

**T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DR. RIDVAN EGE HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI SAPTANAN
NON-OBEZ NON-DİYABETİK ERİŞKİNLERDE
İNSÜLİN DİRENCİ VE ADİPONEKTİN DÜZEYİ İLİŞKİSİ**

Dr. Leyla AKDOĞAN

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2015

**T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DR. RIDVAN EGE HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI SAPTANAN
NON-OBEZ NON-DİYABETİK ERİŞKİNLERDE
İNSÜLİN DİRENCİ VE ADİPONEKTİN DÜZEYİ İLİŞKİSİ**

Dr. Leyla AKDOĞAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Halil DEĞERTEKİN

ANKARA

2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarım İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Gürbüz Erdoğan başta olmak üzere, İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri sayın Prof. Dr. Halil Değertekin, sayın Prof. Dr. Ahmet Çorakcı, sayın Prof. Dr. Meltem Aylı, sayın Prof. Dr. İhsan Ergün'e çok teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince bana destek olan, yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Halil Değertekin ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Ahmet Çorakcı'ya ayrıca teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım, uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen Dr. Aysun Çalışkan Kartal, Dr. Fatma Betül Polat, Dr. Esat Kıvanç Kaya, Dr. Çağlar Coşarderalioğlu başta olmak üzere tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, her türlü sıkıntımızda yanımda olup yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Irmak Sayın'a ve tüm İç Hastalıkları personeline içtenlikle teşekkür ederim.

Çalışmanın yürütülmesinde katkılarından dolayı Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Tuğba Çandar'a, çalışmanın istatistiksel değerlendirmesinde yardımlarından dolayı Doç. Dr. Aslıhan Alhan'a teşekkür ederim.

Benim için her türlü fedakarlığı yapan, beni bu günlere getiren canım annem Fatma Kahraman ve canım babam Mustafa Kahraman'a, hep yanımda olan canım kardeşim Hatice Güven'e çok teşekkür ederim.

Desteği ile her zaman yanımda olan, varlığıyla hayatıma anlam katan çok sevgili eşim Dr. Mustafa Can Akdoğan'a ve sevgili bebeğimize çok teşekkür ederim.

Dr. Leyla AKDOĞAN

Ankara, 2015

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR	v
TABLolar	vi
ŞEKİLLER.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Gastroözofageal Reflü Hastalığı.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Patofizyoloji.....	4
2.1.4. Klinik.....	5
2.1.5. Tanı.....	7
2.1.6. Tedavi	8
2.2. İnsülin Direnci	9
2.3. Adiponektin	12
2.4. GÖRH, İnsülin Direnci Ve Adiponektin İlişkisi:	13
3. GEREÇ veYÖNTEM	17
3.1. Çalışma Amacı.....	17
3.2. Olgular ve Verilerin Toplanması	17
3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	17
3.2.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	17
3.3. Etik açıdan değerlendirme	18
3.4. İstatistiksel analiz.....	18
4. BULGULAR.....	19
4.1. Çalışmaya Alınan Olgular	19
4.2. Olguların Demografik Verileri	19
4.3. GÖRH Saptanan Ve Saptanmayan Olgularda İnsülin Direnci	20
4.4. Hasta Grubunda Cinsiyetler Arası IR Düzeyinin Karşılaştırılması.....	20
4.5. Adiponektin Gruplarında Demografik Veriler	21

4.6. İnsülin Direnci Olan ve Olmayan Gruplarda Adiponektin Düzeyleri.....	21
5. TARTIŞMA.....	23
6. ÖZET	28
7. SUMMARY.....	29
8. KAYNAKLAR	30

SİMGELER ve KISALTMALAR

GÖRH	Gastroözofageal reflü hastalığı
IR	İnsülin direnci
HOMA-IR	Homeostasis Model of Assessment- Insulin resistance
Tip 2 DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
TNF- α	Tümör Nekrozis Faktör - α
IL	İnterlökin
IGF-1	İnsülin like Growth Faktör -1
AÖS	Alt Özofagus Sfinkteri
PPI	Proton Pompa İnhibitörü
MS	Metabolik Sendrom
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
GIS	Gastrointestinal Sistem
FSSG	Frequent Scale for the Symptoms for GERD
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
NASH	Nonalkolik Steatohepatit

TABLolar

Tablo 2.1	GÖRH'de Montreal sınıflaması.....	6
Tablo 2.2	Los Angeles sınıflaması.....	7
Tablo 2.3	GÖRH tanısında kullanılan diagnostik testler	8
Tablo 2.4	Metabolik sendrom tanı kriterleri.	10
Tablo 4.2	Hasta ve kontrol gruplarının demografik verilerinin karşılaştırılması.....	19
Tablo 4.3	Hasta ve kontrol gruplarının insülin direnci açısından karşılaştırılması.....	20
Tablo 4.4	Cinsiyetlere göre IR düzeylerinin karşılaştırılması	20
Tablo 4.5	İnsülin direnci olan ve olmayan gruplarda adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması.....	21
Tablo 4.6	IR (+) ve (-) gruplarda adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması.....	22

ŞEKİLLER

Şekil 2.4 GÖRH-IR-Adiponektin ilişkisi. Büyük oranda insülin direnci adiponektin düzeylerini azaltırken hipoadiponektinemi de insülin direncini arttırmaktadır. Visseral adipoz dokudan salınan sitokinler hem insülin direncini arttırır hem de adiponektin düzeylerinde azalmaya yol açar. Yine hipoadiponektinemi de sitokin salınımını arttırır. Sonuç olarak tüm bileşenler karşılıklı etkileşim içinde inflamasyonu arttırarak GÖRH, özofajit patogeneğinde rol oynar. 16

1. GİRİŞ

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) en sık görülen gastrointestinal hastalıklardan biridir. GÖRH prevalansı, klinik prezentasyon çeşitliliği, morbidite ve önemli ekonomik sonuçları ile göze çarpmaktadır.

Mide içeriğinin retrograd olarak özofagusa geçmesine gastroözofageal reflü denir. Yaşam kalitesini olumsuz etkileyecek şekilde haftada iki ya da daha fazla gün retrosternal yanma veya endoskopide mukozal kayıp gastroözofageal reflü hastalığı olarak kabul edilir. GÖRH sadece hastaların yaşam kalitesini etkilemekle kalmayıp özofageal adenokarsinom riskini de artırır. GÖRH risk faktörlerinin belirlenmesi GÖRH'nı önleme ve tedavisinin temelini oluşturabilir.

İnsülin direnci (IR), endojen ve eksojen insüline karşı biyolojik yanıt yetersizliğidir. İnsülin direnci HOMA-IR (Homeostasis Model of Assessment) (açlık insülin x açlık plazma glukozu /405) kullanılarak hesaplanır. Türk toplumu için belirlenmiş bir HOMA-IR bulunmamaktadır. Avrupa ve Türkiye'de HOMA-IR > 2,7 insülin direnci olarak kabul edilir. IR'nin tip 2 DM, kardiyovasküler hastalıklar, obezite ve IR ile ilişkili maligniteleri içeren uzun vadeli sonuçları olabilir.

Metabolik sendrom bileşenleri, özellikle insülin direnci ve GÖRH arasındaki ilişki son yıllarda dikkati çekmektedir. İnsülin direncinin obeziteden bağımsız olarak GÖRH'de belirgin bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. IR ve GÖRH ilişkisi patogenezinde, mekanik faktörler (intraabdominal basınç artışı) ve metabolik etkiler (visseral obezite, yağ dokudan salgılanan çeşitli sitokinler - TNF- α , IL-6, leptin, IGF-1, adiponektin) suçlanmaktadır.

Adiponektin özellikle beyaz yağ dokusunda sentezlenen 247 aminoasitten oluşan, 30 kDa büyüklüğünde, insülin duyarlılığını arttırıcı etkisi olan bir plazma proteindir. İnsülin direnci ve glukoz homeostazisinde oynadığı düzenleyici role ek olarak anti-aterojenik ve anti-inflamatuar etkileri de bulunmaktadır.

Pek çok peptit hormon ve sitokin gıda alımı, gastrointestinal motilite ve enerji dengesinde rol oynamaktadır. Adipositokin düzeylerindeki değişiklikler de özofagogastrik bileşkedeki lokal inflamasyon ile ilişkili olabilir.

Obez bireylerde reflü sıklığı, GÖRH-IR ilişkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiş olup obez olmayan bireylerde GÖRH-IR ilişkisini inceleyen kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur, Türkiye’de yapılmış böyle bir çalışma yoktur. Çalışmadaki amacımız, non-obez non-diyabetik bireylerde GÖRH ile insülin direnci ve adiponektin düzeyi ilişkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gastroözofageal Reflü Hastalığı

2.1.1. Tanım

Mide içeriğinin retrograd olarak özofagusa geçmesine gastroözofageal reflü denir. Reflü sağlıklı bireylerde de görülebilir, buna fizyolojik reflü denir. Fizyolojik reflü kısa süreli, asemptomatik, uykuda nadiren görülen ve özofagusta hasara neden olmayan reflüdür (1,2,3). Patolojik reflü atakları ise yakınmalara neden olur ve/veya mukozal zedelenme ya da komplikasyonlarla ilişkilidir. Fizyolojik reflünün aksine uykuda da ortaya çıkar (1).

Yaşam kalitesini olumsuz etkileyecek şekilde haftada iki ya da daha fazla gün retrosternal yanma veya endoskopide mukozal kayıp gastroözofageal reflü hastalığı olarak kabul edilir. Endoskopik olarak saptanabilen reflü özofajit ile birlikte olabileceği gibi özofajit olmadan da tipik yakınmalarla ortaya çıkabilir, buna eroziv olmayan reflü hastalığı denilir (4).

2006 Montreal sınıflamasına göre GÖRH, mide içeriğinin özofagusa doğru reflüsü nedeniyle gelişen, sıkıntı verici yakınma ve/veya komplikasyonların görüldüğü klinik durumdur (5).

2.1.2. Epidemiyoloji

GÖRH toplumda oldukça sık görülen önemli bir sağlık sorunudur. GÖRH sıklığını saptamak için yapılan epidemiyolojik çalışmalar olgulardaki semptom varlığı ile (pirozis ve regürjitasyondan biri ya da her ikisinin haftada bir veya daha sık) kısıtlıdır (6). Pirozis veya regürjitasyon tanımlayan ancak GÖRH tanısı almayan olgular olabileceği gibi endoskopik özofajitli olguların 1/3'ünde ve Barrett özofaguslu olguların da yaklaşık 1/2'sinde herhangi bir özofageal semptom bulunmayabilir (7). Bu nedenlerden dolayı sıklığı hakkında net bir bilgi vermek güçtür. Bu konuda yapılmış çalışmaların derlendiği bir meta-analizde haftada en az bir kez pirozis ve/veya regürjitasyonu olan hastalar dikkate alındığında batı ülkelerinde GÖRH prevalansı %10-20 arasında bulunurken, Asya ülkelerinde %5'in altında olduğu,

Kuzey Amerika'da GÖRH sıklığının Avrupa'ya göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (6). Ülkemizdeki GÖRH sıklığı Batı toplumlarındakine benzer şekilde %20 olarak saptanmıştır (8).

2.1.3. Patofizyoloji

GÖRH karmaşık bir patogeneze sahip, multifaktöryel bir hastalıktır. Antireflü bariyerleri, özofageal asit klirensi ve doku direnci gibi koruyucu faktörler ile midedeki saldırgan faktörler (mide asidi, pepsin, safra ve pankreas sıvısı) arasındaki dengesizlik sonucu oluşur.

Antireflü bariyerini alt özofagus sfinkteri (AÖS), diafragmatik kruslar, AÖS'nin intraabdominal yerleşimi, frenoözofageal ligamanlar ve dik His Açısı oluşturur. Antireflü bariyerinin esas parçası olan AÖS özofagusun son 3-4 cm'lik kısmını içerir ve yemek dışında tonik olarak kapalıdır (9). AÖS basıncı gün içerisinde farklılıklar gösterir, yemek sonrası en düşük değerlere inerken geceleri en üst düzeye ulaşır.

Gastroözofageal bileşke yetersizliğine yol açan başlıca 3 sebep vardır:

- 1- Geçici AÖS gevşemeleri: Normal sfinkter basınçlı hastalarda en sık görülen reflü mekanizmasıdır. Yutmadan bağımsız olarak gerçekleşir, özofageal peristaltizm ile birliktelik göstermez, yutma ile ilişkili AÖS gevşemesinden daha uzun süreli (>10 sn), krural diafragmanın inhibisyonu ile ilişkilidir. Geçici AÖS gevşemeleri sağlıklılarda görülen reflünün neredeyse tamamını, GÖRH'de ise özofajitin şiddetine göre %50-80'ini oluşturur (10).
- 2- Yutma ile ilişkili AÖS gevşemeleri : Tüm reflü epizodlarının %5-10'unu oluşturur. Çoğunlukla yetersiz peristaltizm ile ilişkilidir. Normal yutma sırasında reflü sık değildir, çünkü diafragma krusu gevşemez, AÖS gevşeme süresi görece olarak kısadır (5-10 sn), daha çok hiatal hernilerle birlikte (11).
- 3- Hipotansif alt özofagus sfinkter basıncı : Sıklıkla belli bir nedeni olmayan kas güçsüzlüğüne bağlı olabilir. AÖS basıncı < 5 mmHg olduğu

durumlarda GÖRH görülür. AÖS basıncının düşüklüğüne bağlı reflü tüm reflü epizodlarının %25'ini oluşturur (12).

Bariyerlerin yetersizliğinden başka gastrik içeriğin reflüsü; gastrik volüm arttığında (yemekten sonra, pilor stenozunda, gastrik stazda, asit hipersekresyon durumlarında), gastrik içerik gastroözofageal bileşkeye yakın olduğunda (yatma, eğilme, hiatal herni), gastrik basınç arttığında (obezite, gebelik, asit, dar kıyafetler) da oluşabilir (13).

Özofagusun reflü olmuş gastrik içeriğe maruziyeti her atakta reflü edilmiş materyalin miktarına, reflü atağının sıklığına ve özofagusun yerçekimi ve peristaltik kontraksiyonlarla temizlenme hızına bağlıdır. Özofagus klirensinde rol oynayan en önemli etken özofagus motilitesidir, diğer bir etken de tükürük salgısıdır. Özofagus içine reflü olan asit, tükürükle nötralize edilir. Bu nedenle, tükürük sekresyonunun bozulması da özofagusun maruziyet süresini uzatır. Mide boşalım kusuru olduğunda mide içeriğinin özofagusa reflü edilmesi kaçınılmazdır. Eğer reflü olan materyal, servikal özofagusa uzanır ve üst özofagus sfinkterini geçerse farinkse, larinks ve trakeaya girebilir.

2.1.4. Klinik

GÖRH'nın en önemli iki bulgusu pirozis ve regürjitasyondur. Pirozis mide üzerinde ksifoid açığı civarından başlayıp retrosternal olarak yukarı doğru yayılan bir yanma tarzında hissedilen semptomdur. Boğaza ve sırtta doğru da yayılım gösterebilir. Genellikle yemek sonrası dönemde olur. GÖRH için %89 gibi yüksek bir spesifiteye sahip olmasına karşın sensitivitesi %38'dir (12). Regürjitasyon mide içeriğinin kendiliğinden bulantı ve kusma olmaksızın ağıza gelmesidir. Klasik retrosternal yanmaya göre tedavi edilmesi daha zor bir semptomdur (12). Hastaların yaklaşık 1/3'ü tipik semptomlara sahiptir. Semptom şiddeti ile özofagusta mukozal hasar varlığı ve şiddeti arasında korelasyon yoktur (14).

Disfaji, GÖRH olgularının %30'undan fazlasında bildirilmiştir. Genellikle reflü özofajite bağlı uzun süreli retrosternal yanma eşlik eder (15). Yavaş, ilerleyici biçimde katılara karşı disfaji gelişir. Etiyolojide en sık sorumlu tutulan etkenler peptik striktürdür. Daha nadir olan diğer semptomlar odinofaji, hıçkırık, bulantı ve kusmadır.

Göğüs ağrısı substernal bölgede sıkıştırıcı veya yakıcı karakterde olup sırta, boyuna, kollara yayılabilir. GÖRH klinik olarak Montreal sınıflamasında özofageal sendromlar ve ekstraözofageal sendromlar olarak ikiye ayrılmıştır (Tablo 2.1) (5).

Tablo 2.1 GÖRH’de Montreal sınıflaması (5).

Gastroözofageal Reflü Hastalığı			
Özofageal sendromlar		Ekstraözofageal sendromlar	
Semptomatik Sendromlar	Özofagus zedelenmesiyle birlikte olan sendromlar	İlişkisi kanıtlanmış sendromlar	İlişkisi olduğu öne sürülen sendromlar
1. Tipik reflü sendromu 2. Reflüye bağlı göğüs ağrısı sendromu	1. Reflü özofajit 2. Reflü striktür 3. Barrett özofagus 4. Özofageal adenokarsinom	1. Reflü öksürük sendromu 2. Reflü larenjit sendromu 3. Reflü astım sendromu 4. Reflüye bağlı dental erozyon sendromu	1. Farenjit 2. Sinüzit 3. İdyopatik pulmoner fibrozis 4. Rekürren otitis media

Reflü özofajit, reflünün bir komplikasyonudur. Asit, pepsin ve safra tarafından oluşturulan hasara karşı koymada mukozal savunma yetersiz kaldığında oluşur. Noneroziv reflü hastalığında mukoza normal ya da hafif eritematöz olabilir. Eroziv özofajitte kızarıklık, friabilite, yüzeysel lineer ülserler ve eksudaların olduğu net bir mukozal hasar vardır. Peptik striktür GÖRH’nin bir diğer komplikasyonudur, lüminal daralmaya yol açan fibrozisten kaynaklanır (16). GÖRH’na bağlı olarak distal özofagustaki skuamöz epitelin goblet hücreleri içeren intestinal silindirik epitelle yer değiştirmesi şeklinde gelişen metaplaziye Barrett özofagusu adı verilir. Semptomatik reflü nedeniyle endoskopi yapılanların % 6-12’sinde Barrett özofagusu saptanır (17).

2.1.5. Tanı

GÖRH tanısında hastaları değerlendirmek için çok sayıda test vardır. Çoğu zaman tipik retrosternal yanma ve regürjitasyon tanıyı koyma ve tedavi başlamak için yeterlidir (18). Tanıda kullanılan testler şunlardır:

1-Ampirik asit baskılayıcı tedavi: Bir hafta süreyle günde 2 kez proton pompa inhibitörü (PPI) ile terapötik deneme tedavisi GÖRH tanısı için destek sağlar (19).

2-Endoskopi: pHmetre ile anormal özofageal reflü tespit edilen hastaların ancak %20-60'ında endoskopik incelemede özofajit saptanmıştır. Bu yüzden endoskopinin GÖRH tanısı için sensitivitesi düşüktür ancak spesifitesi %90-95 gibi oldukça yüksektir. Disfaji, odinofaji, kilo kaybı ve gastrointestinal kanama gibi alarm semptomları varlığında infeksiyon, ülser, kanser ve varisler gibi diğer önemli rahatsızlıkları dışlamak veya striktür ve Barrett özofagusu gibi GÖRH'nin komplikasyonlarına erken dönemde tanı koymak için gastroskopi yapılmalıdır (20). Özofajit için güncel endoskopik evreleme olarak "Los Angeles sınıflaması" kullanılmaktadır (Tablo 2.2) (21).

Tablo 2.2 Los Angeles sınıflaması (21)

Grade A : Mukozal kıvrımlarda ≤ 5 mm mukozal hasar
Grade B : Mukozal kıvrımlarda >5 mm hasar ancak kıvrımlar arası devamlılık yok
Grade C : Mukozal hasar 2 veya daha fazla sayıdaki mukozal kıvrım arasında devamlı, ancak çepeçevre değil
Grade D : Çepeçevre uzanan mukozal hasarlar (Özofagus lümeninin %75'inden fazlası)

3-Özofageal biyopsi: Özofajitin erken belirtilerini gösterebilir, günümüzde birinci endikasyonu Barrett özofagusu tanısıdır (20).

4-Baryumlu özofagogram: Non-invaziv, pahalı olmayan bir testtir. Genellikle normaldir, ülser, striktür, hiatal herni gösterilebilir.

5-Özofageal manometri: AÖS basıncı ve relaksasyonu, peristaltik aktivite değerlendirilir.

6-Özofageal pH monitorizasyonu: PPI tedavisine yanıt vermeyen olgularda, ekstraözofageal semptomu olanlarda veya GÖRH nedeniyle operasyon planlanan olgularda, özellikle de üst GIS endoskopik inceleme ile herhangi bir kanıt bulunmamışsa tanının doğrulanmasında önemlidir. pH<4 olması patolojik asit reflüsü olarak kabul edilir (22).

7-Özofageal impedans: İki elektrod arasında elektrik akımına karşı dirençteki değişiklikleri temel alarak reflüyü saptar. Uygulama tekniği pH monitorizasyonuna benzer. pH düzeyinden bağımsız olarak tüm reflü epizodlarının içeriği, yönü ve lokalizasyonunu saptamak mümkündür. Tipik ve atipik reflü semptomları olup PPI'ne yanıtız, endoskopi ve pHmetre normal olan hastalarda değerlidir fakat yaygın ve pratik olmadığından daha çok araştırmalarda kullanılır (23).

Tablo 2.3 GÖRH tanısında kullanılan diagnostik testler (24).

Reflü için kullanılan testler
-İntraözofageal pH monitorizasyonu -Ambulatuvar bilirubin monitorizasyonu (safra reflüsü) -Ambulatuvar impedans ve pH monitorizasyonu (non asit reflü) -Baryumlu özofagogram
Semptomları değerlendirmede kullanılan testler
-Ampirik asid baskılayıcı tedavi -Semptom analizi ile birlikte intraözofageal pH monitorizasyonu
Özofageal hasarın değerlendirildiği testler
-Endoskopi -Özofageal biyopsi -Baryumlu özofagogram
Özofagus fonksiyonunun değerlendirildiği testler
-Özofageal manometri -Özofageal impedans

2.1.6. Tedavi

GÖRH, medikal tedavi ile olguların yaklaşık % 80'inde nüks gözlenmesi nedeniyle kronik bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Kür elde etme şansı düşük

olduğundan tedavide amaç; semptomların ortadan kaldırılması, özofajitin iyileştirilmesi ve komplikasyonlardan korunma olmalıdır (25). Bu tedaviler şu şekilde gruplandırılabilir:

1-Yaşam tarzı değişiklikleri: Yatak başını yükseltmek, yatmadan önceki 3 saat içinde yemekten kaçınmak, yemeklerin miktarını ve yağ içeriğini makul tutmak, asidik içeceklerden kaçınmak, kafein ve çikolata alımını azaltmak, sigarayı bırakmak, alkolün kesilmesi, karın bölgesini sıkı saran giysiler giyilmemesi, obeziteden kaçınmak.

2-İlaç tedavisi: Asit nötralizasyonu için antiasitler, asit supresyonu için H2 blokörler, PPI'lar başlıca ilaç gruplarıdır. PPI tedavisi GÖRH'de hem semptomatik düzelme hem de mukozal iyileşmenin sağlanması için kullanılabilir en etkin ve yararlı tedavidir. PPI tedavisi ile özofajit 4 hafta içinde hastaların % 80'inde, 8 hafta içinde ise neredeyse %100'ünde iyileşir. Noneroziv reflü hastalığında relaps hızı tedaviden sonraki 6. ayda %75 iken bu oran reflü özofajitlilerde %90'lara çıkmaktadır. Bu nedenle çoğu hastada idame tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır (19).

3-Endoskopik tedaviler: Endoskopik tedavilerden pratikte uygulananlar Stretta işlemi (AÖS ve fundusa radyofrekans ablasyon), endoskopik gastroplikasyon ve sütürdür. Fakat bu işlemlerle beklenen yarar genellikle sağlanamamaktadır.

4-Cerrahi tedavi: Cerrahi tedaviler içerisinde en sık uygulanan laparoskopik fundoplikasyondur.

2.2. İnsülin Direnci

Metabolik sendrom (MS); pek çok ülkede toplum sağlığını tehdit edici bir hastalık tablosudur. MS, insülin direnci temelinde ortaya çıkan, klinik tablosunda glukoz tolerans bozukluğu, diabetes mellitus, santral obezite, esansiyel hipertansiyon, dislipidemi, proinflamatuvar ve protrombotik öğeleri bulunduran, prematür aterosklerozun yer aldığı, kardiyovasküler hastalık riskinin artışı ile ilişkili olan bir risk faktörler topluluğudur (26). Son 20 yılda dünya genelinde obezite ve diyabet prevalansındaki artışla yakından ilişkili olarak metabolik sendromlu hasta sayısında ciddi artış gözlenmiştir (26).

Tablo 2.4 Metabolik sendrom tanı kriterleri (27).

En az biri	En az ikisi
Diabetes Mellitus	-Hipertansiyon (>130/85 mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak)
Bozulmuş glukoz toleransı	-Dislipidemi (Trigliserid düzeyi > 150 mg/dL veya HDL düzeyi: erkeklerde < 40 mg/dL, kadınlarda < 50 mg/dL)
İnsülin direnci	-Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m ² veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm)

İnsülin direnci, eksojen ya da endojen insüline karşı bozulmuş biyolojik yanıt olarak tanımlanır (27, 28). Bu tanımlama insüline karşı biyolojik yanıt olarak, insülinin metabolik etkileri yanında (karbohidrat, protein, lipid metabolizması ile ilgili) mitojenik etkilerini (büyüme, farklılaşma, DNA sentezi, gen transkripsiyonunun düzenlenmesi üzerine olan etkileri) de kapsamaktadır (28).

İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için pankreas beta hücresinden sekrete edilmesi, portal yolla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan interstisyuma geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak bu dokuların hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanması gerekmektedir. Reseptöre bağlanan insülin hücre içine girerek hormonun etkisini gerçekleştirecek bir seri post reseptör olayı başlatır. Bu basamakların birinde veya birkaçında gerçekleşebilecek bir aksama sonuçta organizmanın insüline subnormal yanıt vermesi ile sonuçlanır (29,30). Bu nedenle insülin direnci, birçok organ sistemini etkileyen ve ciddi metabolik defektlere yol açan kompleks hücresel bir bozukluktur (31).

İnsülin direnci terimi 1922'de insülinin tedaviye girmesi ile bazı hastalarda hiperglisemiyi düzeltmek için aşırı doz insülinin gerektiği durumda kullanılmaya başlanmıştır. İlk kez Himsworth ve Carr isimli araştırmacılar 1936 yılında obez diyabetiklerde eksojen insüline yetersiz glisemik yanıtla kendini gösteren bu durumu tanımlamak için insülin insensitivitesi terimini kullanmışlardır. Bu terim insülin direnci ile eş anlamlı kabul edilmektedir. Giderek insülin direncinin içeriği ve önemi artmıştır (28).

İnsülin direnci bir seri fizyolojik durumlarda (puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel inaktivite), metabolik hastalıklar (Tip 2 diyabet, obezite, esansiyel hipertansiyon, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, ovaryal disfonksiyon, dislipidemi) ve ilaç alımlarında (kortikosteroid, bazı oral kontraseptifler, diüretikler) görülen bir durumdur.

İnsülin direncinin erken dönemlerinde insülin konsantrasyonlarında kompanzatuvar bir artış olur. Hiperinsülinemi, insülinin bazı biyolojik etkilerine karşı direnci kompanse edebilmesine rağmen, insülin duyarlılığının normal veya minimal olarak bozulduğu dokularda insülin etkilerinin aşırı olmasına yol açabilir (32).

Sağlıklı populasyonda % 25, bozulmuş glukoz toleransında % 60 ve tip 2 DM olanlarda % 60-75 oranında insülin direnci görülür (27).

İnsülin direncini değerlendirmede birçok yöntem kullanılabilir. Öglisemik insülin klemp testi altın standarttır. İntravenoz glukoz tolerans testi, insülin tolerans testi kullanılabilir, ancak rutin klinik pratikte kullanımı zor testlerdir (33). Epidemiyolojik çalışmalarda sık olarak homeostasis model assessment (HOMA-IR), insülin duyarlılık indeksleri (QUICKI, *Quantitative insulin sensitivity check index*) kullanılmaktadır (34). Klinik pratikte en sık kullanılan yöntem HOMA-IR formülüdür. Türk toplumu için belirlenmiş bir HOMA-IR bulunmamaktadır. Avrupa ve Türkiye’de normal bireylerde HOMA-IR değeri 2.7’den düşük olarak bildirilmektedir, 2.7’nin üzeri ise değişik derecelerde insülin direncini yansıtır. HOMA-IR, [açlık insülini (µü/ml) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405] formülü ile hesaplanır (27).

İnsülin direncinde başlıca tedavi stratejileri diyet, egzersiz ve ilaç tedavisinden oluşmaktadır. Hastalarda vücut ağırlığının %5-10’u kadar kilo verilmesinin insülin direncini azalttığı gösterilmiştir. İnsülin direncinin azaltılmasında diyetin bileşimi önemlidir. Diyetteki kalorinin %55’i karbonhidratlar, %25-35’i yağlar, %15’i proteinlerden oluşmalı, balık ve bitkisel kaynaklardan zengin olmalıdır. Düzenli egzersiz en az 30 dk/gün önerilmektedir. Sigaranın bırakılması da insülin direncini azaltmaktadır. İnsülin direncinin ilaçla tedavisinde metformin ve tiyazolidindiyon grubu ilaçlar yer almaktadır (28). Metformin insülin direncini azaltır ve bozulmuş glukoz toleransında düzelmeye yol açar. Diyabeti olmayan, temelde insülin direnci

olan hastalarda tip 2 diyabetin başlangıcını geciktirir. Tedavi kulavuzlarında diyabet prevansiyonu için önerilen tek farmokolojik ajan bugün için metformindir (35).

2.3. Adiponektin

Önceleri sadece trigliseridler için bir depo veya serbest yağ asidi kaynağı olarak görülen yağ dokusu, günümüzde, salgıladığı pek çok enzim, sitokin, büyüme faktörü ve hormonla enerji metabolizmasının önemli bir parçası olarak kabul edilmektedir (36). Yağ dokusundaki olgun adipositlerin endokrin bir organ olduğu ve çeşitli medyatörler salgılayarak pek çok metabolik reaksiyonda rol aldığı bildirilmiştir (37).

Yağ dokusu kahverengi (multiloküler) ve beyaz (uniloküler) olmak üzere ikiye ayrılır. Kahverengi yağ hücreleri sitoplazmalarında içerdiği çok sayıda mitokondrileri, erişkinde az sayıda bulunması ve termoregülasyonda görev alması ile beyaz yağ dokusundan ayrılır. Beyaz yağ dokusu, visseral yağ ve subkutan yağ tabakası olmak üzere iki kısımda incelenir.

Beyaz yağ dokusundan salgılanan aktif medyatörlere adipokin adı verilmektedir. Bunlar beslenme, iştah, enerji dengesi, insülin ve glukoz metabolizması, lipid metabolizması, kan basıncının düzenlenmesi, vasküler remodelling, koagülasyon, inflamasyon gibi vücudun birçok fizyolojik işleminde rol oynamaktadırlar. Bu peptidlerden biri de adiponektindir.

Adiponektin, esas olarak farklılaşmış adipozitlerde üretilip dolaşıma verilir (38). 1995 ve 1996 yıllarında farklı gruplar tarafından bulunan ve bu nedenle de farklı adlandırılan adiponektinin sinonimleri; “adipose most abundant gene transcript 1 (apM1)”, “adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30)”, adipoQ ve “gelatin binding protein of 28 kDa (GBP28)” dir. İnsan adiponektin geni kromozom 3q27’de olup bu alan metabolik sendrom ve Tip 2 diyabetle de ilişkili bulunmuştur (39). Yaklaşık 30 kDa ağırlığında 244 aminoasidlik bir polipeptid olan adiponektin sinyal alanı, kollajen yapının hakim olduğu bir N-terminal kısım, bir değişken kısım ve globular yapının hakim olduğu bir C-terminal kısımdan oluşur. Tip 8 ve Tip 10 kollajen ve kompleman C1q ile belirgin benzerlikler gösterir (40). Globular kısmın 3 boyutlu yapısı TNF- α ile benzerlik göstermektedir (41). Dolaşımdaki total plazma

proteinlerinin % 0.01'ini oluşturur ve plazma düzeyleri 3- 30 µg/mL arasında değişir (42).

Şu ana kadar 2 adiponektin reseptörü tanımlanmıştır; AdipoR1 ve AdipoR2. Her ikisi de 7 transmembran alanlı reseptörlerdendir ve PPAR-γ, AMPK ve MAPK sinyal moleküllerini aktive etmek suretiyle işlev gösterirler (43). AdipoR1 başlıca çizgili kasda eksprese olur. AdipoR2 ise başlıca karaciğerde eksprese olur.

Adiponektin ekspresyonu subkutan yağ dokusunda visseral yağ dokusundan daha fazladır. Plazma adiponektin düzeyleri erkeklerde kadınlardan belirgin olarak daha düşüktür (44).

Adiponektinin invitro olarak endotele monosit adezyonunu inhibe etmek ve makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü engellemek gibi antiaterojenik etkileri mevcuttur. Ayrıca aterosklerotik kalp hastalığı olan olguların adiponektin seviyelerinin normal popülasyondan düşük olduğu saptanmıştır (45).

Diğer pek çok adipokin aksine insülin direnci olan durumlarda ve obezitede adiponektinin serum konsantrasyonu azalmıştır. Adiponektin yağ asidi oksidasyonunu ve insülin duyarlılığını artıran bir meloküldür (46). Adiponektin hepatik glukoz üretimini azaltır ve insülinin karaciğerdeki etkilerini potansiyalize eder ve böylece insülin duyarlılığını artırır (47). Literatürde yüksek adiponektin seviyesi olan bireylerde tip 2 diyabet gelişme riskinin adiponektin seviyeleri düşük olan kişilerden daha az olduğu bildirilmektedir (48). Kilo verme, diyet, tiazolidinedion tedavisi gibi insülin duyarlılığını arttıran girişimler plazma adiponektin düzeylerini artırmaktadır (49). TNF-α ve IL-6 adiponektin gen ekspresyonunu yağ dokusu biyopsi spesmenleri ve kültürlerinde etkin bir biçimde inhibe etmektedirler. Araştırmacılar TNF-α ve IL-6'nın insülin direnciyle olan ilişkisini adiponektin üzerinden gerçekleştirdiklerini bildirmektedirler (50). Literatürde adiponektin uygulanması ile hem obezite hem de diyabet modellerinde insülin direncinin azaldığı tespit edilmiştir (38).

2.4. GÖRH, İnsülin Direnci Ve Adiponektin İlişkisi:

Metabolik sendromun kronik, düşük düzeyde inflamasyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (51). Bu tip inflamasyonun sendromun altında yatan sebep olduğu veya alevlendirdiği düşünülmektedir. Örneğin inflamatuvar sitokinlerin hem adipoz dokuda

hem de kasta insülin direncini artırdığı bildirilmiştir. Obezite varlığında adipoz doku gerçekten aşırı sitokin üretmektedir, diğer yandan insüline dirençli kişiler toplam vücut yağı artışı olmadan bile düşük düzeyde inflamasyon bulguları göstermektedirler (52). IR varlığında visseral adipoz dokudan TNF-alfa, IL-6, IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinler salınır. Deneysel çalışmalarda bu proinflamatuvar sitokinlerin yağ ve kas dokuda normal insülin fonksiyonunu bozduğu ve bunun da muhtemelen visseral adipozitesi olan hastalarda tüm vücuttaki insülin direncinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (53).

Metabolik sendromun vücut kitle indeksinden bağımsız olarak GÖRH ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (54). İnsülin direncinin obeziteden bağımsız olarak GÖRH’de belirgin bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (55). Obez olmayan bireylerde de insülin direncinin GÖRH üzerindeki etkisinin salınan sitokinler sebebiyle olduğu düşünülmektedir, literatürde GÖRH hastalarının mukozalarında sağlıklı kontrollere göre belirgin derecede bir sitokin salınımı olduğu, GÖRH ve reflü özofajit patogeneğinde çeşitli inflamatuvar mediatörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (56,57,58,59).

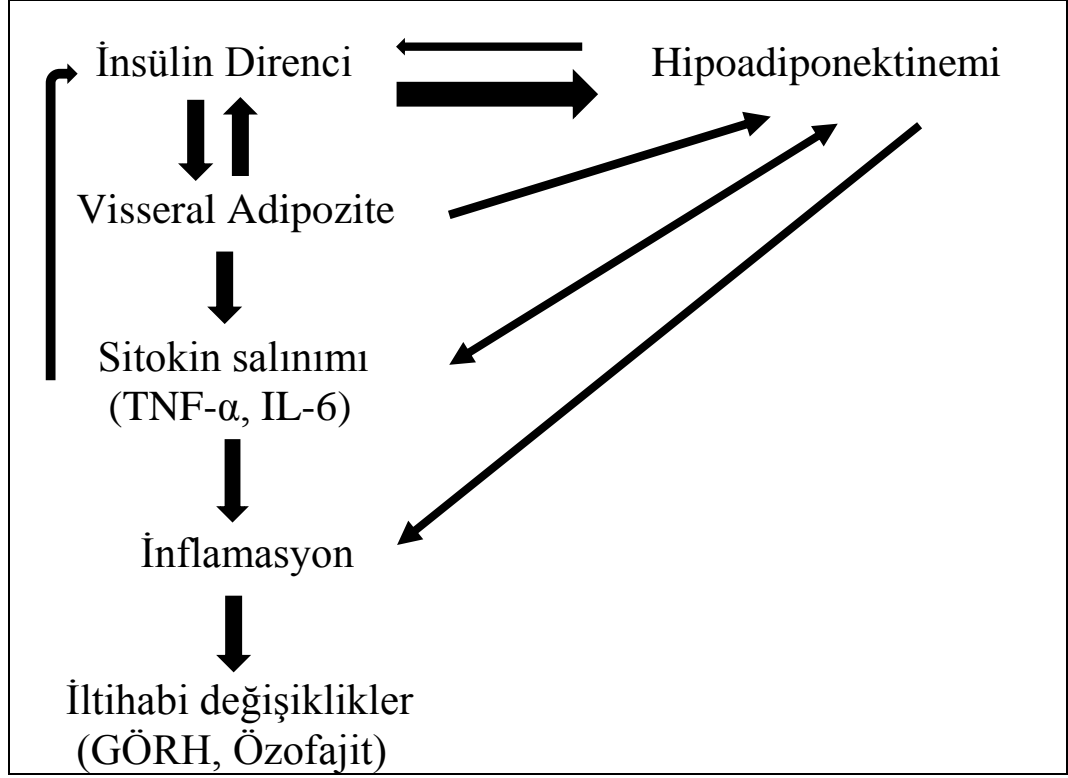
Karaciğerde adiponektin insülin duyarlılığını arttırarak, non-esterifiye yağ asidi çıkışını azaltır, yağ asidi oksidasyonunu arttırır ve karaciğerde glukoneogenezi de inhibe ederek glukoz üretimini azaltır (60). Çizgili kasda ise glukoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu uyarır. Glukoz klirensini arttırarak plazma glukoz düzeylerinde azalmaya yol açar. Dolayısıyla insülin duyarlılığını arttırıcı etkiye sahiptir (61).

Adiponektinin insülin direncini azaltmadaki farmakolojik etkisi, obez farelerin kas ile karaciğerindeki plazma yağ asidi düzeylerinde ve trigliserid içeriğinde meydana gelen bir azalma ile ilişkilidir (46). Adiponektin sentezinin kontrol altında tutulmasını sağlayan mekanizmalar günümüze kadar belirlenememiştir. Adiponektin ekspresyonunun düzenlenmesinde sorumlu tutulan tek hormon insülin olmuştur. Yakın zamanda yapılan bir çalışma; insülin tedavisinin adiponektin gen ekspresyonunu baskıladığını, insülinin adiponektin mRNA düzeyini doza ve zamana bağımlı şekilde azalttığını göstermiştir (62). Kilo kaybı ve insülin duyarlılığını arttırıcı glitazon türü ilaçların kullanımının sonucu olarak insülin duyarlılığının arttığı

durumlarda adiponektin düzeylerinde yükselme gözlenir. Fakat metforminin insülin duyarlılığını arttırmasına rağmen plazma adiponektin düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir (63).

İnsülin direncinde düşük adiponektin konsantrasyonuna neden olan mekanizmalar belirsizdir. TNF- α , insülin direncine neden olduğu düşünülen moleküllerden biridir. Adipozitlerden adiponektin ekspresyonu ve sekresyonu, TNF- α ile anlamlı olarak azalmıştır (62). Bu nedenle yüksek TNF- α , adiponektin üretiminin düşük olmasından kısmen sorumlu tutulabilir. Adiponektinin hem TNF- α üretimini, hem de etkisini baskılayarak insülin duyarlılığını arttırabilmesi de olasıdır, ancak bu düşünce henüz kanıtlanmamıştır.

Pek çok peptid hormon ve sitokin gıda alımı, gastrointestinal motilite ve enerji dengesinde rol oynamaktadır. Adipositokin düzeylerindeki değişiklikler özofagogastrik bileşkedeki lokal inflamasyon ile ilişkili olabilir. Tip 2 DM hastalarda metabolik sendrom ve hipoadiponektinemi birlikteliği GÖRH semptom sıklığında artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (64). Adiponektin reseptörleri özofagus mukozasında da eksprese olur ve hücre apoptozunu indüklediği belirtilmektedir (65). Adiponektinin Barrett özofagusu ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir (66,67,68).



Şekil 2.4 GÖRH-IR-Adiponektin ilişkisi. Büyük oranda insülin direnci adiponektin düzeylerini azaltırken hipoadiponektinemi de insülin direncini arttırmaktadır. Visseral adipoz dokudan salınan sitokinler hem insülin direncini artırır hem de adiponektin düzeylerinde azalmaya yol açar. Yine hipoadiponektinemi de sitokin salınımını artırır. Sonuç olarak tüm bileşenler karşılıklı etkileşim içinde inflamasyonu arttırarak GÖRH, özofajit patogenezinde rol oynar.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Amacı

Obez olmayan ve diyabetik olmayan bireylerde Gastroözofageal reflü hastalığı ile insülin direnci ve adiponektin düzeyi ilişkisini incelemektir. Çalışma prospektif olarak tasarlandı.

3.2. Olgular Ve Verilerin Toplanması

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi'ne Aralık 2014-Mayıs 2015 tarihleri arasında Gastroenteroloji ve Endokrinoloji polikliniklerine başvuran 18-65 yaş arası hastalar arasından GÖRH semptomu olan ve üst GIS endoskopisinde özofajit saptanan non-obez, non-diyabetik olgular (n=150) ve non-obez, non-diyabetik GÖRH semptomu olmayan kontrol vakaları (n=99) belirlendi. GÖRH saptanan olgular adiponektin grupları olarak (n=83) insülin direnci olan (n=33) ve olmayan (n=50) şeklinde iki gruba ayrıldı.

3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 18-65 yaş arası
2. Vücut kitle indeksi $< 30 \text{ kg/m}^2$ olan hastalar
3. Reflü semptomu olanlar ve yapılan üst GIS endoskopide özofajit saptanan olgular
4. Kontrol grubu: Gastroenteroloji ve Endokrinoloji polikliniklerine başvuran non-obez, non-diyabetik reflü belirtileri olmayan erişkinler

3.2.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. Daha önceden diyabet tanısı olanlar veya poliklinik tetkikleri esnasında yeni diyabet tanısı alanlar
2. Obezitesi olanlar

Çalışmaya katılan tüm hastalara Ufuk Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış ‘bilgilendirilmiş olur formu’ imzalatıldı. Üst GIS endoskopisi yapılmış olan hastalardan endoskopide Los Angeles sınıflandırmasına göre evre A ve B özofajit bulguları olanlar çalışmaya alındı. GÖRH semptomları olup olmadığını belirlemek amacıyla Frequent Scale for the Symptoms for GERD (FSSG) skorlama sistemi kullanıldı, skor > 8 semptom varlığı olarak kabul edildi. Hastalara ait demografik bilgiler, boy ve vücut ağırlığı, bel çevresi kaydedildi, vücut kitle indeksi hesaplandı. Hastaların açlık plazma glukozu ve açlık insülin düzeylerine bakıldı ve IR, HOMA-IR (açlık insülin x açlık plazma glukozu /405) kullanılarak hesaplandı. Açlık plazma glukozu Abbott c 800 cihazında, açlık insülin Abbott i 2000 cihazında çalışıldı.

GÖRH saptanan olgular (n=83) insülin direnci olan (n=33) ve olmayan (n=50) şeklinde iki gruba ayrıldı, Adiponektin düzeyleri tayin edildi. Bu çalışmada insülin direnci kriteri olarak HOMA-IR >2,7 kullanıldı. Adiponektin düzeyi için bir tüp (10 ml) venöz kan örneği alındı. Alınan 10 ml kan, serumu ayrılarak çalışma gününe kadar -20°C de saklandı. Adiponektin düzeyleri BioVendor Human Adiponectin ELISA High Sensitivity kitiyle Dynex cihazında çalışıldı.

3.3. Etik Açından Değerlendirme

Bu çalışma (10122014-2), Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından tıbbi etik açısından uygun bulundu. Çalışmaya katılan her hastadan aydınlatılmış onam formu alındı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya ait verilerin istatistiksel analizi “SPSS for Windows 17.0” paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Kolmogore Smirnof ile normallik testi yapıldı, normal dağılanlar için t testi, normal dağılmayanlar için ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değerlerin karşılaştırılması ise ki-kare (χ^2) testi ile gerçekleştirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak seçildi.

4. BULGULAR

4.1. Çalışmaya Alınan Olgular

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi'nde Gastroenteroloji ve Endokrinoloji polikliniklerine başvuranlar arasından hasta grubuna 150, kontrol grubuna 99 olmak üzere toplamda 249 olgu dahil edildi, insülin direnci hesaplandı. GÖRH saptanan olgular arasından insülin direnci olan 33 ve insülin direnci olmayan 50, toplamda 83 olgunun Adiponektin düzeyleri tayin edildi.

4.2. Olguların Demografik Verileri

Hasta ve kontrol gruplarında demografik veriler değerlendirildiğinde cinsiyet, yaş, boy, kilo, VKİ, bel çevresi açısından gruplar benzer özellikteydi. Bulgular tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2 Hasta ve kontrol gruplarının demografik verilerinin karşılaştırılması

Demografik veriler	Hasta (n=150)	Kontrol (n=99)	P
Cinsiyet E/K [n (%)]	70(%46,7)/80(%53,3)	44(%44,4)/55(%55,6)	0,79
Yaş	40,8±12,2	40,7±13,9	0,79
Boy (cm)	166,2±7,7	167,93±7,6	0,16
Kilo (kg)	69,12±10,4	70,04±10,4	0,49
VKİ (kg/m ²)	24,9±2,8	24,7±2,6	0,49
Bel çevresi (cm)	81,5±11,7	83±12,9	0,35

± standart sapma

4.3. GÖRH Saptanan Ve Saptanmayan Olgularda İnsülin Direnci

Her iki grup insülin direnci açısından karşılaştırıldığında açlık plazma glukozu, açlık insülin ve HOMA-IR skoru GÖRH olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Bulgular tablo 4.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3 Hasta ve kontrol gruplarının insülin direnci açısından karşılaştırılması

	Hasta (n=150)	Kontrol (n=99)	P
Açlık plazma glukozu (mg/dL)	92,5±9,7	88,5±7,8	0,001
Açlık insülin düzeyi (µu/mL)	9,2±4,9	7,5±2,99	0,031
HOMA-IR	2,1±1,23	1,67±0,69	0,01

± standart sapma

4.4. Hasta Grubunda Cinsiyetler Arası IR Düzeyinin Karşılaştırılması

GÖRH saptanan grupta hastalar insülin direnci olan ve olmayan hastalar olarak 2 gruba ayrıldı, cinsiyetler arası IR düzeyi karşılaştırıldı, anlamlı fark saptanmadı. Bulgular tablo 4.4’de gösterilmiştir.

Tablo 4.4 Cinsiyetlere göre IR düzeylerinin karşılaştırılması

	IR (-)	IR (+)
Kadın (n=80)	n= 56 (%70)	n= 24 (%30)
Erkek (n=70)	n=49 (%70)	n= 21 (%30)
P= 1.0		

± standart sapma

4.5. Adiponektin Gruplarında Demografik Veriler

Adiponektin düzeyi tayin edilen olgular biri insülin direnci olan grup (n=33), diğeri insülin direnci olmayan grup (n=50) olarak 2 grupta toplandı. Her iki grup karşılaştırıldığında demografik veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Bulgular tablo 4.5’de gösterilmiştir.

Tablo 4.5 İnsülin direnci olan ve olmayan gruplarda adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması

Demografik veriler	IR (+) (n=33)	IR (-) (n=50)	P
Cinsiyet E/K [n (%)]	16(%48,5)/17(%51,5)	24 (%48)/26 (%52)	0,96
Yaş	41,0±12,7	39,4±9,8	0,54
Boy (cm)	168,1±8,2	167,8±7,7	0,88
Kilo (kg)	73±8,9	71,7±9,4	0,53
VKİ (kg/m ²)	25,7±2,0	25,3±2,3	0,46
Bel çevresi (cm)	87,3±10,1	84,4±10,0	0,20

± standart sapma

4.6. İnsülin Direnci Olan Ve Olmayan Gruplarda Adiponektin Düzeyleri

Her iki grup arasında açlık plazma glukozu düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. İnsülin direnci olan grupta açlık insülin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Adiponektin düzeyleri karşılaştırıldığında insülin direnci olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bulgular tablo 4.6’da gösterilmiştir.

Tablo 4.6 IR (+) ve (-) gruplarda adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması

	IR (+) (n=33)	IR (-) (n=50)	P
Açlık plazma glukozu (mg/dL)	96,9±9,8	91,5±7,5	0,06
Açlık insülin düzeyi (µu/mL)	14,3±3,8	6,8±2,12	0,01
Adiponektin (ng/mL)	28,8±13,8	31,6±15,6	0,41

± standart sapma

İnsülin direnci ile adiponektin düzeyleri arasında (p=0,41) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Fakat HOMA-IR skoru ve adiponektin düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere korelasyon analizi yapıldı. Negatif yönde korelasyon olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi (r= -0,126; p=0,258) .

5. TARTIŞMA

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) toplumda en sık görülen gastrointestinal hastalıklardan biridir. Ülkemizdeki GÖRH sıklığı Batı toplumlarındakine benzer şekilde %20 olarak saptanmıştır (8). GÖRH karmaşık bir patogeneze sahip, multifaktöryel bir hastalıktır ve henüz tüm patogenetik mekanizmalar net olarak anlaşılammıştır. GÖRH risk faktörlerinin belirlenmesi GÖRH'ni önleme ve tedavisinin temelini oluşturabilir.

Metabolik sendromun önemli komponentlerinin özellikle karın içi basıncını arttırarak ve mukozal savunma mekanizmalarını bozarak gastroözofageal reflüye neden olması bu konuda araştırmalar yapılmasına neden olmaktadır (69). Epidemiyolojik verilerle obezitenin reflü semptomlarını, sıklığını, özofajit şiddetini, Barrett özofagusu ve özofagus adenokarsinom riskini arttırdığı kanıtlanmıştır (70,71). Obezite GÖRH üzerindeki etkisini mekanik değişikliklerle (AÖS basınç artışı, geçici AÖS relaksasyonu sıklığında artış, hiatal herni prevalansındaki artış, özofageal motor hastalıklarda artış, intragastrik basınç artışı gibi) göstermektedir (72,73,74,75). Fakat her obez hastada GÖRH olmaması patogenezin multifaktöryel olduğunu ve tek bir fizyolojik değişiklik ile açıklanamayacağını gösterir. Bu yüzden, GÖRH'nin metabolik risk faktörleri ile ilişkisinin bilinmesi uygun önleme programlarının oluşturulması açısından önemlidir.

Metabolik sendromun vücut kitle indeksinden bağımsız olarak GÖRH ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (54). Bu aşamada metabolik sendromun temelini oluşturan insulin direnci gündeme gelmektedir. Kore popülasyonunda yapılan bir çalışmada insülin direncinin obeziteden bağımsız olarak GÖRH'de belirgin bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (55). Yine çeşitli çalışmalarda insulin direncinin reflü özofajitte bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (55,76,77). İnsüline dirençli kişiler toplam vücut yağı artışı olmadan bile düşük düzeyde inflamasyon bulguları göstermektedirler. IR varlığında visseral adipoz dokudan TNF- α , IL-6, IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinler salınmaktadır (53). Obez olmayan bireylerde de insülin direncinin GÖRH üzerindeki etkisinin salınan sitokinler sebebiyle olduğu düşünülmektedir, literatürde GÖRH hastalarında da erken inflamatuvar değişikliklere yol açan proinflamatuvar sitokinlerin salındığı, özofageal

biyopsi örnekleri kullanılarak IL-6, IL-8 gibi sitokinlerin endoskopik bulgular, histolojik veriler ve semptomlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (78,79). GÖRH hastalarının mukozalarında sağlıklı kontrollere göre belirgin derecede bir sitokin salınımı olduğu, GÖRH ve reflü özofajit patogeneğinde çeşitli inflamatuvar mediatörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (56,57,58,59).

Özofageal mukozanın direkt olarak gastrik sıvı ile hasarlanmadığı fakat gastrik içeriğin özofageal epitel hücrelerinden çeşitli kemokinler ve sitokinlerin salınımına yol açarak hasarı gerçekleştirdiği gösterilmiştir (80,81,82). Humoral bileşenler ve sitokinlerin alt özofageal sfinkter basıncını ve özofageal klirensi etkileyerek reflü özofajitine sebep olduğu düşünülmektedir. Örneğin IL-6 insanlarda insülin direncinde kritik rol oynamaktadır ve IL-6'nın özofageal müsküler kontraksiyonu azalttığı belirtilmiştir (83). Cheng ve ark'nın yaptığı bir çalışmada AÖS'de IL-1 ekspresyonunun hidrogen peroksiti arttırdığı, bu sayede kolinerjik sinir uçlarından asetilkolin salınımını inhibe ettiği ve prostaglandin E2 ve platelet activating factor (PAF) artışı ile AÖS relaksasyonuna sebep olduğu gösterilmiştir (84,85).

Çalışmamızda, non-obez non-diyabetik bireylerde GÖRH ile IR arasında bir ilişki olup olmadığını, obeziteden bağımsız olarak IR'nin GÖRH üzerindeki etkisini değerlendirdik. İnsülin direncinin bir seri fizyolojik durumda (puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel inaktivite) görülebileceği bilinmektedir (28, 31). Literatürde reflü özofajitinde erkek predominansı olduğu, kadınlarda östrojenin özofagus epitel hasarında koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir (86,87). Bu sebeplerle çalışmamızda yaş ve cinsiyet özellikleri benzer iki grup oluşturduk. Yine literatürde vücut kitle indeksi, bel çevresi ve GÖRH arasında kanıtlanmış bir etki olduğundan (70,71,87,88,89) vücut kitle indeksi benzer gruplar oluşturduk. Yaş, cinsiyet, antropometrik özelliklere göre iki grubun benzer özellikler göstermesi, IR ve GÖRH arasındaki ilişkiyi bağımsız olarak değerlendirmemize olanak sağladı.

Sağlıklı popülasyonda % 25, bozulmuş glukoz toleransında % 60 ve tip 2 DM olanlarda % 60-75 oranında insülin direnci görülür (27). Bizim çalışmamızda tüm gruplar değerlendirildiğinde IR oranı %22, kontrol grubunda IR oranı %10, hasta grubunda IR oranı %30 saptandı.

Çalışmamızın sonucunda hasta ve kontrol grupları insülin direnci açısından karşılaştırıldığında açlık plazma glukozu, açlık insülin ve HOMA-IR skoru GÖRH olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Literatüre bakıldığında, çok sayıda çalışmada IR'nin GÖRH için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiş olup (55,76,77) çalışmamızın sonucu literatür ile uyumludur.

IR'nin GÖRH üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada erkeklerde bayanlara göre daha belirgin bir ilişki saptanmıştır (77). Bizim çalışmamızda GÖRH olan grupta cinsiyetler arası IR oranı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Adiponektin özellikle beyaz yağ dokusunda sentezlenen, insülin duyarlılığını arttırıcı etkisi olan bir plazma proteindir. İnsülin direnci ve glukoz homeostazisinde oynadığı düzenleyici role ek olarak anti-aterojenik ve anti-inflamatuar etkileri de bulunmaktadır. Diğer pek çok adipokinin aksine insülin direnci olan durumlarda ve obezitede adiponektinin serum konsantrasyonu azalmıştır.

Adiponektin düzeyindeki düşmenin sadece obezite ve diyabet ile ilişkili olmadığı bilinmektedir. Normal kilolu ve obez kadın hasta grubunda yapılan bir çalışmada plazma adiponektin düzeyinin sadece vücut kitle indeksi ile değil, açlık insülin ve insülin direnci ile de negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (69). Yine normal kilolu 967 Japon olgu ile yapılan başka bir çalışmada plazma adiponektin düzeyinin VKİ, sistolik ve diyastolik kan basıncı, açlık plazma glukozu, insülin ve insülin rezistansı, LDL, trigliserid ile negatif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir (90). Hem diyabetik, hem de diyabetik olmayan katılımcılarda adiponektin düzeyleri, hiperinsülinemik-öglisemik glukoz klempisi sırasında bazal düzeylerin altına inmiştir (91).

Weyer ve arkadaşları tarafından 23 Beyaz birey ile 121 Pima Yerlisinde yapılan bir çalışmada plazma adiponektin konsantrasyonlarının vücut yağı yüzdesi, bel-kalça oranı, açlık insülin düzeyi ve 2 saatlik glukoz konsantrasyonu ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmış, çok değişkenli analizde hipoadiponektineminin adipozite ya da glukoz intoleransı derecesine göre, insülin direnci ve hiperinsülinemi derecesi ile daha fazla ilişkili olduğu gösterilmiştir (92).

Pek çok peptit hormon ve sitokin gıda alımı, gastrointestinal motilite ve enerji dengesinde rol oynamaktadır. Bunların GÖRH gelişimi ve progresyonu ile ilişkisi henüz açıklanamamıştır, fakat merak uyandırıcıdır. Adiponektinin antiinflamatuvar etkisini monositler üzerinden gösterdiği ve eksikliğinin çeşitli inflamatuvar gastrointestinal hastalıklarla (NASH, akut pankreatit, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi) ilişkili olduğu gösterilmiştir (93,94,95). Adiponektinin aynı yolla GÖRH progresyonunu etkileyip etkilemediği henüz netlik kazanmamıştır. Adipositokinlerin özofageal mukozada inflamatuvar süreci etkilediği ve arttırdığı, özofagus kontraktilitesini etkilediği, asit sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (95). Iwase ve ark'nın yaptığı bir çalışmada gecikmiş gastrik boşalma düşük serum adiponektin düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (96). Tseng ve ark, tarafından yapılan bir çalışmada düşük serum adiponektin seviyelerinin eroziv özofajit ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (97).

Çalışmamızda, GÖRH saptanan olgular, insülin direnci olan ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrıldı ve her iki grupta adiponektin düzeyleri değerlendirildi. Avrupa ve Türkiye'de HOMA-IR $>2,7$ insülin direnci olarak kabul edildiğinden (27) gruplar bu referans aralığına göre belirlendi. Literatürde adiponektin konsantrasyonlarının cinsiyetle ilişkili olarak değiştiği, kadınlarda erkeklerden daha yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir (44). Yine adiponektin düzeylerinin yaşla birlikte değiştiği çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir (98,99,100,101). Bu sebeplerle çalışmamızda yaş ve cinsiyet özellikleri benzer iki grup oluşturduk. Yaş, cinsiyet, antropometrik özelliklere göre iki grubun benzer özellikler göstermesi, IR ve adiponektin arasındaki ilişkiyi bağımsız olarak değerlendirmemize olanak sağladı.

Çalışmamızda her iki grup arasında açlık plazma glukozu düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. İnsülin direnci olan grupta açlık insülin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Adiponektin düzeyleri karşılaştırıldığında insülin direnci olan ve olmayan gruplarda sırasıyla 28,89 ng/mL ve 32,90 ng/mL saptandı. İnsülin direnci ile adiponektin düzeyleri arasında ($p=0,41$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. HOMA-IR skoru ve adiponektin düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere korelasyon analizi yapıldı. Negatif yönde korelasyon olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi ($r= - 0,126$; $p=0,258$).

İlişkinin anlamlı düzeyde olmamasının birkaç sebebi olabilir. Bulardan birisi gruplardaki vaka sayılarının azlığı olabilir. Yine Semple ve ark'nın yaptığı bir çalışmada insülin direnci olan bazı vakalarda adiponektin düzeylerinin yüksek olduğu saptanmış ve bu durum mevcut vakalarda insülin direncine sebep olabilecek insülin reseptöründe bir mutasyon varlığı ile açıklanmıştır (102). Garcia ve ark tarafından yapılan bir vaka kontrol çalışmasında da serum total adiponektin seviyeleri ile Barrett özofagusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (103). Rubenstein ve ark'nın yaptığı bir çalışmada total adiponektin düzeylerinin Barrett özofagusu ile ilişkisinin olmadığı fakat düşük molekül ağırlıklı adiponektin fraksiyonunun Barrett özofagusu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (104). Bizim çalışmamızda total adiponektin düzeyleri değerlendirildiğinden mevcut sonuca ulaşılmış olabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda, non-obez non-diyabetik bireylerde obez bireylerdekine benzer şekilde IR ve GÖRH arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Bu ilişki özellikle non-obez non-diyabetik bireylerde risk faktörlerinin ve etyolojik faktörlerin belirlenmesi ve bu sayede GÖRH'ni önleme ve tedavisine ışık tutabilir. Bu görüşler ışığında henüz obezite ya da diyabet gelişmeden reflü şikayeti ve insülin direnci olan kişilerde uygun diyet ve insülin duyarlaştırıcı tedaviler gündeme gelebilir.

İnsülin direncinin metabolik sendromun gelişiminde oynadığı büyük rol göz önüne alındığında risk altında olan bireylerin belirlenmesinde adiponektin önemli bir yol gösterici olabilir. Hipoadiponektineminin metabolik sendrom ve bileşenleri ile birliktelik gösterdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiş olup bizim çalışmamızda da insülin direnci olan grupta ortalama adiponektin düzeyleri daha düşük saptandı, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemekle birlikte korelasyon analizinde insülin direnci olanlarda hipoadiponektineminin eşlik edebileceğine dair bilgi veren negatif yönde bir korelasyon saptandı. Hipoadiponektineminin GÖRH üzerindeki etki mekanizması ve tedavideki olası yerinin daha iyi anlaşılabilmesi için yüksek vaka sayısı ile yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

Akdoğan L. Gastroözofageal Reflü Hastalığı Saptanan Non-obez Non-diyabetik Erişkinlerde İnsülin Direnci ve Adiponektin Düzeyi İlişkisi. Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi İç hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2015. Gastroözofageal reflü hastalığı toplumda oldukça sık görülen önemli bir sağlık sorunudur. Metabolik sendrom bileşenleri, özellikle insülin direnci ve GÖRH arasındaki ilişki son yıllarda dikkati çekmektedir. İnsülin direncinin obeziteden bağımsız olarak GÖRH'de belirgin bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Obez olmayan bireylerde insülin direncinin GÖRH üzerindeki etkisinin salınan sitokinler sebebiyle olduğu düşünülmektedir. Obez bireylerde reflü sıklığı, GÖRH-IR ilişkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiş olup obez olmayan bireylerde bu ilişkiyi inceleyen kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızın amacı non-obez non-diyabetik bireylerde GÖRH ile insülin direnci ve adiponektin düzeyi ilişkisini incelemektir. Çalışmamızda hasta grubuna GÖRH semptomu olan ve üst GIS endoskopisinde özofajit saptanan non-obez, non-diyabetik 150 olgu ve kontrol grubuna non-obez, non-diyabetik GÖRH semptomu olmayan 99 olgu olmak üzere toplamda 249 olgu dahil edildi. Yine GÖRH saptanan olgular arasında insülin direnci olan 33 olgu ve insülin direnci olmayan 50 olgu adiponektin araştırma grupları olarak belirlendi. Çalışmanın sonucunda: 1- Hasta ve kontrol grupları insülin direnci açısından karşılaştırıldığında HOMA-IR skoru GÖRH olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,01$). 2- İnsülin direnci ile adiponektin düzeyleri arasında ($p=0,41$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. HOMA-IR skoru ve adiponektin düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere korelasyon analizi yapıldı. Negatif yönde korelasyon olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. Çalışmamızın sonuçlarına göre, muhtemelen insülin direnci varlığı ve adiponektin düzeyinin azalmasına bağlı sitokin salınımı, GÖRH ve reflü özofajit patogenezinde rol oynamaktadır. Bu görüşler ışığında henüz obezite ya da diyabet gelişmeden reflü şikayeti ve insülin direnci olan kişilerde uygun diyet ve insülin duyarlaştırıcı tedaviler gündeme gelebilir. Öte yandan hipoadiponektinemisinin GÖRH üzerindeki etki mekanizması ve tedavideki olası yerinin daha iyi anlaşılabilmesi için yüksek vaka sayısı ile yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Gastroözofageal reflü hastalığı, İnsülin direnci, Adiponektin

7. SUMMARY

Akdogan L. The Relationship Between Gastroesophageal Reflux Disease and Insulin Resistance and Adiponectin Levels in Non-obese Non-diabetic Adults. Ufuk University Dr. Rıdvan Ege Hospital, Department of Internal Medicine, Speciality Thesis, Ankara, 2015.

Gastroesophageal reflux disease is an important health problem with increasing prevalence in the population. The interaction between metabolic syndrome components, particularly insulin resistance and GERD has attracted much attention in recent years. Insulin resistance is known to be a significant risk factor for GERD independent of obesity. In non-obese individuals the effect of insulin resistance on GERD is thought to be due to releasing cytokines. The incidence of reflux and the relationship between GERD and IR in obese individuals has been shown in several studies, however in non-obese individuals, limited number of studies that evaluate this relationship are available. The aim of our study was to investigate the relationship between gastroesophageal reflux disease and insulin resistance and adiponectin levels in non-obese non-diabetic individuals. A total of 249 non-obese and non-diabetic individuals were enrolled in the study; including 150 with GERD symptoms and esophagitis in the upper gastrointestinal endoscopy in the patient group and 99 with no symptoms of GERD in the control group. Also, among patients with GERD, 33 patients with insulin resistance and 50 patients without insulin resistance were identified as adiponectin research groups. As a result of this study; 1- As the patient and control groups were compared in terms of insulin resistance, HOMA-IR score was statistically higher in the GERD group ($p=0,01$). 2- There were no statistically significant association between insulin resistance and adiponectin levels ($p = 0.41$). A correlation analysis was made to assess the association between HOMA-IR score and adiponectin levels. It was negatively correlated but showed no statistically significant difference. According to the results of our study, probably releasing cytokines due to the presence of insulin resistance and decreased levels of adiponectin plays a role in the pathogenesis of GERD and reflux esophagitis. Therefore; before development of obesity and diabetes, diet and insulin-sensitizing therapies may be considered in patients with reflux complaints and insulin resistance. On the other hand, further comprehensive studies are required to understand the mechanisms leading to association between hypo adiponectinemia and GERD and the potential role of adiponectin in treatment.

Key Words: Gastroesophageal Reflux Disease, Insulin Resistance, Adiponectin

8. KAYNAKLAR

1. Talley NJ, Grover S. Clinical manifestations and diagnosis of gastroesophageal reflux in adults, 2015. <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-gastroesophageal-reflux-in-adults>
2. Richter JE. Typical and atypical presentations of gastroesophageal reflux disease. The role of esophageal testing in diagnosis and management. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25:75.
3. Orlando RC. Pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci* 2003; 326:274-278.
4. Moss SF, Armstrong D, Arnold R, Ferenci P, Fock KM, Holtmann G, McCarthy DM, Moraes-Filho JP, Mutschler E, Playford R, Spechler SJ, Stanghellini V, Modlin IM. GERD 2003- a consensus on the way ahead. *Digestion* 2013; 67:111-7.
5. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20
6. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54:710.
7. Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut* 2008; 57:1354.
8. Bor S, Mandiracioglu A, Kitapcioglu G, Caymaz-Bor C, Gilbert RJ. Gastroesophageal reflux disease in a low-income region in Turkey. *Am J Gastroenterol* 2005;100:759-65
9. Sloan S, Rademaker AW, Kahrilas PJ. Determinants of gastroesophageal junction incompetence: Hiatal hernia, low esophageal sphincter or both? *Ann Intern Med* 1992;117:977-82.
10. Holloway RH, Penagini R, Ireland AC. Criteria for objective definition of transient lower esophageal sphincter relaxation. *Am J Physiol* 1995;268:128-3

11. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease and it's complications. In: Feldman M, Friedman SL, Brandt JL Ed. Gastrointestinal and Liver Disease 8th Edition. Philadelphia; Saunders Elsevier, 2006;905-36.
12. Klauser AG, Schindlebeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms of gastroesophageal reflux disease. Lancet 1990;335:205-8.
13. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. Gastroözofageal reflü hastalığı. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19. baskı. Biberoglu K (çeviri editörü), Nobel Tıp Kitabevleri 2013; 2. Cilt S:1851-1852.
14. Bor S, Vardar R. Gastroözofagiyaal reflü sendromunun medikal tedavisi. Türkiye'de Gastroözofagiyaal reflü sendromu. Birinci baskı. Çavuşoğlu H (editor), Adilna Sanovel yayını, İstanbul 2001, S: 77-99.
15. Vakil NB, Traxler B, Levine D. Dysphagia in patients with erosive esophagitis: prevalence, severity, and response to proton pump inhibitor treatment. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2:665.
16. Richter JE. Peptic strictures of the esophagus. Gastroenterol Clin North Am 1999;28:875-91.
17. Falk GW. Barrett's esophagus. Gastroenterology 2002;122:1569-91.
18. Richter JE. Diagnostic tests for gastroesophageal reflux disease. Am J Med Sci 2003; 326:300-8.
19. Nwokediuko SC. Current trends in the management of gastroesophageal reflux disease: a review. ISRN Gastroenterol 2012;2012:391631.
20. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2005;100:190-200.
21. Lundell LR, Dent J, Bennett JR. Endoscopic assesment of esophagitis: Clinical and functional correlation and further validation of the Los Angeles classification. Gut 1999;45:172-180.
22. Booth MI, Stratford J, Dehn TCB. Patient self-assessment of test-day symptoms in 24 hour pHmetry for suspected gastroesophageal reflux disease. Scand J Gastroenterol 2001;36:795-9.
23. Sifrim D, Fornari F. Esophageal impedance-pH monitoring. Dig Liver Dis 2008;40:161-6.

24. Uyanıkoğlu A, Ermiř F, Akyüz F, Mungan Z. Gastroözofageal Reflü Hastalığı. Güncel gastroenteroloji 2013; 17/1.
25. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 2008;135:1392-413.
26. Fulop T, Tessier D, Carpentier A. The metabolic syndrome. Pathologie Biologie 2006;54: 375- 386.
27. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneđi, Metabolik sendrom alışma grubu. Metabolik sendrom kılavuzu 2009. http://www.turkendokrin.org/files/pdf/metabolik_sendrom.pdf
28. Güldal Altunođlu E. İnsülin direnci. İstanbul Tıp Derg 2012;13(3):137-140
29. Cefalu WT. Insulin resistance: cellular and clinical concepts. Exp Biol Med (Maywood) 2001;226:13-26.
30. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insülin resistance: common threads and missing links. Cell 2012;148:852-71.
31. Matzoros C. İnsülin resistance: Definition and clinical spectrum. 2013. <http://www.uptodate.com>.
32. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:713-8.
33. Buchanan TA, Watanabe RM, Xiang AH. Limitations in surrogate measures of insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4874-6.
34. Ascaso JF, Pardo S, Real JT. Diagnosing insülin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. Diabetes Care 2003;26:3320-5.
35. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2006;29:1963-72.
36. Lau DCW, Dhillon B, Yan HY, Szmítko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. Am J Physiol-Heart C. 2005;288(5):H2031-H41.

37. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G. Inflammation, insulin resistance, and obesity. *Current atherosclerosis reports* 2004;6:424-431.
38. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: An adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:84-9.
39. Saito K, Tobe T, Minoshima S. Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28). *Gene* 1999;229:67-73.
40. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (Adi-Pose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:286-9.
41. Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol* 1998;8:335-8.
42. Arita Y, Kihara S, Ouchi N. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83.
43. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423:762-9.
44. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002;51:2734-41.
45. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules - Adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999;100(25):2473-6.
46. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity; *Nature Medicine* 2001;7:941-946.
47. Berg AH, Combs TP, Du XL, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med*. 2001;7(8):947-53.
48. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Boeing H. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003;361(9362):1060-.
49. Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Klebanov S, Iyengar P, Jimenez-Chillaron JC, Patti ME, Klein SL, Weinstein RS, Scherer PE. Sexual differentiation, preg-

- nancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes*. 2003;52(2):268-76.
50. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes & metabolism*. 2004;30(1):13-9.
 51. Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes*. 2004; 53: 693–700.
 52. Chandalia M, Cabo-Chan AV Jr, Devaraj S, Jialal I, Grundy SM, Abate N. Elevated plasma high-sensitivity C-reactive protein concentrations in Asian Indians living in the United States. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 3773–3776
 53. Tselepis C, Perry I, Dawson C, Hardy R, Darnton SJ, McConkey C, Stuart RC, Wright N, Harrison R, Jankowski JA. Tumour necrosis factor-alpha in Barrett's oesophagus: a potential novel mechanism of action. *Oncogene* 2002; 21: 6071-6081.
 54. Kallel L, Bibani N, Fekih M, Matri S, Karoui S, Mustapha NB, Serghini M, Zouiten L, Feki M, Zouari B, Boubaker J, Kaabachi N, Filali A. Metabolic syndrome is associated with gastroesophageal reflux disease based on a 24-hour ambulatory pH monitoring. *Dis Esophagus* 2011;24(3):153-9.
 55. Park JH, Park DI, Kim HJ, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI. Metabolic syndrome is associated with erosive esophagitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14(35): 5442-5447
 56. Mönkemüller K, Wex T, Kuester D, Fry LC, Peitz U, Beyer M, Roessner A, Malfertheiner P. Interleukin-1beta and interleukin- 8 expression correlate with the histomorphological changes in esophageal mucosa of patients with erosive and non-erosive reflux disease. *Digestion* 2009; 79: 186-195.
 57. Rieder F, Cheng L, Harnett KM, Chak A, Cooper GS, Isenberg G, Ray M, Katz JA, Catanzaro A, O'Shea R, Post AB, Wong R, Sivak MV, McCormick T, Phillips M, West GA, Willis JE, Biancani P, Fiocchi C. Gastroesophageal reflux disease-associated esophagitis induces endogenous cytokine production leading to motor abnormalities. *Gastroenterology* 2007; 132: 154-165.

58. Jiménez P, Piazuolo E, Sánchez MT, Ortego J, Soteras F, Lanas A. Free radicals and antioxidant systems in reflux esophagitis and Barrett's esophagus. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2697-2703
59. Oh TY, Lee JS, Ahn BO, Cho H, Kim WB, Kim YB, Surh YJ, Cho SW, Hahm KB. Oxidative damages are critical in pathogenesis of reflux esophagitis: implication of antioxidants in its treatment. *Free Radic Biol Med* 2001; 30: 905-915.
60. Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LY, Cooper GJ. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. *J Biol Chem* 2002;277:19521-9.
61. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:2005-10.
62. Delporte ML, Lambert MJ, Hermans MP & Brichard SM. Hypoadiponectinemia in anorexia nervosa. *Diabetologia* 2002;45(Suppl1) A223-A224.
63. Hotta K, Funahashi T, Arita Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595-9.
64. Hirata A, Kishida K, Nakatsuji H, Inoue K, Hiuge-Shimizu A, Funahashi T. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in type 2 diabetics with hypoadiponectinemia and metabolic syndrome. *Nutrition & metabolism* 2012; 9(1):4
65. Konturek PC, Burnat G, Rau T. Effect of adiponectin and ghrelin on apoptosis of Barrett adenocarcinoma cell line. *Dig Dis Sci* 2008; 53(3):597-605.
66. Rubenstein JH, Dahlkemper A, Kao JY. A pilot study of the association of low plasma adiponectin and Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(6):1358-64.
67. Kendall BJ, Macdonald GA, Hayward NK. Leptin and the risk of Barrett's oesophagus. *Gut* 2008; 57(4):448-54.

68. Almers LM, Graham JE, Havel PJ, Cprley DA. Adiponectin may modify the risk of Barrett esophagus in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13 (13):2256-2264.
69. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *European journal of Endocrinology* 2002;147:173-180
70. El-Serag HB, Graham DY, Satia J, Rabeneck L. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1243–1250.
71. Hampel H, Abraham N, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk of gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005;143:199–211.
72. Friedenberg FK, Xanthopoulos M, Foster GD, Richter JE. The association between gastroesophageal reflux disease and obesity. *The American journal of gastroenterology* 2008; 103(8):2111–22.
73. Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology* 2006; 130:639–649.
74. Wu JC, Mui M, Cheung CM. Obesity is associated with increased transient LES relaxation. *Gastroenterology* 2007; 132:883–889.
75. Wilson LJ, Ma W, Hirschowitz BI. Association of obesity with hiatal hernia and obesity. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2840–2844.
76. Tai CM, Lee YC, Tu HP, Huang CK, Wu MT, Chang CY, Lee CT, Wu MS, Lin JT, Wang WM. The relationship between visceral adiposity and the risk of erosive esophagitis in severely obese Chinese patients. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18(11):2165-9.
77. Hsu CS, Wang PC, Chen JH, Su WC, Tseng TC, Chen HD, HsiaoTH, Wang CC, Lin HH, Shyu RY, Chao YC. Increasing insulin resistance is associated with increased severity and prevalence of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 994–1004.
78. Yoshida N, Yoshikawa T. Defense mechanism of the esophageal mucosa and esophageal inflammation. *J. Gastroenterol* 2003; 38: 31–34.

79. Yoshida N, Uchiyama K, Kuroda M, Sakuma K, Kokura S, Ichikawa H, Naito Y, Takemura T, Yoshikawa T, Okanoue T. IL-8 expression in the esophageal mucosa of patients with gastroesophageal reflux disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 39, 816–822, 2004.
80. Isomoto H, Wang A, Mizuta Y, Akazawa Y, Ohba K, Omagari K, Miyazaki M, Murase K, Hayashi T, Inoue K, Murata I, Kohno S. Elevated levels of chemokines in esophageal mucosa of patients with reflux esophagitis. *Am. J. Gastroenterol* 2003; 98: 551–556.
81. Souza RF, Huo X, Mittal V, Schuler CM, Carmack SW, Zhang HY, Zhang X, Yu C, Hormi-Carver K, Genta RM, Spechler SJ. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury. *Gastroenterology* 2009; 137: 1776-1784
82. Guarino MP, Cheng L, Ma J, Harnett K, Biancani P, Altomare A, Panzera F, Behar J, Cicala M. Increased TRPV1 gene expression in esophageal mucosa of patients with non-erosive and erosive reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 746-751.
83. Cao W, Cheng L, Behar J, Fiocchi C, Biancani P, Harnett KM. Proinflammatory cytokines alter/reduce esophageal circular muscle contraction in experimental cat esophagitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287
84. Cheng L, Cao W, Behar J, Biancani P, Harnett KM. Inflammation induced changes in arachidonic acid metabolism in cat LES circular muscle. *Am. J. Physiol* 2005; 288: G787–797.
85. Cheng L, Cao W, Fiocchi C, Behar J, Biancani P, Harnett KM. Platelet-activating factor and prostaglandin E2 impair esophageal Ach release in experimental esophagitis. *Am. J. Physiol* 2005;289: G418–428.
86. Masaka T, Iijima K, Endo H, Asanuma K, Ara N, Ishiyama F, Asano N, Koike T, Imatani A, Shimosegawa T. Gender differences in oesophageal mucosal injury in a reflux oesophagitis model of rats. *Gut* 2013;62(1):6-14.
87. Chung SJ, Kim D, Park MJ, Kim YS, Kim JS, Jung HC. Metabolic syndrome and visceral obesity as risk factors for reflux oesophagitis: a cross-sectional case-control study of 7078 Koreans undergoing health check-ups. *Gut* 2008; 57(10):1360–5.

88. Moki F, Kusano M, Mizuide M, Shimoyama Y, Kawamura O, Takagi H. Association between reflux oesophagitis and features of the metabolic syndrome in Japan. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2007; 26(7):1069–75.
89. Wu YW, Tseng PH, Lee YC, Wang SY, Chiu HM, Tu CH. Association of esophageal inflammation, obesity and gastroesophageal reflux disease: from FDG PET/CT perspective. *PloS one* 2014; 9(3).
90. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K. Correlation of the adiposit-derived protein adiponectin with insülin resistance index and serum high-density lipoprtein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clinical Sciences* 2002;103: 137-142.
91. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived antiinflammatory protein, adiponectin. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001;86:3815-3819.
92. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86: 1930-1935.
93. Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* 2006; 12(2):100–5.
94. Schaffler A, Scholmerich J. The role of adiponectin in inflammatory gastrointestinal diseases. *Gut* 2009; 58(3):317–22.
95. Tilg H, Moschen AR. Visceral adipose tissue attacks beyond the liver: esophagogastric junction as a new target. *Gastroenterology* 2011;139:1823–1826.
96. Iwase M, Iino K, Oku M, Nohara S, Asano T, Doi Y. Serum high-molecular weight adiponectin is related to early postprandial glycemic increases and gastric emptying in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2009; 25(4):344–50.

97. Tseng PH, Yang WS, Liou JM, Lee YC, Wang HP, Lin JT. Associations of Circulating Gut Hormone and Adipocytokine Levels with the Spectrum of Gastroesophageal Reflux Disease. *PLoS One* 2015; 10(10)
98. Aleidi S, Issa A, Bustanji H, Khalil M, Bustanji Y. Adiponectin serum levels correlate with insulin resistance in type 2 diabetic patients *Saudi Pharmaceutical Journal* 2015; 23(3): 250–256.
99. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, Kahn SE. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46: 459– 469.
100. Bottner A, Kratzsch J, Muller G, Kapellen TM, Bluher S, Keller E, Kiess W. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2004; 89:4053–4061.
101. Isobe T, Saitoh S, Takagi S, Takeuchi H, Chiba Y, Katoh N, Shimamoto K. Influence of gender, age and renal function on plasma adiponectin level: the Tanno and Sobetsu study. *Eur. J. Endocrinol* 2005;153: 91–98.
102. Semple RK, Soos MA, Burling KA, Savage DB, Gorden P, O’Rahilly S. Plasma adiponectin as a marker of insulin receptor dysfunction: clinical utility in severe insulin resistance. *Diabetes Care* 2008; 31: 977-979.
103. Garcia JM, Splenser AE, Kramer J, Alsarraj A, Fitzgerald S, Ramsey D, El-Serag H. Circulating Inflammatory Cytokines and Adipokines are Associated With Barrett’s Esophagus: a Case–Control Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(2):229–238
104. Rubenstein JH, Kao JY, Madanick RD. Association of adiponectin multimers with Barrett’s oesophagus. *Gut* 2009; 58(12):1583–9.