 2008. 28: p. 686-696.
15. Derneği TEvM. Obezite Tanı ve Tedavi KIlavuzu. 2017.
16. Mert Özbakkaloğlu CD. Yüzyılın Salgını: Metabolik Sendrom. SSK Tepecik Hast Derg 2003. 2003. 13(3): p. 121-127.
17. İyidir ÖT, Eroğlu Altınova A. Vitamin D and Diabetes Mellitus. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism. 2012. 16(4): p. 89-94.
18. Fidan F, Alkan BM, Tosun A. Çağın Pandemisi: D Vitamini Eksikliği ve Yetersizliği. Türk Osteoporoz Dergisi. 2014. 20(2): p. 71-74.
19. Derneği TEvM. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2017.
20. Tai K ve ark. Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity. Nutrition. 2008. 24(3): p. 279-85.
21. Holmes EW, Garbincius J, McKenna KM. Analytical variability among methods for the measurement of 25-hydroxyvitamin D: still adding to the noise. Am J Clin Pathol. 2013. 140(4): p. 550-60.

22. Al-Shoumer KA ve ark. Does insulin resistance in type 2 diabetes alter vitamin D status? Prim Care Diabetes. 2013. 7(4): p. 283-7.
23. Devaraj S ve ark. Low vitamin D levels in Northern American adults with the metabolic syndrome. Hormone and metabolic research. 2011. 43(01): p. 72-74.
24. Wu C ve ark. Vitamin D supplementation and glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. Metabolism. 2017. 73: p. 67-76.
25. Dobiasova M. Atherogenic Index of Plasma [Log(Triglycerides/HDL-Cholesterol)]: Theoretical and Practical Implications. Clinical Chemistry. 2004. 50(7).
26. Dobiasova M. AIP--atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice. Vnitrni lekarstvi. 2006. 52(1): p. 64-71.
27. Singh M, Pathak MS, Paul A. A Study on Atherogenic Indices of Pregnancy Induced Hypertension Patients as Compared to Normal Pregnant Women. J Clin Diagn Res. 2015. 9(7): p. BC05-8.
28. Giovinazzo S ve ark. Correlation of cardio-metabolic parameters with vitamin D status in healthy premenopausal women. J Endocrinol Invest. 2017.
29. Timo E. Strandberg RST, Otto Lindberg, Jaakko Valvannea, Sirpa Sairanen, Christian Ehnholmb, Jaakko Tuomilehto. High plasma insulin is associated with lower LDL cholesterol in elderly individuals. Atherosclerosis. 1996. 121.
30. Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. The Lancet. 2010. 375(9733): p. 2267-2277.
31. Natali A ve ark. Plasma HDL-cholesterol and triglycerides, but not LDL-cholesterol, are associated with insulin secretion in non-diabetic subjects. Metabolism. 2017. 69: p. 33-42.
32. Sun X ve ark. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in Japanese adults: a secondary analysis of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Nutr Res. 2016. 36(10): p. 1121-1129.
33. Meerza D, Naseem I, Ahmed J. Can Vitamin D be a potential treatment for Type 2 diabetes mellitus. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2010. 4(4): p. 245-248.
34. Brehm A ve ark. Relationship between serum lipoprotein ratios and insulin resistance in obesity. Clinical chemistry. 2004. 50(12): p. 2316-2322.
35. Chacko SA ve ark. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome in postmenopausal women. The American journal of clinical nutrition. 2011. 94(1): p. 209-217.
36. Moore JX, Chaudhary N, Akinyemiju T. Peer Reviewed: Metabolic Syndrome Prevalence by Race/Ethnicity and Sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2012. Preventing chronic disease. 2017. 14.
37. Griffin ME ve ark. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade. Diabetes. 1999. 48(6): p. 1270-1274.
38. Cleasby ME ve ark. Metformin prevents the development of acute lipid-induced insulin resistance in the rat through altered hepatic signaling mechanisms. Diabetes. 2004. 53(12): p. 3258-3266.
39. Consitt LA, Bell JA, Houmard JA. Intramuscular lipid metabolism, insulin action, and obesity. IUBMB life. 2009. 61(1): p. 47-55.
40. Karahan Yılmaz S, Ayaz A. D vitamini metabolik sendrom bileşenlerini etkiler mi? 2014.
41. Forouhi N ve ark. Relation of triglyceride stores in skeletal muscle cells to central obesity and insulin sensitivity in European and South Asian men. Diabetologia. 1999. 42(8): p. 932-935.

42. Catapano AL ve ark. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European heart journal. 2016. 37(39): p. 2999-3058.
43. Howard BV. Insulin resistance and lipid metabolism. The American journal of cardiology. 1999. 84(1): p. 28-32.
44. Altan Onat GC, Hüsniye Yüksel, Evin Ademoğlu, Nihan Erginel-Ünaltuna, Ayşem Kaya , Servet Altay. TEKHARF 2017 Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük. TEKHARF. 2017.
45. Sha Tao QY, Li Mao, Feng-Li Chen, Feng Ji, Zhao-Hui Cui. Vitamin D deficiency causes insulin resistance by provoking oxidative stress in hepatocytes. Oncotarget. 2017.
46. Park S, Kim DS, Kang S. Vitamin D deficiency impairs glucose-stimulated insulin secretion and increases insulin resistance by reducing PPAR-gamma expression in nonobese Type 2 diabetic rats. J Nutr Biochem. 2016. 27: p. 257-65.
47. Alissa EM ve ark. Insulin resistance in Saudi postmenopausal women with and without metabolic syndrome and its association with vitamin D deficiency. Journal of Clinical & Translational Endocrinology. 2015. 2(1): p. 42-47.
48. Lips P ve ark. Vitamin D and type 2 diabetes. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016.
49. Rajakumar K ve ark. Vitamin D status, adiposity, and lipids in black American and Caucasian children. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011. 96(5): p. 1560-1567.
50. Wang Y ve ark. The Associations of Serum Lipids with Vitamin D Status. PLoS One. 2016. 11(10): p. e0165157.
51. Tavakoli F, Namakin K, Zardast M. Vitamin D Supplementation and High-Density Lipoprotein Cholesterol: A Study in Healthy School Children. Iran J Pediatr. 2016. 26(4): p. e3311.

9. EKLER

9.1. Ek-1 Etik Kurul Onayı

10. ÖZGEÇMİŞ

Oğuz Ali ÖZŞAHİN 1987 yılında Trabzon'da doğdu, ilk ve orta öğrenimini Trabzon'da tamamladı. 2005 yılında girdiği Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2011 yılında mezun oldu. 2013 yılına kadar Gümüşhane 112 Acil Sağlık Hizmetleri ve Gümüşhane Devlet Hastanesi bünyesinde pratisyen hekim olarak çalıştı. 2013 yılında Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalıştı. 2014 yılından beri Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak görev yapmaktadır. Evli ve bir çocuk babasıdır.

Bu belge ile bu tezdeki bütün bilgilerin akademik kurallara ve etik davranış ilkelerine uygun olarak toplanıp sunulduğunu beyan ederim. Bu kural ve ilkelerin gereği olarak, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığımı ve kaynağını gösterdiğimi ayrıca beyan ederim. Bu kurallarda anılan ve tüm başvurulan materyalin gerektirdiği sorumluluk bana aittir.

Dr Oğuz Ali ÖZŞAHİN