T.C

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

FATİH SULTAN MEHMET SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNİN İNSÜLİN DİRENCİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Dr. Emre TARIM

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

T.C

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

FATİH SULTAN MEHMET SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNİN İNSÜLİN DİRENCİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Dr. Emre TARIM

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Ali ÖZDEMİR

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bana gerek vizyoner hayat görüşü gerek de engin bilgileri ile ışık tutup yol gösteren,sadece tıbbi birikimlerini değil, hayat tecrübelerini de bana aktararak zorlukların üstesinden gelmemi sağlayan, tıp etiği ve iş ahlakı konusundaki hassasiyetini bana aşılayarak genel dahiliyeci ve hekim olma nosyonunu bana kazandıran, her zaman yanımda olduğunu hissettiren, yanlışlarımda eleştiren, doğrularımda yücelten ama en önemlisi beni her daim destekleyerek bana kendimi bir birey ve hekim olarakbütün ve değerli hissettiren, kliniğinin bünyesinde çalışmaktan gurur ve onur duyduğum çok değerli tez danışmanım, saygıdeğer hocam Prof.Dr. Ali ÖZDEMİR'e;

Güler yüzü ve tecrübesiyle bana güncel ve doğru bilgiye ulaşmayı öğreten, her konuda daha fazla okumamı ve araştırmamı sağlayan, bilimsel kişiliği ve her daim değerli güncel tıbbi bilgileri ile eğitimime ışık tutarak beni çok yönlü olarak geliştiren, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, her konuda üzerimde büyük emeği olan ve her daim çalışkan ve dinç olanbaşasistanımızsaygıdeğer hocam Doç. Dr. Nalan OKUROĞLU'na;

Araştırmacı ve bilimsel kimliğiyle bana yol gösteren, tez süreci boyunca desteğini esirgemeyen, gerek tıbbi, gerekse yönetici kişiliği, duruşu ve karakteri ile örnek aldığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Yaşar SERTBAŞ'a;

Bana farklı bakış açıları kazandıran, işine olan sevgisi ve hastalarına olan ilgisi ile öne çıkan, değerli tıbbi bilgilerini zevkle paylaşan, hem çok değerli bir hekim hem de profesyonel bir sporcu olan ve desteğini hep hissettiğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aydın ATAKAN'a;

Tecrübesi ve bilgisiyle yol gösteren, hekimlere ve hastalarına olan ilgisi ve şefkatiyle örnek ve saygın bir hekim olmayı öğreten, asistanlığım boyunca desteğini hep hissettiğim saygıdeğer hocam Doç. Dr. Meltem SERTBAŞ'a;

Hayat enerjisi ile meslektaşlarının ve hastalarının hayatını renklendiren, iş ahlakı ve lider vasfıyla yol gösterici olan, dört dörtlük iletişimi ve engin bilgileriyle destek olan, sürekli olarak öğrenme ve kendini geliştirme isteği duyan, bu isteği başkalarına da aşılayan, yorulmaksızın büyük bir istekle ve şevkle çalışan, gerek asistanlığım gerek de tez sürecim boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve bana hep abla şefkatiyle yaklaşan başta

saygıdeğer hocam Uzm. Dr. Müzeyyen ERYILMAZ olmak üzere, Uzm. Dr. Emel Özomay ŞAHİN, Uzm. Dr. Serpil YILMAZ ve çalışma şansı bulduğum diğer tüm uzmanlarıma,

Asistanlık süresince yanımda olup desteğini esirgemeyen Uzm.Dr. Necat Alper ÇELİKER, Dr. Tuğçe Şevval YILDIZ, Dr. Mehmet KARAGÜVEN, Dr. Gonca ÇETİN, Dr. İbrahim Deniz YAPRAK, Dr. Hasan BOZBURUN, Dr. Tuncay BAŞAKÇİ, Dr. Volkan YARAR, Dr. Suat Baran BAKAN, Dr. Nihat Can BİNİCİ, Dr. Emre KÖSEMEN, Dr. Ali Talha ÇITLAK ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemde en büyük rolü üstlenen, küçük yaştan beri örnek aldığım, koşulsuz olarak maddi ve manevi her anlamda bana destek olan ve hekimlik kavramı ve hekim olma duygusu ve bilinci ile beni ilk kez tanıştırarak, gözümde ideal hekim kavramını oluşturan, geçmişten bugüne her daim yanımda olan sevgili babam Uzm. Dr. Mustafa Zekai TARIM'a;

Sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen ve her daim hissettiren, benim hep başarılı olmamı isteyen, kendinden çok benim sağlığımı ve başarımı düşünen ve ömrünü eşine ve çocuklarına adamış olan sevgili annem Şebnem TARIM'a,

Geçmişten bugüne hep yanımda olan, pozitif enerjisi ile hayatıma neşe katan ve sevgisini ve desteğini sürekli hissettiren, özel diyetisyenim, sevgili kız kardeşim Beril TARIM'a

Ellerinde büyüdüğüm ve ellerinden öptüğüm, desteklerini ve sevgilerini her daim hissettiğim ve koşulsuz olarak her daim yanımda olan çok değerli anneannem Nezihe İRİ ve çok değerli dedem Hüseyin İRİ'ye;

Yetişmemde çok büyük emeği olan ve çocukluğumdan bugüne hep benim yanımda olarak bana destek olan çok değerli dedem Sami TARIM'a ve çok değerli babaannem Nevin TARIM'a;

Hayatımın en değerli parçası olan, şefkati ve sevgisi ile içimi ısıtan, beni olduğumdan daha iyi bir insan haline getiren, her zaman ve her konuda bana destek olan, en zor günümde yanımda olan ve hep yanımda olduğunu hissettiğim biricik eşim Av. SimgeKarakaşTARIM'a en içten dileklerimle teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emre TARIM

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ……. IV
İÇİNDEKİLER …… VI
KISALTMALAR ……. IX
ŞEKİLLER LİSTESİ……. XI
TABLO LİSTESİ ……. XII
ÖZET…… XIII
ABSTRACT…….. XV
1.GİRİŞ VE AMAÇ……. 1
2.GENEL BİLGİLER…….. 3
2.1.Demir Metabolizması……..... 3
2.2.İntestinal Demir Absorpsiyonu …… 4
2.3.Demir Eksikliği Anemisi…… 5
2.4. Demir Eksikliği Anemisinin Sebepleri…….. 6
2.4.1.Kan kayıpları…… 6
2.4.2.Yetersiz emilim…… 6
2.4.3.Alım azlığı…… 6
2.4.4.Artmış demir gereksinimi…… 7
2.4.5.Hemoglobinüri……..... 7
2.4.6.Pulmoner hastalıklar……. 7
2.4.7.İlaç ilişkili demir eksikliği anemisi…….. 7
2.4.8.EPO tedavisi…….. 8
2.4.9.Konjenital Sebepler…… 8
2.5.Demir Eksikliğinin Evreleri…… 9
2.6.Klinik Bulgular…….. 10
2.7.Laboratuvar Bulguları…… 10
2.7.1.Hemogram……... 11
2.7.2.Serum demiri…….. 11
2.7.3.Serum transferrin…… 11
2.7.4.Transferrinsatürasyonu……. 12
2.7.5.Serum ferritini……. 12

2.7.6.Solübltransferrin reseptör ve sTfR- ferritin indeksi…….. 12
2.7.7.Periferik yayma…….. 13
2.7.8.Kemik iliği……. 13
2.8.Ayırıcı Tanı…… 14
2.9.Tedavi…… 15
2.9.1 Oral demir…… 15
2.9.2.Parenteral demir……... 15
2.10. İnsülin……. 16
2.10.1. İnsülin molekülü…….. 16
2.10.2.İnsülin salınımı…….. 17
2.10.3.İnsülin reseptörü …… 17
2.10.4.İnsülinin etkileri……. 18
2.10.5.İnsülin ve glukoz metabolizması…… 19
2.10.5.1.Karaciğerdeki etkileri…….. 19
2.10.5.2.Kas dokusundaki etkileri……. 19
2.10.5.3.Yağ dokusundaki etkileri…… 19
2.10.6.İnsülin direnci (IR)……. 21
2.10.6.1.Prevalans……. 21
2.10.6.2.Etiyoloji……... 21
2.10.6.2.1.Çevresel faktörler……. 22
2.10.6.2.2.Genetik yatkınlık…….. 22
2.10.7.İnsülin direnci ölçüm yöntemleri…… 23
2.10.7.1.Oral Glukoz Tolerans Testi……. 24
2.10.7.2.Homeostasis Model Assessment (HOMA)……. 24
2.10.7.3.Hemoglobin A1C…… 24
2.11.Metabolik Sendrom……... 25
2.11.1.Prevalans…… 26
2.11.2 Risk faktörleri……. 26
2.11.2.1.Çevresel faktörler…… 26
2.11.2.2.Obezite…… 27
2.11.2.3.Genetik aktörler…….. 27
2.11.2.4.Mental bozukluklar…….. 27
2.11.2.5.Metabolik sendrom tanı kriterleri…… 27
2.11.2.5.Metabolik sendrom ile ilişkilendirilmiş hastalıklar……..…… 28
2.12.Tedavi…… 29

2.12.1.Yaşam tarzı değişiklikleri……... 29
2.12.2.İlaç ……..……... 29
2.12.3.Bariyatrik cerrahi……...……... 29
2.13. Demir-İnsülin Direnci ….....……... 30
3. GEREÇ VE YÖNTEM…… 32
4. BULGULAR……. 33
5. TARTIŞMA…….. 41
6. SONUÇ…….. 43
7.KAYNAKLAR……... 43

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

Asetil Coa: Asetil Koenzim A

BÇ: Bel Çevresi

BMI, VKI: Vücut Kitle İndeksi

CRP: C Reaktif Protein

CIGMA: Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli

DCYTB: Duodenal Sitokrom B

DEA: Demir Eksikliği Anemisi

DM: DiyabetesMellitus

DMT1: Divalent Metal Transporter 1

DSÖ, WHO: Dünya Sağlık Örgütü

EPO: Eritropoetin

Fe: Demir

FPN:Ferroportin

GCKR: Glukokinaz Regülatör Geni

GLUT-4: Glukoz Transport Edici Protein-4

HbA1c: Hemoglobin A1c

Hb: Hemoglobin

HCC: Hepatosellüler Karsinom

Hct: Hematokrit

HECT: HiperinsulinemikÖglisemikKlemp Testi

HOMA: Homeostasis Model Assesment

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HIF2a: Hipoksi İndüklenebilir Faktör 2 Alfa

HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü

IDF: Uluslararası Diyabet Cemiyeti

IFCC: Uluslararası Klinik Biyokimya Derneği

IR: İnsülin Direnci

IRIDA: Demir Refrakter Demir Eksikliği Anemisi

IGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

IGF: Bozulmuş Açlık Glukozu

kDa: Kilodalton

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

MBSAQIP: Metabolik ve Bariyatrik Cerrahi Akreditasyon ve Kalite Geliştirme Programı

MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi

MS: Metabolik Sendrom

NAFLD: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NCEP-ATPIII: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Panel III

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PCOS: Polikistik Over Sendromu

PVS: Plummer -Vinson Sendromu

STFR: SolüblTransferrinReseptörü

TDBK, TIBC: Total Demir Bağlama Kapasitesi

TMPRSS6: Transmembran Serin Proteaz 6

TVIDI: Tüm Vücut İnsülin Duyarlılık İndeksi

VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

TABLOLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekiller:

Şekil 1: Demirin intestinal emilim mekanizması

Şekil 2: Demir eksikliğinin sebepleri

Şekil 3: Demir eksikliği anemisi periferik yayma: Şekilde ortaları soluk hipokrom eritrositler görülmektedir.

Şekil 4: İnsülin molekülü

Şekil 5: İnsülin reseptörü, GLUT-4 ve glukozun hücre içine alınması

Şekil 6: İnsülin sinyalizasyon yolağı

Şekil 7: İnsülin direncine sebep olan faktörler

Şekil 8: İnsülin direnci-metabolik sendrom ilişkisi

Şekil 9: Demir- insülin direnci arasındaki ilişki ve diyabet gelişimi

Şekil 10: HOMA-IR değerleri ile BMI arasındaki korelasyon analizi grafiği

Şekil 11: HOMA-IR değerleri ile bel çevresi arasındaki korelasyon analizi grafiği

Şekil 12: HOMA-IR değerleri ile CRP değerleri arasındaki korelasyon analizi grafiği

Tablolar:

Tablo 1: Demir eksikliği anemisi klinik bulguları

Tablo 2: Demir eksikliği anemisinin ayırıcı tanısı

Tablo 3: İnsülin metabolizması ve etkileri

Tablo 4: İnsülin direnci (IR) ile ilişkili klinik durumlar

Tablo 5: Metabolik Sendrom tanısı için yayınlanmış olan Uluslararası Diyabet Cemiyeti (IDF) 2005 Kriterleri

Tablo 6: Çalışmaya dahil edilen hastaların laboratuvar verileri

Tablo 7: Demir replasman tedavisi öncesi ve sonrası demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Tablo 8: Laboratuvar parametrelerinin birbirleri ile korelasyon analizleri

Tablo 9: HOMA-IR ile demografik ve laboratuvar parametrelerinin regresyon analizi

Tablo 10: İnsülin direnci- BMI arasındaki ilişki grafiği

ÖZET

GİRİŞ:

Demir fazlalığı diyabet gelişimini kolaylaştırırken demir eksikliğinin insülin duyarlılığını arttırdığı birçok çalışmada bildirilmiştir. Demir eksikliği mevcut olan olgularda demir tedavisinin obezite, metabolik sendrom, diyabet gibi hastalıklar ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.

AMAÇ:

Bu çalışmada demir eksikliği anemisi tanısı mevcut olup demir replasman tedavisi almış premenopozal non-diyabetik kadın hastaların verileri, hasta bilgi sistemi üzerinden toplanarak demir tedavisi sonrası insülin direnci- HOMA-IR skorunda değişim olup olmadığınınaraştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Bu retrospektif çalışmada Sağlık Bilimleri Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine Eylül 2022-Eylül 2023 tarihleri arasında ayaktanbaşvuran ve demir eksikliği anemisi ICD kodu alan 18-49 yaş aralığındaki non-diyabetik premenopozal kadın hastaların dosyaları tarandı. Hem tedavi öncesi hem de tedavi sonraki hemogram, demir parametreleri (serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin), CRP, açlık glikozu ve insülin düzeyleri mevcut olan vediyabet tanısı olmayan kadın hastalar seçilerek çalışma evreni oluşturuldu. Çalışmaya alınan 120hastada anemi tanısı için eşik değer olarak WHO'nun önerdiği şekildeHb değerinin <12 g/dL, demir eksikliği içinde serum ferritin düzeyinin <30 ng/mL ve/veya transferrin satürasyonu <%16 olması kabul edildi. Hastaların boy-kilo ve vücut kütle indeksini içeren antropometrik ölçümler hasta dosyasından çalışma dosyasına eklenerek HOMA-IR skoru açlık serum glukozu(mg/dL) / açlık insülini (mU/L) formülü ile hesaplanarak ≥2,5 değeri insülin direnci olarak kabul edildi. Standardizasyon olarak 2 ay boyunca demir tedavisi almış olan hastaların tedaviye yanıtı hemoglobin ve ferritin parametreleri ile değerlendirilip, Hb>12 g/dL ve/veya ferritin>50 ng/mL olan hastalar seçildi.

BULGULAR:

Çalışmaya 18-49 yaş aralığında, yaş ortalamaları 37,03±9,32yıl olan 120 kadın hasta dahil edilmiştir, hastaların demir tedavisi almadan önceki ve sonraki biyokimyasal parametreleri ve kilo, BMI ölçümleriyle birlikte açlık glukozu, açlık insülini ve HOMA-IR skorundaki değişiklikler karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası değerlerine bakıldığı zaman bel çevresi, hemoglobin, hematokrit, trombosit, demir, ferritin, ve glukoz değerlerinde istatistiksel olarak belirgin değişiklikler saptanmıştır ($p<0,05$). Beklenildiği üzere tedavi sonrası hastaların hemoglobin, hematokrit, demir ve ferritin değerlerinin yükseldiği ve trombosit değerlerinin düştüğü görülmüştür. Çalışmamızda demir eksikliği düzeltildikten sonra insülin düzeyinde istatistiki anlamlılığa ulaşmayan düşme eğilimi saptandı. Keza HOMA-IR düzeyinde de anlamlılığa ulaşmayan düşme eğilimi saptandı.Yapılan detaylı analiz sonrasında insülin direnci üzerinde bağımsız etkisi olan tek parametre BMI olarak görülmektedir.

SONUÇ:

Bu çalışmanın sonuçları non-diyabetik premenopozal kadınlarda demir eksikliği anemisinin düzeltilmesinin HOMA-IR'yi etkilemediğini göstermektedir. Tedavi sonrası bel çevresinde ve glukozda anlamlı azalma ile birlikte insülin düzeylerinde saptanan ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşme eğilimi aneminin düzeltilmesinin insülin sensitivitesini arttırdığına işaret edebilir. Bu konuda daha uzun süreli, prospektif, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Demir, Anemi, Metabolik Sendrom, İnsülin Direnci, HOMA-IR skoru

ABSTRACT

INTRODUCTION:

In many different studies, it has been reported that iron overload is related to the development of diabetes mellitus, at the same time, iron deficiency is associated with an increased insulin sensitivity. In cases with iron deficiency, studies show that iron treatment induces diseases like obesity, metabolic syndrome, and diabetes.

AIM:

In this study, data from premenopausal non-diabetic female patients diagnosed with iron deficiency and receiving iron replacement treatment, were collected using patient information system to investigate the change in insulin resistance- HOMA-IR score, before and after iron replacement therapy.

METHODS:

In this retrospective study, we reviewed the files of non-diabetic premenopausal women patients between the age of 18-49 years with the ICD code of iron deficiency anemia who were admitted to the Internal Medicine outpatient clinic of Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital between September 2022 and September 2023. The study population consisted of non-diabetic female patients whose blood parameters including hemogram, iron parameters (serum iron, iron-binding capacity, ferritin), CRP, fasting glucose, and insulin levels were present and accessible in the patient information system before and after iron treatment. There were 120 anemic patients in total, which were included in the study. In these patients, Hb level<12 g/dL, serum ferritin level<30 ng/mL, and/or transferrin saturation<16% were accepted as threshold values for the diagnosis of iron deficiency anemia which was compatible with the recommendations of WHO. Anthropometric measurements including height-weight and body mass index of the patients were added to the study file from the patient file and the HOMA-IR score was calculated by using the equation of fasting serum glucose (mg/dL) / fasting insulin (mU/L) and a value of ≥2.5 was accepted as insulin resistance. As standardization, the treatment response of patients who had iron therapy throughout 2 months was evaluated with hemoglobin and ferritin levels, and patients with Hb>12 g/dL and/or ferritin levels>50 ng/mL were selected for our study.

RESULT:

The study included 120 female patients aged 18-49 years with a mean age of 37.03±9.32 years and biochemical parameters, weight, BMI measurements, and changes in fasting glucose, fasting insulin, and HOMA-IR score were compared before and after iron replacement therapy. Statistically significant changes were found in waist circumference, hemoglobin, hematocrit, thrombocyte, iron, ferritin, and glucoselevels ($p<0.05$). As expected, hemoglobin, hematocrit, iron, and ferritin values increased and platelet values decreased after the treatment. After correcting iron deficiency, a decreasing trend was observed in fasting insulin levels, which did not show statistical significance. Likewise, a decreasing trend was detected at the HOMA-IR levels, which also did not show statistical significance.

After detailed analysis, the only parameter with an independent effect on insulin resistance wasdetected as BMI.

CONCLUSION:

The results of this study show that correction of iron deficiency anemia in non-diabetic premenopausal women does not affect HOMA-IR levels. The decreasing trend in fasting glucose and waist circumference, and insignificant decrease in insulin levels indicate that correction of anemia may increase insulin sensitivity. We need longer-term, prospective, controlled studies about this topic.

KEYWORDS:

Iron, Anemia, Metabolic Syndrome, Insulin Resistance, HOMA-IR Score

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Demir eksikliği anemisi dünyada en sık görülen anemi türü olup demir ihtiyacının artması veya artmış demir kaybı ile seyreden ve yetersiz oral demir alımı, malnütrisyon, gastrointestinal sistem kaynaklı bozulmuş demir emilimi, idrardan demir kaybı, akut veya kronik inflamasyon veya kanamalar gibi farklı sebeplerle gelişebilen hipokrommikrositer bir anemi türüdür (1). Demir vücuttaki birçok önemli metabolik yolakta rol oynamakla birlikte özellikle glukoz homeostazı üzerinde önemli bir role sahiptir. Demir eksikliğinin bulunduğu her durumda anemi gelişmeyebilir, gelişen anemi demir eksikliğinin geç dönem bulgusu, bir sonucu olarak kabul edilebilir.

İnsülin pankreasın β-hücrelerinden salınarak kan glukoz seviyesinin kontrolünü sağlar. İnsülin direnci, karaciğer, kas ve yağ dokularındaki hücrelerin insülin alımındaki direncinden kaynaklanır. İnsülin direnci varlığı; obezite, polikistik over sendromu, kardiyovasküler hastalıklar, NAFLD, metabolik sendrom gibi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (2).
Demir vücuttaki birçok metabolik yolakta anahtar rol oynamakla birlikte eksikliğinde glukoz homeostazı etkilenir. İnsülin ve demir metabolizması arasında kompleks bir ilişki bulunmaktadır. Demir, insülin internalizasyonunu inhibe ederek insülin direnci ve hiperinsülinemiye sebep olur (3). Demir fazlalığı ile seyreden hastalıkların ve demir tedavisi sonrası artan demir seviyelerinin metabolik sendrom ve diyabet gibi hastalıklarla ilişkili olabileceği ve insülin direnci gelişimine katkı sağlayabileceği birçok çalışmada belirtilmektedir.

Ateroskleroz gelişiminde de insülin direnci ve demire bağımlı oksidatif stres mekanizmasıönem arz etmektedir (4). Diyabetik hastalarda diyabetik olmayan hastalara göre demir eksikliğianemisi insidansının daha sık olduğu bildirilmiştir. Yapılan birçok çalışmada DM tanısıolmaksızın hastalara oral veya parenteral uygulanan demir tedavileri sonrasında Hba1cseviyelerinde anlamlı düşüş izlenmiştir (5). 40 yaş altı normal vücut kitle indeksine sahip hastaların (BMI< 27 kg/m²)demir tedavisi sonrası artan hemoglobin seviyeleri ile birlikte açlıkinsülin seviyeleri azalmış ve HOMA-IR skorlarında düşüş izlenmiştir (6).
Demir, bir organizmanın gelişimi açısından gerekli olan esansiyel bir elementtir. Elektron alma-verme, oksijen taşıma, DNA,RNA ve protein sentezinde önemli bir rol oynar (7). Hastalıkların patofizyolojisinde demirin rolü genel olarak indirgenmesi ve yükseltgenmesi ile oluşur, hidroksi radikalleri oluşumu ile oksidasyon mekanizması- toksik hasar gerçekleşir.Demir, hücrelerde ve vücut sıvılarında iki oksidasyon durumu olan ferrik (Fe III)

veya ferröz(Fe II) formlarında bulunmaktadır. Demir metabolizmasını anlamak, demir birikimi veya eksikliği ile seyreden hemokromatoz, demir eksikliği ve demir eksikliği anemisinin mekanizmasını anlamak için önemlidir (7,8).

Demirin elektron alış-verişi sonrası oluşan demir fazlalığı durumunda serbest demir, serbest oksijen radikallerinin oluşumuna sebebiyet vererek toksik etkiye sebep olur. Dolayısıyla demir transferrin ile taşınır, ferritin ile depolanır, böylece organizma içinde demirin serbest bırakılması önlenerek toksik etkileri engellenir ve denetlenir (9).

İnsülin direnci, pankreasta yapılan insülinin salınımından hedeflenen hücrede etki oluşturana kadar olan yolakta oluşabilecek herhangi bir etki azalması olarak tanımlanabilir. İnsülin direnci, kas,yağ ve karaciğer gibi dokulardaki hücrelerin insüline cevapsızlığı ve enerji üretimi için kan glukozunu kullanamaması sonrasıobezite,hipertansiyon,hiperlipidemi ve tip 2 diyabetesmellitus gibi birçok hastalığa zemin oluşturan bir durumdur (10,13).

Demir, insülin ve insülin direnci arasında kompleks ilişkiler bulunmaktadır. Genel olarak demir, mevcut insülinin hücre içine alınmasını inhibe ederek insülin direncine yol açar.Vücuttademir fazlalığı diyabet gelişimine yatkınlık oluşturmakta olup demir eksikliği mevcut olan hastalarda demir tedavisinin diyabet, obezite, metabolik sendrom ve hipertansiyon gibi bazı hastalıklarla ilişkilendirilebileceği birçok çalışmada belirtilmiştir (11,12,13)

Bu çalışmada demir tedavisi almış premenopozal kadın hastalar taranarak HOMA-IR skorubaz alınarak insülin direncindeki değişimin değerlendirilmesi planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Demir Metabolizması

Demir, oksijen taşınması,enerji üretimi,hücresel büyümeiçin oldukça hayati bir önem arz eden bir mineraldir. Vücutta demir dengesinin araştırılması adına son yıllarda çok fazla sayıda çalışma gerçekleştirilmiştir. Demir metabolizması sıkı şekilde denetlenenkompleksbir mekanizma olup demirin vücutta emilimi,taşınması,depolanması ve uzaklaştırılmasını içerir.

Vücutta bulunan demir, mekanizma olarak organizma içinde korunmaya ve depolanmaya planlanmıştır,alınan demirin %10'u duodenumdan olmak üzere günde 2mg'a yakın demir emilir, yine yaklaşık 2 mg'a yakın demir feces yoluyla atılır (14). Depo demiri erkeklerde ortalama 1 g, kadınlarda ise uzamış mens periyodları- gebelik gibi durumların mevcudiyeti sebebiyle daha az olup ortalama 0.3 g kadardır.Total olarak demirin %70'e yakını hemoglobinde ve eritrositlerde, %10'u miyoglobin ve demir içeren enzimlerde, %20'si de kullanılmaya hazır olacak şekilde başlıca karaciğer ve retiküloendoteliyal sistem makrofajlarında depolanır (14,15).

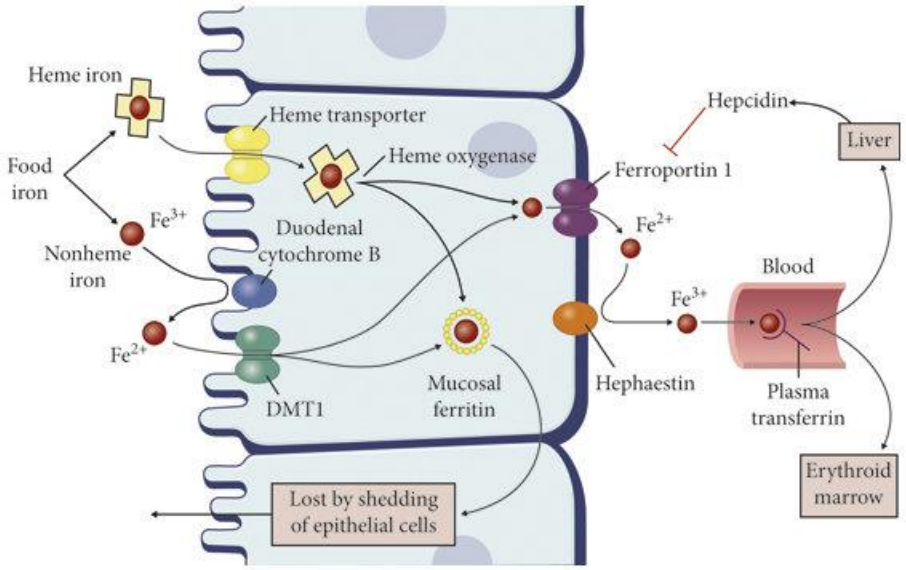
Erkeklerde günde ortalama 1mg, premenopozal kadınlarda ise günde ortalama 2 mg kadar demir kaybı olabilmektedir. Demir kaybının vücuttaki en önemli sebebi kanamalardır. Kan kaybı,mens kanaması ile olabileceği gibi bazen patolojik sebeplerle de (peptik veya duodenal ülser, mide-kolon maligniteleri, polip, hemoroid, anal fissür, üriner sistem kanamaları vb.) kayıplar olabilmektedir (16).

2.2.İntestinal Demir Absorpsiyonu

Demirin emilimi duodenum ve jejunumun proksimal kısmında görülür, demir emilimi için asidik pH gereklidir.İnce bağırsaktan emilim sürecinde gastrointestinal mukoza önemli bir rol oynar, besinlerin içindeki demir, ferrik(Fe III) formunda olup düşük asiditede çözünürlüğü düşük olduğundan intestinal mukozadan kolay bir şekilde emilim gerçekleşmesi adına ferröz(Fe II) demir formuna dönüştürülür (17).

Ferröz demir formuna duodenal sitokrom b(DcytB)tarafındanredükte edilen demir, enterosit içerisine membran yüzeyindekidivalan metal transporter(DMT1) tarafından alınır. İntestinal mukozadaki azalan oksijen seviyesi ile birlikte mevcut olan hipoksiyi algılayan HIF-2 a(Hipoksi indüklenebilir faktör-2 -alfa), DMT1 ve DcytBtranskripsiyonunu kontrol eder.Enterosit içerisine giren demir,dolaşıma girmek için bazolateralmembrandanferroportin 1'e(FPN) bağlanarak salgılanır. Salınım sonrası ferröz demirin ferrik forma oksidasyonu gerçekleşir (18).

Demirin intestinal emiliminde ve vücudun demir rezervinin dengesinin sağlanmasındaanahtar rol,primer olarak karaciğerden sentezlenen, harici olarak pankreas beta hücreleri, adipoz doku veya dalak ve alveollerdeki makrofajlarda üretilen ve böbrekten atılan, aynı zamanda bir akut faz reaktanı olanpeptid yapıdaki''hepsidin'' hormonu tarafından sağlanmaktadır (18,19).Demir eksikliği varlığında kandaki hepsidin seviyesi düşer, kandakihepsidin seviyesi azaldığında bağırsaklardan demir emilimi artar. Enflamasyon veya vücutta demir yüklenmesi mevcudiyetinde karaciğerden hepsidin sentezi artar ve bağırsaktan demir emilimi azalır (18,19,20). Özetlemek gerekirse hepsidinin reseptörü, bir bazolateral transmembran proteini olan ferroportindir. Ferroportin, demirin hücreden plazmaya atılmasını ve bir ferrioksidaz olan hefastinin yardımı ile plazmadaferrik formdatransferrine yüklenerek taşınmasını sağlar (21).Demir eksikliği durumunda transferrinsentezi artar. Bir akut faz reaktanı olan ve apoferritinin aktif formu olanferritin, demirin karaciğer,dalak veya kas dokusundadepolanmasını sağlayan depo proteinidir (22). Depo edilen demirin büyük bir kısmı vücudun metabolik ihtiyaçları için kullanılır.



Şekil 1: Demirin intestinal emilim mekanizması

2.3.Demir Eksikliği Anemisi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) anemi kriterine göre kadınlarda hemoglobin (hb) <12 g/dL, erkeklerde ise hemoglobin(hb) <13 g/dL olması anemi olarak adlandırılmaktadır (23). Çağımızın pandemisi olarak adlandırabileceğimiz ve gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre daha sık görülmekte olan demir eksikliği anemisi, özellikle doğurganlık çağındaki kadınları ve çocukları etkileyen dünyada en sık görülen anemi tipidir. Erişkin kadınlarda menstruel kayıplar, alım azlığı, gebelik ve laktasyon gibi sebeplerle demir depolarının daha düşük olduğu saptanmıştır. 2011'de yayınlanmış olan DSÖ, global anemi prevalansı verilerine göre kadınlarda en sık görülen anemi, demir eksikliği anemisi olup bu oran Avrupa'da %22,9, Türkiye'de ise %24.3 olarak bulunmuştur (23,24).

Demir eksikliği anemisi, derecesi ne olursa olsun araştırılmalı ve altta yatan sebep ortaya çıkarılmalıdır.

2.4. Demir Eksikliği Anemisinin Sebepleri

2.4.1.Kan kayıpları

Tüm nüfusa bakacak olursak demir eksikliğinin en sık görülen sebebi kan kayıplarıdır, bu kayıplar erkeklerde daha çok gastrointestinal sistemden olmakta iken kadınlarda özellikle gebelik esnasındaki ve doğum sonrasındaki kan kayıpları ve menstrüel kayıplar,demir eksikliğinin en sık sebeplerini oluşturur.İnflamatuvarbağırsakhastalıkları(Crohn, ülseratif kolit), anjiyodisplazi, polipler, ülserler, bağırsak maligniteleri, intestinal parazitozis(kancalı kurt vb.), NSAID kullanımı, gastrointestinal kayıpların başlıca sebeplerindendir (25). Mükerrer kan bağışları, flebotomi, hemodiyaliz, majör cerrahiler ve geçirilmiş travmalar gibi diğer sebepler de kan kaybıyoluyla demir eksikliğini tetikler (26).

2.4.2.Yetersiz emilim

Demirin emildiği proksimal ince bağırsağın(duodenum) etkilendiği hastalıklarda demir emilimi bozulur. Malabsorbsiyon sendromlarında demir eksikliği sıktır (27). Nadir görülen bir hastalık olan Whipple hastalığında normal bağırsak villus fonksiyonları bozulmuştur, okült gastrointestinal sistem kanamalarıyla kayıplar olabilir, dolayısıyla hem emilim kusurludur hem de kan kaybı mevcuttur (28). Çölyak hastalığında intestinal mukozanın atrofisi sonucu demir emilimi azalır (27,29). Helicobacterpylori enfeksiyonu varlığı, gastrik ülsere sebep olarak demir emiliminin bozulmasına sebep olabilir (30). Atrofik gastrit varlığında pariyetal hücre kaybına bağlı olarak gastrik asit sekresyonu azalmıştır, gastrik asit demir homeostazında kilit bir rol oynar,dolayısıyla gastrik pH'ın bozulmasıhipoklorhidri veya aklorhidri ile sonuçlanarak yetersiz demir emilimi üzerinden demir eksikliğine sebep olur (31). Atrofik gastritli hastalarda B12 eksikliği ortaya çıkmadan çok önce demir eksikliği görülebilir ya da hastalar tanı anında dimorfik anemi ile başvurabilirler (31,32).Gastrik bypass cerrahisi ve kısmi gastrektomi sonrasında hastaların büyük bir kısmında demir eksikliği görülebilir (33).

2.4.3.Alım azlığı

Sebzeden zengin,ancak kırımızı et, deniz ürünleri, süt ürünleri ve baklagillerden fakir diyetler ile beslenenler, özellikle vejetaryenler ve veganlar gelişmekte olan ülkelerde demir eksikliği anemisine yatkındırlar (34). Çocuklarda günlük demir ihtiyacı günlük 8 mg iken, erişkin erkeklerde 11mg, kadınlarda ise 15 mg'dır. Günlük demir gereksinimi gebe kadınlarda daha da artmıştır, Avrupa genelinde yapılan anketlere göre besinlerden oral demir alımı ile

erkeklerin ortalama %72'si günlük demir gereksinimini karşılarken kadınların sadece %13'ü besinlerden günlük demir gereksinimini karşılayabilmektedir (35).

2.4.4.Artmış demir gereksinimi

Gebelikte ve laktasyon döneminde vücudun demir ihtiyacı artmıştır. Dolayısıyla gebelerin demir takviyesi alması önem arz etmektedir. Aynı şekilde yeni doğanlarda ve çocuklarda hızlı büyüme döneminde demir ihtiyacı fazladır,anne sütünde demir oranını ise düşüktür (36,37). Prematür doğan bebeklerde hızlı eritrosit ekspansiyonu ve somatik büyüme sebebiyle demir eksikliği prevalansı daha sıktır. Durumu kritik olan prematür bebeklerde sık kan alınarak flebotomi uygulanması sebebiyle demir ihtiyacı daha da artmıştır (38).

2.4.5.Hemoglobinüri

Paroksismal nokturnalhemoglobinüride, valvüler kapak protezi olan hastalarda, maraton koşucularında intravasküler hemoliz mevcut olup hemoglobinüri üzerinden üriner demir kaybı gerçekleşir (39).

2.4.6.Pulmoner hastalıklar

Pulmonerarteriyelhipertansiyon, sağ kalp yetmezliği ile birlikte olan ve mortal seyredebilen bir tablodur, uygunsuz olarak artan hepsidin seviyeleri, bağırsaklardan demir emiliminin bozulmasına sebep olur (40).Pulmoner hipertansiyon hastalarının %40'ında demir eksikliği görülmekte olup demir eksikliği mevcudiyeti hastalık şiddeti ve kötü klinik sonuç ile ilişkilendirilmiştir (40,41). Nadir görülen bir hastalık olan idiopatikpulmonerhemosiderozis varlığında rekürren veya kronik difüz alveolar hemoraji gelişimi ile alveolar kapiller hasar oluşumu ve alveolar alana tekrarlayan kanamalar sonrası hemoptizi tablosuylabirliktedemir eksikliği görülebilir (42).

2.4.7.İlaç ilişkili demir eksikliği anemisi

Mide asidini baskılayan antiasit, proton pompa inhibitörleri, H2 reseptör blokörleri, tetrasiklin ve penisilin gibi ilaçların uzun süreli kullanımı demir eksikliği anemisine sebep olabilir (43,44,45). NSAID tedavisi alan hastalarda gastrointestinal mukozal hasara bağlı olarak demir eksikliği görülebilir, NSAID kullanımına sekonder peptik ülser hastalığı görülebilir, peptik ülserin perforasyon ya da kanama gibi komplikasyonlarına bağlı olarak mevcut demir eksikliği anemisi tablosu daha da derinleşebilir (46).

2.4.8.EPO tedavisi

Kronik böbrek yetmezliği, HIV, romatoid artrit veya inflamatuar bağırsak hastalığına bağlı anemisi olup eritropoetin (EPO) tedavisi almakta olan hastalarda demir eksikliği anemisi sık olarak görülür, dolayısıyla hastalarda EPO tedavisine başlamadan önce serum ferritin düzeyleri>100 mcg/L, transferrin satürasyonu>%20 olacak şekilde tutulmalıdır. (47,48).

2.4.9.Konjenital Sebepler

Konjenital sebepler demir eksikliğinin nadir sebeplerindendir. Transferrin yetersizliği ile karakterize olan ve hemosideroz ile sonuçlanan konjenital hipotransferrinemide demir eksikliği görülür (49). Demir refrakter demir eksikliği anemisi(IRIDA), TMPRSS6 genindeki germline mutasyonu sonucu artmış hepsidin üretimi ve azalmış duodenal demir emilimi ile seyreden otozomal resesif olarak kalıtılan nadir bir durumdur (50).



Şekil 2:Demir eksikliğinin sebepleri

2.5.Demir Eksikliğinin Evreleri

Hipokrommikrositer anemi varlığı demir eksikliği anemisinde beklenen bir tablo iken demir eksikliğinin bir süreç ve altta yatan durumun bir sonucu olduğu ve demir eksikliğinin erken dönemlerinde hücrelerin normositiknormokrom olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (51).

Demir eksikliğinde iki basamak mevcuttur.

a)Demir eksikliği: Vücudun total demirinin azaldığı durumdur.

b)Demir eksikliği anemisi: Eritropoez azalması sonucu aneminin geliştiği basamaktır.

Demir dengesinin negatif olarak izlendiği durumlarda dalak, karaciğer ve kemik iliğindeki demir depoları azalmaya başlar ve demir deposu yeterli olan bireylerde hemoglobin sentez ihtiyacı arttığında demir depoları kullanılarak hemoglobin dengesi sağlanmaya çalışılır.Bu durum prelatent faz olarak adlandırılır (52). Prelatent ve latent fazda kan hemoglobin seviyeleri ve MCV normal aralıkta beklenirken, latent dönemden itibaren ferritin azalmaya başlar,bu dönemde serum ferritin ≤ 20 μg/L ve hemoglobin> 12 g/dL olarak izlenir. (53).Kemik iliği için gerekli olan demir üretiminin yeteriz olması ve demir depolarının ihtiyacı karşılayamaz duruma gelmesi sonucu anemi gelişir ve anemi gelişimi sonrasındaki evreler, erken ve geç demir eksikliği anemisi olarak isimlendirilir (52,53). Erken demir eksikliği anemisi evresinden itibaren hemoglobin <12 g/dL altına düşer, MCV azalmış olarak izlenir ve serbest eritrosit protoporfirini artar.Serum hemoglobinin< 8 g/dL'nin altına düşmesi ile birlikte geç demir eksikliği anemisi evresi izlenir ve ciddi anemi ile birlikte klasik mikrositerhipokromik anemi tablosu görülür (52,53,54).

2.6.Klinik Bulgular

Demir eksikliği mevcut olan hastalar genelde asemptomatiktir, demir eksikliğine bağlı anemi geliştiğinde hastalar anemiye bağlı halsizlik,bitkinlik, solukluk, kulak çınlaması,baş ağrısı gibi nonspesifik semptomlarla hastaneye başvururlar ve düşük ferritin seviyeleri ile tanı alırlar (55).

Saç dökülmesi, tırnak kopması, ağız kuruluğu, çabuk yorulma, efor dipnesi en sık görülen semptomlardandır. Ciddi anemi varlığında hastalar taşikardi veya senkop ile kliniğe başvurabilir ve kardiyak dekompanzasyona sekonder sol ventrikül disfonksiyonu ve kalp yetmezliği saptanabilir (56).

Demir eksikliği yetişkinlerde beyindeki mitokondriyal hasara sebep olarakkonsantrasyon eksikliği, dikkat süresinde azalma ve kognitif disfonksiyona sebep olabilir (57). Egzersiz kapasitesinde azalma ve fiziksel performans düşüklüğü mevcut olabilir (58). Uyku bozukluğuna bağlı hastalıklar kategorisinde sınıflandırılan huzursuz bacak sendromu da demir eksikliği anemisi varlığında rastlanan bir durumdur (59). Huzursuz bacak sendromu, kronik böbrek yetmezliği hastalarında da görülebilmektedir. Demir tedavisiyle birlikte huzursuz bacak sendromu semptomlarında iyileşme görülmektedir (59,60).

Fizik muayenede cilt solukluğu varlığı,angular stomatit veya glossitvarlığıgibi bulgular birçok farklınütrisyonel anemi türünde görülebilirken kaşık tırnak varlığı(koilonişya) ve pika(gıda dışı maddelerin yenmesi) bulgusu demir eksikliğine spesifiktir (61,62).Koilonişya, malnütrisyon, kronik kan kaybı veya malabsorbisyona bağlı olarak kronik demir eksikliği anemisinde ince, kırılgan ve kaşık şeklindeki tırnakların varlığı ile seyreden bir durumdur (61). Pika bulgusu sıklıkla çocuklarda görülür ve demir tedavisi sonrasında hastanın gıda dışı madde tüketme isteği kaybolur. Bu gıda dışı maddeler toprak, sabun, çiğ pirinç, taş ve kağıt olabilmektedir (62).Pagofaji, (buz yeme isteği) pikanınfarklı bir formu olarak değerlendirilir, en sık demir eksikliğinde görülmekle birlikte orak hücreli anemi, otizm ya da diğer psikiyatrik bozukluklarda da pagofaji görülebilmektedir (63).Demir eksikliği mevcut olan hastalarda aynı zamanda pancar gibi gıdaların da tüketilmesinin ardından görülmekte olan beetüri nadir olarak saptanmakta olup betanin pigmentinin salınımına bağlı olarak idrarın kırmızı-pembe renkte görülmesine sebep olmaktadır (64).

Disfaji ile başvuran hastalarda glossit veya angular stomatit varlığında plummer-vinson sendromu(Patterson-Brown-Kelly sendromu) akla gelmeli ve hastalar post-krikoid ağrısız disfaji veözofagial web (halka) varlığı açısından endoskopi ile tetkik edilmelidir (65).

Özofagus yassı hücreli karinomu için predispozan bir durum olması sebebiyle erken tanısı önem arz eden bir durumdur (66). Daha çok proksimal özofagus kanserine yatkınlık oluşturduğu düşünülse de gerçek risk oranı tam olarak bilinmemektedir (67). PVS ile başvuran hastalarda nadir de olsa splenomegali, tiroid bezi boyutlarında büyüme ve anodonti (diş kaybı) saptanabilir (68).

Halsizlik, yorgunluk, solukluk	Kognitif disfonksiyon
Saç dökülmesi	Pika,pagofaji
Tırnak kopması	Angular stomatit, glossit
Efor dispnesi, senkop	Beetüri

Tablo 1: Demir eksikliği anemisi klinik bulguları

2.7.Laboratuvar Bulguları

2.7.1.Hemogram

Hemogram ile anemi varlığı saptanır, premenopozal kadınlarda hb<12 g/dL, erkeklerde hb<13 g/dL saptanması anemi varlığını göstermektedir.Tam kanda trombositoz varlığı, MCV ve MCH düşüklüğü, RDW yüksekliği demir eksikliğini destekleyen bulgulardır (69).

2.7.2.Serum demiri

Test, çoğu bir transport proteini olan transferrine bağlı sirkülasyondaki demiri ölçer. Hastalarda serum demir seviyeleri azalmıştır, genellikle serum demiri, 10 ug/dL altında beklenir. Serum demir seviyeleri besin alımından etkilenir, diürnal varyasyon sebebiyle sabahları yüksek, akşamları düşük saptanır, kanın sabah alınarak aç karına çalışılması önerilir. Tek başına tanı koydurucu değildir, kronik hastalık anemisinde de düşük saptanabilir. Transferrin satürasyonunun hesaplanmasında yardımcı parametredir ve ferritin ve transferrin satürasyonuyla birlikte değerlendirilmelidir (70).

2.7.3.Serum transferrin

Demirin dolaşımdaki transport proteinidir.Serumtransferrin normal referans değerleri: 215-380 mg/dL arasındadır. Serum transferrin değeri demir eksiliğinde artar, kronik hastalık anemisinde azalır. Transferrin konsantrasyonunun mg/dl cinsinde 1.389 ile çarpılması sonucu total demir bağlama kapasitesi (TIBC) elde edilir (71).

2.7.4.Transferrinsatürasyonu

Serum demiri÷ totaldemir bağlama kapasitesi(demir+ demir bağlama kapasitesi) x 100 formülü ile hesaplanır. Normal referans değeri %25-45 arası iken %20'nin altı demir eksikliği taramasında kullanılmaktadır (72). Çalışmamızda transferrin satürasyonu<%16 altında olması, demir eksikliği anemisi açısından referans olarak alınmıştır.

2.7.5.Serum ferritini

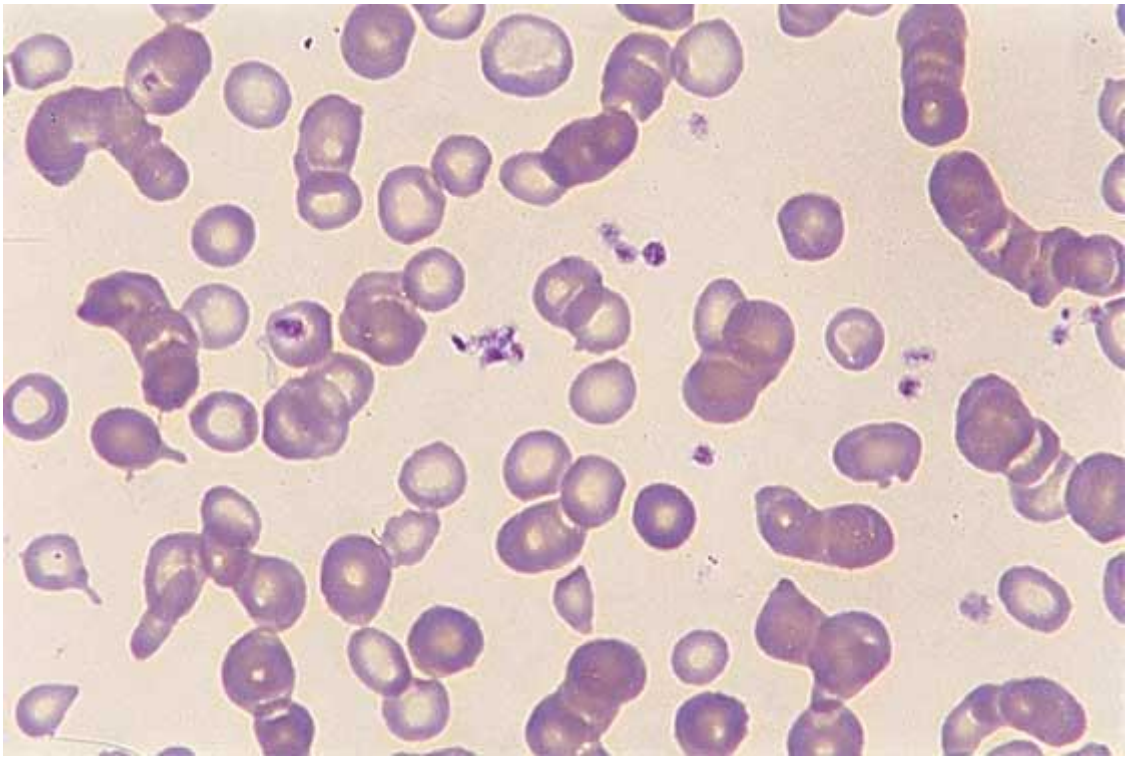
Demirin depo formu olan ferritin, demir eksikliği tanısında seçkin testtir. Demir durumundan bağımsız olarak infeksiyon, inflamasyon, malignite gibi durumlarda serum ferritin değeri akut faz reaktanı olarak yüksek saptanabilmektedir, bu durumda mevcut tablo, CRP, prokalsitonin seviyeleri ve hastanın kliniğiyle birlikte bir bütün olarak değerlendirilmelidir (73). Hepatit, alkol tüketimi, hemolitik anemi, hematolojik maligniteler, böbrek hastalıkları veya hemofagositiklenfohistiyositoz varlığında serum ferritin seviyeleri normal referans aralığından oldukça yüksek değerlerde saptanabilmektedir (74).Serumferritin seviyesinin erkeklerdeki normal referans aralığı 30-300ug/L(11.6-144mmol/L), kadınlardaki normal referans aralığı 15-200ug/L(5.8-96nmol/L) olarak belirtilmektedir (75,76). Türkiye Hematoloji Derneği Kılavuzunda serum ferritin<15 ng/ml altındaki değerler,demir eksikliği için tanı koydurucu olarak ifade edilirken uluslararası kılavuzlarda serum ferritin<30 ng/ml altındaki değerlerin kemik iliği bulguları ile desteklenmesi durumunda sırasıyla %92sensitivite, %98 spesifitesi olduğu saptanmıştır (76). Komorbid hastalığı olan bireylerde ferritin seviyeleri yanlış normal olarak saptanabilir. Serum ferritin<100 ng/ml altındaki seviyelerde demir eksikliği olasılığı dışlanmamalı, her zaman demir eksikliği mevcudiyeti araştırılmalıdır (77).

2.7.6.Solübltransferrin reseptör ve sTfR- ferritin indeksi

Serum ferritinin logaritması alınarak hesaplanan bir indekstir. Eritropezi yansıtan ve demir eksikliğinde yükselen bir parametredir, demir eksikliği anemisinde oran genellikle >3 olacak şekilde saptanmaktadır. İnflamasyondan etkilenmez, ancak hemolizde ve eritropoetin stimülan ajan uygulanması sonrası artabilir. Kronik hastalık anemisinde sTfr-ferritin indeksi<1 olacak şekilde saptanır, demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisi ayrımında yardımcıdır (76,78). Ülkemizde sayılı laboratuvarlarda bu test çalışılmaktadır.

2.7.7.Periferik yayma

Periferik yaymada eritrositler mikrositer ve hipokromik olarak izlenir, platelet sayısı genellikle artmıştır. Anizositoz (boyut farklılığı) ve poikilositoz (şekil farklılığı) görülebilir. Target hücreleri görülebilir (76,79).



Şekil 3: Demir eksikliği anemisi periferik yayma: Şekilde ortaları soluk hipokrom eritrositler görülmektedir.

2.7.8.Kemik iliği

Kemik iliği aspirasyon örneğinin prusya mavisi ile boyanması sonrası mikroskopik olarak incelenmesi tanıda altın standart olarak kabul edilmekle birlikte hastaların genellikle laboratuvar parametreleri ve klinik ile tanı alması sebebiyle günümüzde nadir olarak uygulanmaktadır (76,80).

2.8.Ayırıcı Tanı

Demir eksikliği anemisinin ayırıcı tanısında hipokrommikrositer anemi yapan diğer hastalıklar (Talasemi minör, kronik hastalık anemisi, sideroblastik anemi, kurşun zehirlenmesi) vardır (81). Bu hastalıklarda demir depoları normal ya da artmış olarak izlenmektedir. Kombine nütrisyonel anemilerde (B12 eksikliği, folik asit eksikliği gibi) özellikle malabsorbsiyonu mevcut olan hastalarda sadece MCV'ye bakarak anemiyi kategorize etmek yeterli değildir. Tanıda demir, ferritin, demir bağlama kapasitesi, transferrinsaturasyonu gibi demir parametrelerine bakıp kapsamlı bir değerlendirme yapılmalıdır (81,82).

MİKROSİTER ANEMİLERDE AYIRICI TANI

FAKTÖR	DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ	TALASEMİ MİNÖR	KRONİK HASTALIK ANEMİSİ
MCV	Düşük	Düşük	Düşük/Normal
RDW	Yüksek	Normal	Normal
Serum Fe	Düşük	Normal	Düşük
TDBK	Yüksek	Normal	Düşük
Transferrin Saturasyonu	Düşük	Normal/Yüksek	Normal
Ferritin	Düşük	Normal/Yüksek	Düşük/Normal /Yüksek

Tablo 2: Demir eksikliği anemisinin ayırıcı tanısı

2.9.Tedavi

Demir eksikliği anemisi tedavisinde doğru yaklaşım altta yatan etiyolojinin tespit edilmesinden geçer. Birçok vakada oral demir tedavisi yeterli olurken oral demir preparatlarına intolerans gelişen veya ciddi malabsorbsiyon kusuru mevcut olan hastalarda parenteral demir replasmanları tercih edilmelidir (83).

2.9.1.Oral demir

Oral demir preparatı olarak emilimin daha iyi olması sebebiyle +3 yerine +2 değerlikli (ferröz) demir preperatları (ferröz sülfat, ferröz glukonat) tercih edilir. Oral olarak günlük 200 mg demir verilerekhastalara demir tabletini günde tek sefer ve aç karına almaları söylenir; bulantı, karın ağrısı, ishal-kabızlık gibi gastrointestinal yan etkilerin oluşması durumunda günlük oral demir dozu azaltılır veya ilacın hemen yemeklerden sonra alınması önerilebilir. Oral demir tedavisinin hemen öncesinde C vitamini (askorbik asit) içeren gıdaların veya içeceklerin alınması emilimi arttırırken kalsiyum, fosfor, fitat ve okzalattan zengin gıdaların alımı, çay-kahve gibi kafein içeren içeceklerin alımı, demir emilimini azaltır. Demir tedavisi ardından 5-7 gün içerinde retikülosit krizibeklenir, eğer demir dozu yeterli, hasta uyumu tam ve kan kaybı yok ise her 3 haftada bir hemoglobin değerinin 1 g/dL artması, totalde 6-8 hafta içinde aneminin düzelmesi ve6 ayda demir depolarının dolması beklenir (84).

2.9.2.Parenteral demir

Parenteral demir tedavisi, oral demire direnç varlığı ve malabsorbsiyon mevcut olan hastalarda, hemogram değeri oral demir preparatı ile yükseltilemeyecek kadar düşük olan ve demir depoları hızlı olarak yükseltilmek istenen bireylerde, ciddi kanaması olanlarda, kronik inflamatuar bağırsak hastalığı (crohn, ülseratif kolit) varlığında endike olup demir dekstran, ferrik glukonat ve demir sükroz formlarında IV olarak tekrarlı infüzyonlar halinde uygulanabilir. Demir depolarının dolması için hedef hemoglobin seviyesi belirlenerek demir açığı hesaplanarak tedavi planı belirlenmelidir. Total doz= Vücut ağırlığı (kg) x 2,3 x (15-hastanın mevcut hemoglobini g/dl) + 500 mg formülü ile hesaplanır.Yüksek molekül ağırlıklıdemir dekstran, IV ya da IM formlarda uygulanabilmektedir, ancak yüksek anafilaksi oranlarına sahiptir. Daha pahalı olup yeni demir formülasyonları olarak piyasaya sürülen ferumoksitol ve ferrikkarboksimaltoz da tedavide tercih edilebilir. Gebelerde özellikle orta-ciddi demir eksikliği anemisi varlığında demir sükrozun güvenilir olduğu, hemoglobin seviyelerini efektif olarak yükselttiğive düşük anafilaksi riski olduğu yapılan çalışmalarla ıspatlanmıştır(84,85,86).

2.10. İnsülin

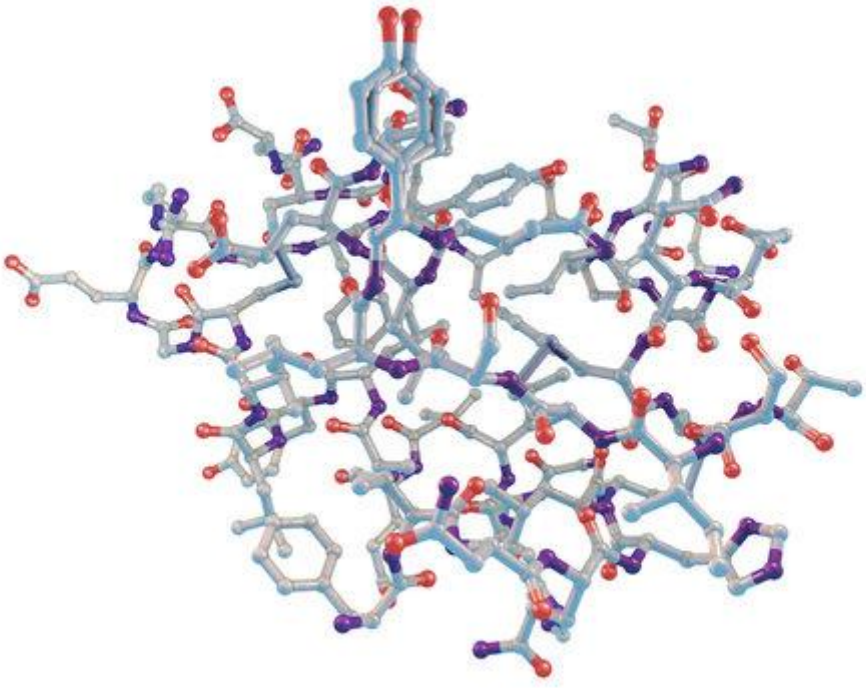
2.10.1. İnsülin molekülü

İnsülin, pankreasınlangerhans adacıklarının beta hücrelerinden salgılanan ve sindirime uğrayan besinlerin hücre içine alınmasını sağlayan ve kan şeker regülasyonunda rol oynayan vücudun ana anabolik hormondur (87).

Preproinsülin olarak sentezlenir, proteolitik etkiyle önce proinsülin sonra insülin şeklini alır (87,88).

Yapı olarak polipeptid yapıda olup molekül ağırlığı 5.8 kilodalton (kDa) olan insülin molekülü, birbirine iki adet disülfür bağı ile bağlı olan A ve B aminoasit zincirlerinden oluşmaktadır (89).

İnsülinin metabolik etkileri, enerji depolanmasından sorumlu olan karaciğer, yağ dokusu ve kas dokusu üzerinden gerçekleşir. İnsülin, açlık durumunda karaciğerden glukoz salınımını regüle ederken tokluk durumunda yağ dokusu ve kas dokusundan glukoz alımını arttırır (90).



Şekil 4: İnsülin molekülü

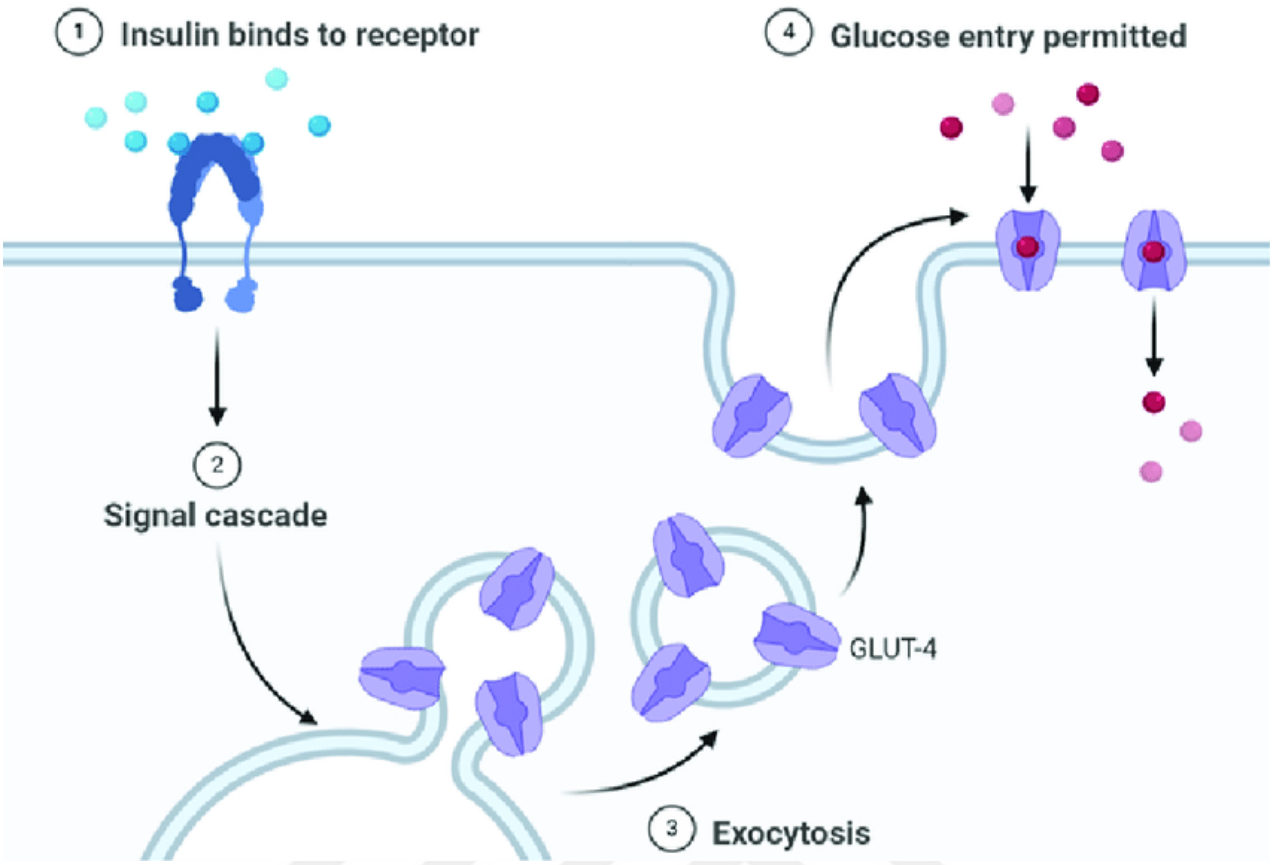
2.10.2.İnsülin salınımı

Pankreasın beta hücrelerinden günlük 40-50 IU olacak şekilde pulsatil olarak insülin salınımı gerçekleşir. Açlık durumunda salgılanan insülin bazal insülin olarak adlandırılır. İnsülin salınımının en büyük uyaranlarından biri glukozdur. Diğer pozitif uyaranları lösin, kolesistokinin, gastrin, arjinin ve beta adrenerjik stimülasyondur. Besinlerin alımıyla beraberyemekten hemen sonra insülin düzeyi artarak 45. dakikada maksimum seviyeye ulaşır ve 90.dakikadan sonra postprandiyal plazma glukozunda hızlı düşüş izlenir. Uzun süreli glukoz stimülasyonunda beta hücrelerin glukoz cevabında desensitizasyon izlenir (91).

2.10.3.İnsülin reseptörü

İnsülin, farklı hücrelerde biyolojik yanıtı hücre membranında bulunan insülin reseptörleri üzerinden gerçekleştirir. İnsülin reseptörü glikoprotein yapıda olup 19. kromozomun kısa kolunda kodlanır ve 400 kilodalton (kDa) ağırlığındadır (92). 2 alfa ve 2 beta subünitesinden oluşur, insülinin alfa subünitesine bağlanmasıyla birlikte beta subünitesinde konformasyonel değişim indüklenerek hücre içi substrat fosforilasyonu sonucunda tirozin kinaz aktive edilir. Tirozin kinaz aktivasyonu sonucunda glukoz transport edici protein-4 (GLUT-4) içeren veziküllerin hücre membranına translokasyonu gerçekleşir ve glukozun hücre içine alınması sağlanır (93).

Açlık ve egzersiz durumunda insülinin reseptöre bağlanması artarken, artmış karbonhidrat alımı ve obezite insülinin reseptöre bağlanmasını azaltır (92,94).



Şekil 5: İnsülin reseptörü, GLUT-4 ve glukozun hücre içine alınması

2.10.4.İnsülinin etkileri

Anabolik bir hormon olan insülin karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasını etkileyerek, glukoz, amino asit ve yağ asitlerinin hücre içine girişini sağlar.

İnsülinin büyüme, vasküler fonksiyonlar, fibrinoliz ve steroidogenez üzerinde etkisi mevcuttur. Klinik olarak anormal insülin cevabı, polikistik over sendromu, kardiyovasküler hastalıklar, tromboz ve maligniteler gibi bazı patolojik durumların etyolojisini açıklamaktadır (94,95).

2.10.5.İnsülin ve glukoz metabolizması

Glukoz, besinlerin intestinal emilimi, glikojenin yıkımı(glukojenoliz) ve öncül metabolitlerden glukoz sentezi(glukoneogenez) ile elde edilir. Glukoz, karaciğerde ve yağ dokusunda yağ olarak depo edilebilir.

Glukoz hücre içerisinde glikojen olarak depolanabilir veya glikoliz ile pirüvata dönüşebilir. Pirüvat laktata indirgenir ve asetil koenzim A'ya (CoA) çevrilir. Asetil CoA, krebs döngüsünde karbondioksit ve suya yükseltgenir ve yağ asitleri ve keton cisimcikleri oluşur.

İnsülin; glukoz metabolizmasındaki etkilerini karaciğer, kas ve yağ dokusu üzerinden düzenler (96).

2.10.5.1.Karaciğerdeki etkileri

İnsülin, sekresyonunun ardından portal ven yolu ile karaciğere gider ve karaciğerde özgün reseptörlerine bağlanarak etki eder. İnsülin karaciğerde glikojen depolanmasını arttırarak glikojenolizi glikojen fosforilaz enziminin inhibisyonu üzerinden baskılar ve glikolizi stimüle eder. Aynı zamanda protein biyosentezini uyararak protein sentezini arttırır.VLDLve trigliserid sentezini arttırır. Hepatik glukoneogenez ve ketogenezi inhibe eder (97).

2.10.5.2.Kas dokusundaki etkileri

İnsülin, kas dokusuna aminoasit geçişini arttırarak protein sentezini arttırır. Glikojen sentaz aktivasyonu ve glikojen fosforilaz inhibisyonu ile glikojen sentezinin artmasını sağlar (98).

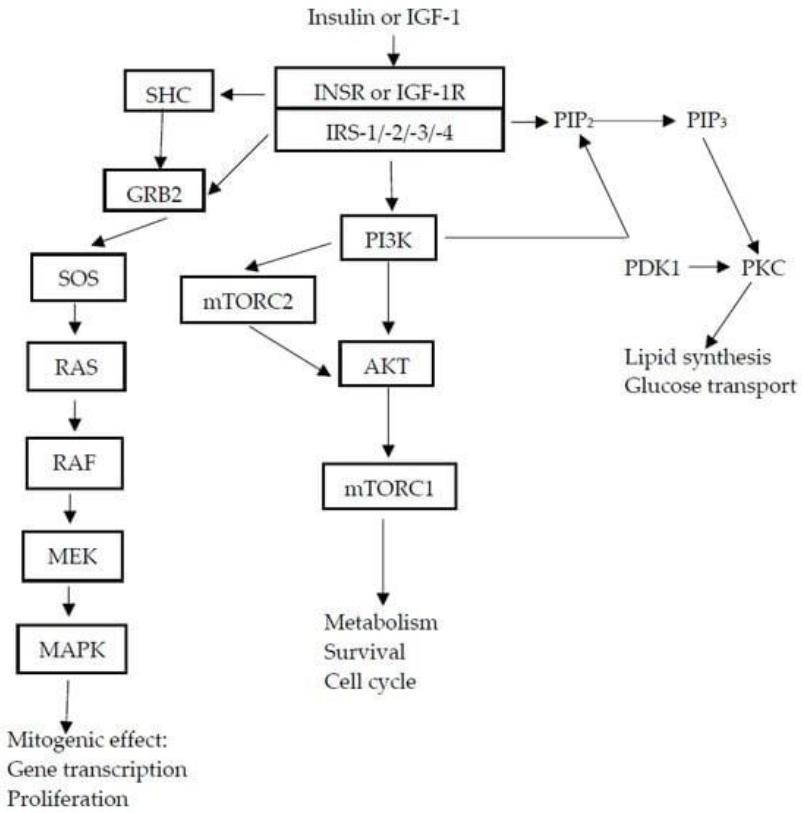
2.10.5.3.Yağ dokusundaki etkileri

İnsülin yağ dokuda glukoz transportunu arttırır.Hormona hassas lipazı baskılayarak lipolizi inhibe eder ve lipogenezi arttırır.Lipoprotein lipazın uyarılmasıyla birlikte dokuya serbest yağ asidi transportunu arttırır (99).

İnsülin metabolizması	Etki
Glukoz metabolizması	Glukoz oksidasyonu artar, glukoneogenez, glukojenoliz ve ketojenez azalır.
Yağ metabolizması	Lipoliz azalır, lipoenez artar
Protein metabolizması	Protein sentezi artar, glukoneogenez azalır.
Yeni ATP oluşumu	Artar
DNA ve RNA oluşumu	Artar

Tablo 3: İnsülin metabolizması ve etkileri

Şekil 6: İnsülin sinyalizasyon yolağı



2.10.6.İnsülin direnci (IR)

İnsülin direnci, endojen veya eksojen insülinin varlığında insülinin glukoz,protein ve yağ metabolizması üzerindeki etkisinin azalması ya da beklenenin altında yanıt alınmasıdır. İnsülin pankreastaki beta hücrelerinden salınımından etkilerinin ortaya çıkmasına kadar geçen basamakların herhangi birinde oluşabilecek bir bozukluk, vücudun biyolojik cevabının bozulmasına sebep olur ve insülin direncine yol açar. İnsülin direnci mevcudiyetinde glukoz toleransında bozulma ve kompanse edici bir mekanizma ile pankreastan insülin salınımının arttırılması ile bir hiperinsülinemi durumu oluşur. İnsüline doku düzeyinde duyarsızlık gelişmesi sonucu yüksek kan glukoz seviyeleri, metabolik sendrom, NAFLD ve diyabet gelişimine sebep olur (100).

2.10.6.1.Prevalans

İnsülin direnci prevalansı normal glukoz toleransı olan kişilerde %25 iken bozulmuş açlık glukozu(IFG) veya bozulmuş glukoz toleransı(IGT) mevcudiyetinde bu oran %58 olarak saptanmıştır. Diyabet varlığında insülin direnci prevalansı %90'ı bulabilmektedir (101).

2.10.6.2.Etiyoloji

İnsülin direncinin çok sayıdasebebi olmakla birlikte etiyoloji temel olarak; edinsel ve kalıtsal olarak iki grupta sınıflandırılabilir. Kortizol, büyüme hormonu ve plasentallaktojen hormonunun fazlalığı insülin direncine sebep olabilir (102). Atipik antipsikotikler, HIV tedavisinde kullanılan ilaçlar(proteaz inhibitörleri)lipodistrofive aterosklerozu indükleyerekinsülin direnci oluşturabilir (103). Enfeksiyon varlığı, akut veya kronik inflamasyon mevcudiyeti insülin direncini tetikler. Fizik muayenede aksilla, boyun veya kasıkta kahverengi, hiperkeratoz plakları ve ciltte melanosit fazlalığı sebebiyle renk değişikliği mevcut ise akantozisnigrikans atlanmamalı, özellikle akantozisnigrikans vakalarının%93'ünün 45 yaş altında görüldüğü ve bu hastaların %84'ünün kilolu veya obez olduğu unutulmamalıdır (104). Hastalarda hirsutizm ve virilizasyon varlığında nadir görülen bir endokrinopati olan HAIR-AN (Hiperandrojenizm, akantozisnigrikans, insülin direnci) sendromu akla gelmelidir (105). Akantozisnigrikans,insülin direncinin bir belirteci olarak kabul edilmeli ve insülin direncine sebep olabilecek altta yatan durum aydınlatılmalıdır (104,106).

2.10.6.2.1.Çevresel faktörler

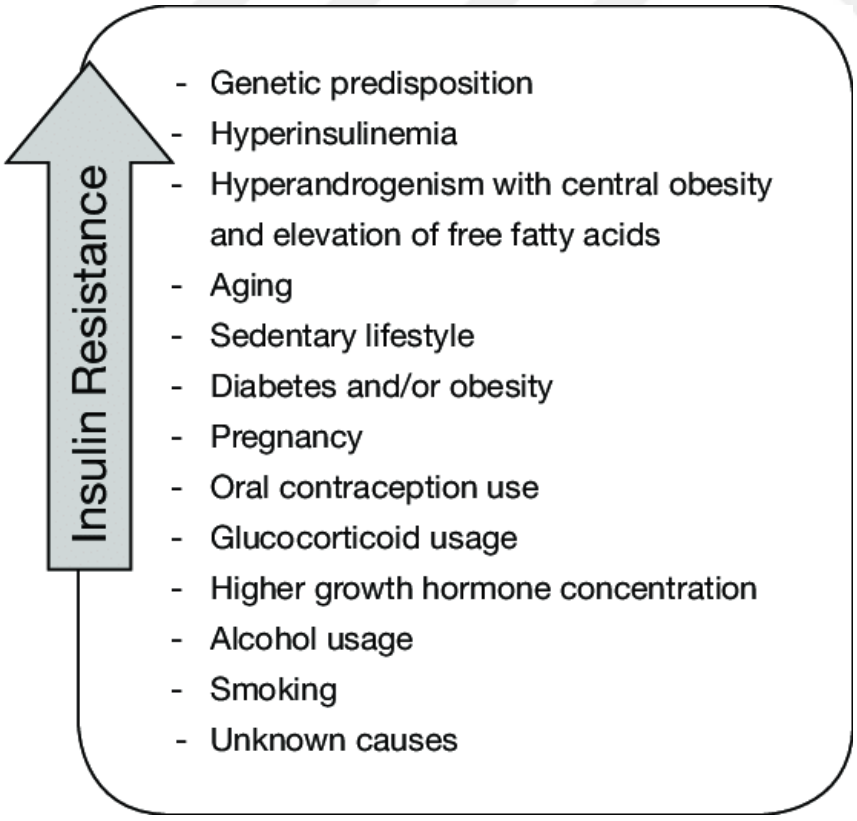
İnaktivite, sedanter hayat tarzı, artmış bel çevresi, kalorili ve glisemik indeksi yüksek gıdalar ile beslenme, sigara, stres, yaşlanma gibi birden çok faktör mevcuttur. Aynı zamanda D vitamini eksikliği de insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir (107).

2.10.6.2.2.Genetik yatkınlık

NAT2,GCKR ve IGFI genlerinin lokuslarındaki varyasyonlar ile insülin direnci arasında ilişki bulunmaktadır.Yapılan birçok çalışmada GCKR (Glukokinaz regülatör geni) genindeki sık görülen fonksiyonel varyasyonların(rs780093, rs780094 ve rs1260326) HDL seviyelerini düşürdüğü ve metabolik sendrom riskini arttırdığı gösterilmiştir (108).

Aynı zamanda Pima yerlileri, Nauru adası yerlileri gibi bazı kapalı topluluklarda insülin direnci, obezite ve diyabetin sık görülmesi, çevresel faktörlerden ziyade genetik yatkınlık ve gen polimorfizmleri hakkında çalışmalar yapılmasına sebep olmuş ve 1999 yılında Nauru adası yerlilerindeki erkek popülasyonunda OB ve OB-R genlerindeki polimorfizm kombinasyonlarına bağlı insülin direnci geliştiği ispatlanmıştır (109,110).

Şekil 7: İnsülin direncine sebep olan faktörler



Tablo 4: İnsülin direnci (IR) ile ilişkili klinik durumlar

Uyku apnesi, KOAH(KronikObstruktif Akciğer Hastalığı)
Hipertansiyon
Kardiyovasküler Hastalıklar
Tip 2 DM
NAFLD (Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı)
PCOS (Polikistik Over Sendromu)
Obezite, Metabolik Sendrom
Solid Tümörler ve Hematolojik Maligniteler

2.10.7.İnsülin direnci ölçüm yöntemleri

İnsülin direncini tespit edebilmek ve standart bir ölçüm sistemi oluşturabilmek adına oral glukoz tolerans testi(OGTT) ilk kez 1923'te Jerome W. Conn tarafından tanımlanmıştır (111). Sonraki yıllarda insülin ve c-peptid ölçümleri geliştirilmiş, popülasyon bazlı epidemiyolojik çalışmalarda açlık insülini ve glukoz kullanılarak HOMA-IR kullanılmaya başlanmıştır. Epidemiyolojik çalışmaların haricinde günlük klinik uygulamada insülin direncini doğrudan ölçmek pratik olmadığından ve referans değerlerinin farklılık göstermesinden ötürü HOMA-IR nadir olarak kullanılmaktadır (112).

İnsülin direnci varlığını değerlendirme teknikleri:

1. İnsulin duyarlılık indeksleri
2. İnsülin- glukoz - c-peptid oranlarının ölçümü
3. Oral glukoz tolerans testi (OGTT)
4. Glukozun sürekli infüzyon modeli (CIGMA)
5. Minimal model ile sık örnekli iv glukoz tolerans testi
6. Hiperinsulinemiköglisemikklemp testi (HECT)
7. Homeostasis model assesment (HOMA)

2.10.7.1.Oral Glukoz Tolerans Testi

Oral glukoz tolerans testi, mevcut açlık kan şekeri düzeyi ile tanı konamamış bireylerde bozulmuş beta hücre fonksiyonunu, glukoz toleransını, insülin direncini ve diyabet varlığını değerlendirmek için kullanılan bir testtir. Test aynı zamanda akromegali ve nadir görülen karbonhidrat metabolizma bozukluklarının tespitinde de kullanılmaktadır. Testte standart dozda (75g) glukoz oral olarak alınarak bazal kan glukoz düzeyi ve iki saat sonraki kan glukoz düzeyleri ölçülür (113).

2.10.7.2.Homeostasis Model Assessment (HOMA)

Epidemiyolojik çalışmalarda geniş hasta popülasyonunu pratik olarak değerlendirmeyi sağlayan testtir. 10 saatlik açlık sonrası alınan kan örneklerinde açlık glukozu ve açlık insülini baz alınarak formül oluşturulur. İnsülin direncini değerlendirmede kullanılan diğer testler ile korele sonuçlar vermektedir. Günlük klinikte kullanımı sınırlıdır.

HOMA-IR=[Açlık glukozu (mg/dl)x açlık insülini (mU/ml)] / 405 formülü ile hesaplanır (112,114).

2.10.7.3.Hemoglobin A1C

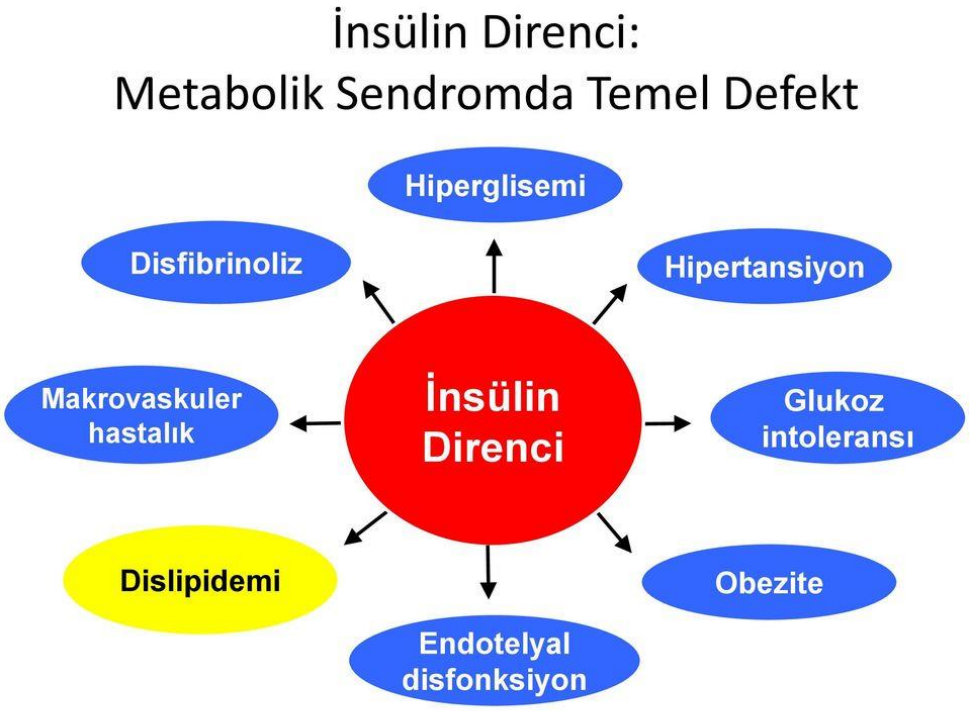
Hemoglobinler kan glukoz düzeyi ile orantılı olarak non-enzimatik bir reaksiyon ile glikozilasyona uğrarlar. HbA1'ın β-zincirinin N-terminal(valinin) amino grubuna glukoz bağlanması ile oluşan yapı [-(1-deoksifruktozil) hemoglobin], Uluslararası Klinik Biyokimya Derneği (IFCC) tarafından HbA1c olarak tanımlanmıştır. HbA1c kanda bulunan ana glikozile hemoglobindir ve HbA1 'in yaklaşık olarak%80'ini oluşturur. HbA1c, farklı laboratuvarlarda kromatografi,agar jel elektroforez veya immunoassay yöntemleri ile ölçülebilir, sonuçlar total hemoglobin yüzdesi (%) olarak verilir. Bu ölçüm yöntemlerinin birbirine karşı herhangi bir üstünlüğü olmadığı belirtilmektedir (115). Demir eksikliği anemisi varlığında yanlış yüksek sonuçlar saptanabileceğine dikkat edilmelidir (116,117). Yapılan birçok çalışmada non-diyabetik hastalarda hemoglobin seviyeleri düştükçe HbA1c değerlerinin istatistiksel olarak yükseldiği gösterilmiş ancak hastalar arasında diyabet gelişimi açısından klinik olarak bir anlamlılık saptanmamıştır.Vitamin C ve Vitamin E, hemoglobin glikasyonunu baskılayarak yalancı düşük sonuçlara sebep olabilirler (118).Hemolitik anemi, orak hücreli anemi varlığı veya çeşitli hemoglobinopatilerin olması da HbA1c sonuçlarının artmış veya azalmış saptanmasına sebep olabilir (119,120). Dolayısıyla hemoglobinopati varlığında aylık serum fruktozamin ölçümü ile takipler gerçekleştirilebilir (117,119,120).

Açlık-tokluk farketmeksizin günün herhangi bir saatinde bakılabilen HbA1c değerleri, diyabette glisemik kontrolün takibinde en etkili testtir. Diyabetesmellitus taramasında rutin olarak kullanımı önerilmemekle birlikte hastalarda kan glukozu ile tek başına tanı konamadığı durumlarda istenebilir. Hastaların son 2-3 aydaki glisemik durumunu gösterir ve tedavi düzenlenmesini sağlar. HbA1c'deki %1'lik değişim, ortalama 35 mg/dl'lik kan glukoz değişikliğini göstermektedir. Kandaki HbA1c düzeyinin %5.7 ile %6.4 arasında saptanması prediyabeti gösterir ve sağlıklı bireylerde kan düzeyinin %4.7 ile %5.6 arasında olması beklenir. Diyabet için cut-offdeğeri>%6.5 olarak kabul edilir. Diyabetik hastalarda Hba1c < %7 hedefine ulaşmanın mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir. Dolayısıyla genç hastalarda daha sıkı hedefler konarak HbA1c regülasyonu yapılırken yaşlı hastalarda polifarmasi, ko-morbid hastalıklar ve daha az glukometre kullanımı gibi sebeplerden ötürü daha yüksek HbA1c seviyeleri beklenmekte ve regülasyon konusunda daha esnek davranılabilmektedir (115,121,122).

2.11.Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom (Sendrom X); abdominal obezite, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon gibi durumların birlikteliği ile seyreden ve kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabet riskinin arttığı bir durumdur (123). İnsülin direnci, hiperinsülinemi ve dislipidemi varlığı, endotel disfonksiyonu ve arteriyel hipertansiyon ile sonuçlanır (123,124). Genetik yatkınlık ve çevresel etkenler, nihai olarak tip 2 diyabetesmellitusa sebep olarak erken mortalite riskini arttırır. Metabolik sendromu olanlarda kalp hastalığı riski normal popülasyona göre iki kat, tip 2 diyabetesmellitus gelişme riski de normal popülasyona göre beş kat daha fazladır (125).

Şekil 8: İnsülin direnci-metabolik sendrom ilişkisi



Adapted from McFarlane SI, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:713-718;
Reusch JEB. *Am J Cardiol*. 2002;90(suppl):19G-26G.

2.11.1.Prevalans

Çağımızın global epidemisi olarak adlandırılan ve prevalansı her geçen gün artmakta olan metabolik sendromun toplumdaki ortalama sıklığı yaklaşık olarak %20 olarak belirtilmiştir. Etnisiteye bakıldığında prevalans, Avrupalılarda ortalama %15, Avustralyalılarda %20-30 arası, Amerika'da %25 olarak saptanmış olup en yüksek prevalans %32 ile Meksikalılarda saptanmıştır (126). Uluslararası Diyabet Cemiyeti verilerine göre Türkiye'de erkeklerin %31'inde kadınların da %43'ünde metabolik sendrom mevcuttur ve metabolik sendrom prevalansının BMI ve yaş artışı ile doğru orantılı olarak arttığı gözlenmiştir. (127,128).

2.11.2 Risk faktörleri

2.11.2.1.Çevresel faktörler

Yaş,kilo,karbonhidrat ağırlıklı beslenme,fiziksel inaktivite ve sedanter yaşam tarzı, sigara ve düşük sosyoekonomik durum gibi faktörler, insülin direnci ve metabolik sendrom riskini arttırır (129).

2.11.2.2.Obezite

Normal vücut ağırlığındaki erişkinlerde %5, kilolu(overweight) erişkinlerde %22, obez erişkinlerde %60 oranında metabolik sendrom varlığı bildirilmiştir (130).

2.11.2.3.Genetik faktörler

Ailede metabolik sendrom öyküsü olması, metabolik sendrom riskini arttırır. Ailede hipertansiyon veya diyabet öyküsü olması da metabolik sendrom gelişmesi açısından risk teşkil eder. Genom çalışmalarında insülin direnci ile ilişkili 19 ortak genetik varyant tespit edilmiş ve bu genetik varyantların varlığının koroner arter hastalığı ve tip 2 diyabetesmellitus gelişimine yatkınlığı arttırdığı tespit edilmiştir (131).

2.11.2.4.Mental bozukluklar

Şizofreni, şizoaffektif bozukluk tanısı almış olan bireylerde antipsikotik ilaç kullanımından bağımsız olarak hepatik insülin direncinde artış beklenir (132). Bipolar hastalık tanısı almış olan hastaların %8-56'sında metabolik sendrom mevcuttur (133). Yine depresyon tanısı almış bireylerde kardiyovasküler hastalık, demans ve metabolik sendrom riskinde artış bildirilmiştir.Psikiyatrik hastalık varlığında dislipidemi, obezite ve insülin direncinde artış görülmekle birlikte antipsikotik(klozapin), antidepresan kullanımına bağlı olarak da metabolik sendrom riskinde artış görülmektedir (134,135).

2.11.2.5.Metabolik sendrom tanı kriterleri

1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü(WHO) tarafından metabolik sendrom tanı kriterleri belirlenmiş olup, 2001 yılında Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Panel III (NCEP ATP III) ve 2005 yılında Uluslararası Diyabet Cemiyeti (IDF) tarafından bu kriterler revize edilmiştir. 2005 yılında IDF tarafından yapılan son düzenlemede 2001'de oluşturulan NCEP ATP III'teki mevcut kriterlerden farklı olarak erkekler için bel çevresi >94 cm, kadınlar için bel çevresi >80 cm olması ve ek olarak açlık kan glukoz düzeyinin 110 mg/dL üstünde olması yerine >100 mg/dL olması veya hastaların tip 2 diyabetesmellitus tanısı almış olması yeterli bulunmuştur (136,137,138).

Tablo 5: Metabolik Sendrom tanısı için yayınlanmış olan Uluslararası Diyabet Cemiyeti (IDF) 2005 Kriterleri

Uluslararası Diyabet Cemiyeti (IDF) 2005 kriterleri:
1- Artmış bel çevresi (Ülkeye ve popülasyona özgü)
2- Trigliserit seviyesinin>150 mg/dl olması,
3- HDL kolesterol seviyesinin erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50mg/dl olması,
4- Sistolik kan basıncının>130 mmHg, diastolik kan basıncının >85mmHg olması,
5- Açlık plazma glukozunun >100mg/dl olması veya hastaların daha önce tip 2 diyabetesmellitus tanısı almış olması olarak sınıflandırılabilir.
Metabolik sendrom tanısı için bu ***beş (5) kriterden en az üç (3) tanesinin*** mevcut olması gerekmektedir.

2.11.3.Metabolik sendrom ile ilişkilendirilmiş hastalıklar

a) Stetatoz, fibröz ve siroz gelişimi
b) İntrahepatikkolanjiyokarsinom, hepatosellüler karsinom(HCC)
c) Mikroalbuminüri
d) Kronik böbrek hastalığı
e) Polikistik over sendromu (PCOS)
f) Obstruktif uyku apnesi
g) Hiperürisemi, gut
h) Tip 2 diyabetesmellitus
i) Demans
j) Obezite
k) Kardiyovasküler hastalıklar
l) Serebrovasküler hastalıklar
m) Nöropsikiyatrik hastalıklar
n) Hipertansiyon

2.12.Tedavi

2.12.1.Yaşam tarzı değişiklikleri

Hayat tarzı değişiklikleri, diyet (düşük yağ içerikli ve düşük glisemik indeksli diyet veya akdeniz diyeti) ve fiziksel aktivitede artış; bel çevresinde azalma, kilo kaybı,trigliserid seviyelerinde düşüş, HDL seviyelerinde artışa sebep olarak insülin duyarlılığını arttırır ve metabolik sendrom etkilerini tersine döndürerek kardiyovasküler hastalık riskinde azalmaya sebep olur. Temel hedef, vücut kitle indeksinin 25 kg/m2'nin altına indirilmesi, sigara kullanımı varsa bırakılması ve orta derecede düzenli fiziksel aktivite ile kilo verilmesidir (139).

2.12.2.İlaç tedavisi

Fiziksel aktivite, diyet ve hayat tarzı modifikasyonları, ilaç tedavisinden daha etkili bulunmuştur. Ancak fiziksel aktivite ile yeterli kilo veremeyen ve diyet uyumsuz olan hastalarda hiperlipidemi tablosunun kontrolü için statinler ve fibratlar, hipertansiyon kontrolü için beta blokör-kalsiyum kanal blokörü gibi antihipertansif tedaviler, kardiyovasküler hastalıkların kontrolü için de anjiyotensin reseptör blokörleri veya ACE inhibitörleri kullanılabilir (140,141). İnsülin direncini azaltmak adına metformin tercih edilebilir (142). Antihipertansif tedavide hiperglisemi,hiperlipidemi ve hiperürisemiyi arttırması sebebiyle mümkün olduğunca tiazid diüretiklerden kaçınılmalıdır (143).

2.12.3.Bariyatrik cerrahi

Fiziksel aktivite ve yaşam tarzı değişikliklerinden fayda görmeyen, ilaç tedavisine yanıt alınamayan BMI>35kg/m2 olarak görülen hastalarda bariyatrik cerrahi tercih edilebilir. Bariyatrik cerrahi(gastrik bantlama, gastrik bypass, biliopankreatikdiversiyon) geçiren hastaların 10 yıllık takiplerinde obezite ilişkili morbidite(hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet) ve mortalite riskinde belirgin azalma izlenmiştir (144). Bariyatrik cerrahinin yoğun medikal tedavi ile desteklenmesi sonrası daha fazla kilo kaybı, kardiyovasküler hastalık riskinde azalma ve tip 2 diyabette yüksek remisyon oranları gösterilmiştir. Metabolikve BariyatrikCerrahi AkreditasyonveKaliteGeliştirme Programı (MBSAQIP) ile BariyatrikCerrahiYarar/Zararhesaplayıcısı kullanılarak hastaların geçirilmiş bariyatrik işlemden sonraki bir yıl içerisindeki kilo ve BMI değişimi vekomorbid hastalıkların remisyon oranı hesaplanabilir (145).

2.13. Demir-İnsülin Direnci İlişkisi

Demir, insülin ve insülin direnci arasında kompleks bir ilişki mevcuttur. Demir, temel olarak insülinin hücre içine alınması, insülin sinyalizasyonunun bozulması ve insülinin biyolojik etkilerinin engellenmesi yoluyla insülin direnci ve hiperglisemiye sebep olur. Demir yükü, çizgili kaslarda in vivo ve in vitro olarak otolizozomlarda mTORC1'i inhibe ederek lizozomal rejenerasyonu baskılar ve insülin direnci oluşumuna neden olur (146,147).

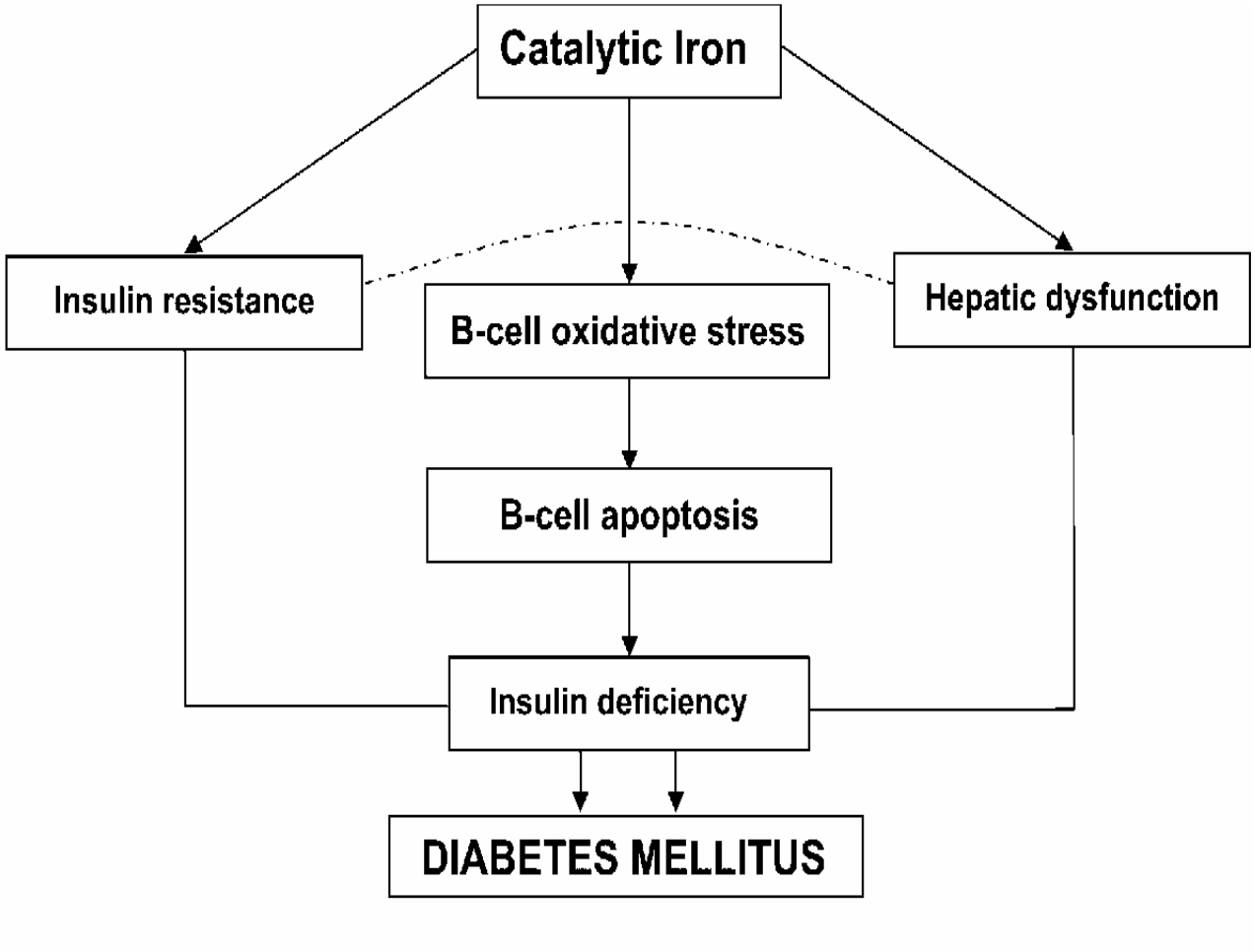
İnsülin direnci varlığında karaciğerde demir yükünde artış gösterilmiştir. Hemokromatoz gibi karaciğerde demir birikimi ve serum ferritin yüksekliği görülen hastalıklarda glukoz dengesinde bozukluk, insülin direncinde artış, hepatik disfonksiyon, metabolik sendroma yatkınlık ve diyabet gelişimi bildirilmiştir (146,148).

2017 yılında Kore'de Shim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada demir yükünün oksidatif stresi arttırarak hücre içi sinyalizasyon ve gen ekspresyonunu değiştirerek insülin direncine sebep olduğu gösterilmiş ve ferritin yüksekliği ile insülin direnci arasındaki kompleks mekanizmanın artmış demir yükü ve artmış serbest radikallere bağlı oksidatif stres ve kronik inflamatuvarproçesin bir sonucu olduğu belirtilmiştir (149).

Çin'de Qin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada artmış serum ferritin seviyelerinin açlık plazma glukoz seviyeleri, kan basıncı, trigliserid seviyelerinin artışı ile ilişkili olduğu ve HOMA-IR seviyelerini arttırarak insülin direnci ve metabolik sendrom gelişme riskini arttırdığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada lipid peroksidasyonunun insülin direnci gelişiminde etkili olduğu vurgulanmış ve yüksek ferritin seviyelerinin özellikle yaşlı popülasyonda istatistiksel olarak diyabet insidansını arttırdığı gösterilmiştir (150).

İtalya'da Valenti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NAFLD(Non-alkolik hepatosteatoz) tanısı almış olan bireylerde hepatik insülin direnci yüksek saptanmış,flebotomi sonrasında oluşan demir deplesyonunun insülin sinyalizasyonunu arttırdığı, glukoz alımını kontrol eden gen ekspresyonunun aktivasyonuyla hepatositlerdeki insülin sensitivitesinin arttığı ve insülin direncinin azaldığı gösterilmiştir (151).

Şekil 9: Demir- insülin direnci arasındaki ilişki ve diyabet gelişimi



3. GEREÇ VE YÖNTEM:

Eylül 2022-Eylül 2023 tarihleri arasında hastanemiz dahiliye polikliniğine ayaktan başvuran ve demir eksikliği anemisi ICD kodu alan kadın hastaların dosyaları tarandı.

Verileri demir eksikliği anemisi ile uyumlu olan 18-49 yaş arası olan premenopozal kadınlardan dosyasındahem tedavi öncesi hem de tedaviden sonraki hemogram, demir parametreleri (serum demir,demir bağlama kapasitesi, ferritin), CRP, açlık glikozu ve insülin düzeyleri mevcut olan vediyabet tanısı olmayan kadın hastalar çalışma evrenini oluşturmaktaydı. Çalışmaya 120hastaalınarak anemi tanısı için eşik değer olarak WHO'nun önerdiğişekildeHb değerinin <12 g/dL, demir eksikliği içinde serum ferritin düzeyinin <30 ng/mL ve/veya transferrin satürasyonu <%16 olması kabul edildi. Diyabet tanısı olan veya açlık glukozu >126 mg/dL olan hastalar çalışma dışı tutuldu. Hastaların boy-kilo ve vücut kitle indeksini içeren antropometrik ölçümlerhasta dosyasından çalışma dosyasına eklenerek HOMA-IR skoru açlık serum glukozu(mg/dL) / açlık insülini (mU/L) formülü ile hesaplanarak ≥2,5 değeri insülin direnci olarakkabul edildi (152).Standardizasyon olarak demir tedavisi alan hastalarıntedaviye yanıtı hemoglobin ve ferritin parametreleri ile değerlendirilip, 2 ay sonraki Hb>12 g/dL ve/veya ferritin düzeylerinin >50 ng/mL olan hastalar seçildi.

Çalışmaya dahil edilme kriteri:

-Demir eksikliği anemisi mevcut olan premenopozal kadın hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme kriteri:

- Gebeler, laktasyon mevcudiyeti
- 18 yaş altı ve 49 yaş üstü hastalar
- Tip 1 DM veya Tip 2 DM tanısı mevcut olan hastalar
- Herhangi bir malignite tanısı almış olan hastalar
- Herhangi bir akut/ kronik inflamasyon varlığı
-İmmunsüpresiftedavi almakta olan hastalar
- KBY tanısı mevcut olan hastalar (serum kreatinin>1.1mg/dl)
-Aktif enfeksiyon varlığı mevcut olan hastalar
-Kronik karaciğer hastalığı / siroz tanısı mevcut olan hastalar
- Miyokardiyal infarktüs, serebrovasküler olay veya herhangi bir iskemik olay öyküsü olan hastalar
- İleri derece solunum yetmezliği mevcut olan hastalar
-Parenteral demir replasmanı sonrası anafilaksi gelişmiş olan hastalar

4. BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalamaları 37,03±9,32 yılolan 120 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların bazal demografik ve laboratuvar verileri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Çalışmaya dahil edilen hastaların laboratuvar verileri

	Mean	**SD**	**Median**	**IQR (25-75)**
Yaş (yıl)	37,03	9,32	39,00	16,50
BMI(kg/m²)	26,63	5,80	26,09	8,96
Bel çevresi(cm)	87,89	14,03	88,00	21,00
Hemoglobin(g/dl)	10,38	1,21	10,60	1,75
Hematokrit(%)	33,33	3,03	33,90	4,10
Trombosit(10^9/L)	298358,33	76709,73	296000,00	95250,00
Demir(mg/dl)	40,16	19,87	34,11	25,81
Ferritin(ng/ml)	10,02	7,41	7,17	7,53
UIBC(ug/dl)	355,14	64,69	363,00	77,65
TS(%)	10,42	5,16	9,11	9,85
CRP(mg/L)	2,75	4,71	1,23	1,98
Glukoz(mg/dl)	91,57	11,52	91,30	12,83
Açlık insülini(µIU/mL)	8,79	6,42	7,95	4,38
HOMAIR(%)	2,00	1,50	1,80	1,12

Tablo 7'de anemi nedeni ile tedavi edilen hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası verilerinin karşılaştırılması görülmektedir. Tedavi öncesi ve sonrası değerlerine bakıldığı zaman bel çevresi, hemoglobin, hematokrit, trombosit, demir, ferritin ve glukoz değerlerinde istatistiksel olarak belirgin değişiklikler saptanmıştır ($p<0,05$). Bunun yanında BMI, CRP, açlık insülin ve HOMA-IR (%) değerleri ise tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı farklılıklar göstermemiştir ($p>0,05$).

Tablo 7: Demir replasman tedavisi öncesi ve sonrası demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P
BMI(kg/m²)	Mean±SD	26,63±5,8	26,55±5,87	0,984
	Median(IQR (25-75))	26(9)	26(9)	
Bel Çevresi (cm)	Mean±SD	87,89±14,03	87,03±13,5	0,017
	Median(IQR (25-75))	88(21)	86(19)	
Hemoglobin (g/dl)	Mean±SD	10,38±1,21	12,69±0,69	< 0,001
	Median(IQR (25-75))	11(2)	13(1)	
Hemotokrit (%)	Mean±SD	33,33±3,03	38,93±2,36	< 0,001
	Median(IQR (25-75))	34(4)	39(3)	
Trombosit (10^9/L)	Mean±SD	298358±76709	264925±60691	< 0,001
	Median(IQR (25-75))	29600(95250)	25800(78250)	
Demir (mg/dl)	Mean±SD	40,16±19,87	108,2±77,89	< 0,001
	Median(IQR (25-75))	34(26)	90(54)	
Ferritin(ng/ml)	Mean±SD	10,02±7,41	119,95±198,61	< 0,001
	Median(IQR (25-75))	7(8)	40(58)	
CRP (mg/L)	Mean±SD	2,74±4,71	2,53±3,68	0,941
	Median(IQR (25-75))	1(2)	1(2)	
Glukoz (mg/dl)	Mean±SD	91,57±11,52	87,59±9,16	<0,001
	Median(IQR (25-75))	91(13)	87(10)	
Açlık İnsülini(µIU/mL)	Mean±SD	8,79±6,41	8,61±4,98	0,483
	Median(IQR (25-75))	8(4)	7(5)	
HOMA-IR (%)	Mean±SD	2±1,5	1,91±1,22	0,966
	Median(IQR (25-75))	2(1)	2(1)	
TVİDİ indeks	Mean±SD	0,356±0,03	0,358±0,031	0,526
	Median(IQR (25-75))	0,35(3)	0,36(4)	

Demir replasman tedavisi sonrasında önceki değerler ile karşılaştırıldığında bel çevresi değerlerinde belirgin azalma görülmektedir (Tedavi öncesi-Tedavi sonrası:87,89±14,03-87,03±13,5; p:0,017).

Demir replasman tedavisi sonrasında önceki değerler ile karşılaştırıldığında glukoz değerlerinde belirgin azalma görülmektedir (Tedavi öncesi-Tedavi sonrası:91,57±11,52-87,59±9,16; p:<0,001).

Hemogram parametrelerinden olan hemoglobin değerleri beklenildiği üzere tedavi ile belirgin olarak yükselmiştir (Tedavi öncesi-Tedavi sonrası:10,38±1,21- 12,69±0,69; p:<0,001).

Hematokrit değerleri hemoglobin değerleri ile paralel olarak tedavi sonrasında belirgin olarak yükselmiştir (Tedavi öncesi-Tedavi sonrası:33,33±3,03- 38,93±2,36; p:<0,001).

Tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığı zaman trombosit değerlerinde tedavi ile beraber belirgin olarak düşme olduğu görülmektedir (Tedavi öncesi-Tedavi sonrası:298358±76709- 264925±60691; p:<0,001).

Demir replasmanı tedavisi sonrasında beklenildiği üzere vücut demir değerlerinde belirgin olarak yükselme gözlenmektedir (Tedavi öncesi-Tedavi sonrası:40,16±19,87-108,2±77,89; p:<0,001).

Vücut depo demir göstergesi olan ferritin değerleri de tedavi sonrasında istatistiksel olarak belirgin derecede yükselmiştir (Tedavi öncesi-Tedavi sonrası: 10,02±7,41- 119,95±198,61; p:<0,001).

BMI değerleri tedavi öncesi ve sonrasındaki ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (Tedavi öncesi-Tedavi sonrası: 26,63±5,8- 26,55±5,87; p:0,984).

Tedavi öncesi ve sonrasında bakılan serum CRP değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tedavi öncesi-Tedavi sonrası: 2,74±4,71- 2,53±3,68; p:0,925).

Açlık insülin seviyelerinde tedavi ile hafif bir azalma olsa da tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tedavi öncesi-Tedavi sonrası: 8,79±6,41- 8,61±4,98; p:0,925).

İnsülin direnci göstergesi olan HOMA-IR (%) değeri tedavi sonrasında düşme görülse de iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tedavi öncesi-Tedavi sonrası: 2±1,5- 1,91±1,22; p:0,966).

İnsülin duyarlılık indeksi olan TVİDİ indeksinde tedavi sonrasında artış görülse de iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tedavi öncesi- Tedavi sonrası: 0,356±0,03- 0,358±0,031; p:0.526)

Hastaların özellikle insülin direnci ile ilişkili parametreleri değerlendirmek amacıyla yapılan korelasyon analizi sonuçları tablo 8'de görülmektedir.

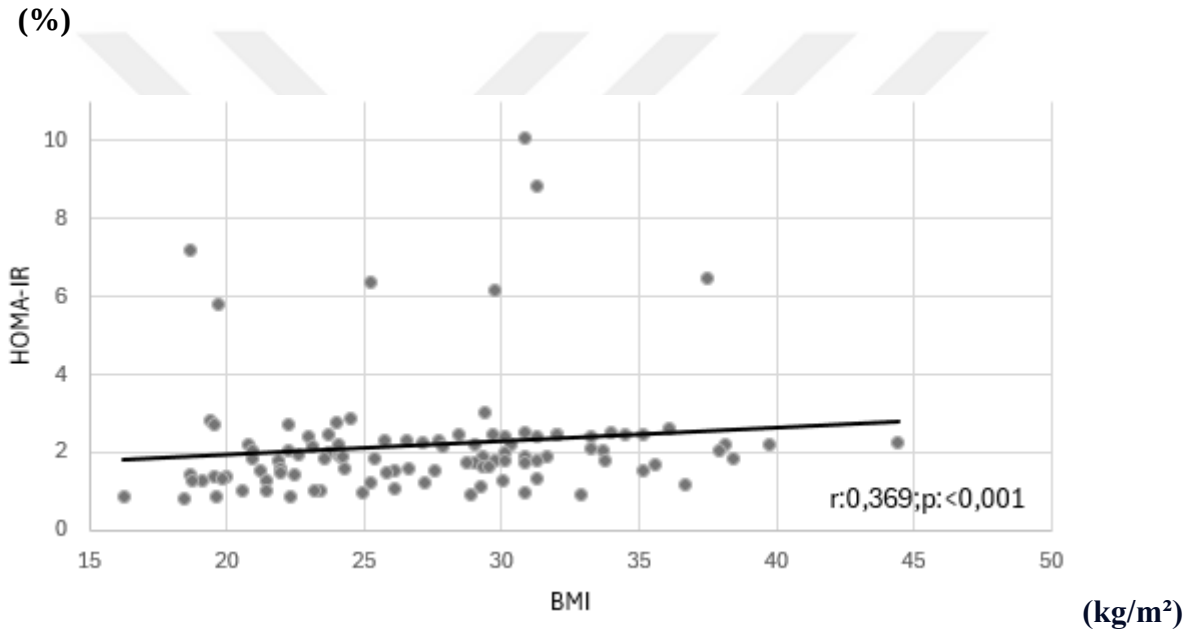
Tablo 8: Laboratuvar parametrelerinin birbirleri ile korelasyon analizleri

		BMI(kg/m²)	Bel Çevresi (cm)	Hemoglobin (g/dl)	Hemotokrit (%)	Trombosit(10⁹/L)	Demir(mg/dl)	Ferritin (ng/ml)	UIBC (ug/dl)	TS (%)	CRP(mg/L)	Glukoz (mg/dl)	Açlık İnsülini(µIU/mL)
HOMA-IR (%)	r	,369*	,367*	0,043	-0,057	0,089	0,074	0,000	0,063	-0,006	,262	0,335	0,944
	p	**0,000**	**0,000**	0,639	0,535	0,332	0,419	1,000	0,497	0,946	**0,004**	**0,000**	**0,000**
BMI (kg/m²)	r		,867	0,101	0,006	0,093	0,099	-0,001	0,059	0,045	,438	0,209	0,343
	p		**0,000**	0,274	0,946	0,311	0,284	0,989	0,519	0,624	**0,000**	**0,022**	**0,000**
Bel Çevresi (cm)	r			0,062	0,022	0,004	0,087	-0,056	0,057	0,026	,410	0,253	0,349
	p			0,504	0,811	0,969	0,344	0,547	0,535	0,774	**0,000**	**0,005**	**0,000**
Hemoglobin (g/dl)	e				-,805	,287	-,443	-,586	,461	-,513	0,026	0,07	0,011
	p				**0,000**	**0,001**	**0,000**	**0,000**	**0,000**	**0,000**	0,777	0,448	0,903
Hematokrit (%)	r					-,188	,420	,456	-,373	,464	0,003	-0,056	-0,03
	p					0,039	0,000	0,000	0,000	0,000	0,975	0,545	0,742
Trombosit(10⁹/L)	r						-,330	-0,178	0,154	-,314	0,002	0,139	0,028
	p						**0,000**	0,052	0,094	**0,000**	0,985	0,131	0,762
Demir (mg/dl)	r							,493	-,352	,945	-0,039	-0,049	0,076
	p							**0,000**	**0,000**	**0,000**	0,676	0,592	0,411
Ferritin (ng/ml)	r								-,572	,600	0,079	0,022	-0,004
	p								**0,000**	**0,000**	0,393	0,814	0,965
UIBC(ug/dl)	r									-,591	0,015	-0,092	0,095
	p									**0,000**	0,87	0,316	0,301
TS(%)	r										-,591	0,015	-0,092
	p										**0,000**	0,87	0,316
CRP (mg/L)	r											0,185	0,252
	p											**0,044**	**0,006**
Glukoz (mg/dl)	r												0,1
	p												0,278

İnsülin direnci parametresi olan HOMA-IR (%) değerleri beklenildiği üzere hesaplama kriterleri olan açlık insülini ve glukoz değerleri ile anlamlı derecede pozitif yönlü korelasyon göstermektedir (Açlık insülini: r:0,944; p: <0,001 Glukoz: r: 0,335; p:<0,001).

Hastaların vücut kitle indeksleri arttıkça HOMA-IR (%) değerleri de anlamlı oranda artmakta olup aralarında belirgin bir korelasyon gözlemlenmektedir (HOMA-IR-VKI: r:0,369) (Şekil 10)

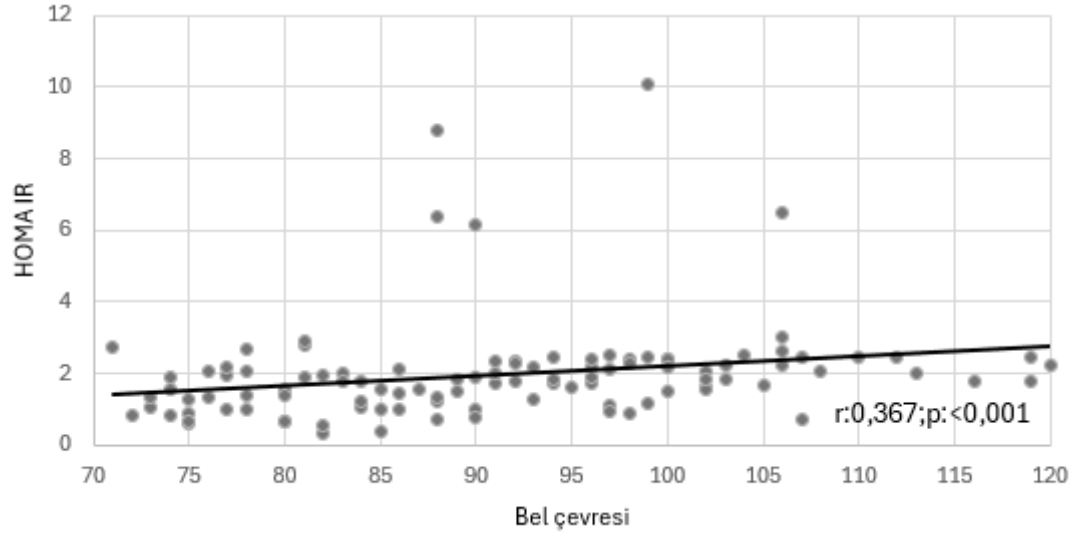
Şekil 10: HOMA-IR (%) değerleri ile BMI arasındaki korelasyon analizi grafiği



Hastaların bel çevresi değerleri ile HOMA-IR (%) değerleri arasında belirgin bir korelasyon gözlemlenmektedir (HOMA IR-Bel çevresi: r: 0,367; p:<0,001) (Şekil 11)

Şekil 11: HOMA-IR (%) değerleri ile bel çevresi arasındaki korelasyon analizi grafiği

(%)

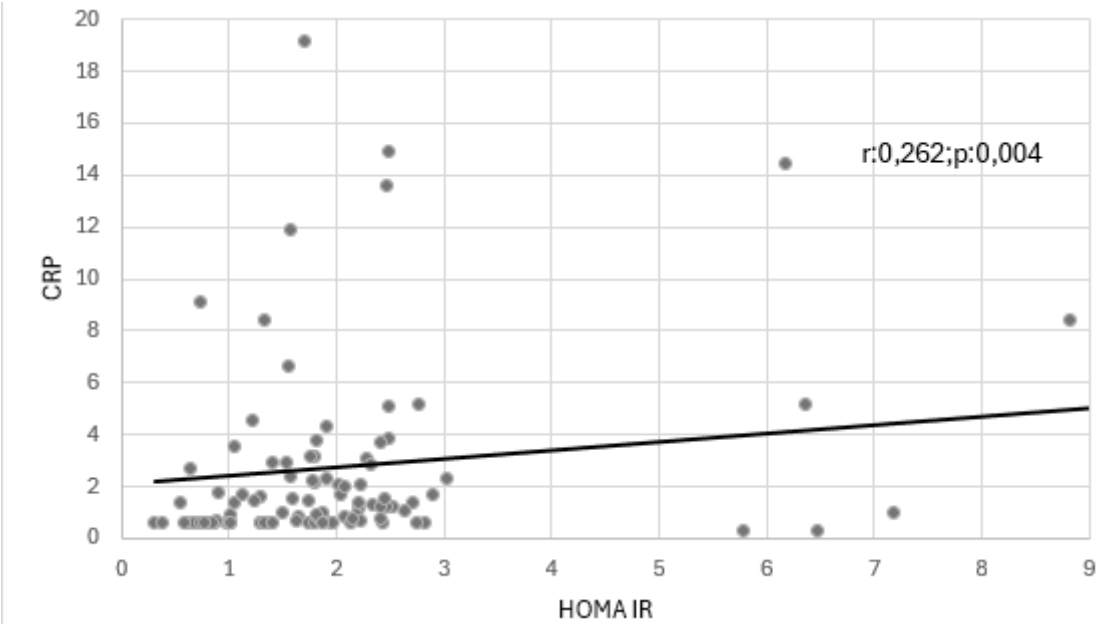


(cm)

HOMA-IR (%) değerleri ile CRP değerleri arasında da düşük seviyede, pozitif yönlü bir korelasyon görülmektedir (HOMA-IR- CRP: r:0,262; p: 0,001) (Şekil 12).

Şekil 12: HOMA-IR (%) ile CRP değerleri arasındaki korelasyon analizi grafiği

(mg/L)



(%)

Açlık insülini ve açlık kan şekerleri dışında insülin direncini etkileyen faktörleri belirlemek üzere yapılan regresyon analizi sonuçları Tablo 9' da görülmektedir.

Tablo 9: HOMA-IR (%) ile demografik/laboratuvar parametrelerinin regresyon analizi

ExcludedVariables[a]

Model	Beta In	t	Sig.	PartialCorrelation	CollinearityStatistics Tolerance
Bel Çevresi (cm)	-,114	-,655	,514	-,061	,270
Hemoglobin (g/dl)	-,063	-,689	,492	-,064	,994
Hemotokrit (%)	-,136	-1,507	,134	-,139	,999
Trombosit(10^9/L)	,102	1,116	,267	,103	,981
Demir(mg/dl)	-,045	-,497	,620	-,046	,998
Ferritin (ng/ml)	-,014	-,156	,876	-,015	,999
UIBC(ug/dl)	,138	1,532	,128	,141	,995
TS(%)	-,088	-,977	,331	-,090	1,000
CRP(mg/L)	,064	,692	,490	,064	,975

a. DependentVariable: HOMA-IR (%)

b. Predictors in the Model: (Constant), Bel Çevresi

Tablo 10: İnsülin direnci- BMI arasındaki ilişki grafiği

Coefficients[a]

Model	UnstandardizedCoefficients		StandardizedCoefficients				95,0% ConfidenceIntervalfor B	
	B	**Std. Error**	**Beta**	**R^2**	**T**	**Sig.**	**LowerBound**	**UpperBound**
1 (Constant)	,566	,639			,886	,378	-,699	1,831
BMI (kg/m²)	,054	,023	,208	,004	2,295	,024	,007	,100

a. DependentVariable: HOMA-IR (%)

Tablo 9'daki sonuçlara göre değerlendirmeye alınan parametreler değerlendirildiğinde Tablo 10'da bu parametrelerden insülin direnci üzerinde bağımsız etkisi olan tek parametre BMI olarak görülmektedir.

5. TARTIŞMA

İnsülin direnci ve diyabet çağımızın epidemisi olarak adlandırabileceğimiz önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Dünya genelinde insülin direnci görülme sıklığının artmasıyla beraber insülin direnci ile ilişkili obezite, koroner arter hastalığı, diyabetesmellitusgibi diğer metabolik bozuklukların prevalansı da artış göstermektedir. İnsülin direnci ve diyabet varlığı, sağlık ile ilgili harcamalarda ve maliyetlerde artışa neden olmakta, yaşam kalitesinin azalmasına ve morbidite ve mortalite oranlarında artışa sebep olmaktadır (153).

Tek başına demir eksikliği mevcudiyeti veya demir eksikliği anemisi varlığı, yüksek insülin seviyelerini ya da yüksek HOMA-IR seviyelerini açıklamamaktadır. Dolayısıyla demir eksikliği ve insülin direnci arasında multifaktöriyel bir ilişki mevcuttur. Daha önce yapılan birçok çalışmada vücut kitle indeksinin artışı ile insülin direnci arasında ilişki olduğu belirlenmiştir. Özdemir ve arkadaşları, non-diyabetik premenopozal kadın hastalarda demir tedavisi ile HOMA-IR değerlerindeki değişim ve insülin direncine yatkınlık durumunu yaş ve BMI değerlerine bağımlı olarak araştırmışlar ve yaş olarak<40 yaş(P=0.040)olup düşük BMI (<27 kg/m^2) (P=0.022)grubunda demir tedavisi sonrası açlık insülin değerlerinde ve HOMA-IR (%) skorunda istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulmuşlardır. Yaş olarak >40 yaş ve yüksek BMI(>27kg/m^2) grubunda demir tedavisi sonrası insülin seviyelerindeanlamlı değişiklik saptanmamıştır (6).Alshwaiyat ve arkadaşları obezite ve demir eksikliği arasındaki ilişkinin kronik inflamasyona bağlı artmış hepsidin seviyeleri üzerinden gerçekleştiğini belirtmişler ve kilo kaybının hepsidin seviyelerini azaltarak demir emiliminde artışa yol açabileceğini öngörmüşlerdir (154).Aguree ve arkadaşları tarafından Amerika'da yapılan bir çalışmada premenopozal kadın hastalar BMI değerlerine göre üç ayrı gruba ayrılmış ve obez hastalarda, normal kilolu hastalara göre daha yüksek ferritin seviyeleri ve daha düşük hemoglobin, demir ve transferrin satürasyonu seviyeleri saptanmıştır (155). Siddiqui ve arkadaşları NAFLD tanısı ve demir eksikliği anemisi tanısı mevcut olan hastalarda obezite, diyabet ve metabolik sendrom prevalansının normal popülasyona göre daha sık izlendiğini belirtmişlerdir (156). Demir eksikliği ve obezite ile ilgili yapılan birçok çalışmada BMI değeri üzerinden karşılaştırmalar yapılmakla birlikte bazı çalışmalar da bel çevresi, vücut yağı ve yağ dağılımını kullanmıştır. Katar'da Kerkadi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada santral obezite belirteçleri kullanılarak demir eksikliği anemisi ve obezite prevelansı karşılaştırılmış ve kadınlarda bel çevresi artışının demir ve transferrin satürasyonu değerlerinde azalma ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (157).Moschonis ve arkadaşlarının 9-13 yaş arası 1493 obez erkek ve kız çocuğundan oluşan çalışmasında total vücut yağ oranı ve

viseral yağ kitlesi ve vücudun demir durumu karşılaştırılmış ve obez çocuklarda normal popülasyona göre daha yüksek ferritin seviyeleri, daha düşük transferrin satürasyonu seviyeleri saptanmış ve adipoz yağ dokusu ve viseral yağ yüzdesinde artış ile demir eksikliği arasında pozitif yönlü bir ilişki gösterilmiştir (158).

Çalışmamızda demir tedavisi almış hastaların kilove BMI değerlerinde tedavi öncesi ve sonrası anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Tedavi sonrası beklendiği üzere hastaların demir, hemoglobin, hematokrit ve ferritin değerleri artmış, demir tedavisi sonrası reaktif trombositoz tablosu gerilemiştir. Hastaların bel çevresi ve açlık glukozudeğerlerinde belirgin azama gözlenmiş olup açlık glukozu ve açlık insülini azaldığında HOMA-IR skorundadaminimal bir düşüş görülmekle birlikte bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. HOMA-IR seviyelerinin değişimi ile CRP, bel çevresi ve BMI arasında ayrı ayrı oluşturulan korelasyon analizi grafiklerinde HOMA-IR seviyeleri ile bu değerlerin seviyelerinin değişimi arasında pozitif yönlü bir korelasyon saptanmıştır. HOMA-IR seviyeleri baz alınarak insülin direnci durumu değerlendirildiğinde insülin direnci üzerine etkisi olan tek bağımsız parametre BMI olarak gösterilmiştir.

Hastaların demir tedavisi sonrası açlık glukozunun ve bel çevresi değerlerinin belirgin bir azalma görülmesi hastaların insülin sensitivitesinde düzelme olabileceğini düşündürmekle birlikte çalışma grubumuzdaki hastalarda TVİDİ indeksi: 1 / (log(açlık insulini (μU/mL) + log(açlık glukozu (mg/dL)) formülü ile hesaplanarak tedavi öncesi ve sonrasındaki insülin duyarlılığındaki değişim karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.(p:0.526).

Çalışmamızın limitasyonları belirlenen hasta grubunun yeterince homojen olmaması, hasta sayısının 120 hasta ile sınırlı olması ve ele alınan hastaların demir tedavi süresinin 2 ay ile kısıtlı olması olarak kabul edilebilir. Hastaların diyet ve beslenme düzeninin ve fiziksel aktivite durumunun net olarak değerlendirilememesi, hastaların birinci derece yakınlarında obezite, metabolik sendrom, diyabet gibi hastalıkların olup olmadığının bilinmemesigibi faktörler demir tedavisi almış olan hastalarda insülin direnci gelişimini değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır.

6. SONUÇ

Bu çalışmanın sonuçları non-diyabetik premenopozal kadınlarda demir eksikliği anemisinin düzeltilmesinin HOMA-IR'yi etkilemediğini göstermektedir. Tedavi sonrası bel çevresinde ve glukozda anlamlı azalma ile birlikte insülin düzeylerinde saptanan ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşme eğilimi aneminin düzeltilmesinin insülin sensitivitesini arttırdığına işaret edebilir. Bu konuda daha uzun süreli, prospektif, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Carlos, A. M., Souza, B. M., Souza, R. A., Resende, G. A., Pereira, G. de, &Moraes-Souza, H. (2018). Causes of microcyticanaemiaandevaluation of conventionallaboratoryparameters in thedifferentiation of erythrocyticmicrocytosis in blooddonorscandidates. *Hematology*, *23*(9), 705–711.
2. Savaş HB, Gültekin F. İnsülin Direnci ve Klinik Önemi. SDÜ Tıp Fak Derg. 2017;24(3):116-25.
3. Kang HT, Linton JA, Shim JY. Serum ferritinlevel is associatedwiththeprevalence of metabolicsyndrome in Koreanadults: The 2007-2008 KoreanNationalHealthandNutritionExaminationSurvey. *ClinChimActa.* 2012;413:6 36–641.
4. Hu FB, Stampfer MJ. Is type 2 diabetesmellitus a vascularcondition? ArteriosclerThrombVascBiol. 2003;23:1715–1716.
5. Bhardwaj K, Sharma SK, Rajpa N, Sachdev A. TheEffect of IronDeficiencyAnaemia on Haemoglobin A1c Levels. Ann ClinLabRes. 2016;4:1–7.
6. Ozdemir A, Sevinç C, Selamet U, Kamaci B, Atalay S. Age- and body massindex-dependentrelationshipbetweencorrection of irondeficiencyanemiaand insulin resistance in non-diabeticpremenopausalwomen. Ann SaudiMed. 2007 Sep-Oct;27(5):356-61.
7. Zhang C. Essentialfunctions of iron-requiringproteins in DNA replication, repairandcellcyclecontrol. Protein Cell. 2014 Oct;5(10):750-60.
8. Carlson J, Olsson S. HereditaryHemochromatosisandIronMetabolism. EJIFCC. 2001 Jul 22;13(2):31-38.
9. Brieland JK, Clarke SJ, Karmiol S, Phan SH, Fantone JC. Transferrin: a potentialsource of ironforoxygenfreeradical-mediatedendothelialcellinjury. ArchBiochemBiophys. 1992 Apr;294(1):265-70.
10. Wilcox G. Insulinand insulin resistance. ClinBiochemRev. 2005 May;26(2):19-39.

11. González-Domínguez Á, Visiedo-García FM, Domínguez-Riscart J, González-Domínguez R, Mateos RM, Lechuga-Sancho AM. IronMetabolism in ObesityandMetabolicSyndrome. *International Journal of MolecularSciences*. 2020; 21(15):5529.
12. Padwal MK, Murshid M, Nirmale P, Melinkeri RR. Association of Serum FerritinLevelswithMetabolicSyndromeandInsulinResistance. J ClinDiagnRes. 2015 Sep;9(9):BC11-3.
13. Jakubiak GK, Osadnik K, Lejawa M, Osadnik T, Goławski M, Lewandowski P, Pawlas N. "ObesityandInsulinResistance" Is the Component of theMetabolicSyndromeMostStronglyAssociatedwithOxidativeStress. *Antioxidants*. 2022; 11(1):79.
14. Muñoz M, Villar I, García-Erce JA. An update on ironphysiology. World J Gastroenterol. 2009 Oct 7;15(37):4617-26.
15. Gordeuk VR, Reboussin DM, McLaren CE, Barton JC, Acton RT, McLaren GD, Harris EL, Reiss JA, Adams PC, Speechley M, Phatak PD, Sholinsky P, Eckfeldt JH, Chen WP, Passmore L, Dawkins FW. Serum ferritinconcentrationsand body ironstores in a multicenter, multiethnicprimary-carepopulation. Am J Hematol. 2008 Aug;83(8):618-26.
16. Stein J, Connor S, Virgin G, Ong DE, Pereyra L. Anemiaandirondeficiency in gastrointestinalandliverconditions. World J Gastroenterol. 2016 Sep 21;22(35):7908-25.
17. McKie, A. T., Barrow, D., Latunde-Dada, G. O., Rolfs, A., Sager, G., Mudaly, E., Mudaly, M., Richardson, C., Barlow, D., Bomford, A., Peters, T. J., Raja, K. B., Shirali, S., Hediger, M. A., Farzaneh, F., & Simpson, R. J. An iron-regulatedferricreductaseassociatedwiththeabsorption of dietaryiron. *Science*. 2001 Mar 2;*291*(5509), 1755–1759.
18. Nadadur, S.S.; Srirama, K.; Mudipalli, Anuradha. Iron transport &homeostasismechanisms: Their role in health&disease. IndianJournal of MedicalResearch 128(4):p 533-544, October 2008.
19. Przybyszewska J, Żekanowska E. The role of hepcidin, ferroportin, HCP1, and DMT1 protein in ironabsorption in thehumandigestivetract. GastroenterologyReview/PrzeglądGastroenterologiczny. 2014;9(4):208-213.
20. Fleming, R.E. Ironandinflammation: cross-talk betweenpathwaysregulatinghepcidin.2008; *J Mol Med* 86, 491–494
21. Baringer SL, Palsa K, Spiegelman VS, Simpson IA, Connor JR. Apo- andholo-transferrindifferentiallyinteractwithhephaestinandferroportin in a novelmechanism of cellulariron releaseregulation. J BiomedSci. 2023 Jun 6;30(1):36.
22. Ford G. C. ,Harrison Pauline May ,Rice D. W. ,Smith J. M. A. ,Treffry A. ,White J. L. AndYariv J.1984;Ferritin: designandformation of an iron-storagemolecule*Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*304551–565
23. World HealthOrganization. Regional Office for South-East Asia. (2011). Prevention of irondeficiencyanaemia in adolescents. WHO Regional Office for South-East Asia.

24. Saydam BK, Genc RE, Sarac F, Turfan EC. Prevalence of anemiaandrelatedfactorsamongwomen in Turkey. Pak J MedSci. 2017 Mar-Apr;33(2):433-438.
25. Kepczyk, M.T., Kadakia, C.S.C. Prospectiveevaluation of gastrointestinaltract in patientswithiron-deficiencyanemia. 1995; *Digest DisSci* 40, 1283–1289
26. Rawal G, Kumar R, Yadav S, Singh A. Anemia in IntensiveCare: A Review of CurrentConcepts. J CritCareMed (TargуMures). 2016 Aug 10;2(3):109-114.
27. Saboor M, Zehra A, Qamar K, Moinuddin. Disordersassociatedwithmalabsorption of iron: A criticalreview. Pak J MedSci. 2015 Nov-Dec;31(6):1549-53.
28. Jackuliak P, Koller T, Baqi L, Plank L, Lasabova Z, Minarik G, Payer J. Whipple'sdisease-generalizedstage. DigDisSci. 2008 Dec;53(12):3250-8.
29. Freeman HJ. Irondeficiencyanemia in celiacdisease. World J Gastroenterol. 2015 Aug 21;21(31):9233-8.
30. Kato S, Gold BD, Kato A. *Helicobacterpylori*-AssociatedIronDeficiencyAnemia in ChildhoodandAdolescence-PathogenesisandClinical Management Strategy. J ClinMed. 2022 Dec 10;11(24):7351.
31. Gonçalves C, Oliveira ME, Palha AM, Ferrão A, Morais A, Lopes AI. Autoimmunegastritispresenting as irondeficiencyanemia in childhood. World J Gastroenterol. 2014 Nov 14;20(42):15780-6.
32. 6. Hershko C., Ronson A., Souroujon M., Maschler I., Heyd J., Patz J. Variablehematologicpresentation of autoimmunegastritis: Age-relatedprogressionfromirondeficiencytocobalamindepletion. *Blood.* 2006;107:1673 –1679.
33. Steenackers N, Van der Schueren B, Mertens A, Lannoo M, Grauwet T, Augustijns P, Matthys C. Irondeficiencyafterbariatricsurgery: what is thereal problem? ProcNutrSoc. 2018 Nov;77(4):445-455.
34. Pawlak R, Berger J, Hines I. IronStatus of VegetarianAdults: A Review of Literature. Am J LifestyleMed. 2016 Dec 16;12(6):486-498.
35. Institute of Medicine. FoodandNutrition Board. Dietary Reference Intakesfor Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, andZinc : a Report of the Panel on Micronutrients. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
36. Brannon PM, Taylor CL. IronSupplementationduringPregnancyandInfancy: UncertaintiesandImplicationsforResearchandPolicy. Nutrients. 2017 Dec 6;9(12):1327.
37. Baker R.D., Greer F.R., TheCommittee on NutritionDiagnosisandPrevention of IronDeficiencyandIron-DeficiencyAnemia in Infantsand Young Children (0–3 Years of Age) *Pediatrics.* 2010;126:1040–1050.
38. German KR, Juul SE. IronandNeurodevelopment in PretermInfants: A NarrativeReview. Nutrients. 2021 Oct 23;13(11):3737.
39. Gendron N, Arlet JB, Gaussem P, Radford-Weiss I, Dupeux S, Rosain J, La Tour RP, Darnige L. Hemolyticanemia, irondeficiencyandpersonalhistory of deepveinthrombosis: considerparoxysmalnocturnalhemoglobinuria.

40. Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, Ashby D, Kondili E, Gibbs JS, Wharton J, Wilkins MR. Irondeficiencyandraisedhepcidin in idiopathicpulmonaryarterialhypertension: clinicalprevalence, outcomes, andmechanisticinsights. J AmCollCardiol. 2011 Jul 12;58(3):300-9.
41. Quatredeniers M, Mendes-Ferreira P, Santos-Ribeiro D, Nakhleh MK, Ghigna MR, Cohen-Kaminsky S, Perros F. IronDeficiency in PulmonaryArterialHypertension: A DeepDiveintotheMechanisms. Cells. 2021 Feb 23;10(2):477.
42. Koker SA, Gözmen S, Oymak Y, Karapinar TH, Can D, Genç S, Vergin RC. IdiopathicPulmonaryHemosiderosisMimickingIronDeficiencyAnemia: A DelayedDiagnosis? HematolRep. 2017 Jun 15;9(2):7048.
43. Lam JR, Schneider JL, Quesenberry CP, Corley DA. Proton PumpInhibitorand Histamine-2 Receptor Antagonist UseandIronDeficiency. Gastroenterology. 2017 Mar;152(4):821-829.e1.
44. Potgieter MA, Potgieter JH, Venter C, Venter JL, Geisser P. Effect of oral tetracycline on ironabsorptionfromiron(III)-hydroxidepolymaltosecomplex in patientswithirondeficiencyanemia / a single-centrerandomizedcontrolledisotopestudy. Arzneimittelforschung. 2007;57(6A):376-84.
45. Vinnakota RD, Brett AS. IronDeficiencyAnemiaAssociatedWithAcid-ModifyingMedications: Two CasesandLiteratureReview. Am J MedSci. 2019 Feb;357(2):160-163.
46. Tai FWD, McAlindon ME. Non-steroidal anti-inflammatorydrugsandthegastrointestinaltract. ClinMed (Lond). 2021 Mar;21(2):131-134.
47. Eschbach JW. Ironrequirements in erythropoietintherapy. Best PractResClinHaematol. 2005 Jun;18(2):347-61.
48. Triolo G; ItalianSociety of Nephrology. LineeGuidaper il trattamentodell'anemianell'insufficienza renale cronica [Guidelinesforthetreatment of anemia in chronic renal failure]. G ItalNefrol. 2003 Sep-Oct;20 Suppl24:S61-82.
49. Chandra D, Dhingra B, Seth T, Mishra P, Bansal D, Mahapatra M, Pati HP. CongenitalHypotransferrinemia, an UnusualCause of IronDeficiencyAnemia: Report of Two Cases. Indian J Hematol Blood Transfus. 2017 Sep;33(3):402-404.
50. Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, Aydinok Y, Pearson HA, Hartman KR, Mayo MM, Samuel SM, Strouse JJ, Markianos K, Andrews NC, Fleming MD. Mutations in TMPRSS6 causeiron-refractoryirondeficiencyanemia (IRIDA). NatGenet. 2008 May;40(5):569-71.
51. Sommer M. Anemia: NormocyticAnemia. FP Essent. 2023 Jul;530:22-33.
52. Özdemir N. Irondeficiencyanemiafromdiagnosistotreatment in children. Turk Pediatri Ars. 2015 Mar 1;50(1):11-9.
53. Leonard AJ, Chalmers KA, Collins CE, Patterson AJ. A study of theeffects of latent irondeficiency on measures of cognition: a pilot randomisedcontrolledtrial of ironsupplementation in youngwomen. Nutrients. 2014 Jun 23;6(6):2419-35.

54. Crichton R. *IronMetabolism: FromMolecularMechanismstoClinicalConsequences.* 3rd ed. 17–56. West Sussex, UK: John WileyandSons; 2009.
55. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Irondeficiencyanaemiarevisited. J InternMed. 2020 Feb;287(2):153-170.
56. Hegde N, Rich MW, Gayomali C. Thecardiomyopathy of irondeficiency. TexHeartInst J. 2006;33(3):340-4.
57. Jáuregui-Lobera I. Irondeficiencyandcognitivefunctions. NeuropsychiatrDisTreat. 2014 Nov10;10:2087-95.
58. Pasricha SR, Low M, Thompson J, Farrell A, De-Regil LM. Ironsupplementationbenefitsphysicalperformance in women of reproductiveage: a systematicreviewand meta-analysis. J Nutr. 2014 Jun;144(6):906-14.
59. Connor JR, Patton SM, Oexle K, Allen RP. Ironandrestlesslegssyndrome: treatment, geneticsandpathophysiology. SleepMed. 2017 Mar;31:61-70.
60. Trotti LM, Becker LA. Ironforthetreatment of restlesslegssyndrome. Cochrane Database SystRev. 2019 Jan 4;1(1):CD007834.
61. Moiz B. Spoonnails: stillseen in today'sworld. Clin Case Rep. 2018 Jan 31;6(3):547-548.
62. Ganesan PR, Vasauskas AA. TheAssociationBetweenPicaandIron-DeficiencyAnemia: A ScopingReview. Cureus. 2023 Apr 20;15(4):e37904.
63. Uchida T, Kawati Y. [Pagophagia in irondeficiencyanemia]. RinshoKetsueki. 2014 Apr;55(4):436-9.
64. Tunnessen WW, Smith C, Oski FA. Beeturia: A Sign of IronDeficiency. *Am J Dis Child.* 1969;117(4):424–426.
65. Hoffman RM, Jaffe PE. Plummer-Vinsonsyndrome. A casereportandliteraturereview. ArchInternMed. 1995 Oct 09;155(18):2008-11.
66. WATTS JM. Theimportance of thePlummer-Vinsonsyndrome in theaetiology of carcinoma of theuppergastrointestinaltract. PostgradMed J. 1961 Sep;37(431):523-33.
67. Messmann H. Squamouscellcancer of theoesophagus. Best PractResClinGastroenterol. 2001 Apr;15(2):249-65.
68. Samad A, Mohan N, Balaji RV, Augustine D, Patil SG. Oral manifestations of plummer-vinsonsyndrome: a classicreportwithliteraturereview. J Int Oral Health. 2015 Mar;7(3):68-71.
69. Bouri S, Martin J. Investigation of irondeficiencyanaemia . ClinMed (Lond). 2018 Jun;18(3):242-244.
70. Dale JC, Burritt MF, Zinsmeister AR. Diurnalvariation of serum iron, iron-bindingcapacity, transferrinsaturation, andferritinlevels. Am J ClinPathol. 2002 May;117(5):802-8.
71. Kasvosve I, Delanghe J. Total ironbindingcapacityandtransferrinconcentration in theassessment of ironstatus. ClinChemLabMed. 2002 Oct;40(10):1014-8.
72. Elsayed ME, Sharif MU, Stack AG. TransferrinSaturation: A Body IronBiomarker. AdvClinChem. 2016;75:71-97.

73. Kell D.B., Pretorius E. Serum ferritin is an importantinflammatorydisease marker, as it is mainly a leakageproductfromdamagedcells. *Metallomics.* 2014;6:748–773.
74. Senjo H., Higuchi T., Okada S., Takahashi O. Hyperferritinemia: Causesandsignificance in a general hospital. *Hematology.* 2018; 23:817–822.
75. Heath AL, Fairweather-Tait S, Worwood M. Reference limitsforhaemoglobinandferritin. Ifit's not broken, don'tfix it. BMJ. 2001 Oct 6;323(7316):806-7.
76. Türk Hematoloji Derneği, Yetişkinde demir eksikliği tanı ve tedavi kılavuzu, 2022
77. Soppi ET. Irondeficiencywithoutanemia - a clinicalchallenge. Clin Case Rep. 2018 Apr 17;6(6):1082-1086.
78. Marković M, Majkić-Singh N, Subota V. Usefulness of solubletransferrinreceptorandferritin in irondeficiencyandchronicdisease. Scand J ClinLabInvest. 2005;65(7):571-6.
79. Massey AC. Microcyticanemia. Differentialdiagnosisandmanagement of irondeficiencyanemia. MedClin North Am. 1992 May;76(3):549-66.
80. Gupta, Ishani; Kour, Bhavneet; Jandial, Roopali; Bhardwaj, Subhash. Assessment of Bone MarrowIronStoresusingGale'sGradingandItsCorrelationwithIronDeficiencyAnemia. Journal of MedicalSciences 42(4):p 160-165, Jul–Aug 2022.
81. Svenson N, Bailey J, Durairaj S, Dempsey-Hibbert N. A simplifieddiagnosticpathwayforthedifferentialdiagnosis of irondeficiencyanaemiaandanaemia of chronicdisease. Int J LabHematol. 2021 Dec;43(6):1644-1652.
82. Johnson-Wimbley TD, Graham DY. Diagnosisandmanagement of irondeficiencyanemia in the 21st century. TherapAdvGastroenterol. 2011 May;4(3):177-84.
83. Camaschella C. Irondeficiency: newinsightsintodiagnosisandtreatment. HematologyAmSocHematolEduc Program. 2015;2015:8-13.
84. Kumar &Clark'sClinicalMedicine, International Edition, Haematologicaldisease, MF Murphy, JS Wainscoat, KJ Pasi, 379-80.
85. Kumpf VJ. Parenteralironsupplementation. NutrClinPract. 1996 Aug;11(4):139-46.
86. Kaur R, Kant S, Subramanian M, Kamble BD, Malhotra S, Haldar P. Effectiveness of IntravenousIronSucroseTherapy in RoutineAntenatalCarefortheTreatment of Moderateto Severe AnemiaAmongPregnantWomenAttending a SecondaryCareHospital in North India: A Retrospective Analysis. Cureus. 2022 Mar 29;14(3):e23603.
87. Liu M, Weiss MA, Arunagiri A, Yong J, Rege N, Sun J, Haataja L, Kaufman RJ, Arvan P. Biosynthesis, structure, andfolding of the insulin precursor protein. DiabetesObesMetab. 2018 Sep;20 Suppl 2(Suppl 2):28-50.
88. Fu Z, Gilbert ER, Liu D. Regulation of insulin synthesisandsecretionandpancreatic Beta-celldysfunction in diabetes. CurrDiabetesRev. 2013 Jan 1;9(1):25-53.
89. Chang SG, Choi KD, Jang SH, Shin HC. Role of disulfidebonds in thestructureandactivity of human insulin. Mol Cells. 2003 Dec 31;16(3):323-30

90. Magkos F, Wang X, Mittendorfer B. Metabolicactions of insulin in men andwomen. Nutrition. 2010 Jul-Aug;26(7-8):686-93.
91. Wilcox G. Insulinand insulin resistance. ClinBiochemRev. 2005 May;26(2):19-39.
92. Kahn SE, McCulloch DK, Porte D. Insulinsecretion in the normal anddiabetichuman. In: Alberti KGMM, Zimmet P, Defronzo RA, editors&Keen H, (hon) editor. International Textbook of DiabetesMellitus. (2nd ed) John Wiley&Sons, New York; 1997 p. 337–54.
93. Hakuno F, Takahashi SI. IGF1 receptorsignalingpathways. J Mol Endocrinol. 2018 Jul;61(1):T69-T86.
94. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action andInsulinResistance. PhysiolRev. 2018 Oct 1;98(4):2133-2223.
95. Goodarzi MO, DumesicDA,Chazenbalk G, Azziz R. Polycysticovarysyndrome: etiology, pathogenesisanddiagnosis. NatRevEndocrinol. 2011 Apr;7(4):219-31.
96. Norton L, Shannon C, Gastaldelli A, DeFronzo RA. Insulin: Themasterregulator of glucosemetabolism. Metabolism. 2022 Apr;129:155142.
97. McDaniel HG. A comparison of effect of insulin on hepaticmetabolites, gluconeogenesis, andketogenesis. Am J Physiol. 1977 Jul;233(1):E13-8.
98. Wolfe RR. Effects of insulin on muscletissue. CurrOpinClinNutrMetabCare. 2000 Jan;3(1):67-71.
99. Cignarelli A, Genchi VA, Perrini S, Natalicchio A, Laviola L, Giorgino F. InsulinandInsulinReceptors in AdiposeTissue Development. Int J Mol Sci. 2019 Feb 11;20(3):759.
100. Freeman AM, Acevedo LA, Pennings N. InsulinResistance. 2023 Aug 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
101. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, Duncan AW (2001) Diagnosing insulin resistance in the general population. DiabetesCare 24:460 to 464.
102. Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, Ovesen P. Determinants of MaternalInsulinResistanceduringPregnancy: An UpdatedOverview. J DiabetesRes. 2019 Nov19;2019:5320156.
103. Rudich A, Ben-Romano R, Etzion S, Bashan N. Cellular mechanisms of insulin resistance, lipodystrophyandatherosclerosisinducedby HIV proteaseinhibitors. ActaPhysiolScand. 2005 Jan;183(1):75-88.
104. Banti S, Sumathy TK, Pramila K. Insulinresistance in variousgrades of acanthosisnigricans.ActaDermatovenerol Alp PannonicaAdriat. 2022 Sep;31(3):101-104
105. Elmer KB, George RM. HAIR-AN syndrome: a multisystemchallenge. AmFamPhysician. 2001 Jun 15;63(12):2385-90.
106. Hermanns-Lê T, Scheen A, Piérard GE. Acanthosisnigricansassociatedwith insulin resistance :pathophysiologyandmanagement. Am J ClinDermatol. 2004;5(3):199-203.
107. Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of vitamin D in insulin resistance. J BiomedBiotechnol. 2012;2012:634195.

108. Brown AE, Walker M. Genetics of InsulinResistanceandtheMetabolicSyndrome. CurrCardiolRep. 2016 Aug;18(8):75.
109. Lillioja S, Bogardus C. Obesityand insulin resistance: lessonslearnedfromthePimaIndians. DiabetesMetabRev. 1988 Aug;4(5):517-40.
110. deSilva AM, Walder KR, Aitman TJ, Gotoda T, Goldstone AP, Hodge AM, de Courten MP, Zimmet PZ, Collier GR. Combination of polymorphisms in OB-R andtheOB gene associatedwith insulin resistance in Nauruanmales. Int J ObesRelatMetabDisord. 1999 Aug;23(8):816-22.
111. Conn, JW. (1940). "Interpretation of theglucosetolerance test. Thenecessity of a standardpreparatorydiet". *Am J MedSci*. 199: 555–64.
112. Horáková D, Štěpánek L, Janout V, Janoutová J, Pastucha D, Kollárová H, Petráková A, Štěpánek L, Husár R, Martiník K. Optimal Homeostasis Model Assessment of InsulinResistance (HOMA-IR) Cut-Offs: A Cross-SectionalStudy in theCzechPopulation. Medicina (Kaunas). 2019 May 17;55(5):158.
113. Phillips PJ. Oral glucosetolerancetesting. AustFamPhysician. 2012 Jun;41(6):391-3.
114. Arellano-Ruiz P, García-Hermoso A, Cavero-Redondo I, Pozuelo-Carrascosa D, Martínez-Vizcaíno V, Solera-Martinez M. Homeostasis Model Assessmentcut-offpointsrelatedtometabolicsyndrome in childrenandadolescents: a systematicreviewand meta-analysis. Eur J Pediatr. 2019 Dec;178(12):1813-1822.
115. Garlick RL, Mazer JS, Higgins PJ, Bunn HF. Characterization of glycosylatedhemoglobins. J ClinİnvestT 71: 1062-72, 1983.
116. Guo W, Zhou Q, Jia Y, Xu J. IncreasedLevels of Glycated Hemoglobin A1c andIronDeficiencyAnemia: A Review. MedSciMonit. 2019 Nov7;25:8371-8378.
117. Alıcı S, Vural H, Ecirli Ş. Demir eksikliği anemisinde HbA1c ve fruktozamin değerleri. Türkiye Tıp Dergisi 4:371-75, 1997.
118. Camargo JL, Stifft J, Gross JL. Theeffect of aspirin andvitamins C and E on HbA1c assays. ClinChimActa. 2006 Oct;372(1-2):206-9.
119. Gordon DK, Hussain M, Kumar P, Khan S, Khan S. TheSickleEffect: TheSilent Titan AffectingGlycated Hemoglobin Reliability. Cureus. 2020 Aug 12;12(8):e9685.
120. Doumatey AP, Feron H, Ekoru K, Zhou J, Adeyemo A, Rotimi CN. Serum fructosamineandglycemicstatus in the presence of thesicklecellmutation. DiabetesResClinPract. 2021 Jul;177:108918.
121. AmericanDiabetesAssociation 6. Glycemictargets: standards of medicalcare in diabetes-2019. *DiabetesCare.* 2019;42(Suppl 1):S61–S70. doi: 10.2337
122. Lautsch D, Boggs R, Wang T, Gonzalez C, Milligan G, Rajpathak S, Malkani S, McLeod E, Carroll J, Higgins V. Individualized HbA_{1c} Goals, andPatientAwarenessandAttainment of Goals in Type 2 DiabetesMellitus: A Real-World MultinationalSurvey. AdvTher. 2022 Feb;39(2):1016-1032.
123. Ginsberg HN, MacCallum PR. Theobesity, metabolicsyndrome, andtype 2 diabetesmellituspandemic: Part I. Increasedcardiovasculardisease risk andtheimportance of atherogenicdyslipidemia in

personswiththemetabolicsyndromeandtype 2 diabetesmellitus. J CardiometabSyndr. 2009 Spring;4(2):113-9.
124. Das D, Shruthi NR, Banerjee A, Jothimani G, Duttaroy AK, Pathak S. Endothelialdysfunction, platelet hyperactivity, hypertension, andthemetabolicsyndrome: molecularinsightsandcombatingstrategies. Front Nutr. 2023 Aug8;10:1221438.
125. Rus M, Crisan S, Andronie-Cioara FL, Indries M, Marian P, Pobirci OL, Ardelean AI. Prevalenceand Risk Factors of MetabolicSyndrome: A ProspectiveStudy on CardiovascularHealth. Medicina (Kaunas). 2023 Sep 25;59(10):1711.
126. Saklayen MG. The Global Epidemic of theMetabolicSyndrome. CurrHypertensRep. 2018 Feb 26;20(2):12.
127. Soysal A, Demiral Y, Soysal D, et al. Theprevalence of metabolicsyndromeamongyoungadults in Izmir, Turkey. *Anadolu KardiyolDerg.* 2005;5:196–201.
128. Gundogan K, Bayram F, Gedik V, Kaya A, Karaman A, Demir O, Sabuncu T, Kocer D, Coskun R. Metabolicsyndromeprevalenceaccordingto ATP III and IDF criteriaandrelatedfactors in Turkishadults. ArchMedSci. 2013 Apr 20;9(2):243-53.
129. Chen MS, Chiu CH, Chen SH. Risk assessment of metabolicsyndromeprevalenceinvolvingsedentaryoccupationsandsocioeconomicstatus. BMJ Open. 2021 Dec 13;11(12):e042802.
130. Park Y, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB, Themetabolicsyndrome: prevalenceandassociated risk factorsfindings in the US populationfromthethirdNationalHealthandNutritionExaminationSurvey, 1988–1994
131. Brown AE, Walker M. Genetics of InsulinResistanceandtheMetabolicSyndrome. CurrCardiolRep. 2016 Aug;18(8):75.
132. Guest PC. InsulinResistance in Schizophrenia. AdvExpMedBiol. 2019;1134:1-16.
133. Calkin CV, Ruzickova M, Uher R, Hajek T, Slaney CM, Garnham JS, O'Donovan MC, Alda M. Insulinresistanceandoutcome in bipolar disorder. Br J Psychiatry. 2015 Jan;206(1):52-7.
134. Levkovitz Y, Ben-Shushan G, Hershkovitz A, Isaac R, Gil-Ad I, Shvartsman D, Ronen D, Weizman A, Zick Y. Antidepressantsinducecellular insulin resistancebyactivation of IRS-1 kinases. Mol Cell Neurosci. 2007 Nov;36(3):305-12.
135. El-Seweidy MM, Sadik NA, Malek MM, Amin RS. Chroniceffects of clozapineadministration on insulin resistance in rats: evidencefor adverse metaboliceffects. PatholResPract. 2014 Jan;210(1):5-9.
136. NationalCholesterolEducation Program (NCEP): Expert Panel on DetectionandTreatment of High Blood Cholesterol in Adults (2002). Third Report of theNationalCholesterolEducation Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, andTreatment of High Blood Cholesterol in Adults (AdultTreatment Panel III) final report. *Circulation* 106, 3143–3421
137. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R., Donato K.A., Eckel R.H., Franklin B.A., Gordon D.J., Krauss R.M., Savage P.J., Smith S.C., Jr, et al. (2005). Diagnosisandmanagement of themetabolicsyndrome: an

AmericanHeartAssociation/NationalHeart, Lungand Blood Institutescientificstatement. *Circulation* 112, 2735–2752

138. Zimmet P., Magliano D., Matsuzawa Y., Alberti G., Shaw J. (2005). Themetabolicsyndrome: a global publichealth problem and a newdefinition. *J AtherosclerThromb*. 12, 295–300
139. Pitsavos C, Panagiotakos D, Weinem M, Stefanadis C. Diet, exerciseandthemetabolicsyndrome. RevDiabetStud. 2006 Fall;3(3):118-26.
140. Ginsberg H. REVIEW: Efficacyandmechanisms of action of statins in thetreatment of diabeticdyslipidemia. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2006;91:383–392.
141. Israili ZH, Lyoussi B, Hernández-Hernández R, Velasco M. Metabolicsyndrome: treatment of hypertensivepatients. Am J Ther. 2007 Jul-Aug;14(4):386-402.
142. Adeshirlarijaney A, Zou J, Tran HQ, Chassaing B, Gewirtz AT. Amelioration of metabolicsyndromeby metformin associateswithreducedindices of low-gradeinflammationindependently of the gut microbiota. Am J PhysiolEndocrinolMetab. 2019 Dec 1;317(6):E1121-E1130.
143. Reungjui S, Pratipanawatr T, Johnson RJ, Nakagawa T. Do thiazidesworsenmetabolicsyndromeand renal disease? The pivotal rolesforhyperuricemiaandhypokalemia. CurrOpinNephrolHypertens. 2008 Sep;17(5):470-6.
144. Ji Y, Lee H, Kaura S, Yip J, Sun H, Guan L, Han W, Ding Y. Effect of BariatricSurgery on MetabolicDiseasesandUnderlyingMechanisms. Biomolecules. 2021 Oct 26;11(11):1582.
145. Sarna MJ, Giorgi M, Luhrs AR. Metabolicsyndrome as a predictor of perioperativeoutcomes in primarybariatricsurgery, a MBSAQIP survey. SurgEndosc. 2022 Aug;36(8):6122-6128.
146. Jahng JWS, Alsaadi RM, Palanivel R, Song E, Hipolito VEB, Sung HK, Botelho RJ, Russell RC, Sweeney G. Ironoverloadinhibitslatestageautophagicfluxleadingto insulin resistance. EMBO Rep. 2019 Oct 4;20(10):e47911.
147. Yoon MS. The Role of MammalianTarget of Rapamycin (mTOR) in InsulinSignaling. Nutrients. 2017 Oct 27;9(11):1176.
148. Sachinidis A, Doumas M, Imprialos K, Stavropoulos K, Katsimardou A, Athyros VG. DysmetabolicIronOverload in MetabolicSyndrome. CurrPharmDes. 2020;26(10):1019-1024.
149. Shim YS, Kang MJ, Oh YJ, Baek JW, Yang S, Hwang IT. Association of serum ferritinwith insulin resistance, abdominal obesity, andmetabolicsyndrome in Koreanadolescentandadults: TheKoreanNationalHealthandNutritionExaminationSurvey, 2008 to 2011. Medicine (Baltimore). 2017 Feb;96(8):e6179.
150. Qin Y, Huang Y, Li Y, Qin L, Wei Q, Chen X, Yang C, Zhang M. Associationbetweensystemicironstatusand β-cellfunctionand insulin sensitivity in patientswithnewlydiagnosedtype 2 diabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Apr3;14:1143919.
151. Valenti L, Bugianesi E, Pajvani U, Targher G. Nonalcoholicfattyliverdisease: causeorconsequence of type 2 diabetes? LiverInt. 2016 Nov;36(11):1563-1579.

152. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Kılavuzu, 2009.
153. Krentz AJ, Viljoen A, Sinclair A. Insulinresistance: a risk marker fordiseaseanddisability in theolderperson. DiabetMed. 2013 May;30(5):535-48.
154. Alshwaiyat NM, Ahmad A, Wan Hassan WMR, Al-Jamal HAN. Associationbetweenobesityandirondeficiency (Review). ExpTherMed. 2021 Nov;22(5):1268.
155. Aguree S, Reddy MB. InflammatoryMarkersandHepcidinareElevated but Serum Iron is Lower in ObeseWomen of Reproductive Age. Nutrients. 2021 Jan 14;13(1):217.
156. Siddiqui MS, Fuchs M, Idowu MO, Luketic VA, Boyett S, Sargeant C, Stravitz RT, Puri P, Matherly S, Sterling RK, Contos M, Sanyal AJ. Severity of nonalcoholicfattyliverdiseaseandprogressiontocirrhosisareassociatedwithatherogenic lipoprotein profile. ClinGastroenterolHepatol. 2015 May;13(5):1000-8.e3.
157. Kerkadi A, Sadig AH, Bawadi H, Al Thani AAM, Al Chetachi W, Akram H, Al-Hazzaa HM, Musaiger AO. TheRelationshipbetweenLifestyleFactorsandObesityIndicesamongAdolescents in Qatar. Int J EnvironResPublicHealth. 2019 Nov 13;16(22):4428.
158. Moschonis G, Kalliora AC, Costarelli V, Papandreou C, Koutoukidis D, Lionis C, Chrousos GP, Manios Y; HealthyGrowthStudyGroup. Identification of lifestylepatternsassociatedwithobesityandfatmass in children: theHealthyGrowthStudy. PublicHealthNutr. 2014 Mar;17(3):614-24.