



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OBEZİTEDE DIO2, PPAR γ , PDE8B GEN
POLİMORFİZMLERİNİN PREDİYABET,
METABOLİK PARAMETRELER VE TİROİD
FONKSİYONLARI İLE İLİŞKİSİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

**Dr. Müge ÖZSAN
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA BİLİM DALI**

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ersin AKARSU

OCAK-2012

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OBEZİTEDE DIO2, PPAR γ , PDE8B GEN
POLİMORFİZMLERİNİN PREDİYABET,
METABOLİK PARAMETRELER VE TİROİD
FONKSİYONLARI İLE İLİŞKİSİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Müge ÖZSAN

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA BİLİM DALI**

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ersin AKARSU

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA BİLİM DALI

OBEZİTEDE DIO2, PPAR γ , PDE8B GEN POLİMORFİZMLERİNİN
PREDİYABET, METABOLİK PARAMETRELER
VE TİROİD FONKSİYONLARI İLE İLİŞKİSİ

Dr. Müge ÖZSAN

20/01/2012

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof. Dr. Abdurrahman KADAYIFÇI
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Prof. Dr. Cemil SAVAŞ
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Prof. Dr. Ersin AKARSU
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

- 1.Prof. Dr. Mustafa ARAZ
- 2.Prof. Dr. Ersin AKARSU
- 3.Prof. Dr. Alparslan TUZCU
- 4.Prof. Dr. Zeki ÇELEN
- 5.Doç. Dr. Şebnem AKTARAN



I.ÖNSÖZ

Bu tezin hazırlanma aşamasında ve uzmanlık eğitimim boyunca verdiği bilimsel, sosyal destek ve ayrıca sağladığı huzurlu çalışma ortamı için hocam Prof. Dr.Ersin AKARSU' ya, uzmanlık eğitimim boyunca verdiği desteklerinden dolayı hocam Prof. Dr. Mustafa ARAZ' a, tez çalışmamda ve uzmanlık eğitimi süresince desteklerini esirgemeyen Diyabet Hemşiresi Fatma Temiz'e, genetik çalışmalarını yürüten Yard. Doç. Dr. Yusuf Ziya İĞCI' ye, birlikte büyük bir uyum ve zevkle çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Manevi varlığı hep yanımda olan Babam' a...

Dr. Müge ÖZSAN

Gaziantep 2012

II.İÇİNDEKİLER

I.ÖNSÖZ	I
II.İÇİNDEKİLER	II
III.ÖZET	IV
IV.ABSTRACT	V
V.KISALTMALAR	VI
VI.TABLO LİSTESİ	VIII
VII.ŞEKİL LİSTESİ	IX
VIII.RESİM LİSTESİ	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Obezite	3
2.1.1.Tanım	3
2.1.2.Sıklık, Dağılım, Epidemiyoloji	3
2.1.3.Ölçümü ve Tanısı	4
2.1.3.1.Vücut yağ oranı	5
2.1.3.2.Beden kitle indeksi	6
2.1.3.3.Bel kalça oranı	6
2.1.4.Obezite tipleri	6
2.1.5.Obezite etyolojisi	7
2.1.6.Obezite patogenezi	8
2.1.6.1.Genetik faktörler	8
2.1.6.2.Nöroendokrin nedenler	8
2.1.6.3.Çevresel faktörler ve diğer risk faktörleri	9
2.1.6.4.Enerji dengesini kontrol eden mekanizmalar	9
2.1.7.Obezite komplikasyonları	10
2.1.8.Obezite diyabet ilişkisi ve obeziteden diyabete geçiş	11
2.1.8.1.Obezite ve insülin direnci	12

2.1.9.İnsülin direnci ölçüm yöntemleri	13
2.2.Prediyabet	15
2.2.1.Tanım	15
2.2.2.Tanı testleri	15
2.2.2.1.Açlık plazma glukozu	15
2.2.2.2.Oral glukoz tolerans testi	15
2.2.2.3.Hemoglobin A1C	16
2.2.3.Prediyabetin önemi ve diyabete geçiş	17
2.2.4.Prediyabetten diyabete geçişi önleme	18
2.2.4.1.Yaşam tarzı değişiklikleri	18
2.2.4.2.Farmakolojik tedaviler	18
2.3.Tiroid hormonları, obezite, insülin direnci	19
2.3.1.Deiyodinaz enzim ailesi	20
2.3.2 PPAR γ gen ailesi	21
2.3.2.1.PPAR γ yapısal özellikleri ve biyolojik etkileri	22
2.3.2.2.PPAR γ ' nin insülin duyarlılığına etkileri	23
2.3.2.3.PPAR γ gen polimorfizmi ve etkileri	24
2.3.3.Fosfodiesteraz enzim ailesi	26
2.3.3.1.PDElerin yapısal özellikleri ve biyolojik etkileri	27
2.3.3.2.PDE8B' nin biyolojik etkileri	29
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	31
3.1.Genetik analizler	32
3.2.İstatiksel analizler	34
4.BULGULAR	36
5.TARTIŞMA	47
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER	57
7.KAYNAKLAR	59
8.EKLER	68
8.1.Etik kurul kararı	68

III. ÖZET

OBEZİTEDE DIO2, PPAR γ , PDE8B GEN POLİMORFİZMLERİNİN PREDİYABET, METABOLİK PARAMETRELER VE TİROİD FONKSİYONLARI İLE İLİŞKİSİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Müge ÖZSAN
İÇ HASTALIKLARI AD
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA BD

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ersin AKARSU
GAZİANTEP-Ocak /2012, 68 Sayfa

Obezitede etyoloji multifaktöriyel olup, pek çok genetik bozukluk obezite ve ilişkili bozukluklardan sorumlu tutulmuştur. DIO2 (Deiyodinaz Tip 2); tiroid fonksiyonlarının düzenlenmesinde, PPAR γ (Peroksizom proliferan-aktif edici reseptör- γ); insülin direncinde, PDE8B (Fosfodiesteraz 8B) ise cAMP (siklik adenozin monofosfat) metabolizmasında rol alan genlerdir. Obezite-prediabetes ve obeziteye eşlik eden diğer metabolik hastalıklarda DIO2, PPAR γ ve PDE8B genlerindeki polimorfizmlerin rolünü değerlendirmeyi amaçladık.

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğine başvuran, prediabetes obez hastalar (n=49), normoglisemik obez hastalar (n=54) ile normal kilolu normoglisemik kişiler (n=51) çalışmaya alındı. Katılımcıların antropometrik ölçümleri ve biyokimyasal tetkikleri yapıldı. Hasta ve kontrollerden alınan kan örneklerinde DIO2 Threonin92Alanin, PPAR γ Prolin12Alanin ve PDE8B rs4704397 polimorfizmlerini belirlemek için DNA örnekleri PCR-RFLP yöntemi ile analiz edildi.

DIO2' de Thr92 kontrol grubunda anlamlı yüksekti ($p=0,001$). Ancak metabolik parametreleri etkilememektedir ($p>0,05$). PPAR γ ' da Pro12 ya da Ala12 bulunması obezite ya da metabolik parametreleri etkilemiyordu ($p>0,05$). Bununla birlikte PDE8B rs4704397 pozisyonunda A alleli prediabetes obez kişilerde, normoglisemik obez kişilere göre daha sık görülmektedir ($p=0,003$).

Sonuç olarak; obezitede prediabetes gelişimini etkileyen pek çok genetik bozukluk arasında özellikle tiroid hormonları üzerinden etkili olan DIO2 ve PDE8B gen polimorfizmlerinin rolü olabileceğini ve bunlarla ilişkili daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Gen, Obezite, Polimorfizm, Prediabetes, Tiroid

IV. ABSTRACT

RELATION BETWEEN DIO2, PPAR γ , PDE8B GENE POLYMORPHISMS WITH PREDIABETES, METABOLIC PARAMETERS AND THYROID FUNCTIONS IN OBESITY

Dr. Müge ÖZSAN

Resident Thesis, Department of Endocrinology and Metabolism

Supervisor: Prof. Dr. Ersin AKARSU

Gaziantep-January 2012, 68 pages

Whether many genetic disorders hold to account for obesity and related disorders, the etiology is multifactorial. DIO2 (Deiodinase Type 2) plays role in regulation of thyroid function, PPAR γ (Peroxisome proliferator-activated receptor γ) plays role in insulin resistance, PDE8B (Phosphodiesterase 8B) plays role in cAMP (cyclic adenosin monophosphate) metabolism. We aim to evaluate the roles of DIO2, PPAR γ and PDE8B gene polymorphisms in obesity and obesity related disorders.

Prediabetic-obese patients (n=49), normoglycemic-obese patients (n=54), normal weight-normoglycemic participants (n=51) who applied to Gaziantep University Hospital Department of Endocrinology and Metabolism Department, were enrolled to study. Anthropometric measurements and biochemical studies were done for all the participants. DNA samples collected from blood samples of all the participants were analysed with PCR-RFLP method for DIO2 Threonin92Alanin, PPAR γ Prolin12Alanin, PDE8B rs4704397 gene polymorphisms.

DIO2 Thr92 genotype was significantly higher in normal weight-normoglycemic participants ($p=0,001$). But metabolic parameters were not influenced ($p>0,05$). PPAR γ Pro12 or Ala12 genotype did not influence obesity and metabolic parameters($p>0,05$). A allele in PDE8B rs4704397 position was seen more frequent in prediabetic-obese patients than normoglycemic-obese patients ($p=0,003$).

As a result, we thought that among genetic disorders; DIO2 and PDE8B polymorphisms which have an effect upon thyroid functions, responsible for prediabetes development in obesity. We think further studies are necessary to evaluate this hypothesis.

Key words: Gene, Obesity, Prediabetes, Polymorphism, Thyroid

V. KISALTMALAR

A	:Adenin
A1C	:Hemoglobin A1C
ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
ADA	:American Diabetes Association
AF-1	:Ligand bağımsız transkripsiyon aktivasyon fonksiyonu
AF-2	:Ligand bağımlı transkripsiyon aktivasyon fonksiyonu
AKAPs	:A kinaz sabitleyici proteinler
Ala	:Alanin
APG	:Açlık plazma glukozu
ATP	:Adenozin trifosfat
BAG	:Bozulmuş açlık glukozu
BAT	:Kahverengi yağ dokusu
BGT	:Bozulmuş glukoz toleransı
BKİ	:Beden kitle indeksi
BKO	:Bel kalça oranı
C	:Sitozin
cAMP	:Siklik adenozin monofosfat
cGMP	:Siklik guanin monofosfat
CRP	:C reaktif protein
DIO2	:Deiyodinaz Tip 2
DM	:Diabetes Mellitus
G	:Guanin
GLUT-4	:Glucose transporter type-4
GTP	:Guanin trifosfat
HDL-kol	:High-density lipoprotein kolesterol
HOMA	:Homeostasis Model Assessment
HT	:Hipertansiyon
IL-2	:İnterlökin-2
IL-6	:İnterlökin-6
İD	:İnsülin direnci
KAH	:Koroner arter hastalığı

KB	:Kan basıncı
kb	:Kilobaz
LDL-kol	:Low-density lipoprotein kolesterol
NCBI	:National Center for Biotechnology Information
NHANES	:National Health and Nutrition Examination Survey
OGTT	:Oral glukoz tolerans testi
OR	:Odds Ratio
PCR	:Polymerase chain reaction
PDE	:Fosfodiesteraz
PDE8B	:Fosfodiesteraz 8B
PKA	:Protein kinaz A
PPAR γ	:Peroxisome proliferator- activated receptor- γ
Pro	:Prolin
RFLP	:Restriction Fragment Length Polymorphism
rT3	:Reverse T3
RXR	:Retinoid X reseptör
SECIS	:Selenosistein insersio sekansı
SYA	:Serbest yağ asidi
T3	:Triiyodotironin
T4	:Tetraiyodotironin
TCA	:Trikarboksilik asit siklusu
Thr	:Threonin
TNF α	:Tümör nekrozis faktör- α
TRH	:Tirotropin releasing hormon
TSH	:Tiroid stimulan hormon
TURDEP	:Türkiye Diyabet Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyoloji Çalışması
TZD	:Tiazolidinedion
VYO	:Vücut yağ oranı
WHO	:World Health Organisation

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kadın ve erkeklerde VYO ve yaş gruplarına göre obezite kriterleri	5
Tablo 2. Erişkinler için BKİ' ye göre obezite sınıflaması	6
Tablo 3. OGTT yorumu (ADA kriterleri)	17
Tablo 4. OGTT yorumu (WHO kriterleri)	17
Tablo 5. PCR Karışım Oranları	33
Tablo 6. Primer Dizileri	34
Tablo 7. Çalışılan bölgeler için kullanılan restriksiyon endonukleaz enzim isimleri	34
Tablo 8. Grup1, 2 ve 3' e ait demografik ve klinik veriler	36
Tablo 9. Gruplarda DIO2 genotip dağılımı	38
Tablo 10. Metabolik parametreler ve DIO2 genotip ilişkisi	39
Tablo 11. Metabolik parametreler ve DIO2 A allel ilişkisi	40
Tablo 12. Gruplarda PPAR γ genotip dağılımı	41
Tablo 13. Metabolik parametreler ve PPAR γ genotip ilişkisi	42
Tablo 14. Gruplarda PDE8B genotip dağılımı	43
Tablo 15. Metabolik parametreler ve PDE8B genotip ilişkisi	44
Tablo 16. Metabolik parametreler ve PDE8B A allel ilişkisi	45

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. PPAR' ların genel yapısı ve etki mekanizması	23
Şekil 2. PPAR γ gen polimorfizmleri	25
Şekil 3. cAMP yolağında fosfodiesterazlar	27
Şekil 4. Fosfodiesterazların Şematik gösterimi	28
Şekil 5. Gruplara ait klinik ve laboratuvar verilerin karşılaştırılması	37
Şekil 6. TSH düzeyleri ile BKİ, BKO, boyun çevresi, açlık plazma glukozu, LDL-kol, HDL-kol ve trigliserid düzeyleri arasındaki ilişki	38
Şekil 7. Hasta ve kontrollerde DIO2 genotip dağılımı	40
Şekil 8. Gruplarda DIO2 genotip dağılımı	41
Şekil 9. Gruplarda PPAR γ genotip dağılımı	43
Şekil 10. Gruplarda PDE8B genotip dağılımı	46

VIII. RESİM LİSTESİ

- Resim 1.** DIO2 PCR-RFLP kesim agaroz jel elektroforez görüntüsü35
- Resim 2.** PPAR γ PCR-RFLP kesim agaroz jel elektroforez görüntüsü35
- Resim 3.** PDE8B PCR-RFLP kesim agaroz jel elektroforez görüntüsü35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, vücuttaki yağ doku kitlesinin aşırı artmasıdır. Dünya genelinde hızlı prevalans artışı ve beraberinde getirdiği sağlık sorunları nedeniyle giderek üzerinde daha önemle durulması gereken bir problem haline gelmiştir. Obezitenin en önemli komplikasyonu insülin direnci ve Tip 2 Diabetes Mellitus'tur (DM). Tip 2 DM' de bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olarak adlandırılan iki spesifik prediyabetik evre görülebilir (1,2). Prediyabetik hastalar ancak obezitesi olan yüksek riskli grupta şüphe sonucu ortaya çıkarılabilir. Prediyabetik evrede ortaya çıkan insülin direnci ve inflamatuvar sürecin aktive olması ile belirgin bir kardiyovasküler risk artışı söz konusudur (3,4). Bu nedenle prediyabetik evredeki hastaların tespiti, bu kişilerin yaşam tarzı değişiklikleri konusunda bilgilendirilmesi ve gerektiğinde medikal tedavi önerilmesiyle Tip 2 DM gelişimi geciktirilebilir veya önlenir.

Obezite; insülin direnci, prediyabet ve diyabet gelişiminde önemli bir faktör olmakla birlikte her obez kişide prediyabet olmadığı gibi, her prediyabet evresi de Tip 2 DM ile sonuçlanmamaktadır. Obez kişilerde prediyabet ve diyabet gibi glukoz metabolizma bozukluklarının ortaya çıkmasında, aile öyküsü ve riskli etnik köken gibi genetik faktörlerin yanı sıra; insülin etkisindeki değişiklikler, yani insülin direnci ve buna neden olan bozukluklar rol oynar (5).

Tiroid hormonları bir glukoz transporter olan GLUT-4'ün iskelet kasında ekspresyonunu artırarak, insülin etkisinde pozitif rol oynarlar (6). Tetraiyodotironini(T4) biyolojik olarak aktif form olan ve intraselüler tiroid hormonu etkilerinden sorumlu triiyodotironine(T3) dönüştüren tip 2 iyodotironin deiyodinaz (DIO2), intraselüler tiroid hormonu etkilerini kontrol eden anahtar proteindir (7). Pekçok çalışma, DIO2 geninin Thr92Ala polimorfizminin insülin direnci ile ilişkili bozukluklarda rol oynadığını göstermekle birlikte sonuçlar çelişkilidir (8,9). Ancak bu

genetik değişiklik tek başına sorumlu tutulmamakta, insülin direnci ve ilişkili bozuklukların ortaya çıkmasında pek çok genin ilişki içerisinde olduğu düşünülmektedir. İnsülin direnci ile ilişkili bozukluklarda major rol oynayan, yakın zamanlarda çalışılan genlerden bir tanesi de peroksizom prolifer-aktif edici reseptör- γ (PPAR γ)' dır. Bu gen, adiposit diferansiyasyonunu regüle eden ve intraselüler insülin sinyalinde rol oynayan transkripsiyon faktörlerini kodlar (10). PPAR γ stimülasyonu, DIO2 aktivitesinde ve GLUT 4 ekspresyonunda artış yaparak özellikle kas dokusunda insülin duyarlılığını artırır (11,12). PPAR γ , hipotalamik TRH sekresyonunu artırarak da enerji metabolizmasında rol oynar (13). Bu gende en sık rastlanan polimorfizm olan Pro12Ala polimorfizminin insülin direnci ve DM gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (10).

Hipofizden salgılanan TSH tiroid hücrelerinde TSH reseptörü ile etkileşerek siklik Adenozin Monofosfat (cAMP) aracılığıyla kalsiyum salınımını uyarır ve fosfoinositolün aktivasyonunu sağlar (14). TSH seviyeleri çoğunlukla genetik olarak regüle edilmesine rağmen, TSH düzeylerini etkileyen spesifik genetik varyantlar henüz tam bilinmemektedir. Fosfodiesteraz 8B(PDE8B), cAMP spesifik fosfodiesterazı yüksek afiniteyle kodlar ve böylece TSH düzeylerinin genetik olarak düzenlenmesinde rol oynar (15). Bu genle ilgili spesifik bir bozukluk henüz tam bilinmemekle birlikte özellikle rs4704397 tek nükleotid polimorfizminin subklinik hipotiroidiye neden olduğu gösterilmiştir (16). Ötiroid kişilerde tiroid hormon düzeyleriyle; insülin direnci, total kolesterol, aterojenik LDL kolesterol ve Apo B arasında negatif korelasyon gösterilmiştir (17). Bunlardan yola çıkarak, PDE8B geninde oluşan nokta polimorfizm sonucu TSH düzeylerinin normalin üst sınırında ya da hafif yüksek olmasının obezite ve beraberindeki metabolik bozukluklar ile ilişkili olabileceğini akla getirmektedir.

Bu çalışmanın amacı obezite ve prediyabet ilişkisinde ve obeziteye eşlik eden diğer metabolik bozukluklarda DIO2, PPAR γ ve PDE8B genlerindeki spesifik polimorfizmlerin rolünü değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

2.1.1. Tanım

Obezite, besinlerle alınan enerji miktarı, bazal metabolizma ve fiziksel aktivite şeklinde harcanan enerji miktarını geçtiğinde ortaya çıkan vücutta normalden fazla yağ dokusunun birikmesiyle karakterize kronik bir hastalıktır.

Obezitenin, hipertansiyon, hiperlipidemi, Tip 2 Diabetes Mellitus(DM), hipertansiyon, hiperlipidemi ve bazı kanser tipleri ve pek çok hastalık için predispozan faktör olduğu kabul edilmektedir.

2.1.2. Sıklık, Dağılım, Epidemiyoloji

Obezite sıklığı toplumdan topluma ve yıllar içerisinde değişmekte, obezite bireyler ve toplumlar üzerinde ciddi derecede tıbbi, sosyal ve ekonomik sorunlara neden olmaktadır. Dünyada en yüksek obezite oranı Amerika Birleşik Devletleri' ndedir. Popülasyonun yaklaşık olarak yarısının beden kitle indeksi (BKİ) 25 kg/m²'nin üzerindedir. Ülkemizde ise Hatemi ve arkadaşları(18) 2002 yılı itibariyle %25.2 oranında obez ve %41.74 oranında fazla kilolu bireyler olduğunu tespit etmişlerdir.

Obezite prevalansı; ırk, etnik karakter, eğitim düzeyi, sosyoekonomik durum, meslek ve yerleşim yeri gibi faktörlere göre değişkenlik göstermektedir. Eğitim düzeyi düşük olanlarda obezite oranı 2 kat fazladır. Kent popülasyonunda kırsal popülasyona göre fiziksel aktivite ve diyet uygulama imkanları sınırlı olması nedeniyle obezite siktir. Türkiye Diyabet Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyoloji çalışmasında (TURDEP) Türkiye'de kırsal bölgelerde %19.6 olan obezite sıklığı kentsel bölgelerde %23.8'e yükselmektedir. Bölgelere göre dağılım ise; İç Anadolu' da %25, Karadeniz bölgesinde %23.5, Batı Anadolu'da %21, Doğu Anadolu'da %17.6 iken Güneydoğu Anadolu'da %24 olarak saptanmıştır (19). Her yaş grubunda görülmekle birlikte orta yaşlarda doruk seviyeye gelir ve 55 yaşından sonra sıklığı azalmaya başlar. Kadınlarda daha sık görülmesinin en önemli nedenleri arasında gebelikler esnasında alınan kiloların

verilemeyişi ve östrojenin yağ dokusunu artırıcı etkisi sayılabilir. Evlilik sonrası dönemde her iki cinsten de prevalans artışı görülmektedir. Yapılan çalışmalarda son 10 yıl içinde tüm ülkelerde obezite sıklığında %10-40 oranında artış olduğu görülmüş olup, bu sonuçlar bize bir obezite epidemisi ile karşı karşıya olduğumuzu düşündürmektedir (20).

2.1.3. Ölçümü ve Tanısı

Doğrudan ölçüm ancak kadavrada uygulanabilen bir yöntemdir. Canlılarda dolaylı yöntemler kullanılmaktadır. Klinikte yağ miktarını belirlemek için uygulanan yöntemler Tablo 1 de verilmiştir (20). BKİ yöntemi ucuz ve kolay kullanılabilir olması nedeniyle toplum taramaları da dahil olmak üzere en sık kullanılan yöntemdir. Ancak gebelerde, atletik yapılı kişilerde ve Uzakdoğu toplumlarında yanlış sonuçlar verebilmektedir.

Obezite ölçüm teknikleri (20)

A- Doğrudan ölçüm

B- Dolaylı ölçümler

1- Antropometrik ölçümler

a) Boy ve ağırlık:

1) Aktüel kilo > % 20 ideal kilo*

2) BKİ** > 25 (Quetelet index) (Normal değer: 18- 25)

b) Çevre ve çap ölçümleri:

Bel/ kalça oranı (N: 0.7- 0.85) erkekte >1, kadında >0.85

c) Deri kıvrım kalınlığı(mm):

	Triseps	Subskapuler	Toplam
Erkek	>19	>22	>45
Kadın	>30	>27	>60

2- İzotop ve kimyasal dilüsyon yöntemi

a) Vücut suyu

b) Vücut potasyumu

3- Vücut yoğunluğu ve volümü

a) Sualtı tartısı

b) Pletismometrik yöntem

c) Dual-foton absorpsiyometre (DPA)

4- İletkenlik

a) Total body electricbl conductivity(TEBC)

b) Bioelectric impedance

5- Görüntüleme yöntemleri: Ultrasonografi(USG)

Bilgisayarlı Tomografi(BT)

Magnetik rezonans görüntüleme(MRI)

6- Tüm vücut nötron aktivasyon analizi

* *İdeal kilo* = $Boy - 100 + (Boy - 150) / 4$

** *BKİ*: (*Vücut kitle indeksi* = *Body mass index*) kg / m^2

2.1.3.1. Vücut yağ oranı(VYO)

Obezite sadece fazla kilolu olmak değil vücuttaki yağ oranının normalden fazla olmasıdır. Kilo artışı bu yağ doku artışının fiziksel yapıya yansımalarıdır. Normal vücut yapısında kadınlarda daha fazla olmak üzere belli oranda yağ dokusu bulunmaktadır. Vücut kitlesi, yaş ve cinsiyet değişkenleri üzerine geliştirilen bir formül ile Vücut Yağ Oranı(VYO) yaklaşık olarak belirlenebilir (21).

$$VYO = 1.2(\text{Beden kitle indeksi}) + 0.23(\text{yaş}) - 10.8(\text{Kadın için } 0 / \text{Erkek için } 1) - 5.4$$

Bu oran ortalama kadınlarda % 20-30, erkeklerde % 12-20 olarak belirlenmiştir. Beyaz ırk için yaş gruplarına göre belirlenen normal vücut yağ oranları ve obezite sınırları Tablo 1' de sunulmuştur. Pratik olarak obezite; vücut yağ oranının(VYO) ortalama olarak erkekte % 25, kadında ise %35'in üzerinde olmasıdır (21).

Tablo.1. Kadın ve erkeklerde VYO ve yaş gruplarına göre obezite kriterleri

Yaş Grubu	20-40	40-60	60-80
Kadın Normal	% 21-33	% 23-34	% 24- 36
Kadın Obezite	> % 39	> % 40	> % 42
Erkek Normal	% 8-20	% 11- 22	% 13- 25
Erkek Obezite	>% 25	> % 28	> % 30

2.1.3.2. Beden kitle indeksi (BKİ)

Obezitenin yaygın bir halk sağlığı sorunu göz önünde tutulursa ucuz, kolay uygulanabilir ve doğruluk oranı yüksek bir yöntemin tanı ve takipte kullanılması gerekmektedir. BKİ en çok kullanılan ve VYO ile iyi korele olan bir parametredir. BKİ yağ miktarının genel bir göstergesi olup yağ dağılımı hakkında bilgi vermez. Bu nedenle büyüme çağındaki çocuklarda, hamilelerde, sporcularda, yaşlılarda, ödemle seyreden hastalığı olanlarda BKİ kullanılmamalıdır. Erişkinlerde BKİ' ne göre obezitenin sınıflandırılması Tablo 2' de izlenmektedir (22).

Tablo.2. Erişkinler için BKİ' ne göre obezite sınıflaması

Sınıflama	BKİ (kg/m ²)
Düşük Kilo	<18.5
Normal kilo	18.5-24.9
Preobez	25-29.9
Obez Sınıf I	30.0-34.9
Obez Sınıf II	35.0-39.9
Obez Sınıf III	≥40

*BKİ= $Vücut\ ağırlığı(kg) / Boy(m^2) = kg / m^2$

2.1.3.3. Bel/ Kalça oranı (BKO)

Vücut yağ dokusunun miktarı kadar dağılımı da önemlidir. Yağın abdominal bölgede ve visseral organlarda toplanması Tip 2 DM, hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalığı ile de yakın ilişkili olan insülin direncine yol açmaktadır. Yağın ekstremitelerde, gluteofemoral bölgede toplandığı obezitede ise bu hastalıklar için risk daha düşüktür. Bu nedenle obeziteye bağlı riskin değerlendirmesinde Bel/ Kalça oranı önemlidir. Erkeklerde 1, kadınlarda 0.85 üzerindeki değerler abdominal obezite lehinedir. Bel çevresinin tek başına ölçümü de riskin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (23). Erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm üzerindeki bel çevresi ölçümleri metabolik sendrom için yüksek risk göstergesidir (24).

2.1.4. Obezite Tipleri

Obezite yağ birikim bölgelerine göre; jinoid (Gluteal ve femoral bölgede yağ toplanması) ve android/visseral (Abdominal bölgede yağ toplanması) olmak üzere ikiye

ayrılır. Visseral tip obezitesi olan hastalarda, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, inme, artmış mortalite oranı ve safra kesesi hastalıkları daha sık görülmektedir (25).

Diğer bir sınıflama ise obezitenin ortaya çıktığı yaşa göre; çocukluk yaşlarında başlayan ve yağ hücrelerinin çok olması ile karakterize hiperplazik tip obezite ve erişkin yaşlarda başlayan yağ hücrelerinin sayıca çoğalmayıp yalnızca hipertrofisi ile karakterize olan hipertrofik tip obezite olarak yapılabilir.

2.1.5. Obezite Etiyolojisi

1) Genetik obezite

Konjenital makrozomia adipositas

Laurence- Moon Biedl Sendromu

Hiperosteosis frontalis interna ile birlikte olan obezite

Von Gierke hastalığı ile birlikte olan obezite

Prader- Willi Sendromu

Ailevi hipoglisemi Sendromu (alfa hücresi yokluğu)

Rothmund Sendromu

2) Hipotalamik obezite

Adiposo –genital distrofi (Fröhlich Sendromu)

Kleine – Levin Sendromu

3)Endokrin nedenli obezite

İnsülinoma

Cushing Sendromu

Hipotiroidi

Stein- Leventhal Sendromu

Erkek Hipogonadizmi

Hipotalamo- hipofizer cücelik

Menapozdan sonra görülen obezite

4) Çevresel faktörlere bağlı obezite

Toplumsal- ailevi- gelenekler nedeniyle

Psişik faktörler, Hareket azlığı

Besin bolluğu ve eğitim eksikliği

Gebelik ve doğumlar

2.1.6. Obezite Patogenezi

2.1.6.1. Genetik Faktörler

Vücut ölçüsü, genetik ve çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi ile belirlenir. Genetik yapı, vücut hacminin oluşmasında yaklaşık %40 sorumludur (26). Obezlerin 2/3'ünün ebeveynlerinin biri veya her ikisi de obezdır. Ayrıca tek yumurta ikizlerinde konkordans yüksektir. Şişman ailelerin evlat edindiği çocuklarda kendi biyolojik çocukları kadar şişmanlığa rastlanmamıştır. Enerji ihtiyacı, alınan diyet ve fiziksel aktivite obezite gelişiminde üç önemli faktör olup, her biri ayrı ayrı genetik kontrol altındadır.

Bazı genler ve kromozomal anormallikler obezite gelişmesinde primer faktörken, çevresel faktörlerin bazıları genleri etkileyerek obeziteye neden olabilir. Nadir olarak tek gen mutasyonuna bağlı obezite saptanmıştır. Bu genler; leptin geni, leptin reseptör geni, melanokortin-4 reseptör geni, propiomelanokortin geni, prohormon konvertaz-1 geni, single minded homolog-1 geni, PPAR- γ (Peroksizom-proliferator aktive edici reseptör-gama)reseptör geni ve TNF- α (Tümör nekrozis faktör alfa) geni olarak sayılabilir (27).

2.1.6.2. Nöroendokrin nedenler

Endokrin nedenler obezite etyolojileri içinde en az rastlanılan nedenler olmakla birlikte altta yatan bozukluğun tedavisi obezitenin de düzelmesine yol açtığı için önem taşır. Hayvan çalışmalarında hipotalamusun ventromedial bölgesindeki lezyonların hiperinsülinizm, hiperfaji ve obeziteye neden olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda bu bölgenin tümör, travma, iltihap gibi lezyonlardan etkilenmesi hipertrofik tipte bir obeziteye neden olmaktadır.

Cushing sendromunda artmış kortizol düzeyine bağlı olarak gelişen santral tipte bir obezite, hipertansiyon ve glukoz tolerans bozukluğu söz konusudur.

Hiperinsülinizm durumunda insülinin adipotropik metabolik etkisinin yanı sıra iştah artışına bağlı gıda alımının artması obeziteye neden olmaktadır.

Hipotroididi de katabolik aktivitenin azalması ve miksödem gelişmesi kilo artışına neden olur (27).

2.1.6.3.Çevresel faktörler ve obezite gelişiminde diğer risk faktörleri

Obezite etyolojisinde yeme alışkanlıkları ve fiziksel aktiviteler önemli rol oynamaktadır. Etnik ve sosyal kimlik bazı özel yeme şekilleri ve gıdalarla ilişkili olarak obezite gelişimine katkıda bulunabilir. Yaş, cinsiyet, doğum sayısı, evlilik, sigarayı bırakma, alkol tüketimi, teknolojik gelişimle beraber sedanter yaşam, fastfood tarzı hızlı ve yüksek kalorili gıdaların tüketiminin yaygınlaşması obezite gelişimini etkileyen çevresel faktörler arasında sayılabilir (27).

2.1.6.4.Enerji dengesini kontrol eden mekanizmalar

Enerji alımı ile enerji kullanımı arasındaki fark vücut yağlanmasında artışa sebep olur. Bir yıl boyunca harcanmayan %5'lik fazladan kalori yaklaşık olarak 5 kg/yıl yağ dokusu kazanılmasına neden olur. Günlük enerjinin %70'i istirahatte, %20'si fiziksel aktivite ile, %10' u ise gıdaların ısı etkisi olarak tüketilir (28). Besinlerden elde edilen enerjinin bir kısmının metabolizma sırasında ısı olarak dağıtılması termogenez olarak adlandırılmaktadır. Bugün kabul gören görüşe göre obezitedeki genetik ağırlıklı patogenetik faktör; yeme davranışı, miktarını ve termogenezi belirleyen merkezi sinir sistemindeki mekanizmalar ve bunları yönlendiren sinyallerde bozukluğa neden olmaktadır. Zaten beyindeki enerji homeostazını etkileyen mekanizmaların pek çoğu yeme davranışı ve termogenezi ters yönde etkileyerek iki taraflı etki göstermektedir. Yağ dokusu miktarı arttığında, beyin iştahı etkileyen mekanizmalar ile gıda miktarını azaltır ve termogenezi artırarak yağ dokusu miktarını normale getirmeye çalışır. Yağ dokusu miktarı azaldığında ise bunun tam tersini gerçekleştirir. Obezitenin altında yatan patogenetik mekanizma, büyük bir olasılıkla, yağ dokusu ile beyin arasındaki sinyal iletileridir. Yağ dokusu miktarını beyne bildiren uzun süreli sinyaller dışında yeme miktarını etkileyen yiyeceklerle ilgi kısa süreli sinyaller de vardır. Bu sinyaller beyindeki anabolik ve katabolik yolları harekete geçirerek, enerji homeostazını ve yağ dokusunu belirler. Enerji dengesini kontrol eden bazı mekanizmalar şu şekildedir:

1-Leptin: Adipositlerin yemeyi inhibe eden negatif feed- back faktörü salgıladıkları yaklaşık yarım yüzyıl önce ortaya atılmış ve bu teori leptinin bulunması ile doğrulanmıştır (29). Leptin glukoz homeostazının sağlamlasında da önemli rol

oynamaktadır. Leptin eksikliği olan ob/ob farelerde leptin uygulaması hiperglisemi, hiperinsülinemiği azaltmakta, karaciğerde glukoneogenezi inhibe etmekte ve ayrıca beta hücrelerine direkt etki ile insülin sekresyonunu inhibe etmektedir (30).

2-Glukoz utilizasyonu (Glukostatik teori): Bu teoriye göre beyinde yer alan glukoz reseptörlerinin uyarılması alınan gıda miktarını etkilemektedir. Bu reseptörler tarafından glukoz kullanımını artıran bir yemek doygunluk yaratmakta, açlık ise ters yönde etkilemektedir (31). Bu mekanizma, organizmayı ağır akut hipoglisemilerden korumaya yöneliktir ve glukoz kullanımındaki bir bozukluğun şişmanlık etyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir.

3-Doygunluk faktörü olarak etki eden gastrointestinal peptitler: Yemek yemeye yanıt olarak gastrointestinal sistemden yeme isteğini azaltan hormonlar salgılanmaktadır. Glukagon like- peptid- 1(GLP-1) barsak mukozasından salgılanan, vagus yoluyla hipotalamusa etki ederek açlık hissini ve enerji alımını azaltan bir proteindir. Kolesistokin(CCK) mide boşalmasını yavaşlatır ve CCK- B reseptörler aracılığı ile gıda alımını azaltır ve sempatik aktiviteyi artırır. Mideden salgılanan Ghrelin, hipofizer büyüme hormonu salgılatan reseptörü uyarır (27).

4-Santral mekanizmalar: Beyindeki değişik nöronal yollarda üretilen ve salınan çeşitli nöropeptitler ve monoaminler gıda alımını ve termogenezi etkileyerek enerji dengesini değiştirebilirler.

5-Otonom sinir sistemi: Otonomik uyarılar lateral hipotalamus, ventromedial nükleus, paraventriküler çekirdek gibi beynin enerji dengesini sağlayan bölgelerinden çıkarak termogenezi regüle ederler.

2.1.7. Obezite Komplikasyonları

1-Kardiyovasküler Sistem	Koroner kalp hastalığı Hipertansiyon ve inme Derin ven trombozu
2-Solunum Sistemi	Primer alveoler hipoventilasyon Obstrüktif uyku apnesi Dispne
3-Metabolik-Endokrin Sistem	Tip 2 Diabetes Mellitus Dislipidemi İnsülin direnci ve metabolik sendrom Polikistik over sendromu

4-Gastrointestinal Sistem	Hiatus hernisi ve reflü hastalığı Nonalkolik yağlı karaciğer Safra taşları Kolorektal kanser Hemoroid
5-Nörolojik	Sinir sıkışması Siyatalji
6-Artropatiler	Osteoartritis Gut hastalığı Düz tabanlık
7-Genitoüriner sistem	Stres inkontinansı Fertilite azalması Cinsel ilişkide mekanik güçlük Gebelik komplikasyonları Üriner sistem taşları
8-Meme ile ilgili	Meme kanseri Jinekomasti
9-Psikososyal	Kendinden memnuniyetsizlik Depresyon ve anksiyete İş bulma güçlüğü
10-Diğer	Ameliyat riskinde artış Horlama

2.1.8. Obezite Diyabet İlişkisi ve Obeziteden Diyabete Geçiş

Obezitenin en önemli bulgularından biri de santral yağ birikimi olarak kabul edilir. Santral yağ birikimi obezite için önemli bir faktör olarak kabul edilirken glukoz dengesinin bozulmasında da önemli rol oynadığı düşünülmektedir. En önemli klinik bulgular arasında plazma serbest yağ asidi miktarında artış, karaciğer glukoz üretiminde artış, periferik insülin direnci sayılabilir (32). Yaygın obezite de glukoz dengesinin bozulmasına benzer mekanizmalarla, ancak daha hafif derecede yol açar. Obeziteden diyabete geçişte birçok faktör rol oynamasına rağmen, en önemli faktörler şöyle sıralanabilir;

- 1) Gereğinden fazla yağlı diyet ile beslenme
- 2) Fiziksel aktivite yokluğu
- 3) İnsülin direnci gelişimi
- 4) Hipertrigliseridemi ile gelişen santral obezite
- 5) Glukoz yağ asidi siklusunun bozulması

6) Genetik zemin ve eşlik eden çevresel faktörler

2.1.8.1. Obezite ve insülin direnci

İnsülin direnci obeziteden diyabete geçişte en önemli faktörlerden birini oluşturmaktadır. Obeziteden diyabete geçişte bir sinyal olarak kabul edilmektedir (33). Tip 2 DM gelişimi için hiperinsülinemi ve arkasından gelen insülin direnci ve obezite ile aralarında epidemiyolojik bağlantı vardır.

İnsülinin, pankreas β -hücrelerinden salgılanmasından, hedef hücrelerde etkilerini oluşturuncaya kadar olan aşamalarda ortaya çıkan etki azalması insülin direnci olarak adlandırılır (33). İnsülin, karaciğerde glukoz yapımını inhibe ederek ve iskelet kasında glukoz kullanımını uyararak kan glukoz seviyesini düşürür. Glukoz tolerans bozukluğu olanlarda ve Tip 2 DM'li kişilerde insülinin her iki etkisi de bozulmuştur (34). İnsülin direnci varlığında kasta glukoz kullanımı azaldığı için postprandial plazma glukoz konsantrasyonu artar. Buna bağlı olarak kompensatuar hiperinsülinemi oluşur. Hiperinsülinemi başlangıçta açlık plazma glukoz konsantrasyonlarını ve hepatik glukoz yapımını normal sınırlar içinde tutabilir. Zaman içinde kompensatuar hiperinsülinemi yetersiz kalır. Açlık ve postprandial hiperglisemi, β -hücre sekresyonunu uyarmaya devam ederken, insülin reseptör sayısında azalmayla birlikte postreseptör düzeyde insülinin etkileri bozulur ve insülin direncinin şiddeti artar. β -hücresinin devamlı uyarılması, beta-hücre fonksiyonunda bozukluğa yol açar. β -hücre fonksiyonunda altta yatan bir genetik bozukluğun insülin direncini kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Glukoz metabolizmasındaki intrasellüler olaylar dolaşımdaki insüline bağlıdır. İnsülin cevabı yetersizleşirse glukoz-transport sistem aktivitesi ciddi derecede bozulur ve glukoz metabolizmasındaki bazı önemli enzimatik basamaklar baskılanır (33,34).

İnsülin direnci, insülinin lipoliz üzerindeki engelleyici etkisini ortadan kaldırarak plazma serbest yağ asitlerini yükseltir ve serbest yağ asidi oksidasyonu artar. Serbest yağ asitlerinin oksidasyonu intrasellüler glukoz kullanımını bozar. İnsülin direnci oluşumunda genetik nedenlerle birlikte obezite ve fiziksel aktivite azlığı da katkıda bulunmaktadır (32).

Obezite ile insülin direnci ve Tip 2 DM arasında güçlü bir ilişki vardır. Beden kitle indeksi 20 kg/m^2 den 30 kg/m^2 'ye çıktığında diyabet riski 11 kat artar (33). Özellikle santral tip obezitede insülin direnci oluşumunda yağ dokusundan salınan

adiposit ürünleri önemli rol oynar. Bu adipozit ürünleri TNF- α , CRP, IL-2, IL-6, leptin, SYA, sialik asit, resistin ve adiponektin'dir. IL-6, adipozitler ve yağ dokusu destek hücrelerini de içeren bir çok hücre tarafından salgılanır. IL-6'nın yağ dokusu lipoprotein lipaz aktivitesinin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir. Plazma IL-6 seviyesi ile insülin duyarlılığı arasında çok güçlü fakat ters orantı vardır (35).

Obezitede adipositlerde ortaya çıkan triaçilgliserol artışı, insülin direncine yol açan faktörleri tetikleyerek ve dolaşımda serbest yağ asidi konsantrasyonunu artırarak insülin direncini başlatabilmektedir. Kaslarda serbest yağ asidi oksidasyonu sonucunda oluşan asetil-CoA, piruvat dehidrogenazı inhibe ederek glukoz kullanımının azalmasına yol açar. Hücre içi glukoz artışı, glukozu hücre içine girmeye yönlendiren transmembran konsantrasyon gradyentini düşürür ve glukoz alımında ikincil bir azalmaya neden olur. Karaciğerde asetil-CoA birikimi de piruvat karboksilazı inhibe edip, glukoneogenezi uyararak, glukoz metabolizması üzerinde etki eder.

Bu nedenle artmış serbest yağ asidi konsantrasyonları hepatik glukoz üretiminin artmasına ve kas tarafından glukoz alımının azalmasına yol açar. Böylece kan glukoz konsantrasyonu artma eğilimi gösterir ve insülin etkisinin yetersiz kalmasına katkıda bulunur. Artmış serbest yağ asidi konsantrasyonları ayrıca insülinin karaciğer tarafından dolaşıma verilmesini inhibe ederek, dolaşımdaki insülin konsantrasyonlarını daha da azaltır. Bu santral yağ depolanması ile insülin arasında var olduğu bildirilen ilişkiyi de açıklayabilir (36).

2.1.9. İnsülin direnci ölçüm yöntemleri

İnsülin direncinin veya duyarlılığının gösterilmesi için birçok test geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları; bazal insülin düzeyi, hiperglisemik glukoz klemp tekniği, öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği, intravenöz insülin tolerans testi, oral glukoz tolerans testi ve homeostasis model assessment (HOMA)'dır. Ancak pratikte en sık kullanılan, açlık insülin düzeyi, açlık glukoz/ insülin oranı ve oral glukoz tolerans testi(OGTT) ile HOMA' dır.

Bazal insülin düzeyi: İnsülin direncinin belirlenmesinde çok daha basit bir yöntem olarak açlık insülin düzeylerinin de insülin direncinin bir kriteri olabileceği gösterilmiştir. Bazal insülin düzeyi, her toplum için farklılıklar gösterir. Standardize edilmiş bir eşik değer bulunmamaktadır. Ancak bazı çalışmalarda 8 IU/ml üzeri, bazı

çalışmalarda ise 15 IU/ml üzeri insülin direnci olarak kabul edilmiştir. Bazal insülin düzeyleri de öglisemik klemp tekniği ile korelasyon göstermektedir.

Açlık glukoz/ insülin oranı: Pratikte sık kullanılır. Açlık sonrasında alınan glukoz ve insülin seviyelerinin oranıdır. Her toplum için farklılık arzeder. Oranının düşük olması, insülin direnci varlığını gösterir.

Hiperglisemik glukoz klemp tekniği: Metabolize edilen glukozun insüline oranı ile insülin duyarlılığı hesaplanır (metabolize glukoz/ insülin) (37).

Öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği: İnsülin infüzyon sistemine iv olarak glukoz infüzyonu verilmesinde hastanın öglisemik sınırlarda tutulması prensibine dayanır (37).

İntravenöz insülin tolerans testi: Sonuç ne kadar yüksekse insülin direnci o kadar azdır.

Oral glukoz tolerans testi ve Homeostasis Model Assesment (HOMA): OGTT karbonhidrat metabolizmasını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan testtir. Test esnasında ölçülen plazma insülin ve glukoz seviyeleri, pankreatik beta hücrelerinin insülin sekresyonunu ve dokuların insüline cevap kabiliyetini yansıtmassından dolayı, beta hücre fonksiyonlarını ve insülin duyarlılığını değerlendirmek için de sıkça kullanılır. HOMA, beta hücre fonksiyonu ve İD hakkında bilgi veren, diğer tekniklere göre daha basit ve ucuz olması nedeniyle yaklaşık 20 yıldır kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemde açlık plazma glukozu ve insülin düzeyleri kullanılarak insülin direnci hesaplanır (*Açlık plazma glukozu(mmol/L) x Açlık plazma insülini(μIU/ml)/22,5*). HOMA, dokuların insülin duyarlılığını gösterir. Bu metoda göre yüksek HOMA değerleri düşük insülin duyarlılığını gösterir. HOMA skorunun bazı yayınlarda 2.5, veya 2.8; bazı yayınlarda ise 3'ün üzerinde olması insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir. Normal kişilerde bu oran 2'nin altındadır. HOMA ile İR tesbit edilen kişilerde OGTT ile normal glukoz toleransı saptansa bile hayatlarının ilerleyen zamanlarında Tip 2 DM gelişimi açısından risk taşıdıkları söylenebilir. HOMA testi ile saptanan değerlerin, hiperinsülinemik öglisemik klemp, açlık insülin konsantrasyonu ve hiperglisemik klemp ile ölçülen İR ile kuvvetli korelasyon gösterdiği bulunmuştur (37).

2.2. Prediyabet

2.2.1.Tanım

Tip 2 Diabetes Mellitus insülin direnci ve beta hücre fonksiyon kaybından dolayı insülin sekresyonundaki yetersizlikten ortaya çıkan progresif, kronik bir hastalıktır. Hastalığın progresif seyretmesi ve tanı anında beta hücrelerinin sadece %50 kadarı mevcut olmasından dolayı erken tanı koruma oldukça önemlidir. Tip 2 DM ortaya çıkmadan önce glukoz düzeylerinin normalden yüksek fakat Tip 2 DM olarak adlandırılmaya yetmeyecek yükseklikte olduğu durumlar prediyabet olarak adlandırılır (38). Aşkar DM öncesi oluşan prediyabetik safhalar bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı(BGT) olarak adlandırılır.

2.2.2. Tanı Testleri

2.2.2.1.Açlık plazma glukozu (APG)

Açlık plazma glukozu 8 saatlik açlığı takiben bakılan plazma glukoz değeridir. Diyabet yada bozulmuş açlık glukozu tanısı için kullanılabilir.

2.2.2.2.Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)

OGTT, diyabet tanısı için kullanılan en duyarlı testtir. Ancak testin standardize edilememesi ve hastalar hazırlanmadan uygulanması hatalı değerlendirmelere yol açabilir. Test öncesi kişinin en az üç gün karbonhidrat kısıtlaması olmaksızın beslenmesi (en az 150 gr/gün) gerekmektedir. Teste tercihen sabah erken saatlerde başlanmalı ve kişi, test günü 10 ile 12 saat açlıkla gelmelidir. Sakin bir ortamda gerçekleştirilen test sırasında kahve, sigara içilmesine izin verilmemeli ve glukoz toleransını bozabilecek ilaçlar (oral hipoglisemikler, dilantin, beta blokerler, tiyazid grubu diüretikler, nikotinic asid türevleri) kullanılıyorsa en az bir hafta önce kesilmiş olmalıdır. OGTT yapılırken yakın zamanda geçirilmiş infeksiyon, akut ağır stresler, travma, büyük cerrahi girişimler, akut kardiyovasküler veya serebrovasküler olaylar anamnezi olmamalıdır. OGTT değerlendirilmesinde kullanılan tanı kriterlerinin akut ve kronik hastalıklar sırasındaki durumlara göre değil tamamen sağlıklı bireylere göre saptanmış olduğu unutulmamalıdır.

OGTT sırasında başlangıç kanı alındıktan sonra kişi, birkaç dakika içinde glukoz içeren suyu içer ve sonrasında 1. ve 2. Saatte kan verir. Alınan serum örneklerinde yalnızca glukoz değil, mümkünse insülin ve c peptid ölçümleri de yapılmalıdır; çünkü ancak bu şekilde hiperinsülinemi ve insülin rezistansı durumları değerlendirilebilir. OGTT uygulamalarında glukoz dozu endikasyona göre değişmektedir. Gestasyonel diyabet taramasında 50 gr glukoz uygulaması yapılırken, DM tanısı için 75 gr, reaktif hipoglisemide ise 100 gr glukoz ile OGTT yapılabilir.

OGTT Endikasyonları:

1. 1.Taramalar sırasında, anormal veya sınırda glukoz değerlerinin varlığı (100-126 mg/dL arası)
2. Gestasyonel diyabet tarama ve tanısı
3. Obeziteye eşlik eden diyabet veya glukoz tolerans bozukluğunun gösterilmesi (Metabolik sendrom düşünülen olgular)
4. Otozomal dominant geçişli bir diyabet şekli olan 'MODY tip' diyabetli ailelerin bireyleri
5. Genç yaşta açıklanamayan nöropati, retinopati, ateroskleroz, koroner damar hastalığı veya periferik damar hastalığı olanlar
6. Travma, cerrahi girişim, miyokard infarktüsü gibi stresli akut durumlarda, hiperglisemi veya glukozüri saptanan kişilerde, akut durum geçtikten sonra glukoz metabolizmasını değerlendirmek için
7. Makrozomik bebek (> 4000 g) doğuran ve kötü obstetrik hikayesi olan kadınlar
8. Polikistik Over Sendromu bulunan kadınlar
9. Reaktif hipoglisemik yakınmaları olan kişiler

2.2.2.3. Hemogloblin A1C (A1C)

Açlık plazma glukozu ya da OGTT' nin aksine açlık koşulu aranmaksızın günün herhangi bir saatinde bakılabilir olması nedeniyle oldukça kullanışlı bir testtir. Son zamanlarda ADA kriterlerine göre A1C' nin %5,7 ile 6,4 arasında olması DM gelişimi açısından riskli olarak kabul görmektedir (1).

Açlık plazma glukozu ve OGTT sonuçlarına göre; DM, bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT) tanıları konulabilir.

Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG)

Bozulmuş Açlık Glukozu, Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA 2011) kriterlerine göre, açlık kan glukozunun 100 ile 125 mg/dL arasında olmasıdır (1)(Tablo 3). WHO'nun bozulmuş açlık glukozu kriterlerinde ise açlık kan glukozunun 110- 125 mg/dL arasında ve OGTT sonrası 2. saat glukoz değerinin 140 mg/dl'nin altında olması belirtilmişse de (Tablo 4) ; ADA kriterlerinde tanıda 2. saat için herhangi bir değer belirtilmemiştir (1).

Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT)

Bozulmuş Glukoz Tolerans tanısı için hem ADA 2011 hem de WHO 2006 kriterlerinde, OGTT sonrası 2. saat kan glukozunun 140 ile 199 mg/dL'nin arasında olması gerektiği bildirilmiştir. WHO, BGT tanısı için 2. saat glukoz ilaveten açlık kan glukozunun 126 mg/dL'nin altında olması gerektiğini bildirmektedir (Tablo 4). ADA ise BGT tanısı için herhangi bir AKŞ değeri bildirmemiştir (1) (Tablo 3).

Tablo.3. OGTT yorumu (ADA kriterleri)

Glisemi (mg/dL)	Normal	BGT	BAG	DM
Açlık	<100	-	100-125	>126
120. dk	<140	140-199	-	>200

Tablo.4. OGTT yorumu (WHO kriterleri)

Sonuç	AKŞ (mg/dL)	2. saat KŞ
Normal	<110	<140
BAG	110-125	<140
BGT	<126	140-200
DM	≥126	≥200

2.2.3. Prediyabetin önemi ve diyabete geçiş

Aşikar Tip 2 DM gelişmeden önce hastaları prediyabetik evrede tanımlamak önemlidir. Aşikar Tip 2 DM döneminde beta hücrelerinin en az %50'sinde kayıp ve fonksiyon bozukluğu söz konusudur. Bu döneme gelinmeden hastaların prediyabetik evrede tanınıp tedavi edilmesiyle bu fonksiyon kaybı önlenebileceği veya

geciktirilebileceği yönünde çok önemli kanıtlar vardır (39). Bunun için yaşam tarzı değişiklikleri ve metformin gibi farmakolojik ajanlar oldukça etkili ve ekonomiktir.

Karaciğer, kas, yağ dokusu gibi vücudun değişik dokularındaki insülin direnci prediyabetli hastalarda primer metabolik bozukluktur. Prediyabet yağ doku ve karaciğer, kas, pankreas gibi yağ dokusu dışındaki organlarda fazla miktarda serbest yağ asidi birikimiyle başlar. Visseral yağ birikimi tümör nekrozis faktör alfa, interlökin 6, leptin, makrofaj migrasyon inhibisyon faktör gibi insülin sensitivitesini azaltan adipositokinlerin salınmasına neden olur. Bu adipositokinler aynı zamanda ateroskleroz ve kardiyovasküler olayların gelişimine neden olabilmektedir (40).

2.2.4. Prediyabetten diyabete geçişi önleme

Prediyabet, ABD' de 40 ila 74 yaş arası kişilerin 41-50 milyonunu etkilemektedir ve tip 2 DM, kalp krizi, inme riskini 2 kat arttırmaktadır (38). Tip 2 DM' ye dönüşüm kaçınılmaz olmakla birlikte, BAG ve BGT safhasında uygulanan yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik tedaviler bu dönüşümü geciktirebilir.

2.2.4.1. Yaşam tarzı değişiklikleri

Pekçok çalışmada diyet ve egzersiz rejimlerinin prediyabetik hastalarda Tip 2 DM gelişim insidansını azalttığı gözlemlenmiştir. Da Qing(41) BGT ve DM çalışmasında 3 grup hastaya sırasıyla diyet, egzersiz, diyet ve egzersiz önerilmiş, 6 yılın sonunda tüm gruplarda diyabet insidansı kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. En anlamlı düşüşün egzersiz grubunda görülmesi, diyabet önleme programlarında fiziksel aktivitenin önemini vurgulamaktadır. Bu bulgular daha geniş hasta gruplarıyla yapılmış çalışmalarla desteklenmiştir. Sağlıklı düşük kalorili, düşük yağlı diyet (günlük toplam kalorinin %25'in altında olması) ve orta yoğunluktaki fiziksel aktivite (haftada 150 dakikadan fazla) ile %7' den fazla kilo kaybının sağlandığı sıkı yaşam tarzı değişikliği, prediyabetik hastalarda diyabet gelişimini %58 azaltmıştır (42).

2.2.4.2. Farmakolojik tedaviler

Metformin: Prediyabetik safhada verilen metformin ile diyabet riskinde %31 azalma sağlanabilmektedir (42). Ancak bu ilacın uzun dönem etkileri bilinmemektedir.

Tiazolidinedionlar: Hepatotoksisite nedeniyle piyasadan kaldırılan troglitazon ile yapılan çalışmalarda bazı çelişkili sonuçlar olmakla birlikte diyabet gelişim riskini azalttığı görülmüştür (42,43). Pioglitazon ile de benzer etkilerin olması bunun grup etkisi olduğunu düşündürmektedir (44).

Akarboz: Diyabetin yanı sıra hipertansiyon ve kardiyovasküler olaylar açısından da belirgin risk azalması saptanmıştır (45).

Orlistat: Prediyabetik olan ya da olmayan obez hastalara orlistat verilmesiyle prediyabetik olanlarda diyabet gelişim riski anlamlı olarak azalmıştır (46).

2.3. Tiroid hormonları, obezite, insülin direnci

Tiroid hormonlarının metabolizma hızı ve enerji üretimini arttırdıkları uzun zamandır bilinmektedir. Enerji dengesinde, alım yönünde artış obezite ile sonuçlanmakta, tiroid hormonların bu denge üzerindeki etkileri bazı mekanizmalar ile gerçekleşmektedir. Bu hormonlar metabolizma hızını pek çok metabolik ve katabolik yolları etkileyerek stimüle ederler. Tiroid hormonları, kahverengi yağ dokusu gibi termojenik hedeflerde sempatik sinir sisteminin etkisini artırarak termogenezde rol oynarlar. Tiroid hormonları aynı zamanda gıda alımını santral sinir sistemini etkileyerek artırırlar (47). Enerji metabolizmasında bu denli aktif rol oynayan tiroid hormonlarının obezitede de rol oynaması kaçınılmazdır. Pek çok çalışmada vücut ağırlığındaki artış ile tiroid fonksiyonları arasındaki ilişki çalışılmış, bazı çalışmalarda serum TSH düzeyleri ile BKİ arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (48) .

Obez kişilerde; insülinin dokular üzerindeki etkisinde, tiroid hormonlarının nasıl bir role sahip olduğu araştırılan konulardandır. Tiroid hormonlarının farklı organlarda insülin benzeri ve karşıtı etkileri vardır. Bu durum normal glukoz metabolizmasının sağlanması için oldukça iyi bir denge sistemi sağlar. Tiroid hormonlarındaki eksiklik veya fazlalık bu dengede ve neticesinde glukoz metabolizmasında bozukluğa yol açmaktadır. Hipertiroidizm glukoz intoleransına hatta ketoasidoza neden olurken, hipotiroidizmin periferik insülin direnci ile ilişkili olabileceği düşünülen hipoglisemili birkaç olguya neden olduğu bildirilmiştir (49).

Tiroid hormonları, karaciğerdekine zıt olarak periferik dokularda insülin ile sinerjistik etki gösterir. Glukoz transportunda rol alan GLUT-4 ve glikolizde yer alan fosfogliserat kinaz genlerinin ekspresyonunu artırır (6). Kas dokusunda insülin bağımlı

glukoz transportu sağlayan GLUT-4, T3 tarafından indüklenerek, kas dokusuna insülin bağımlı olan ve olmayan glukoz transportunu artırır (6). Ayrıca tiroid hormonları hücresele düzeyde mitokondriyal biyogenezi, yağ asidi oksidasyonunu, TCA siklus aktivitesini artırır. Bu bulgular Tip 2 DM patogeneğinde olana benzer şekilde mitokondriyal disfonksiyon, hücresele lipid düzeylerinde artma ve oksidatif metabolizma ile ilişkilidir (50).

Tiroid hormonlarının glukoz metabolizmasında oynadığı aktif rol göz önüne alınarak bu hormonların metabolizmasında etkili olan genetik faktörlerin de insülin direnci ve obezite gibi ilişkili bozukluklarda rol oynayabileceği düşünülebilir.

2.3.1. Deiyodinaz enzim ailesi

Deiyodinazlar, dolaşımdaki ve dokulardaki tiroid hormon düzeylerinin belirlenmesinde anahtar rol oynayan enzim grubudur. Tiroid bezi tarafından 3,5,3',5'-L-Tetraiyodotironin(Tiroksin,T4) ve 3,5,3'-L-Triiyodotironin(T3) sentezi olur. T4 sekrete edilen ana üründür ve rölatif olarak inaktiftir. Biyolojik olarak aktif olan T3'ün %85'i, T4'den 5'-monodeiyodinaz enzimi ile periferde deiyodinizasyon yolu ile meydana gelir.

Deiyodinazlar tip 1, 2, 3 (DIO1, DIO2, DIO3) olmak üzere 3 tiptir. Bu enzim grubu, katalitik bölgesinde karakteristik loop yapısı olan , selenosistein insersio sekansı (SECIS) varlığında, UGA kodonu tarafından kodlanan ve katalitik bölgesinde selenosistein içeren selenoenzimlerdir (51).

DIO1; karaciğer, böbrek ve tiroid bezinde bulunur. T4 den aktif hormon olan T3 üretilmesinde ve reverse T3'ün (rT3) temizlenmesinde anahtar rol oynar. DIO3 beyin, deri, plasenta, uterus ve çeşitli fetal dokularda bulunur (7). DIO3, T3 ve T4'ü inaktif duruma getiren en önemli enzimdir. Organizmayı tiroid hormonlarının aşırı etkilerinden korur. T3/rT3 oranı, DIO1 ve DIO2 tarafından pozitif, DIO3 tarafından negatif olarak etkilenir. Bu oran tiroid hormonlarının periferalele metabolizması için duyarlı bir göstergedir. Bu oran tiroid bezlerindeki T4 üretiminden ve serum bağlayıcı proteinlerden rölatif olarak bağımsızdır. Tiroid hormonlarının periferalele metabolizması genetik varyasyonun yanı sıra; iyot eksikliği, beslenme durumu ve hastalık gibi faktörlerden de etkilenir (51).

DIO2 geni, 14q24.3 kromozom bölgesinde yer alıp, 15 kb boyutundadır iki ekzondan oluşmaktadır (52). DIO2; beyin, hipofiz, kahverengi yağ dokusu (BAT),

tiroid bezi, iskelet kası, kalpteki düz kas hücreleri ve osteositlerde bulunur (7). DIO2, prohormon T4'ü biyolojik olarak aktif olan T3 hormonuna çevirmek suretiyle hücre içi alandaki TH' unun etkilerini kontrol eden homeostatik sistemde anahtar bir proteindir (7). DIO2, T4'ün T3'e ve rT3'ün T2'ye dönüşümünü katalizler. DIO2, beyin, hipofiz bezi ve BAT hücrelerinde, T3'ün lokal üretimi ve intraselüler T3 konsantrasyonlarının devamlılığının sağlanmasında anahtar rol oynayan enzimdir (53). Aynı zamanda dokuya spesifik T3 aktivitesinin, serum T3 seviyesinden bağımsız olarak kontrol edilmesinde rol oynar (7).

DIO2 geninde exon 2 deki bilinen ilk fonksiyonel polimorfizm, bu proteinin 92'inci pozisyonundaki aminoasit olan treonin yerine alanin geçmesiyle sonuçlanan Thr92Ala polimorfizmidir (54). DIO2, A92 varyantının, biyolojik olarak yaygın T92 varyantından daha az aktif olduğu rapor edilmiştir (9).

İnsülin direnci, hepatik glukoneogenez artışı ya da iskelet kası ve yağ dokusu gibi dokularda glukoz kullanım hızının azalmasına neden olur. GLUT-4, glukoz metabolizmasında hız kısıtlayıcı basamak olan insülin etkisinde gerçekleşen glukoz transportundan sorumlu proteindir. GLUT-4 ekspresyonu tiroid hormonu ile arttırılır ve bu artışla insülin direncinde düzelmeye gözlenir (8). Thr92Ala polimorfizmi sonucu azalan DIO2 aktivitesinin, GLUT-4 ekspresyonunun azalmasıyla sonuçlandığı gösterilmiştir (55). GLUT-4 azalmasıyla birlikte insülin direncin ortaya çıktığı ve bu durumun da yüksek BKİ ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (56). Tüm bu bulguların tiroid hormon seviyelerinden bağımsız olması, tiroid hormonun periferal dokulardaki lokal regülasyonunun önemine ışık tutmaktadır. Thr92Ala polimorfizmi için homozigot olan olgularda Tip 2 DM riskinin fazla olduğu da gösterilmiştir (57). Ayrıca bu polimorfizmin, Tip 2 DM' nin sık görüldüğü etnik kökenlerde sıklığının arttığı da bilinmektedir (8). Bu bulgular, DIO2' nin önemli metabolik olaylarda rol oynadığının ve bu enzim ile ilişkili bozuklukların bazı metabolik sorunlara yol açabileceğinin bir göstergesidir.

2.3.2. PPAR (Peroxisome proliferator- activated receptor) Gen Ailesi

Peroxisom, hücre metabolizmasında önemli rolü olan bir organeldir. Peroxisom enzimleri, yağ asidi oksidasyonu, gliserolipidlerin ve kolesterolün biyosentezi, reaktif oksijen türevlerinin metabolizması gibi pek çok anabolik ve

katabolik enzimatik yolakta görev almaktadır. 1990' da Isseeman ve Green peroksizom proliferatörleri tarafından aktive edilen fare orphan reseptörü klonladılar ve bu reseptörlere peroksizom proliferatörleri tarafından aktive olan reseptör (PPAR) adı verildi. Daha sonra bu reseptörün 3 tipi tanımlandı; PPAR- α , PPAR- δ , PPAR- γ (58). Yapıları birbirlerine çok benzemekle birlikte, her birinin ekspresyon paterni ve biyolojik etkisi farklılıklar göstermektedir (59). Her üç reseptör tipinin endojen ligandları; araşidonik asit metabolitleri ve diyetel yağ asidi deriveleridir.

PPAR- α ' nın lipid metabolizmasında önemli rolü vardır. Serbest yağ asitlerinin hücre içine alınması, β -oksidasyonu ve kolesterol transferinde görev alan proteinleri kodlayan genlerin ekspresyonunu düzenler. Bunlarla paralel olarak antiinflamatuvar etkilerinin de olduğu gösterilmiştir (59). En çok kahverengi yağ dokusu, karaciğer, böbrek korteksi, barsak mukozası ve kalp gibi yağ asidi metabolizması hızlı olan dokularda eksprese edilir (60).

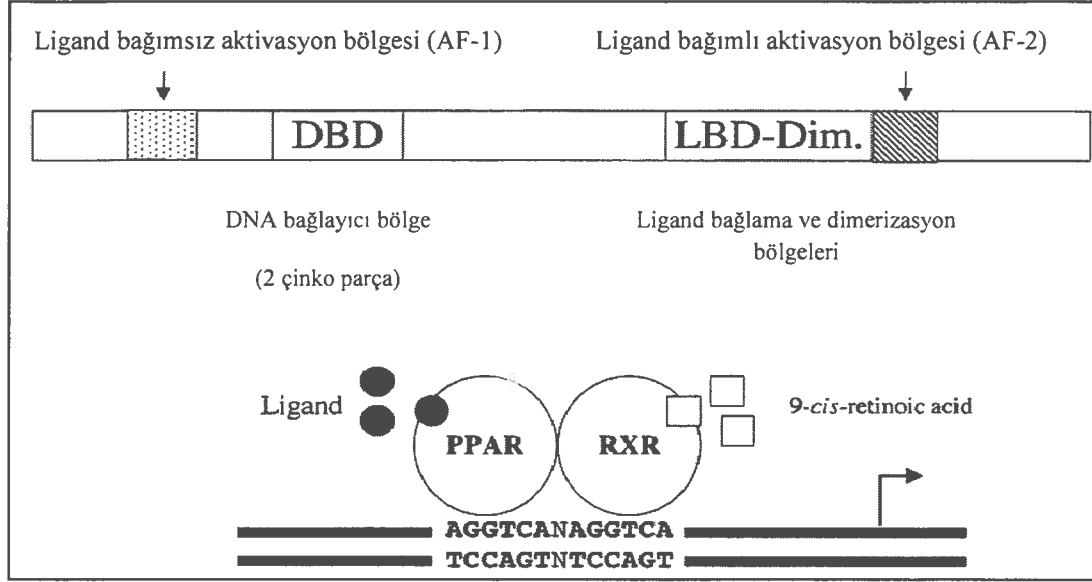
Vücutta her yerde eksprese edilebilen PPAR- δ ' nın fizyolojik rolü çok iyi bilinmemekle birlikte, bu konuda son yıllarda yapılmış çalışmalar, blastokist implantasyonu, hücrelerin diferansiyasyonu, organogenez, yara iyileşmesi, makrofajlardaki lipid transportu, yağ asidi katabolizması ve enerji dengesinde rollerinin olabileceğine dikkat çekmektedir (59,60).

PPAR- γ pek çok dokuda fakat en çok yağ dokusunda eksprese edilir ve oral antidiyabetik ilaç sınıfından olan tiazolidinedion(TZD) tarafından aktive edilir. Adiposit diferansiyasyonu ve metabolizmanın düzenlenmesinde, inflamasyon ve aterosklerozda önemli rolleri vardır (60).

2.3.2.1. PPAR- γ Yapısal Özellikleri ve Biyolojik Etkileri

PPAR- γ ' nın yapısal özellikleri diğer nükleer reseptörlerle benzerlik göstermektedir (61). Ligand bağımsız transkripsiyon aktivasyon fonksiyonu(AF-1) taşıyan N- terminal A/B bölgesi, DNA bağlayan bölge ve ligand bağımlı aktivasyon fonksiyonu (AF-2) gösteren ligand bağlayıcı C terminal bölgesinden oluşurlar (Şekil 1). DNA bağlayan bölge, hedef genin promotorlarındaki spesifik bağlanma yerleri ile etkileşimi kolaylaştıran iki parmaklı çinko motif içerir (62). PPAR γ aktive olduktan sonra retinoid X reseptör (RXR) ile heterodimer oluşturur (59). RXR de PPAR γ ile benzer şekilde ligand ile aktive edilen bir transkripsiyon faktörüdür. Heterodimerik yapı

nükleus içine geçişi sağlar ve bundan sonra hedef genin promotor bölgesinde yer alan PPRE'e bağlanırlar. Bu süreç hedef genin transkripsiyonunu aktive eder (Şekil 1).



Şekil.1. PPAR' ların genel yapısı ve etki mekanizması.(Kaynak 61'den değiştirilerek alınmıştır)

Ligand yokluğunda PPAR γ /RXR dimer, transkripsiyonel açıdan aktif değildir, fakat DNA' ya bağlanabilme özelliği gösterir. Ligandın olmadığı bu durumda PPAR γ /RXR, korepresor adı verilen çeşitli yardımcı transkripsiyonel proteinlerle etkileşime girer. Bu korepresor proteinler (N-Cor, SMRT, vd), histon modifiye edici etki gösterirler ki; bu özellik transkripsiyonel olarak inaktif formda lokal kromatin konfigürasyonunun sürdürülmesinde önemlidir. TZD veya diğer bir agonistin PPAR γ ' ya bağlanması reseptörün yapısında, korepresore affinitesinin azalmasıyla sonuçlanan değişikliklere neden olur. Bu değişiklik sonrası diğer yardımcı transkripsiyonel proteinler olan koaktivatörlere karşı affinite artar.

2.3.2.2. PPAR- γ ' nın İnsülin Duyarlılığına Etkileri

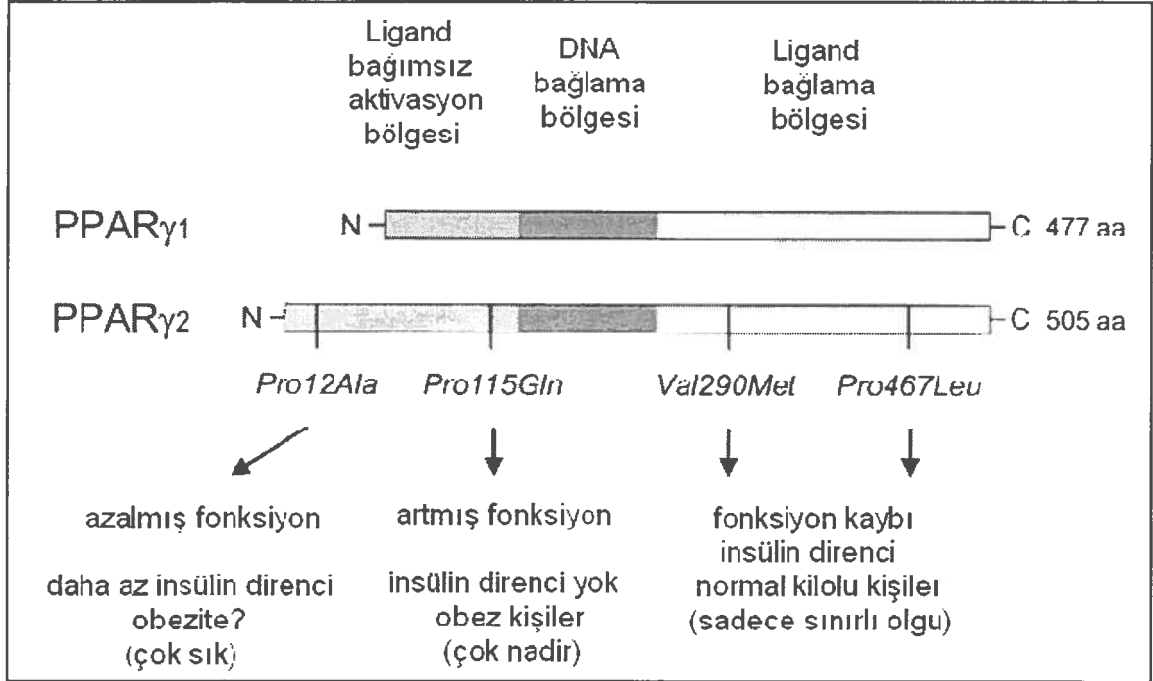
TZD' lar özellikle iskelet kasında insülin duyarlılığını artırarak etki gösterirler. PPAR- γ ' nın insülin duyarlılığında etkili olduğunun anlaşılması da, TZD' lerin bu reseptörün özgül ve güçlü birer aktivatörü olduklarının gösterilmesi ile olmuştur. PPAR- γ ' nın yağ dokusunda belirgin olarak daha fazla ekprese ediliyor olması, insülin duyarlılığında PPAR- γ ' nın yağ hücresindeki etkinliğinin daha önemli olduğunu

düşündürmektedir. PPAR- γ ' nın insülin duyarlılığındaki etki mekanizmaları şu şekilde sıralanabilir:

1. Yağ dokusu, iskelet kası ve karaciğer arasındaki serbest yağ asidi akışının dengelenmesi
2. Adipokin salınımının düzenlenmesi
3. Yağ dokusunda 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip I aktivitesinin düzenlenmesi
4. Glukoz kullanımının artırılması: PPAR- γ ' nın, yağ dokusunda insülin sinyal iletim yolağı üzerine direkt etkileri ile GLUT4 transporterleri artırarak glukozun hücreye girişini ve kullanımını artırdığı düşünülmektedir (61). PPAR γ stimülasyonu, DIO2 aktivitesinde ve GLUT 4 ekspresyonunda artış yaparak özellikle kas dokusunda insülin duyarlılığını artırır (11,12). Ayrıca; PPAR γ , hipotalamik TRH sekresyonunu artırarak da enerji metabolizmasında rol oynar (13).

2.3.2.3. PPAR γ 2 Gen Polimorfizmi ve Etkileri

PPAR- γ ' nın etkileri PPAR γ 1 ve PPAR γ 2 izoformları aracılığı ile gerçekleşir. PPAR γ 1 yaygın olarak eksprese edilmesine rağmen PPAR γ 2' nin ekspresyonu daha çok yağ dokusundadır. Bu izoformlar tek gen tarafından kodlanır. İnsülin, hem PPAR γ 1 hem de PPAR γ 2' nin ligand bağımsız aktivitelerini uyarırken, obezite ve nütrisyonel faktörler ise yalnızca PPAR γ 2' nin insan yağ dokusundaki ekspresyonunu etkiler (63). En yaygın görülen PPAR- γ genetik varyantı mutasyon PPAR γ 2' de Pro12Ala polimorfizmidir (Şekil 2)(10). Bu polimorfizm insanlarda PPAR- γ 2 genin N-terminal bölgedeki ilave 30 amino asidlik bölümünde meydana gelir. Ala12 allelin sıklığı etnik farklılıklar göstermektedir. Beyaz ırkta %12, Amerikan yerlilerinde %10, Japonlarda %4, Latin Amerikalılar' da %23, Afrika kökenli Amerikalılar' da %3 sıklıkta bildirilmiştir (10). Pro12Ala polimorfizminin PPAR γ 2 yapısı üzerine tam etkisi bilinmemekle birlikte, PPAR γ 2 nin PPRE' e affinitesinin yarıya yakın azaldığı ve bunun da reseptörün transkripsiyonel aktivitesinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (64).



Şekil.2. PPAR γ gen polimorfizmleri. (PPAR γ 2' nin Pro12Ala polimorfizmi dışında tüm mutasyonlar her iki izoformu da etkileyebilir. Dominant negatif mutasyonlar ligand bağlayan bölgede bulunur. DNA bağlayan bölgede henüz mutasyon tanımlanmamıştır.) (Kaynak 10' dan değiştirilerek alınmıştır)

PPAR γ 2 gen Pro12Ala polimorfizminin insülin duyarlılığı ve T2DM gelişimi ile ilişkisini araştırmaya yönelik yapılan çalışmalarda çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. Çoğunluğunda Ala12 allelinin T2DM ve insülin direnci gelişimini engelleyici olduğu gösterilmiştir (64-66). İnvitro çalışmalarda bu allelin PPAR γ 'nın DNA bağlama ve transkripsiyon aktivitesini azalttığı bildirilmiştir (67). Pro12Pro genotipi hakkındaki genel kanı insülin direnci ve T2DM riski ile ilişkili olduğudur (68). Büyük olgu gruplarıyla yapılan çalışmalarda Pro12Ala polimorfizminin T2DM riskini azalttığı bildirilmiştir (69).

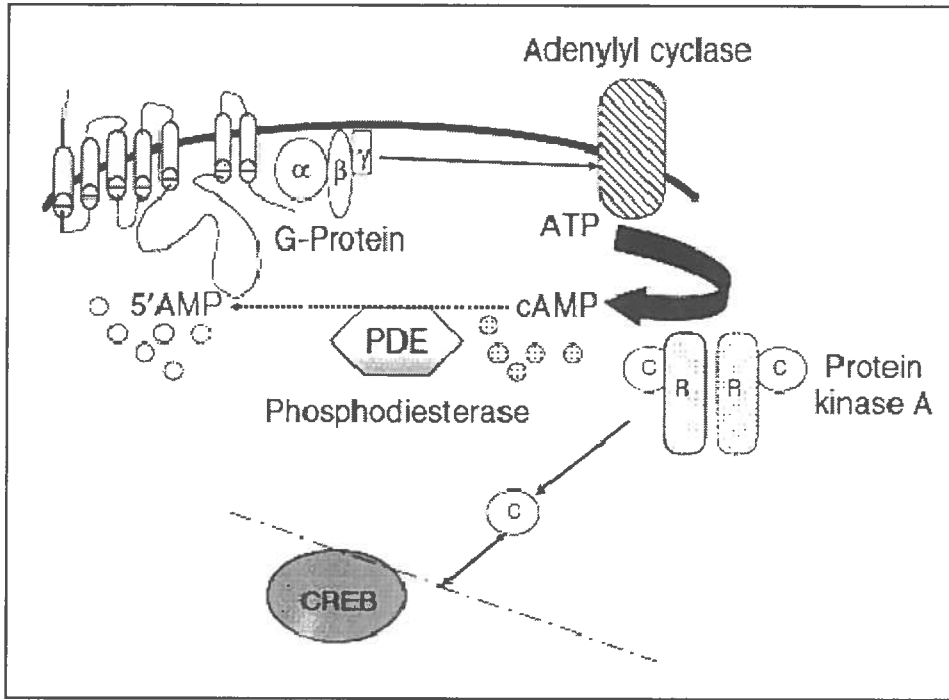
PPAR γ 2 genotipinin BKİ üzerine etkileri ise tam olarak açıklık kazanmamış konulardandır. Beamer ve arkadaşları (63), Pro12Ala allelin, artmış BKİ, bel çevresi ve bel-kalça oranı, Deeb ve arkadaşları (70) ise azalmış BKİ ve artmış insülin duyarlılığı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Ek ve arkadaşları (71), gen polimorfizminin obezite derecesine göre farklı etkileri olduğunu göstermiştir. Ayrıca PPAR γ gen polimorfizimleri, insülin direnci ve adipogenez arasındaki kompleks ilişkide BKİ ve ırksal farklılıkların da etkisi olabilir (72). Çeşitli çalışmalar Ala12 allel varlığının,

egzersiz azlığı ve yüksek yağ içerikli beslenme gibi olumsuz çevre etkilerine karşı koruyucu olduğunu düşündürmektedir (62). Pro12 allel taşıyan obez diyabetiklerin, en az bir Ala12 allel taşıyanlardan daha fazla insülin direncine sahip oldukları, fakat sağlıklı kontrol grubunda ise böyle bir etkinin olmadığı gösterilmiştir (64). Toplam 19136 kişilik 30 farklı çalışmanın değerlendirildiği bir metaanaliz sonucuna göre BKİ>27 kg/m² olanlarda Pro12Ala polimorfizmi ile BKİ arasında ilişki saptanırken BKİ<27 kg/m² olanlarda saptanamamıştır. Bu bulgu Pro12Ala polimorfizminin BKİ' ne etkisinin obez bireylerde olduğunu göstermektedir (73).

Pro12Ala mutasyonunun insülin direnci gelişim süreçlerine olan etkisinin hangi mekanizmalar aracılığı ile olduğu araştırılmıştır. Pro12Ala PPAR γ 2' nin yağ dokusuna lokalize ekspresyonu, yağ dokusunun insülin duyarlılığındaki önemini vurgulamış, fakat bu mutasyonun karaciğer, kas ve metabolizma ile ilişkili diğer dokulardaki etkisi tam olarak anlaşılamamıştır (62). Pro12Ala mutasyonunun obezite ve insülin duyarlılığı üzerine olan farklı etkisi, adipokin düzeylerinde meydana getirdiği değişimler nedeni ile olabilir. Tip 2 diyabetiklerin yakınlarının katıldığı diğer bir çalışmada ise, Pro12Ala polimorfizmi ile metabolik sendrom bileşenleri olan BKİ, serum trigliserid ve glukoz düzeyleri, kan basıncı ile ilişkili bulunmuş, fakat diyabet gelişimi üzerine etkisi gösterilememiştir (74).

2.3.3. Fosfodiesteraz (PDE) Enzim Ailesi

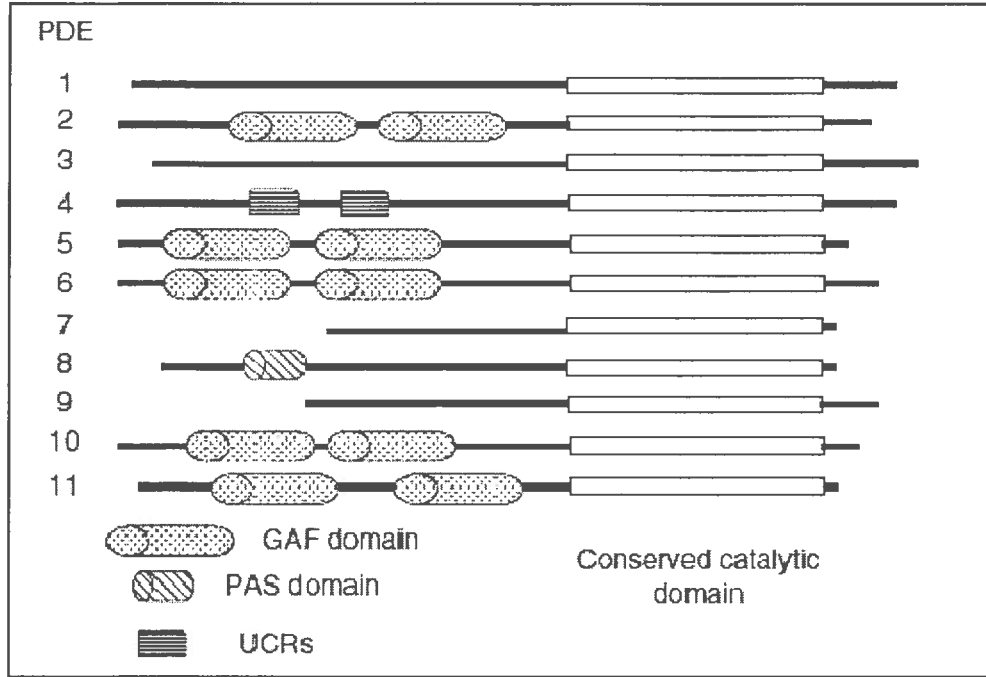
Adenil ve guanil siklazlar, ATP' yi cAMP' ye ya da GTP'yi cGMP' ye dönüştürerek siklik nükleotid üretiminde etkili olan enzimlerdir. Fosfodiesterazlar ise tersine cAMP' yi 5'AMP, cGMP' yi 5'GMP' ye dönüştürerek enzim tipine göre siklik nükleotidlerin degradasyonunu sağlar. Fosfodiesterazlar böylece intraselüler cAMP ve cGMP dengesinde kritik rol oynarlar (Şekil 3).



Şekil.3. cAMP yolağında fosfodiesterazlar (cAMP yolağı hücresel işlevlerde anahtar rol oynar. Ekstraselüler ligand tarafından G protein ilişkili reseptör uyarıldığında yapısal değişiklik ortaya çıkar. G α subünit kompleksten ayrılır ve adenil siklaza bağlanır ve böylece ATP cAMP' ye dönüşür. İntraselüler cAMP artışı protein kinaz A' nın katalitik subünününün regülör subünitten ayrılmasına neden olur. Aktive olan Protein Kinaz A inhibitör enzimleri, iyon kanallarını fosforile ederken hücre büyümesi ve diferansiyasyonunda rol alan spesifik genlerin transkripsiyonunu artırır. PDEler, cAMP' nin 5'AMP' ye dönüşmesinde anahtar düzenleyicilerdir. 75 nolu kaynaktan düzeltilerek alınmıştır. CREB: cAMP response element-binding protein)

2.3.3.1. PDElerin Yapısal Özellikleri ve Biyolojik Etkileri

PDEler, A-kinaz sabitleyici proteinler ile birlikte (AKAPs) siklik nükleotidlerin bölümlerine ayrılmasına katkı sağlar. cAMP' nin hücre içerisinde tek şekilde dağılmadığı, bazı spesifik bölgelerde daha yoğun olduğu gösterilmiştir. AKAPlar, PDEler ve protein kinaz A(PKA) simültan ve çok sayıda cAMP gradyenti oluştururlar. Bu komplekslere ve PDElere sahip olmayan hücreler adenil siklaz aktivasyonu sonucu aşırı miktarda cAMP' ye maruz kalırlar. PDEler böylece siklik nükleotidlerin uygun yoğunlukta ve zamanda dağılımını sağlanmasında major rol oynarlar (76). İnsanda PDEler 21 genden köken alır ve 11 tipe ayrılır (Şekil 4).



Şekil.4. Fosfodiesterazların şematik gösterimi (PDEler 21 farklı gen tarafından kodlanan ve 11 aileye ayrılmış izoenzimlerdir. Farklı başlangıç transkripsiyonu ve mRNAların farklı kesilme bölgeleri nedeniyle 100 farklı izoform protein mevcuttur. GAF parçaları PDElerin katalitik aktivitesini belirler. PAS parçaları ise transdüksiyon için gerekli parçalardır.PDE aileleri içerisinde PDE 2,5,6,10,11 düzenleyici protein olarak GAF içerirken, PDE8, PAS içerir. PDE4 ise diğerlerinden farklı yapısal özelliğe sahiptir. Kaynak 77' den değiştirilerek alınmıştır)

Farklı başlangıç noktalarından transkripsiyon ve farklı mRNA kesimleri nedeniyle 100' den farklı PDE izoformları tüm hücrelerde özellikle subselüler kompartmanlarda ortaya çıkar. Bu izoformların farklı substrat seçiliği (cAMP yerine cGMP), kinetik, regülasyon, dağılım ve farmakolojik inhibisyon farklılığı sağlar. PDEler yapısal, biyokimyasal, farmakolojik olarak farklı olmalarına rağmen, bazı ortak yapısal özellikleri paylaşırlar. C terminal bölgesinde sabit 300 aminoasitlik katalitik parça ve N terminal bölgesinde değişken düzenleyici parça taşırlar. PDE4, 7, 8 selektif olarak cAMP hidrolize eder, PDE5, 6, 9 cGMP için selektifken, PDE1, 2, 3, 10, 11 dual etki gösteririler.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda PDE1, PDE2(2A), PDE3(3A), PDE4(4B,4D), PDE8(8A,8B), ve PDE11(11A) ailelerinin endokrin fizyoloji ve endokrin hastalıklarda rolü olabileceği düşünülmektedir (75). Ancak selektif

farmakolojik inhibitörleri olmadığı için PDE fonksiyonlarını anlamının zor olduğunun altını çizmek gereklidir ve pek çok PDE' nin katalitik özellikleri çakışır ve bu nedenle de bir PDE ailesinin spesifik rolünü belirlemek zordur. PDE izoformlarının ekspresyon paterni hücrenin gelişimsel, proliferatif ve hormonal durumuna göre değişebilmektedir. Bu PDE izoformları, farklı regülasyonla ya da farklı subselüler kompartmanları hedef alarak mikroparçaların farklı dizilmelerini sağlar ve siklik nükleotidlerin difüzyonunu uzaysal olarak kısıtlarlar. Böylece PDE mutasyonlarının dokuya spesifik etkileri ortaya çıkar.

2.3.3.2. PDE8B' nin Biyolojik Etkileri

Yakın zamanda PDE8B' nin adrenal steroidogeneizde akut ve kronik mekanizmalarla major düzenleyici rol oynadığı gösterilmiştir (78). PDE8B çıkarılmış farelerde adrenal hipersensitiviteye bağlı olarak kortikosteron düzeyleri yükselir. Hücre kültürü modellerinde PDE8B' nin farmakolojik inhibisyonu aynı etkileri göstermektedir. Bu durum, normal adrenal korteksde PDE8B' nin adrenal steroidogeneizde negatif düzenleyici olduğunu göstermektedir (75). PDE8B' de meydana gelen nokta mutasyon sonucu ortaya çıkan izole mikronodüler adrenal hastalık ve Cushing Sendromu bildirilmiştir (79).

TSH, cAMP yolağı aracılığıyla tiroid fonksiyonlarını stimüle eder. TSH serum düzeyleri normal aralıkta bile olsa tiroid fonksiyonlarının sensitif bir göstergesidir. Bazal TSH seviyelerinin %65 genetik olarak ayarlandığı ve sağlıklı insanlarda normal sınırlarda değişkenlik gösterdiği düşünülmektedir (80). Yakın zamanda normal kişilerde TSH düzeyleri ile ilişkili genleri tesbit etmek için genetik bir çalışma yapılmış, bu çalışmaya göre en güçlü ilişki PDE8B ile bulunmuştur (15). Aslında PDE8B geninde rs4704397 single nükleotid polimorfizmi ve TSH düzeyleri arasında ilişki bulunmuştur. Çok popülasyonlu bir metaanaliz olan bu çalışmaya göre PDE8B geni, TSH düzeylerinin majör genetik belirleyicilerinden birisidir. Her bir fazladan minör PDE8B A alleli TSH' da 0,13 mUI/L artışa (T4 ve T3 düzeyleri bu çalışmada değerlendirilmemiştir.) neden olmaktadır (15). TSH düzeylerine PDE8B etkisinin cAMP sinyaliyle oluştuğu düşünülmektedir. Tiroide, TSH sinyali sonrası PDE8B, cAMP' nin hidroliz ve inaktivasyonunu katalize etmektedir. Böylece PDE8B polimorfizmleri, tiroide cAMP seviyelerini azaltmakta, TSH' nın tiroid stimüle edici

etkisini azaltmakta, daha az tiroid hormonu üretimine neden olabilmektedir. Bu durum T3, T4 seviyelerini normal aralıkta tutmak için feedback mekanizma ile TSH yükselmesine neden olmaktadır. Bu polimorfizmin in vitro sonuçları henüz bilinmemesine rağmen, bunlardan yola çıkarak PDE8B genetik varyantlarının TSH düzeylerinin ayarlanmasında etkili olabileceği düşünülebilir.

PDE8B, gebelik sırasında da tiroid fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynar (16). Bu çalışmada rs4704397 single nükleotid polimorfizmi olan AA genotipinde TSH düzeyleri yüksekti. Bu bulgular PDE8B' de single nükleotid polimorfizmi ile gebelikte subklinik hipotiroidizm arasında ilişki olduğunu göstermektedir.

Hafif yüksek de olsa TSH' da artış obezite oluşması ile ilişkilidir (81). PDE8B de ortaya çıkan rs4704397 single nükleotid polimorfizminin normal sınırlar içerisinde de olsa TSH düzeylerini yükseltici etkisi bu kişilerde artmış BKİ ile ilişkili olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu kesitsel klinik çalışmada ötiroid obez hastalarda, DIO2, PPAR γ , PDE8B gen polimorfizmlerinin prediyabet, metabolik parametreler, tiroid fonksiyonları ile ilişkisi olup olmadığını araştırdık. Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu 08/12/2010 tarih ve 12/2010-13 sayı numaralı onayı alınarak yapıldı. Tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı olurları alındı.

Çalışmaya, Aralık 2010 ile Mayıs 2011 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne obezite nedeniyle başvuran 18-61 yaşları arasındaki 103 obez hasta alındı. Obezite tanısı; WHO tarafından tanımlanan BKİ (kg/m^2) kriterlerine göre belirlendi (31). BKİ 20-30 kg/m^2 olan sağlıklı 50 kişi kontrol grubu olarak seçildi.

Yaşları 18-65 yıl arasında, BKİ $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ olan ötiroid erkek ve kadın hastalar çalışmaya dahil edildi. TSH $<0,4$ veya TSH >4 olanlar, tiroid antikorları pozitif olanlar, komorbid başka bir hastalığı olanlar (Diabetes mellitus, kontrolsüz hipertansiyon (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg) olan, koroner kalp hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, kardiyak aritmi, serebrovasküler hastalık, epilepsi, pulmoner hipertansiyon, kronik böbrek yetersizliği, kronik karaciğer hastalığı, gebelik, emzirme, kronik alkolizm, daha önceden tiroid fonksiyon bozukluğu öyküsü olanlar), antihipertansif ilaç kullananlar, merkezi sinir sistemi üzerine etkili ilaç kullananlar, antitiroid ilaç veya tiroid hormon replasman tedavisi alan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların tüm muayeneleri poliklinikte aynı doktor tarafından yapıldı. Ek şikayetleri sorgulandı. Poliklinik şartlarında fizik muayeneleri yapıldı. En az beş dakika dinlenme sonrası sağ kolda kan basınçları ölçüldü. Günlük kıyafetler ile ayakkabısız olarak hastanın boyu ve kilosu ölçüldü. Ağırlık (kg) / Boy (m) 2 formülü kullanılarak BKİ hesaplandı (31). BKİ ≥ 30 (kg/m^2) olanlar obez kabul edilerek çalışmaya alındı. Bel ve kalça çevresi ölçümleri yapılarak, buradan bel/kalça oranı [BKO: bel çevresi (cm)/kalça çevresi (cm)] hesaplandı (30). Bel çevresi, arkus kostarum ile processus spina iliaca anterior süperior arasındaki en dar çap alınarak, kalça çevresi ise arkada

gluteus maksimusların en çıkıntılı yerinden ve önde simfizis pubis üzerinden geçen en geniş çap kabul edilerek, oda giysileri içinde, aç karnına, ayakta ve normal bir ekspiryum yaptırıldıktan sonra elastik olmayan bir mezura ile belirlendi. Boyun çevresi, hasta ayakta iken krikotiroid membranının superior kenarı hizasından ölçülerek saptandı.

Tüm kan örnekleri en az sekiz, en fazla oniki saatlik açlık sonrası saat 08:00-10:00 arasında antekübital venden alındı. Tam kan sayımı için EDTA'lı tüpe 4 cc, açlık kan glukozu (mg/dL), kreatinin (mg/dL), kan üre azotu (mg/dl), total kolesterol (mg/dL), LDL kolesterol (mg/dL), HDL kolesterol (mg/dL), trigliserid (mg/dL), AST (Aspartat aminotransferaz, IU), ALT (Alanin aminotransferaz, IU), TSH (μ IU/mL), fT3 (pg/mL), fT4 (ng/dL), tiroid antikoru (Antitiroglobulin, Antitiroid peroksidaz antikoru), açlık insülini (μ U/mL) ve sabah kortizolü (μ g/dL) seviyelerini tesbit etmek için düz biyokimya tüpüne 10 cc venöz kan alındı. Hastaların açlık plazma glukozu ve açlık insülin düzeyleri ile aşağıdaki formül yardımıyla her hasta için HOMA değeri hesaplandı.

$$\text{Açlık plazma glukozu (mmol/L)} \times \text{Açlık plazma insülini} (\mu\text{IU/ml}) / 22,5$$

HOMA değeri 3'ün üzerinde olan hastalarda İD var kabul edildi (37).

Obez olan hastalara 75 gr glukoz ile OGTT yapıldı. On-oniki saat açlıkla gelen hastalara teste sabah erken saatlerde başlandı. Sakin bir ortamda gerçekleştirilen test sırasında kahve, sigara içilmesine izin verilmedi. OGTT sırasında başlangıç kanı alındıktan sonra hastalardan birkaç dakika içinde glukoz içeren suyu içmesi istendi. Sonrasında 1. ve 2. saatte kan alındı. Alınan serum örneklerinden glukoz ve insülin ölçümleri yapıldı. Sonuçlar ADA kriterlerine göre değerlendirildi. Açlık kan glukozu 100 mg/dL altında ise normal, 100-125 mg/dL arasında ise bozulmuş açlık glukozu (BAG), OGTT' de 2. saat glukozu 140-199 mg/dL ise bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olarak değerlendirildi. BAG ve BGT den herhangi birisi varlığında hasta prediyabetik olarak adlandırıldı.

3.1.Genetik Analizler

1) DNA izolasyonu

Genetik analizler Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı araştırma laboratuvarında yapıldı. EDTA' lı tüplere alınan 2-3 cc kanlar soğuk distile suyla muamele edildi ve 4000 rpm de 15 dakika santrifüj edilerek hücreler patlatıldı. Santrifüj sonrası süpernatant kısım alınarak tekrar soğuk su muamelesi yapıldı ve bu

işlem 3 kez tekrar edildi. Son tekrar edilen santrifüj sonrası alınan pelletin üzerine 3 ml üreli parçalama çözeltisi, 400 µl SDS ve 100 µl proteinaz K eklenerek 1 gece boyunca 37 °C de inkübasyona bırakıldı. İkinci gün her tüpe 2 ml 5M'lık NaCl eklendi, karışması sağlandıktan sonra var olan çözelti miktarı kadar kloroform eklenerek iyice birbirine karışması sağlandı. Santrifüj sonrasında oluşan 3 fazdan en üst faz başka bir tüpe alınarak üzerine soğuk alkol eklendi ve DNA oluşumu gözlemlendi. Oluşan DNA' lar 1.5' luk tüplere alınarak 2 kez %70' lik alkol ile yıkama yapıldı. Alkol uçurularak DNA'lar enjeksiyonluk su ile sulandırılıp kullanılmak üzere +4 °C'de saklandı.

2) PCR (Polymerase chain reaction)

PCR tepkimesinde kullanacağımız, çalışmamıza dahil olan DIO2, PPAR γ ve PDE8B ekzonlarına özel tasarlanan primerler kullanılmıştır. En verimli çalıştığı bağlanma sıcaklığını bulmak için PCR hacmi 10 µl olacak şekilde gradient PCR 'ı yapıldı (Tablo 5). Bu işlemin sonunda % 2' lik agaroz jelde bantlar görüntülendi ve bağlanma sıcaklıkları belirlendi. Belirlenen bağlanma sıcaklıklarına göre primer isimleri, dizileri Tablo 6' da gösterilmiştir. Belirlenen bu bağlanma sıcaklığı ve bileşen miktarlarıyla PCR'lar tamamlandı.

Tablo.5. PCR Karışım Oranları

Eklene Bileşenler	Hacim(µl)
Distile Su	7,14
Tampon	1
MgCl ₂	0,6
dNTPs	0,8
Forward Primer	0,4
Reverse Primer	0,4
Taq Polimeraz	0,04
DNA	0,6

Tablo.6.Primer Dizileri

	Primer Dizisi
DIO2	R: 5'- CCC CCA ATT CCA GTG TGG TGC F: 5'- TCC ACC AGT TTG CGG AAG GCT
PPAR γ	R: 5'- ATG AAC GCG ATA GCA ACG AGC F: 5'- CCC CTA TTC CAT GCT GTT ATG
PDE8B	R: 5'- TGA CTT ACC CCT CAG GCT CAC F: 5'- ATA CTA AGG CGC TAC TCT AGG

Bu çalışmada kullanılan primerler referans dizilim olarak NCBI veritabanındaki DIO2, PPAR γ ve PDE8B dizilimleri kullanılarak tasarlanmıştır.

3) RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism)

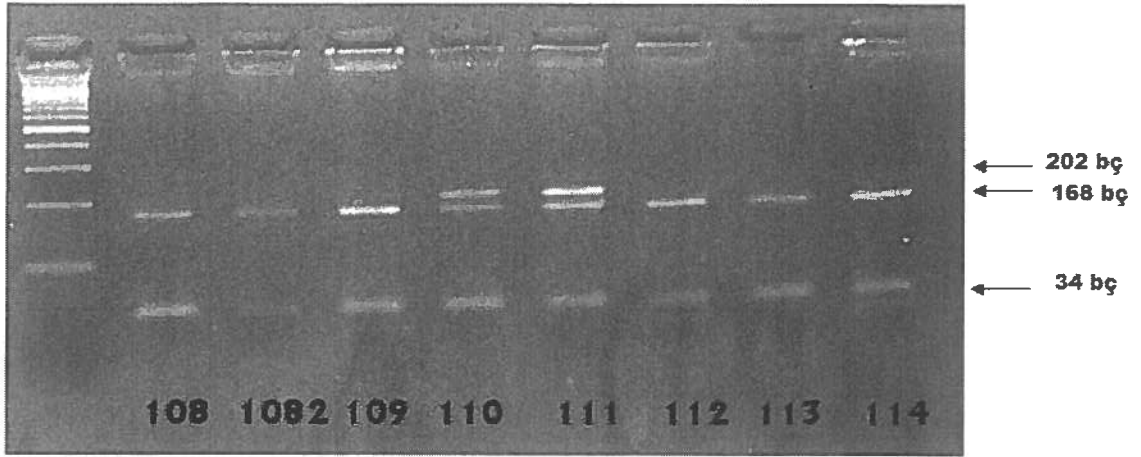
Ürünler elde edildikten sonra 3 bölgeye göre ayrı ayrı tasarlanmış olan kesim enzimleri ile kesim yapılmış ve % 3' lük agaroz jelde 50 bp' lik marker ile yürütülerek analiz edildi. Bölgeler için tasarlanan spesifik enzimler Tablo 7' de gösterilmiştir. PCR-RFLP kesim agaroz jel elektroforez görüntüleri Resim 1, 2, 3' te görülmektedir.

Tablo.7. Çalışılan bölgeler için kullanılan restriksiyon endonukleaz enzim isimleri

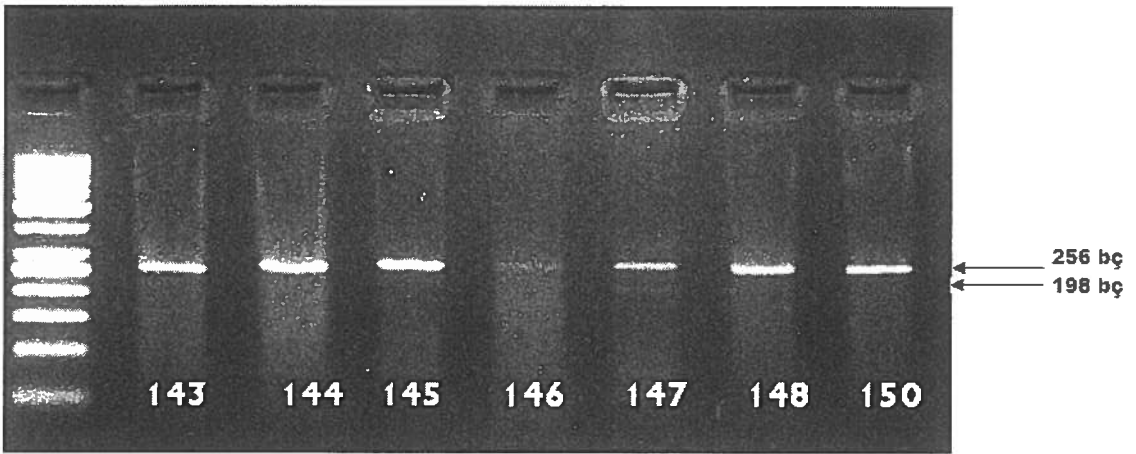
Bölge Adı	Enzim Adı
DIO2	TaTI
PPAR γ	CseI
PDE8B	BseI

3.2. İstatistiksel analizler

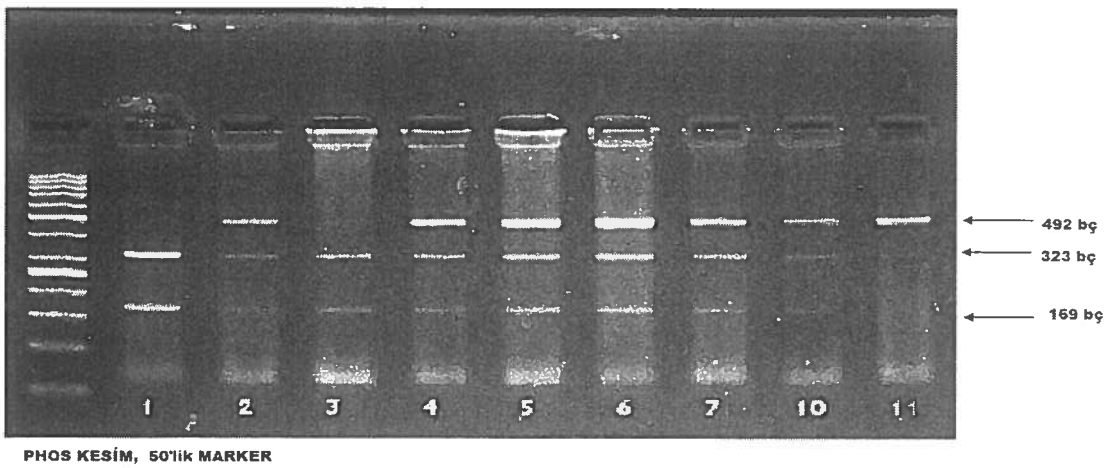
Verilerin kaydı ve istatistiksel analizlerde SPSS 17.0 programı kullanıldı. Sonuçlarda sürekli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart deviasyon (SD) değerleri verildi. Karakter değişkenler için değişkenlerin yüzdesi verildi. İstatistiksel analizde parametrik test için uygun olmayan şartlarda nonparametrik testler kullanıldı. İki bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalar, sayısal değişkenlerde Student-t test ve Mann-whitney U–testi ile yapıldı. İki den fazla gruplarda tekyönlü varyans analizi kullanıldı. Niteliksel değişkenler Ki-kare testi veya Fisher kesin Ki-kare testi ile değerlendirildi. Değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edildi.



Resim.1. DIO2 PCR-RFLP kesim agaroz jel elektroforez görüntüsü (100' lük marker)



Resim.2. PPAR γ PCR-RFLP kesim agaroz jel elektroforez görüntüsü (50' lik marker)



Resim.3. PDE8B PCR-RFLP kesim agaroz jel elektroforez görüntüsü (50' lik marker)

4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 18-60 arasında olan 103 hasta alındı. Hastaların 17'si (%16,5) erkek, 86'sı (%83,5) kadınlardan oluşmaktaydı. Çalışmaya alınan 103 obez hastanın 49'unda (%47,5) prediyabet mevcuttu. Prediyabet olan 49 hastanın 19'unda (%38,8) bozulmuş açlık glukozu, 19' unda (%38,8) bozulmuş glukoz toleransı, 11' inde (%22,4) her iki glisemik bozukluk bir arada bulunmaktaydı.

Prediyabet olan obez hastalar Grup 1, prediyabet olmayan obez hastalar Grup 2, normal kilolu normoglisemik kişiler Grup 3 olarak adlandırıldı. Grup1, 2 ve 3' e ait demografik ve klinik veriler Tablo 8' de özetlenmiştir.

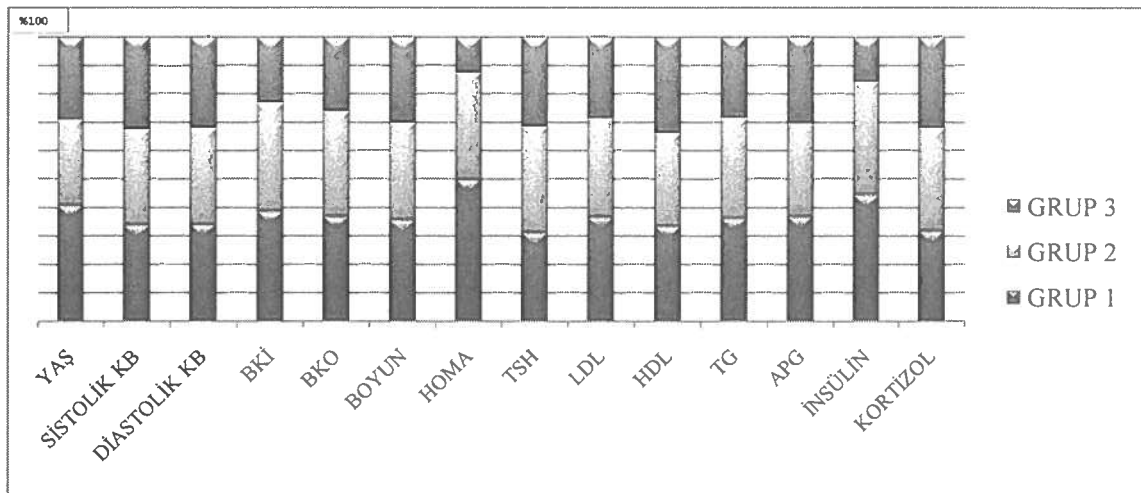
Tablo.8. Grup1, 2 ve 3' e ait demografik ve klinik veriler

		Grup 1 (n=49)	Grup 2 (n=54)	Grup 3 (n=51)
Yaş		40,96±10,96	30,31±10,53	29,33±6,5
Cinsiyet	Kadın	41 (%83,67)	45 (%83,33)	14 (%27,45)
	Erkek	8 (16,32)	9 (%16,66)	37 (%72,54)
KB (mmHg)	Sistolik	118,26±15,29	116,01±13,00	112,45±11,41
	Diastolik	77,04±10,84	76,11±9,09	72,15±8,26
BKİ (kg/m²)		39,22±4,18	37,67±4,36	22,7±2,19
BKO (bel/kalça)	Kadın	1,00±0,10	0,99±0,13	0,74±0,13
	Erkek	1,06±0,09	1,00±0,03	0,77±0,11
Boyun çevresi (cm)	Kadın	37,6±2,41	36,33±2,74	31,71±1,43
	Erkek	41,28±3,14	40,50±1,30	34,5±1,72
HOMA		4,25±1,97	3,34±1,69	1,17±0,45
TSH (µIU/mL)		1,56±0,72	1,88±0,80	1,56±0,38
LDL kol (mg/dL)		128,42±22,47	119,92±31,07	99±11,43
HDL kol (mg/dL)		42,29±11,35	41,40±9,95	42,11±5,53
Trigliserid (mg/dL)		154,29±61,34	147,55±83,10	119,82±22,50
Açlık glukozu (mg/dL)		99,14±9,25	86,60±0,80	81,19±6,69
Açlık insülin (µIU/mL)		17,33±7,90	15,44±7,24	5,84±2,15
Kortizol (µg/dL)		8,27±2,56	9,11±3,21	8,03±0,84

Gruplardaki yaş ve cinsiyet dağılımı arasında fark mevcuttu. Obez hastaların yaş ortalaması $35,38 \pm 10,1$ idi. Grup 1' de yaş ortalaması daha yüksekti ($p < 0,001$). Grup 1 ve 2 arasında cinsiyet dağılımı benzer iken grup 3' de erkeklerin sayısı daha fazla idi ($p < 0,001$). Hastaların BKİ ortalaması $38,41 \pm 4,33$; BKO kadınlarda $1,00 \pm 0,12$; erkeklerde $1,15 \pm 0,90$; boyun çevresi kadınlarda $36,97 \pm 2,65$; erkeklerde $41,00 \pm 2,28$ idi. Hastalar (grup 1 ve 2) arasında BKİ ve bel kalça oranı açısından fark yokken; bu değerler kontrol grubunda (grup 3) anlamlı olarak düşüktü ($p < 0,001$). Boyun çevresi 1. ve 2. grupta 3. gruba göre anlamlı olarak yüksek ($p < 0,001$) ve 1. grupta da 2. gruba göre az da olsa anlamlı oranda yüksekti ($p = 0,047$). Gruplar arasında sistolik ve diastolik KB açısından fark yoktu ($p > 0,05$) (Şekil 5).

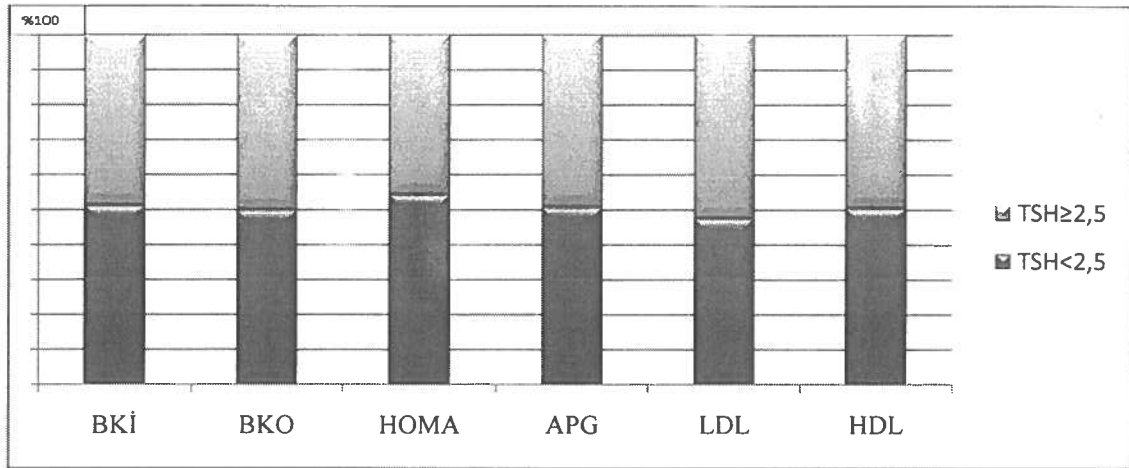
Açlık glukozu ortalaması grup 1' de diğer gruplara göre anlamlı yüksekti ($p < 0,001$). Grup 2' de de grup 3' e göre yüksekti ($p = 0,021$). Açlık insülini açısından grup 1 ve 2 arasında fark yokken ($p > 0,05$); grup 1 ve 2' de grup 3' e göre anlamlı yüksekti ($p < 0,001$). Açlık insülin ve açlık glukoz değerleriyle hesaplanan HOMA değerleri grup 1 ve 2' de, 3' ten anlamlı oranda yüksek iken ($p < 0,001$); grup 1' de grup 2' ye göre anlamlı olarak yüksekti ($p = 0,010$). Kortizol düzeyleri her 3 grupta benzerdi ($p > 0,05$) (Şekil 5).

LDL kolesterol düzeyleri grup 1 ve 2' de, grup 3' e göre anlamlı yüksek ($p = 0,000$), grup 1 ve 2 arasında ise fark yoktu ($p > 0,05$). HDL düzeyleri ise her 3 grupta benzerdi ($p > 0,05$). Trigliserid düzeyleri, grup 1' de 3' e göre anlamlı yüksek ($p = 0,015$), grup 1, 2 ve 2, 3 arasında ise fark yoktu ($p > 0,05$) (Şekil 5).



Şekil.5. Gruplara ait klinik ve laboratuvar verilerin karşılaştırılması

TSH düzeyleri grup 2' de grup 1 ve 3'e göre anlamlı yüksek (p değeri sırasıyla 0,045 ve 0,038), grup 1 ve 3 arasında ise fark yoktu ($p>0,05$). TSH değerlerini $<2,5$ ve $\geq 2,5$ olarak sınıflandırdığımızda Grup 1 ve 2' de TSH düzeyleri ile BKİ, BKO, boyun çevresi, açlık plazma glukoza, LDL-kol, HDL-kol ve trigliserid, HOMA düzeyleri arasında fark yoktu ($p>0,05$) (Şekil 6).



Şekil.6. TSH düzeyleri ile BKİ, BKO, boyun çevresi, açlık plazma glukoza, LDL-kol, HDL-kol ve trigliserid düzeyleri arasındaki ilişki

DIO2 gen polimorfizmi (rs225014)

DIO2 geninde, Adenin(A) ve Guanin(G) nükleotidlerinin 92. pozisyonda homozigot ya da heterozigot bulunması incelendi. G allelinin bulunmasıyla homozigot ya da heterozigot Alanin(Ala) aminoasidi ortaya çıkarken, A alleli varlığında Threonin(Thr) aminoasidi ortaya çıkmaktadır. Grup1, 2 ve 3 arasında genotip dağılımı açısından fark tespit edildi ($p=0,012$) (Tablo 9). A ve G allel sıklığı için fark saptanmadı ($p=0,326$) (Tablo 9).

Tablo.9. Gruplarda DIO2 genotip dağılımı

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	p değeri
Genotip dağılımı Sayı (%)	GG	8 (18,2)	9 (22,5)	1 (2)	0,012
	AG	20 (45,5)	24 (60)	29 (58)	
	AA	16 (36,4)	7 (17,5)	20 (40)	
Allel sıklığı Sayı (%)	A alleli	52 (59,1)	40 (48,8)	50 (50)	0,326
	G alleli	36 (40,9)	42 (51,2)	50 (50)	

Çalışmadaki tüm grupların genotip dağılımlarına göre (AA, AG, GG); BKİ, BKO, boyun çevresi, APG, LDL-kol, HDL-kol, trigliserid, insülin, TSH düzeyleri, HOMA açısından fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo.10. Metabolik parametreler ve DIO2 genotip ilişkisi

Metabolik parametreler	GENOTİP DAĞILIMI			
	AA	AG	GG	<i>p</i> değeri
BKİ (kg/m ²)	31,44±8,43	32,13±8,69	36,46±5,92	0,088
BKO	0,89±0,16	0,90±0,16	0,95±0,8	0,387
Boyun çevresi (cm)	36,27±3,49	35,81±3,27	37,83±2,68	0,069
APG (mg/dL)	89,69±11,23	86,84±10,32	91,64±13,74	0,184
LDL (mg/dL)	115,65±23,84	113,15±27,43	127,83±31,94	0,125
HDL (mg/dL)	40,35±7,85	42,88±10,0	42,94±8,17	0,346
Trigliserid (mg/dL)	136,58±41,12	136,64±63,4	138,44±68,65	0,992
İnsülin (µIU/mL)	12,43±8,30	11,90±7,96	14,02±6,47	0,594
TSH (µIU/mL)	1,59±0,55	1,68±0,67	2,05±0,91	0,051
HOMA	2,84±0,98	2,62±1,1	3,16±1,2	0,805

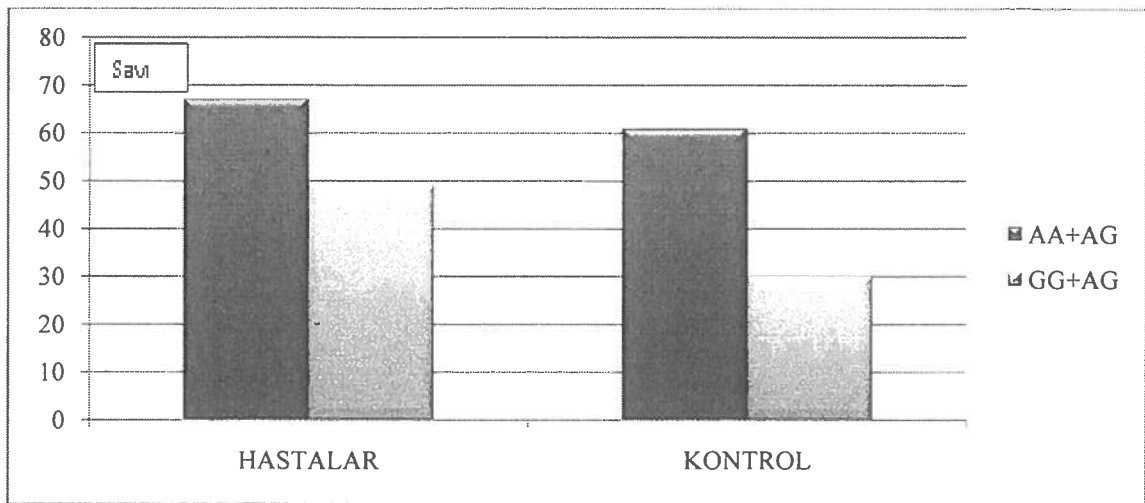
Grup 1,2 ve 3' ün TSH düzeyleri 2,5 µIU/mL altında ve üstünde olmak üzere sınıflandığında genotipler arasında fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Sadece obezlerin TSH düzeylerini 2,5 µIU/mL altında ve üstünde olmak üzere gruplandırdığımızda yine fark saptanmadı ($p>0,05$).

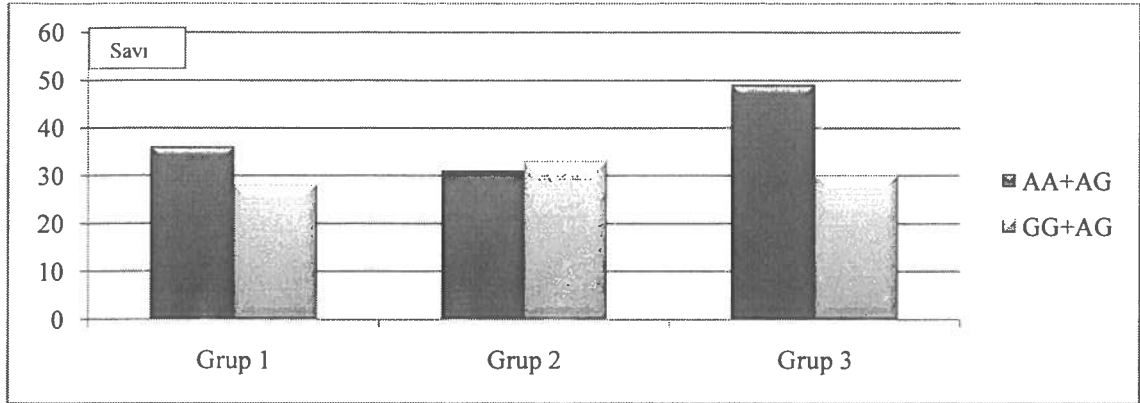
Grup 1,2 ve 3' te homozigot ya da heterozigot A alleli taşıyan kişilerde metabolik parametreler incelendiğinde BKİ de azalma ($p=0,008$), boyun çevresinde azalma ($p=0,028$), LDL-kol' de azalma ($p=0,046$), BKO' da anlamlılığa yakın bir azalma ($p=0,053$), TSH seviyelerinde de istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte azalma saptandı ($p=0,082$) (Tablo 11). Aynı parametreler G allel varlığına göre incelendiğinde hafif yüksek BKİ ve TSH değerleri görüldü ($p>0,05$)(Tablo 10).

Tablo.11. Metabolik parametreler ve DIO2 A allel ilişkisi

Metabolik parametreler	GENOTİP DAĞILIMI		
	AA+AG	GG	<i>p</i> değeri
BKİ (kg/m ²)	31,87±8,56	36,46±5,92	0,008
BKO	0,90±0,16	0,95±0,08	0,053
Boyun çevresi (cm)	35,99±3,35	37,83±2,68	0,028
APG (mg/dL)	87,89±9,52	91,64±10,12	0,197
LDL (mg/dL)	114,05±26,11	127,83±31,94	0,046
HDL (mg/dL)	41,97±9,33	42,94±8,17	0,678
Trigliserid (mg/dL)	136,62±23,12	138,44±31,10	0,902
İnsülin (µIU/mL)	12,09±6,51	14,02±3,76	0,336
TSH (µIU/mL)	1,64±0,63	2,05±0,91	0,082
HOMA	2,70±1,12	3,16±1,13	0,357

Grup 1 ve 2 (prediyabetik olan ve olmayan obez hastalar) ile grup 3 (normal kilolu, normoglisemik) arasında genotip dağılımı açısından fark saptadık ($p=0,010$). Homozigot ya da heterozigot A alleli sıklığı, normoglisemik normal kilolu kişilerde obezlere göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,001$; OR:0,08; Güven aralığı:0,01-0,6) (Şekil 7). Ancak; prediyabetik obez olanlarla (grup1), prediyabetik olmayan obezler (grup 2) arasında genotip dağılımı ve A alleli bulunması açısından fark yoktu ($p>0,05$) (Şekil 8).

**Şekil.7.** Hasta ve kontrollerde DIO2 genotip dağılımı



Şekil.8. Gruplarda DIO2 genotip dağılımı

Ayrıca prediyabetik olan ve olmayan obezlerde BKİ, BKO, boyun, APG, LDL-kol, HDL-kol, trigliserid, insülin, TSH, HOMA ile genotip dağılımı ve A alleli varlığı açısından ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$). Prediyabetik obez kişilerde glisemi durumuyla (BAG, BGT, kombine) genotip dağılımı ve A alleli arasındaki ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Obezler ve normal kilolu kişiler arasında genotip dağılımı ve metabolik parametreler arasında ilişki saptanmadı.

PPAR γ gen polimorfizmi (rs1801282)

PPAR γ geninde, Sitozin(C) ve Guanin(G) nükleotidlerinin 12. pozisyonda homozigot ya da heterozigot bulunması incelendi. C allelinin bulunmasıyla homozigot ya da heterozigot Prolin(Pro) aminoasidi ortaya çıkarken, G alleli varlığında Alanin(Ala) aminoasidi ortaya çıkmaktadır. Gruplarda G alleli açısından homozigotluk tespit edilmedi. Grup 1, 2 ve 3' de genotip dağılımı açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 12). Aynı zamanda G ve C allel sıklığı için de fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo.12. Gruplarda PPAR γ genotip dağılımı

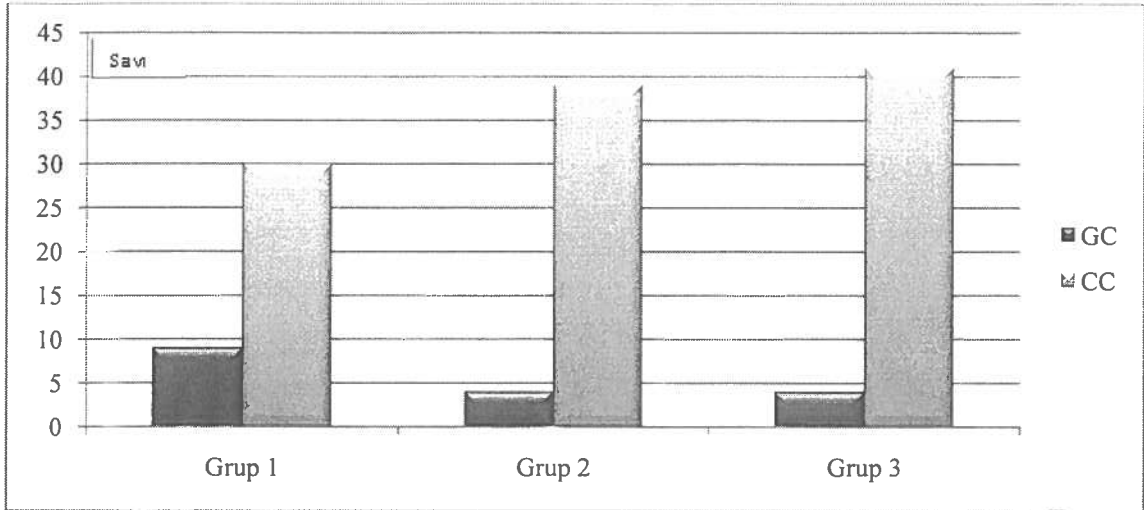
		Grup 1	Grup 2	Grup 3	<i>p</i> değeri
Genotip dağılımı Sayı (%)	GC	9 (52,9)	4 (23,5)	4 (23,5)	0,101
	CC	30 (27,3)	39 (35,5)	41 (37,3)	
Allel sıklığı Sayı (%)	G alleli	9 (13,05)	4 (4,9)	4 (4,6)	0,082
	C alleli	60 (86,95)	78(95,1)	82 (95,4)	

Grup 1,2 ve 3' te GC ve CC genotipleri ile metabolik parametreler arasındaki ilişki incelendiğinde, CC genotipinde HDL-kol' de anlamlı artış, APG ve boyun çevresinde anlamlılığa yakın bir azalma tespit edildi (p değeri sırayla 0,048; 0,083; 0,050) (Tablo 13).

Tablo.13. Metabolik parametreler ve PPAR γ genotip ilişkisi

Metabolik parametreler	GENOTİP DAĞILIMI		
	GC	CC	p değeri
BKİ (kg/m ²)	33,94±7,54	32,54±8,40	0,521
BKO	0,93±0,16	0,91±0,16	0,642
Boyun çevresi (cm)	37,7±3,94	36,01±3,15	0,050
APG (mg/dL)	92,37±11,00	87,21±11,01	0,083
LDL (mg/dL)	111,64±21,67	116,78±29,38	0,491
HDL (mg/dL)	37,93±7,69	42,83±9,32	0,048
Trigliserid (mg/dL)	142,29±41,11	135,85±43,4	0,683
İnsülin (μ IU/mL)	13,19±7,46	12,13±7,46	0,599
TSH (μ IU/mL)	1,85±0,78	1,71±0,66	0,444
HOMA	3,06±1,84	2,67±1,0	0,431

Grup 1 ve 2 (prediyabetik olan ve olmayan obez hastalar)' yi grup 3 (normal kilolu, normoglisemik) ile karşılaştırdığımızda obezlerin genotip dağılımında fark olmadığını saptadık ($p>0,05$) (Şekil 9). Prediyabetik obez olanlarla (grup1), prediyabetik olmayan obezler (grup 2) arasında da genotip dağılımı açısından ilişki yoktu ($p>0,05$). Ancak istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte prediyabetik obezlerde normoglisemik obezlere göre GC genotipinin önemli derecede fazla oranda olduğu görüldü ($p=0,080$). Ayrıca prediyabetik olan ve olmayan obezlerde metabolik parametreler ile genotip dağılımı açısından fark tespit edilmedi ($p>0,05$). CC genotipine sahip obezlerde HDL-kol yüksekti ($p=0,053$). Prediyabetik obez kişilerde glisemi durumuyla (BAG, BGT, kombine) genotip dağılımı arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil.9. Graplarda PPARγ genotip dağılımı

Grup 1,2 ve 3' ün TSH düzeyleri 2,5 μ IU/mL altında ve üstünde olmak üzere sınıflandığında genotipler arasında fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Aynı şekilde sadece obezlerin TSH düzeylerini gruplandırdığımızda yine fark saptanmadı ($p>0,05$).

PDE8B polimorfizmi (rs4704397)

PDE8B geninde intron bölgesine ait rs4704397 bölgesinde Adenin(A) ve Guanin(G) nükleotidlerinin homozigot ya da heterozigot bulunması incelendi. Çalışılan polimorfizm intron bölgesine ait olduğu için aminoasit karşılığı yoktu. Grup 1, 2 ve 3 arasında genotip dağılımı açısından fark tespit edildi ($p=0,009$)(Tablo 14). Ancak A ve G allel sıklığı için ilişki saptanmadı ($p=0,142$) (Tablo 14).

Tablo.14. Graplarda PDE8B genotip dağılımı

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	<i>p</i> değeri
Genotip dağılımı	AA	7 (28,0)	10 (40,0)	8 (32,0)	0,009
	GA	25 (46,3)	13 (24,1)	16 (29,6)	
	GG	4(10,8)	16 (43,2)	17(45,9)	
Allel sıklığı	A alleli	39 (54,2)	33 (42,3)	32 (39,0)	0,142
	G alleli	33 (45,8)	45 (57,7)	50 (61)	

Çalışmadaki tüm grupların genotip dağılımlarına göre (AA, AG, GG); BKİ, BKO, boyun çevresi, LDL-kol, HDL-kol, trigliserid, insülin, TSH düzeyleri, HOMA açısından fark saptanmadı ($p>0,05$). Ortalama APG ise GA genotipinde anlamlı olmamakla birlikte hafif yüksekti ($p=0,058$) (Tablo 15).

Tablo.15. Metabolik parametreler ve PDE8B genotip ilişkisi

Metabolik parametreler	GENOTİP DAĞILIMI			
	AA	GA	GG	<i>p</i> değeri
BKİ (kg/m ²)	33,84±7,76	33,27±8,25	30,91±8,37	0,291
BKO	0,93±0,19	0,93±0,16	0,87±0,14	0,247
Boyun çevresi (cm)	36,12±2,75	36,49±3,85	36,08±3,03	0,830
APG (mg/dL)	86,20±10,38	90,65±10,19	85,35±12,27	0,058
LDL (mg/dL)	112,00±23,81	121,19±26,40	109,94±26,83	0,160
HDL (mg/dL)	44,37±9,84	42,23±7,50	40,86±9,36	0,368
Trigliserid (mg/dL)	121,91±46,11	135,17±45,12	153,51±58,65	0,125
İnsülin (µIU/mL)	13,45±8,90	12,65±7,12	11,22±5,12	0,496
TSH (µIU/mL)	1,75±0,77	1,69±0,64	1,79±0,69	0,795
HOMA	2,93±0,99	2,87±1,09	2,42±1,12	0,438

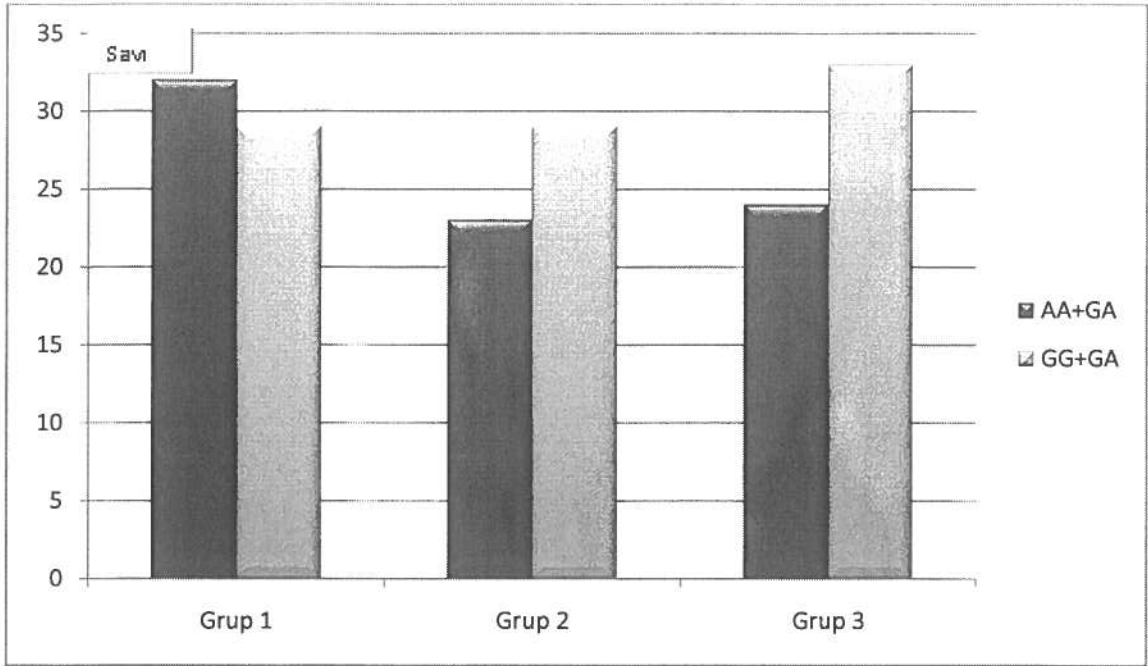
Grup 1,2 ve 3' e ait TSH düzeyleri 2,5 µIU/mL altında ve üstünde olmak üzere sınıflandığında genotip sıklığı açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Aynı şekilde sadece obezlerin TSH düzeylerini gruplandırdığımızda yine fark saptanmadı ($p>0,05$). Grup 1,2 ve 3'te A allel varlığı ile metabolik parametreler arasında da anlamlı fark saptanmadı (Tablo 16).

Tablo.16. Metabolik parametreler ve PDE8B A allel ilişkisi

Metabolik parametreler	GENOTİP DAĞILIMI		
	AA+GA	GG	<i>p</i> değeri
BKİ (kg/m ²)	33,45±8,05	30,91±8,37	0,12
BKO	0,93±0,17	0,87±0,14	0,09
Boyun çevresi (cm)	36,37±3,52	36,08±3,03	0,67
APG (mg/dL)	89,25±10,39	85,35±12,27	0,08
LDL (mg/dL)	118,28±30,00	109,94±26,83	0,15
HDL (mg/dL)	42,92±8,32	40,86±8,10	0,28
Trigliserid (mg/dL)	130,98±21,12	153,51±21,10	0,06
İnsülin (µIU/mL)	12,90±7,67	11,22±4,73	0,26
TSH (µIU/mL)	1,71±0,68	1,79±0,69	0,56
HOMA	2,89±1,02	2,42±1,23	0,20

Grup 1 ve 2 (prediyabetik olan ve olmayan obez hastalar) ile grup 3(normal kilolu, normoglisemik) ile karşılaştırdığımızda obezlerin genotip dağılımında fark olmadığını saptadık ($p>0,05$). Ancak; prediyabetik obez olanlarla (grup1), prediyabetik olmayan obezler (grup 2) genotip dağılımları farklı idi ($p=0,003$). Prediyabet olan grupta A alleli içeren genotipler özellikle GA genotipi anlamlı olarak fazla idi ($p=0,003$) (Şekil 10). A alleli bulunması obez kişilerde prediyabet riskini artırmaktadır (OR: 5,56; Güven aralığı:1,64-18,84).

Prediyabetik olan ve olmayan obezlerde ortalama BKİ, BKO, boyun, APG, LDL-kol, HDL-kol, insülin, TSH, HOMA değerleri ile genotip dağılımı ve A alleli açısından fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Ortalama trigliserid düzeyleri AA ve GA genotiplerinde anlamlı olarak yüksekti ($p=0,01$). Prediyabetik obez kişilerde glisemi durumuyla (BAG, BGT, kombine) genotip dağılımı ve A alleli arasındaki ilişki saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil.10. Gruplarda PDE8B genotip dağılımı

5. TARTIŞMA

Besinlerle alınan enerji miktarının, bazal metabolizma ve fiziksel aktivite için harcanan enerji miktarını geçtiğinde ortaya çıkan, vücutta normalden fazla yağ dokusunun birikmesiyle karakterize, kronik bir hastalık olan obezite; ilişkili olduğu kalp-damar sistemi hastalıkları, diyabet, metabolik sendrom, kas-iskelet sistemi hastalıkları ve psikiyatrik sorunlar nedeniyle günümüzde önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. Obezite sıklığı toplumdan topluma ve yıllar içerisinde değişmekte, obezite bireyler ve toplumlar üzerinde ciddi derecede tıbbi, sosyal ve ekonomik sorunlara neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda son 10 yıl içinde tüm ülkelerde obezite sıklığında %10-40 oranında artış olduğu görülmüş olup, bu sonuçlar bize bir obezite epidemisi ile karşı karşıya olduğumuzu düşündürmektedir (20).

Dünyada en yüksek obezite oranı ABD'dedir. Obezite prevalansı; ırk, etnik karakter, eğitim düzeyi, sosyoekonomik durum, meslek ve yerleşim yeri gibi faktörlere göre değişkenlik göstermektedir. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik hastalıklar prevalans çalışmasında (TURDEP-II) bölgesel diyabet prevalansı Kuzey Anadolu' da 14,5 ile en az, Doğu Anadolu' da ise %18,2 ile en fazladır (19). Her yaş grubunda görülmekle birlikte orta yaşlarda doruk seviyeye gelir ve 55 yaşından sonra sıklığı azalmaya başlar. Çalışmamızda obez hastaların yaş ortalaması 35 yaş idi. Kadınlarda; gebelikler esnasında alınan kiloların verilemeyişi ve östrojenin yağ dokusunu artırıcı etkisi nedeniyle obezite daha sık görülmektedir. Hastalarımızın %83' ünü kadınlar oluşturmaktaydı.

Vücutta aşırı yağ dokusunun birikimiyle karakterize olan obezite tanısında dolaylı yöntemler kullanılmaktadır (20). Bu yöntemlerden en sık kullanılan ve en pratik olanlardan bir tanesi BKİ' dir. BKİ, 30 kg/m^2 ve üzerinde olan kişiler WHO' ya göre obez olarak sınıflandırılmaktadır. Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalarda BKİ 30 kg/m^2 ve üzerinde olup ortalama 38 kg/m^2 idi.

Vücutta yağ dokusu artış miktarının yanısıra artan yağ dokusunun nerede biriktiği de önemlidir. Çünkü yağın abdominal bölgede toplanması artan insülin direnci ve kardiyovasküler hastalık sıklığı ile birlikte. Pratik ve sık kullanılan, vücut yağ dağılımı konusunda fikir veren ve aynı zamanda metabolik sendromun göstergelerinden birisi olan BKO obezite ölçümlerinde kullanılan diğer bir dolaylı yöntemdir. BKO' nun erkeklerde 1' in kadınlarda 0,85' in üzerindeki değerler abdominal obezite bulgusudur (23). Çalışmaya aldığımız obez kadınların BKO 1, erkeklerinki ise 1,15' ti. Bu bulgular hastalarımızda abdominal obezite de olduğunu göstermekteydi.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda yağ doku birikiminin yoğun olduğu yer olan boyun bölgesine ait ölçümler de obezite ve metabolik sendrom ile ilişkilendirilmektedir. Literatürde bu ölçüme ait veriler özellikle obezite ile birlikteliği sık olan obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda ortaya konulmuştur. Erkeklerde 40 cm' nin üzerinde; kadınlarda 36 cm' nin üzerindeki boyun çevresi ölçümünün obstrüktif uyku apne sendromunu 5 kat attığı ortaya konulmuştur (82). Erkek obez hastalarımızın boyun çevresi ortalamaları 41 cm iken kadın hastaların 36 cm idi. Literatürde metabolik sendrom ile ilişkilendirilmiş sınır değer olmadığı için bu değerleri sınır aldığımızda erkeklerin boyun çevresinin yüksek olduğunu; kadınlarınkinin ise sınırda olduğunu görmekteyiz. Hasta gruplarındaki boyun çevresi ortalamalarını karşılaştığımızda obezlerde normal kilolulara göre yüksek, obezler içerisinde de prediyabetik olanların boyun çevrelerinin daha fazla olduğunu gördük. Daha fazla sayıda erişkin hastalarla yapılacak çalışmalarda boyun çevresinin metabolik sendromla ilişkisinin daha ayrıntılı araştırılması gerekmektedir.

Vücut ölçüsü, genetik ve çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimiyle ortaya çıkar. Genetik yapı, vücut ölçüsünün belirlenmesinde %40 etkindir (26). Ancak enerji ihtiyacı, alınan diyet ve fiziksel aktivite obezite gelişiminde üç önemli faktör olup, her biri de ayrı ayrı genetik kontrol altındadır. Genetik faktörlerin yanı sıra Cushing sendromu, hipotiroidi, hiperinsülinemi, hipotalamusa ait bozukluklar gibi nöroendokrin nedenler de obezite gelişiminde önemli faktörlerdendir. Cushing sendromunda artmış kortizol düzeyine bağlı olarak ortaya çıkan santral obezite, glukoz tolerans bozukluğu ve hipertansiyon görülebilmektedir. Bu nedenle; özellikle bu hastalıkların bir arada bulunduğu kişilerde Cushing sendromuna ait diğer bulgular olmasa bile subklinik Cushing sendromu araştırılmasının gerekliliğine dair yayınlar mevcuttur (83,84).

Çalışmaya aldığımız hastaların bazal kortizol değerlerini bu nedenle değerlendirdik. Prediyabetik olsun olmasın obez hastaların bazal kortizol değerleri normal sınırlarda idi. Hastalarımızın hiçbirisinde subklinik ya da klinik Cushing sendromu saptamadık. Hastalarımızdaki obezite nedeninin çoğunlukla gıda alım fazlalığı ve inaktivite olduğu kanaatine vardık. Obezitede etyoloji multifaktöryel olmasına karşın çoğunlukla obez kişilerin gıda alımlarının normal kilolu insanlara göre daha fazla olduğu akla gelmektedir.

Obezite, yol açtığı komplikasyonlar açısından üzerinde önemle durmayı gerektiren bir sağlık problemidir. Yapılan çok sayıdaki çalışmalar göstermiştir ki obezite, kardiyovasküler risk faktörlerinin en önemli belirleyicilerinden biridir (85). Framingham çalışmasında elde edilen veriler obezitenin koroner arter hastalığı(KAH) için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (86). Obezite KAH oluşumunda multifaktöryel bir mekanizmayla rol oynamakta, KAH için bağımsız bir risk faktörü oluşu yanında yüksek kan basıncı, hiperkolesterolemi, düşük HDL-K, yüksek trigliserid ve DM gibi diğer birçok risk faktörüyle birliktelik göstermektedir (87,88). Hasta seçimi yaparken koroner arter hastalığı ve KAH için diğer bir risk faktörü olan HT hastalarını dahil etmediğimiz için çalışma grubumuzda KAH ve/ veya HT olan hastalar yoktu. Ancak dislipidemisi olan hastalar mevcuttu. Obez olan prediyabetik ya da normoglisemik kişilerde ortalama LDL-kol; normal kilolu, normoglisemik kişilere göre yüksekti. Gruplar arasında HDL-kol açısından fark yoktu.

Obezitede ortaya çıkan özellikle santral bölgede yağ birikiminin glukoz dengesinin bozulmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir (25). Glukoz dengesinde bozulma ve periferik insülin direnci oluşması, adipoz dokudan aşırı salınan yağ asitlerinin bir sonucudur. Obezitede ortaya çıkan insülin direncine genetik ve çevresel faktörlerin katkısıyla diyabete geçiş “prediyabetik evre” ortaya çıkar. Obez hastalarımızda normoglisemik normal kilolu kişilere kıyasla artmış insülin direnci söz konusu idi. Aynı zaman da henüz prediyabetik evreye girmemiş dahi olsalar, obez normoglisemik hastaların insülin direncinin bir göstergesi olarak HOMA düzeyleri yüksekti. Buna benzer olarak 2599 Koreli hastayla yapılan bir çalışmada metabolik olarak sağlıklı normal kilolu ve obez hastalar 7 yıl süreyle takip edilmiş. Sonuçta; ilk vizitlerinde metabolik olarak sağlıklı dahi olsalar, 7 yıl sonunda obez kişilerde metabolik bozuklukların daha fazla oranda olduğu gösterilmiştir (89).Hastalarımızdan

obez olup prediyabetik olmayanların yaş ortalamaları obez prediyabetiklere göre daha düşüktü. Bu çalışmadan yola çıkarak; bu kişileri bir süre takip edersek zaman içerisinde prediyabet ya da diyabet gelişme olasılığı yüksek olduğu belirlenebilir.

Tip 2 DM' de sinsü pankreas β hücresi kaybı söz konusudur. Tip 2 DM tanısı konulduğu anda zaten β hücre rezervi %50 azalmıştır. Bu nedenle hastaları prediyabetik evrede yakalamak önemlidir. Hastaları bu evrede yakalamak için yüksek riskli grupları iyi değerlendirmek gerekmektedir. Prediyabet ve diyabet için en önemli yüksek riskli gruplardan bir tanesi obezitesi olanlardır. Özellikle yüksek riskli grupların OGTT ile tanınması önerilmektedir (5). Obezitenin en önemli komplikasyonları arasında prediyabet ve diyabet yer alır (90). Bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı aşikar DM öncesi oluşan prediyabetik safhalardır. NHANES 3 ve 4 verilerine göre ABD' de BGT ve BAG prevalansı sırasıyla %26 ve %15 olarak belirtilmiştir (91). Prediyabetik evrede de aterosklerotik süreçte hızlanma ve kardiyovasküler risk artışı vardır (3,92). Çalışmaya dahil ettiğimiz 49 prediyabetik hastanın 19' unda BAG, 19' unda BGT, 11' inde her iki glisemik bozukluk bir arada bulunmaktaydı. Hastalarımızın hiçbirisinde bilinen kardiyovasküler hastalık mevcut değildi.

Prediyabetik evreden diyabete geçiş oranı yüksek olmakla birlikte bu evrede alınan bazı önlemlerle diyabete geçiş geciktirilebilir ya da bu evrede başlayıp diyabetik evreye kadar süregelen atrosklerotik süreç ve kardiyovasküler hastalıklar önlenir. Bu amaçla uygulanan en sık yöntem yaşam tarzı değişiklikleridir. Yaşam tarzı değişikliklerinde kasıt, çeşitli diyet ve egzersiz programlarıdır. Da Qing(41) BGT ve DM çalışmasında 3 grup hastaya sırasıyla diyet, egzersiz, diyet ve egzersiz önerilmiş, 6 yılın sonunda tüm gruplarda diyabet insidansı kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. En anlamlı düşüşün egzersiz grubunda görülmesi, diyabet önleme programlarında fiziksel aktivitenin önemini vurgulamaktadır. Uzun dönem etkileri bilinmemekle birlikte; prediyabetik safhada verilen metformin ile diyabet riskinde %31 azalma sağlanabilmektedir (42). Yaşam tarzı değişikliği ve metformin ile birlikte tiazolidinedionlar, akarboz, orlistat ile de diyabeti önleme çalışmaları yapılmıştır (42-46). Biz de çalışma grubumuzdaki tüm obez hastalara yaşam tarzı değişikliği ile birlikte prediyabetik obezlere metformin ve sınıf III(morbid obez) obezlere orlistat önerdik.

Tiroid hormonlarının metabolik hızı ve enerji tüketimini artırıcı yönde etkileri uzun zamandır bilinmektedir. Bu nedenle tiroid hormonlarındaki değişimlerin vücut ağırlığını etkilemesi kaçınılmazdır. Örneğin geniş bir hasta grubu ile yapılan çalışmada hipotiroidi ile obezite arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (93). T3 ve T4' ün glukoz dengesine büyük etkileri vardır. Tiroid hormonları farklı organlarda insülin agonisti ya da antagonisti gibi etki gösterirler (49). Normal glukoz metabolizmasının sağlanmasında bu etkiler çok ince ayarla kontrol edilirler. Ciddi hipertiroidizm, glukoz intoleransı ve ketoasidoza neden olurken, hipotiroidizmde periferik insülin rezistansı ve hipoglisemi görülebilir. Dimitriadis ve ark.(94) hipotiroidili hastalarda yaptığı bir çalışmada kas ve yağ dokusunda insülin direnci sonucunda glukoz alımının azaldığını göstermişlerdir. Glukoneogenezde, glikojen metabolizmasında, insülin sinyalinde görev alan pek çok genin tiroid hormonları ile regüle edildikleri bilinmektedir (95,96).

Obezite ve tiroid ilişkisi tek yönlü değildir. Obezitede TSH düzeylerinin subklinik hipotiroidi olacak kadar yükseldiği daha önce bildirilmiştir (48). Kesitsel popülasyon çalışmalarında gösterildiği gibi TSH ve BKİ arasında pozitif korelasyon mevcuttur. Bu veriler göstermiştir ki; tiroid fonksiyonları, normal sınırlarda dahi gözükse, vücut ağırlığını belirleyen birkaç faktörden birisidir (81).Bu kanıttan yola çıkılarak hafif TSH yüksekliğinin obezitede rol oynayacağı düşünülebilir. Bizim hasta grubumuzda ise TSH düzeyleri prediyabetik olmayan obezlerde, prediyabetik obezlere göre ve normoglisemik, normal kilolu olanlara göre daha yüksekti (Tablo 6). Bu bulgular normal sınırlarda dahi olsa hafif yüksek TSH düzeylerinin BKİ artışıyla ilişkili olduğuna ancak glukoz metabolizmasında bozukluğa yol açmadığına işaret etmektedir. Literatürde hafif TSH yüksekliklerinin; insülin direnci, glukoz dengesi ve diğer metabolik parametrelerde bozulmalarla ilişkili olabileceğine dair bazı kanıtlar da mevcuttur (97,98). Çalışma grubumuzda TSH düzeyleri ile metabolik parametreler arasında ilişki saptamadık.

Glukoz metabolizmasında aktif rol oynayan tiroid hormonlarının serum seviyeleri çoğunlukla genetik olarak regüle edilir. Geniş çaplı çalışmalar sonucu ortaya çıkarılan bu sonuca göre; TSH seviyelerinin %65, T3 ve T4' ünse %40-50 oranında genetik düzenlendiği söylenebilmektedir (99). Ancak bu düzenlenmenin hangi genler aracılığıyla olduğu tam bilinmemektedir.

Her ne kadar çoğu laboratuarda TSH' nin üst sınırı 4,5 μ IU/mL olarak belirtilse de yapılan çalışmalarda bunun yüksek kabul edilebileceğine dair görüşler mevcuttur. Nitekim NHANES III çalışmasında üst sınırın 2,5 μ IU/mL olarak değiştirilmesi önerilmektedir (91). Almanya' da 1203 kişinin dahil edildiği Pomerania çalışma grubunda TSH üst sınırı 1,9 μ IU/mL olarak bulunmuştur (100). Çalışmamızda obez hastaları TSH 2,5 μ IU/mL altında ve üstünde olarak grupladığımızda hastaların metabolik parametreleri arasında fark olmadığını gördük (Şekil 5).

Deiyodinaz enzim ailesi dolaşımdaki ve dokulardaki tiroid hormon düzeylerinin belirlenmesinde anahtar rol aynar. Özellikle DIO2 tüm vücutta yaygın olarak bulunur ve dokularda biyolojik aktif hormon olan T3' e dönüşümü sağlar. Bu enzimi kodlayan gende ortaya çıkan değişiklikler; aktivitede, dolayısıyla tiroid hormon düzeylerinde değişikliğe neden olarak insülin direnci ve ilişkili bozukluklarda rol oynayabilir. Deiyodinaz geninde en çok çalışılan bölge 92. Pozisyondaki threonin bölgesidir. Threonin yerine alanin geçmesiyle biyolojik olarak aktivitesi daha az olan bir varyant ortaya çıktığı düşünülmektedir (9).

Mentuccia ve ark. (56), 1268 kişiyle yaptıkları çalışmada Alanin (Ala) için homozigot olanlarda %20 daha az glukoz kullanım oranı olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda bu çalışmada, Latin Amerikalılar, Pima yerlileri gibi insülin direnci ve diyabetin yaygın görüldüğü etnik gruplarda, DIO2 92. pozisyonunda Ala homozigotluğu daha fazla görülmüştür (56). Diyabetiklerle yapılan bir diğer çalışmada ise; DIO2 Ala/Ala genotipine sahip kişilerde HOMA' ya göre daha fazla insülin direnci ve doku düzeyinde de DIO2 aktivitesinde azalma tespit edilmiştir (11). Grarup ve ark. (9)' nın 7342 kişiyle yaptığı çalışmada ise DIO2 Ala/Ala genotipinde açlık plazma glukozu daha yüksek tespit edilmiştir. Bu çalışmada ilginç olarak Tip 2 DM riskinde artış saptanmamış. Maia ve ark. (101)' nin Framingham Kalp Çalışması'na katılmış 1631 kişinin DNA' ları ile yapmış olduğu bir başka çalışmada ise DIO2 A/G polimorfizminin Tip 2 DM ya da prediyabet riskini artırmadığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda hasta grupları diğer çalışmalara göre oldukça küçük olmasına rağmen DIO2 polimorfizmi ile ilgili olarak önemli bulgular saptadık. Prediyabetik olan ve olmayan obezler ile normal kilolu- normoglisemik kişiler arasında genotip dağılımı açısından farklılık saptadık. Normoglisemik normal kilolu kişilerde A/A ve A/G

genotipi obezlere göre belirgin olarak fazlaydı. Bu sonuçlar A allelin obeziteden koruyucu olabileceği şeklinde yorumlanabilir (OR:0,08; Güven aralığı:0,01-0,6). Ancak prediyabetik obez olanlarda, olmayanlara göre genotip farkı yoktu. A alleli bulunan genotiplerde vücut ölçülerine bazı olumlu yansımalarla birlikte LDL-kol' de azalma ($p=0,04$), yine metabolizmaya pozitif etkili olabilecek TSH düzeylerinde de kayda değer oranda azalma tespit ettik. Diğer çalışmalarda belirtilmiş olan G allelinin homozigot bulunması ile (Ala/Ala), hem obezite hem de prediyabet ile ilişki bulunamadı.

PPAR γ , pek çok dokuda ama en çok yağ dokusunda eksprese edilen, adiposit diferansiyasyonu ve aterosklerozda önemli rolü olan nükleer reseptördür (60). TZD' ler bu reseptörün özgül ve güçlü aktivatörleridir. PPAR γ aktivasyonu GLUT4 sayısını artırarak glukozun hücreye girişini ve hücre tarafından kullanılmasını artırır (61). Ayrıca DIO2 aktivitesi ve TRH sekresyonunda artış yaparak glukoz kullanımını artırır (11-13).

PPAR γ geninde en yaygın görülen polimorfizm 12. Pozisyonda Prolin aminoasidinin Alanin' e dönüşümüdür (10). Bu dönüşümle PPAR γ transkripsiyonel aktivitesinde azalma ortaya çıkar (64). PPAR γ geninde ortaya çıkan Pro12Ala polimorfizminin; yağ metabolizması, insülin duyarlılığı ve vücut ağırlığının düzenlenmesindeki rolü oldukça karmaşık ve birçok faktörün etkisi altında gözükmektedir. Pro12Ala polimorfizmi etkileri açısından, gen-çevre etkileşiminin önemli olduğu genetik bir varyanttır. Örneğin; Pro allelin etkisi, fiziksel aktivitesi düşük olanlarda daha fazla görünmektedir (102). Polimorfizmin etkilerinde çevrenin yanı sıra ırksal ve etnik farklılıkların da rolü bulunmaktadır (10). Çin' de farklı etnik gruplar olan Uygur, Kazak ve Han' larda Pro12Ala polimorfizminin T2DM' a yatkınlıkta etkili olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılmış çalışmada her bir etnik grupta diyabetik ve non-diyabetikler arasında Pro12Ala genotip dağılımı açısından fark bulunmamıştır. Fakat non-diyabetik olanlarda Ala allel sıklığında etnik gruplar arasında farklılık saptanmıştır. Her bir etnik topluluk için, genotip dağılımı ile açlık glukoz, insülin, HOMA arasında her iki grupta da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (103). Toplumumuzda Pro12Ala polimorfizm ve Ala allel etkilerinin incelendiği büyük çaplı araştırma sonuçları bulunmamaktadır.

Çek toplumunda Tip 2DM aile öyküsü bulunan non-obez, nondiyabetik kişilerle, aile öyküsü bulunmayan kontroller kıyaslandığında yaş ve BKİ' ne göre düzeltme yapıldığında insülin, glukoz, lipid parametreleri açısından fark bulunmamış, her iki grupta polimorfizm sıklıkları benzer olarak bildirilmiş, Ala12 genotipi serbest yağ asidi düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir (104). Ancak Japonlarda yapılmış bir diğer çalışmada Ala12 bulunmasıyla Tip 2 DM riskinde azalma tespit edilmiş. Bu çalışma grubunda Ala12 ile HOMA arasında ilişki saptanmamıştır (65). Ghossaini ve ark.(64)' nın 2126 vaka ve 1124 kontrolle yaptığı çalışmada Pro12Ala polimorfizminin erişkin obezitesi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir.

Tönjes ve ark.(105), hipergliseminin kendisi, İD ve insülin sekresyonunu etkileyebildiği için Pro12Ala ile Tip 2 DM ilişkisinin mekanizmalarını daha iyi ortaya koyabilmek için non-diyabetik (NGT ve IGT) kişilerin, 57 çalışmadan elde edilen verilerini bir metaanalizde incelemişlerdir. Beyaz ırk ve obez kişilerin bulunduğu seçilmiş gruplarda Ala allelinin BKİ üzerine etkisini gözlemlemişlerdir. Kafkas subgrubunda Ala12 bulunması artmış BKİ ile ilişkilendirilmiştir. Non-diyabetik popülasyonda Pro12Ala polimorfizminin diyabetle ilişkili özelliklere (BKİ, glukoz, insülin, HOMA-IR) anlamlı bir etkisini saptayamamışlardır. Bu bilgi, Pro12Ala polimorfizminin etkileriyle ilgili çalışmamızdaki sonuçlarla örtüşmektedir.

Çalışma grubumuzda G alleli açısından homozigotluk (Ala12Ala) tespit edilmedi. Bu durum hasta sayımızın az olması ile ilişkilendirilebilir. C alleli açısından homozigot olan kişilerde (Pro12Pro) anlamlılığa yakın oranda HDL- kol' de artış, APG ve boyun çevresinde azalma saptadık. Oysa Pro12Pro genotipi hakkındaki genel kanaat İD ve Tip 2 DM ile ilişkili olduğudur (68). Aynı zamanda STOP-NIDDM çalışmasında da bu genotipin BGT' nin Tip 2 DM' ye ilerlemesiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (45). Diğer yandan John Hopkins Üniversitesi Kilo Kontrol Bölümü' ne başvuran morbid obez hastaların katılımı ile yapılan çalışmada; Alanin için homozigot ve heterozigot kişilerde, homozigot Prolin taşıyanlara göre daha yüksek BKİ olduğu görüldü (70). Çalışmamızda prediyabetik obez olanlarla, normoglisemik obez olanlar arasında genotip dağılımı açısından, metabolik parametreler ile genotip dağılımı açısından net bir ilişki bulamadık. Bu durum hasta sayımızın az olmasıyla ilişkili olabileceği gibi, PPAR γ Pro12Ala polimorfizminin literatürlerde görüldüğü üzere metabolik parametreler üzerine çok farklı etkilerinin olmasıyla da açıklanabilir.

Yüzden fazla izoformu olan PDE ile ilgili son zamanlarda yapılan çalışmalarda bazı izoformların endokrin fizyoloji ve endokrin hastalıklarda rolü olduğu düşünülmektedir. Pekçok PDE' nin katalitik özellikleri çakışır ve bu nedenle de her bir PDE izoformunun spesifik rolünü belirlemek zordur. TSH, cAMP yolağı aracılığıyla tiroid fonksiyonlarını stimüle eder. TSH seviyelerinin %65 oranında genetik kontrol edildiği düşünülürse PDE8B' nin bu regülasyonda rol aldığı söylenebilir.

Arnoud-Lopez ve ark.(15) 6148 katılımcı ile yaptığı populasyon çalışmasında; rs4704397 tek nükleotid polimorfizmi ile TSH seviyeleri arasında ilişki olduğu görülmüş, A alleli bulunmasıyla TSH düzeylerinde artış saptanmıştır. Bin ondört sağlıklı gebe kadının dahil edildiği bir diğer çalışmada ise rs4704397 tek nükleotid polimorfizminde her bir A allel varlığının TSH düzeyinde 0,13 mIU/L artışa yol açtığı gösterilmiştir (16). Son olarak 2011' de tüm bu populasyon çalışmalarının metaanalizi yapılmış olup; bu tek nokta polimorfizminin artmış TSH düzeyleri ile ilişkili olduğu bir kez daha vurgulanmıştır (106).

Horvarth ve ark.(107) ise; bilateral adrenokortikal hiperplazili aile taramasında PDE8B için heterozigot A alleli taşıyan babanın TSH düzeyi 5,45 mIU/L iken, homozigot A alleli taşıyan annede ise TSH düzeyi 2,30 μ IU/L saptandı. Böylece PDE8B' yi inaktive eden mutasyonun TSH seviyelerinde yükselmeye neden olacağı gösterildi. cAMP, pankreas β hücrelerinde, insülin salgılanmasını uyaran önemli sinyal yolağıdır. cAMP' yi inaktive eden PDE8B' de ortaya çıkan mutasyonun insülin salgılanmasını arttırması beklenir. Bu hipotezden yola çıkarak Dov ve ark.(108)'nın ratlarla yaptığı çalışmada mutasyona uğramış PDE8B' nin glukoza bifazik insülin yanıtını arttırdığı gösterilmiştir.

TSH ve glukoz metabolizmasına etkisi olan PDE8B mutasyonunun obezitede etkili olabileceğini düşünerek; daha önce obezitede hiç çalışılmamış olan bu genetik bozukluğun obeziteye etkisini inceledik. Prediyabetik olan ve olmayan obez hastalarımızla, normoglisemik- normal kilolu hastaları karşılaştırdığımızda genotip dağılımları gruplar arasında benzerlik göstermekteydi. Ancak prediyabetik obez olan grupta, prediyabetik olmayan obezlere göre A alleli içeren genotipler (özellikle GA) belirgin olarak fazlaydı. Obez kişilerde A alleli bulunması prediyabet riskini 5,5 kat artırmaktaydı (OR: 5,56; Güven aralığı: 1,64-18,84). Ancak obez gruplar arasında TSH ortalamaları açısından fark olmaması A allelinin TSH ortalamalarını etkilemediğinin bir

göstergesi olarak yorumlanabilir. Bu iki obez grup arasında TSH açısından fark olmaması; A allelinin prediyabeti başka bir mekanizma ile artırıyor olma ihtimalini akla getirmektedir. HOMA ve genotipler arasında da ilişki olmadığını ortaya koyduğumuz için, mutasyona uğramış PDE8B' nin glukoza insülin yanıtını artırdığını da ileri süremeyiz. Hangi mekanizmayla olacağı konusunda elimizde bir veri olmamakla birlikte; rs4704397 bölgesinde A allelinin bulunması ile prediyabet riskinin arttığını söyleyebiliriz.

Sonuç olarak; çağımızın salgın şeklinde artan hastalığı olan obezite ve beraberinde bulunabilecek Tip 2 DM gelişimini pek çok genetik faktör etkileyebilmektedir. Bu genetik değişikliklerin etkilediği yolların aktivasyonu ya da inhibisyonu (DIO2 aktivasyonu?, PDE8B inhibisyonu?) obezite tedavisinde yeni açılımlar ortaya çıkarabilir. Özellikle tiroid üzerinde etkili olduğu düşünülen PDE8B' nin obezite ve prediyabet üzerine de etkili bir enzim olabileceği bu çalışma ile akla gelmektedir. Ancak bu konu ile ilgili daha detaylı ve geniş çaplı araştırmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Obez hastaların yaş ortalaması 35 yaş olup, hastaların %83' ü kadınlardan oluşmaktaydı.
2. Hastalarımızın BKİ ortalaması 38 kg/m^2 olup hastaların çoğunda abdominal obezite mevcuttu.
3. Obezitede yeni bir antropometrik ölçüm olarak değerlendirilebilecek boyun çevresi erkeklerde 41 cm, kadınlarda 36 cm idi.
4. Hastaların hiçbirisinde klinik ya da subklinik Cushing sendromu tespit edilmedi.
5. Obez hastalarda LDL-kol düzeyleri anlamlı olarak yüksekti.
6. Prediyabetik olsun olmasın obez kişilerde HOMA' ya göre artmış insülin direnci sözkonusuydu.
7. Hasta grubumuzda normal sınırlar içerisinde, TSH düzeyleri prediyabetik olmayan obezlerde, prediyabetik obezlere göre ve normoglisemik, normal kilolu olanlara göre daha yüksekti.
8. Normal sınırlarda dahi olsa hafif yüksek TSH düzeylerinin BKİ' ni arttırdığı ancak glukoz metabolizmasında bozukluğa yol açmadığını gösterdik.
9. Normoglisemik normal kilolu kişilerde A/A ve A/G genotipi belirgin olarak fazla olup, bu sonuçlar A allelin obeziteden koruyucu olabileceği; ancak prediyabet olan ve olmayan obezler arasında genotip dağılımı arasında fark olmaması, bu allellerin prediyabet gelişimini etkilemediği şeklinde yorumlanabilir.

10. Prediyabetik obez olanlarla, normoglisemik obez olanlar arasında genotip dağılımı açısından, metabolik parametreler ile genotip dağılımı açısından fark bulamadık.
11. Prediyabetik obez olan grupta PDE8B geninde A alleli içeren genotipler (özellikle GA) belirgin olarak yüksekti.
12. PDE8B geninde rs4704397 bölgesinde A allelinin bulunması, prediyabet riskini artırmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes-2011. *Diabetes Care*. 2011;34:11-13.
2. World Health Organisation. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia: Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva: World Health Organisation, 2006.
3. Haffner SM. Insulin Resistance, Inflammation, and the Prediabetic State. *Am J Cardiol*. 2003;92:18-26.
4. Stern MP. Diabetes and cardiovascular disease: the “common soil” hypothesis. *Diabetes*. 1995;44:369–374.
5. Alberti KG. Screening and diagnosis of prediabetes: where are we headed? *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:12-6.
6. Weinstein SP, O’Boyle E, Haber RS. Thyroid hormone increases basal and insulin stimulated glucose transport in skeletal muscle: the role of GLUT4 glucose transporter expression. *Diabetes*. 1994;43:1185–9.
7. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev*. 2002;23:38–89.
8. Canani LH, Capp C, Dora JM, et al. The type 2 deiodinase A/G (Thr92Ala) polymorphism is associated with decreased enzyme velocity and increased insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3472– 8.
9. Grarup N, Andersen MK, Andreasen CH, et al. Studies of the common DIO2 Thr92Ala polymorphism and metabolic phenotypes in 7342 Danish white subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:363–6.
10. Stumvoll M, Haring H. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 Pro12Ala polymorphism. *Diabetes*. 2002;51:2341–7.
11. Grozovsky R, Ribich S, Rosene ML, et al. Type 2 deiodinase expression is induced by peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma agonists in skeletal myocytes. *Endocrinology*. 2009;150:1976-83.
12. Bailey CJ. New pharmacologic agents for diabetes. *Curr Diabetes Rep*. 2001;1:119-26.
13. Kouidhi S, Seugnet I, Decherf S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARgamma) modulates hypothalamic Trh regulation in vivo. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;12:44-52.

14. Vassart G, Dumont J.E. The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth. *Endocr. Rev.* 1992;13:596–611.
15. Arnaud-Lopez L, Usala G, Ceresini G, et al. Phosphodiesterase 8B Gene Variants Are Associated with Serum TSH Levels and Thyroid Function. *Am J of Hum Genet* 2008;82:1270–1280.
16. Shields BM, Freathy RM, Knight BA, et al. Phosphodiesterase 8B gene polymorphism is associated with subclinical hypothyroidism in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4608-12.
17. Roos A, Bakker SJ, Links TP, Gans RO, Wolffenbuttel BH. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:491-6.
18. Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V. Türkiye Obezite ve hipertansiyon tarama sonuçları (TOHTA). *Endokrinolojide Yönelişler.* 2002;11:1-16.
19. Satman I ve TURDEP Çalışma Grubu. Türkiye Diyabet Hipertansiyon Obezite ve Endokrinolojik hastalıklar Prevalans Çalışması. Available at: http://www.itf.istanbul.edu.tr/attachments/021_turdep.2.sonuclarinin.aciklamasi
20. Kopelman P G, Stock J M Klinik obezite. 1.baskı, İstanbul: And yayıncılık, 2000.
21. Duerenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: Age- and sex- specific prediction formulas. *British J Nutr.* 1991; 65: 105- 114.
22. World Health Organization Expert Committee: Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. WHO Technical Report Series no. 854. Geneva, World Health Organization, 1995.
23. Lean MEJ, Han TS, Morrison CE. Waist circumference indicates the need for weight measurement. *British Med J.* 1995;311:158- 161.
24. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk. *Diabetes Care.* 2007;30:1647- 1651.
25. Larsson B, Svardsudd K, Welin L. Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death. 13year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J.* 1984;288:1401-1440.
26. Bouchard C, Perusse L. Genetics of obesity. *Ann Rev Nutr.* 1993;3:337-354.
27. Hellerstein MK, Parks EJ. Obesity and Overweight. In: Gardner DG, Shobeck D; eds. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology.* 8 th ed. New York; Mc Graw Hill; 2007. P 796- 81.
28. Ravussin E, Burnand IS, Schutz Y, Jcquicr E. Twenty-four-hour energy expenditure and resting metabolic rate in obese, moder ately obese, and control subjects. *Am J Clin Nutr.* 1982;35:566-573.

29. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML. Serum immunoreactive- leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Eng J Med.* 1996;334: 292-295.
30. Kieffer TJ, Heler RS, Leech CA, Holz GF, Habener JF. Leptin suppression of insulin secretion by the activation of ATP- sensitive K⁺ channels in pancreatic B- cells. *Diabetes.* 1997;46:1087-1093.
31. Stellar E. The physiology of motivation. *Psychol Rev.* 1954;61:5-22.
32. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease, *Diabetes.* 1988;37:1595-1607.
33. Zimmet P., Dowse G., Bennett P. Hyperinsulinaemia is a predictor of noninsulin-dependent diabetes mellitus, *Diabetes Metab.* 1991;17:101-108.
34. Mitrakou A, Kelley D, Mokan M, Venemam T, Pangburn T, Reilly J. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 1992;326:22-29.
35. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gomez JM, Gutierrez C. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res.* 2004;12:962-71.
36. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes.* 1997;46:3-10.
37. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979;237:214-23.
38. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). National diabetes statistics. Available at: <http://www.diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics/> Accessed April 25, 2007.
39. Fonseca VA. Identification and treatment of prediabetes to prevent progression to type 2 diabetes. *Clin Cornerstone.* 2007;8:8-10.
40. Biuso TJ, Butterworth S, Linden A. A conceptual framework for targeting prediabetes with lifestyle, clinical, and behavioral management interventions. *Dis Manag.* 2007;10:6-15.
41. Pan X-R, Li G-W, Hu Y-H, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerances. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1997;20:537-544.
42. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393-403.

43. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al. Preservation of pancreatic β -cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high risk Hispanic women. *Diabetes*. 2002;51:2796-2803.
44. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, et al. Effect of pioglitazone on pancreatic β -cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes*. 2006;55:517-522.
45. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003;290:486-494.
46. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study. *Diabetes Care*. 2004;27:155-161.
47. Silva JE. 1995 Thyroid hormone control of thermogenesis and energy balance. *Thyroid*. 5:481-492.
48. Rotondi M, Magri F, Chiovato L. Thyroid and obesity: not a one-way interaction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:344-6.
49. Brenta G. Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction? *J Thyroid Res*. 2011;2011:152850.
50. K. F. Petersen, D. Befroy, S. Dufour et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science*. 2003;300:1140-1142.
51. Peeters RP, van der Deure WM, Visser TJ. Genetic variation in thyroid hormone pathway genes; polymorphisms in the TSH receptor and the iodothyronine deiodinases. *Eur J Endocrinol*. 2006;155:655-662.
52. Celi FS, Canettieri G, Yarnall DP, Burns DK, Andreoli M, Shuldiner AR, et al. Genomic characterization of the coding region of the human type II 5 α -deiodinase gene. *Mol Cell Endocrinol*. 1998;141:49-52.
53. Kohrle J. Local activation and inactivation of thyroid hormones: the deiodinase family. *Mol Cell Endocrinol*. 1999;151:103-19.
54. Wang H, Li R-L, Feng G Y, et al. Positive association of the DIO2 (deiodinase type 2) gene with mental retardation in the iodine-deficient areas of China *J Med Genet*. 2004;41:585-590.
55. Torrance CJ, Devente JE, Jones JO, Dohm GL. Effects of thyroid hormone on GLUT 4 glucose transporter gene expression and NIDDM in rats. *Endocrinology*. 1995;138:1204-1214.
56. Mentuccia D, Proietti-Pannunzi L. Association between a novel variant of the human type 2 deiodinase gene Thr92Ala and insulin resistance: evidence of

- interaction with the Trp64Arg variant of the beta-3-adrenergic receptor. *Diabetes*. 2002;51:880-883.
57. Dora JM, Machado WE, Rheinheimer J, Crispim D, Maia AL. Association of the type 2 deiodinase Thr92Ala polymorphism with type 2 diabetes: case-control study and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2010;163:427-34.
 58. Kliewer SA, Xu HE, Lambert MH, Willson TM. Peroxisome proliferator-activated receptors: from genes to physiology. *Recent Prog Horm Res*. 2001;56:239-63.
 59. Kiec-Wilk B, Dembinska-Kiec A, Olszanecka A, Bodzioch M, Kawecka-Jaszcz K. The selected pathophysiological aspects of PPARs activation. *J Physiol Pharmacol*. 2005;56:149-62
 60. Guan Y. Peroxisome proliferator-activated receptor family and its relationship to renal complications of the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2801-15.
 61. Ferre P. The biology of peroxisome proliferator-activated receptors: relationship with lipid metabolism and insulin sensitivity. *Diabetes*. 2004;53:43-50.
 62. Knouff C, Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma calls for activation in moderation: lessons from genetics and pharmacology. *Endocr Rev*. 2004;25:899-918.
 63. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, et al. A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet*. 1998;20:284-7.
 64. Ghossaini M, Meyre D, Lobbens S, et al. Implication of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma 2 gene in type 2 diabetes and obesity in the French population. *BMC Med Genet*. 2005;6:11.
 65. Hara K, Okada T, Tobe K, et al. The Pro12Ala polymorphism in PPAR gamma2 may confer resistance to type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;271:212-6.
 66. Ek J, Andersen G, Urhammer SA, et al. Studies of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 (PPAR-gamma2) gene in relation to insulin sensitivity among glucose tolerant caucasians. *Diabetologia*. 2001;44:1170-6.
 67. Anghel S, Wahli W. Fat poetry: a kingdom of PPAR gamma. *Cell Res*. 2007;17:486-511.
 68. Laakso M. Gene variants, insulin resistance, and dyslipidaemia. *Curr Opin Lipidol*. 2004;15:115-20.
 69. Florez JC, Hirschhorn J, Altshuler D. The inherited basis of diabetes mellitus: implications for the genetic analysis of complex traits. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2003;4:257-91.

70. Beamer BA, Yen CJ, Andersen RE, et al. Association of the Pro12Ala variant in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene with obesity in two Caucasian populations. *Diabetes*. 1998;47:1806-8.
71. Ek J, Urhammer SA, Sorensen TI, Andersen T, Auwerx J, Pedersen O. Homozygosity of the Pro12Ala variant of the peroxisome proliferation-activated receptor-gamma2 (PPAR-gamma2): divergent modulating effects on body mass index in obese and lean Caucasian men. *Diabetologia*. 1999;42:892-5.
72. Fornage M, Jacobs DR, Steffes MW, Gross MD, Bray MS, Schreiner PJ. Inverse effects of the PPAR(gamma)2 Pro12Ala polymorphism on measures of adiposity over 15 years in African Americans and whites. The CARDIA study. *Metabolism*. 2005;54:910-7.
73. Masud S, Ye S & SAS group. Effect of the peroxisome proliferator activated receptor- γ gene Pro12Ala variant on body mass index: a meta-analysis. *Journal of Medical Genetics*. 2003;40:773-780.
74. Hasstedt SJ, Ren QF, Teng K, Elbein SC. Effect of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 pro(12)ala variant on obesity, glucose homeostasis, and blood pressure in members of familial type 2 diabetic kindreds. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:536-41.
75. Vezzosi D, Bertherat J. Phosphodiesterases in endocrine physiology and disease. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:177-88.
76. Zhang HT, Huang Y, Jin SL, et al. Antidepressant-like profile and reduced sensitivity to rolipram in mice deficient in the PDE4D phosphodiesterase enzyme. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27:587-595.
77. Omori K & Kotera J. Overview of PDEs and their regulation. *Circulation Research*. 2007;100:309-327.
78. Tsai LC, Shimizu-Albergine M, Beavo JA. The high affinity cAMP-specific phosphodiesterase 8B (PDE8B) controls steroidogenesis in the mouse adrenal gland. *Molecular Pharmacology* 2011;79:639-648.
79. Horvath A, Giatzakis C, Tsang K, et al. A cAMP-specific phosphodiesterase (PDE8B) that is mutated in adrenal hyperplasia is expressed widely in human and mouse tissues: a novel PDE8B isoform in human adrenal cortex. *European Journal of Human Genetics*. 2008;16:1245–1253.
80. Hansen PS, Brix TH, Sorensen TI, Kyvik KO, Hegedus L. Major genetic influence on the regulation of the pituitary–thyroid axis: a study of healthy Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1181–1187.
81. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4019-24.

82. Soylyu AC, Levent E, Sariman N, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and anthropometric obesity indexes. *Sleep Breath*. 2011;12:3.
83. Chiodini I. Clinical review: Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1223-36.
84. Putignano P, Bertolini M, Losa M, Cavagnini F. Screening for Cushing's syndrome in obese women with and without polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2003;26:539-44.
85. Krauss MR, Winston M, Fletcher BJ, Grundy MS. Obesity: impact on cardiovascular disease. *Circulation*. 1998;98:1472-1476.
86. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a year 26- follow up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67:968-977.
87. Berchtold P, Jorgens V, Finke C, Berger M. Epidemiology of obesity and hypertension. *Int J Obes*. 1981;5:1-7.
88. Denke MA, Sempos CT, Grundy SM. Excess body weight. An under-recognized contributor to high blood cholesterol levels in white American men. *Arch Intern Med* 1993;153: 1093- 1103.
89. Chang Y, Ryu S, Suh BS, Yun KE, Kim CW, Cho SI. Impact of BMI on the incidence of metabolic abnormalities in metabolically healthy men. *Int J Obes (Lond)*. 2011;12:247.
90. Cali M.G, Caprio S. Prediabetes and type 2 diabetes in youth: an emerging epidemic disease? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008;15:123-127.
91. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health And Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care*. 2006;29:1263-8.
92. De Marco M, de Simone G, Roman MJ, et al. Cardiac geometry and function in diabetic or prediabetic adolescents and young adults: the Strong Heart Study. *Diabetes Care*. 2011;34:2300-5.
93. Krotkiewski M. Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity *Eur J pharmacol*. 2002;440:85-98.
94. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4930-7.
95. Feng X, Jiang Y, Meltzer P, Yen PM. Thyroid hormone regulation of hepatic genes in vivo detected by complementary DNA microarray. *Mol Endocrinol*. 2000;14:947-55.

96. Park EA, Jerden DC, Bahouth SW. Regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase gene transcription by thyroid hormone involves two distinct binding sites in the promoter. *Biochem J.* 1995;309:913-9.
97. Rezzonico J, Niepomniszcze H, Rezzonico M, et al. The association of insulin resistance with subclinical thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2011;21:945-9.
98. Crunkhorn S, Patti ME. Links between thyroid hormone action, oxidative metabolism and diabetes risk? *Thyroid.* 2008;18:227-37.
99. Panicker V. Genetics of thyroid function and disease. *Clin Biochem Rev.* 2011;32:165-75.
100. Völzke H, Schmidt CO, John U, Wallaschofski H, Dörr M, Nauck M. Reference levels for serum thyroid function tests of diagnostic and prognostic significance. *Horm Metab Res.* 2010;42:809-14.
101. Maia AL, Dupuis J, Manning A, et al. The type 2 deiodinase (DIO2) A/G polymorphism is not associated with glycemic traits: the Framingham Heart Study. *Thyroid.* 2007;17:199-202.
102. Nelson TL, Fingerlin TE, Moss LK, Barmada MM, Ferrell RE, Norris JM. Association of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene with type 2 diabetes mellitus varies by physical activity among non-Hispanic whites from Colorado. *Metabolism.* 2007;56:388-93.
103. Li LL, Ma XL, Ran JX, et al. Genetic polymorphism of peroxisome proliferator activated receptor-gamma2 Pro12Ala on ethnic susceptibility to diabetes in Uygur, Kazak and Han subjects. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008;35:187-91
104. Bendlová B, Vejrazková D, Vcelák J, et al. PPARgamma2 Pro12Ala polymorphism in relation to free fatty acids concentration and composition in lean healthy Czech individuals with and without family history of diabetes type 2. *Physiol Res.* 2008;57:77-90.
105. Tönjes A, Scholz M, Loeffler M, Stumvoll M. Association of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor gamma with Prediabetic phenotypes: meta-analysis of 57 studies on nondiabetic individuals. *Diabetes Care.* 2006;29:2489-2497.
106. Taylor PN, Panicker V, Sayers A, et al. A meta-analysis of the associations between common variation in the PDE8B gene and thyroid hormone parameters, including assessment of longitudinal stability of associations over time and effect of thyroid hormone replacement. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:773-80.
107. Horvath A, Faucz F, Finkelstein GP, Nikita ME, et al. Haplotype analysis of the promoter region of phosphodiesterase type 8B (PDE8B) in correlation with inactivating PDE8B mutation and the serum thyroid-stimulating hormone levels. *Thyroid.* 2010;20:363-7.

108. Dov A, Abramovitch E, Warwar N, Nesher R. Diminished phosphodiesterase-8B potentiates biphasic insulin response to glucose. *Endocrinology*. 2008;149:741-8.