

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**NORMAL KİLOLU VE OBEZ BİREYLERDE CD36 VE
İNSÜLİN DİRENCİ PARAMETRELERİNİN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Yusuf AYDIN
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ayşe ÇIKIM SERTKAYA**

MALATYA- 2011

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**NORMAL KİLOLU VE OBEZ BİREYLERDE CD36 VE
İNSÜLİN DİRENCİ PARAMETRELERİNİN İLİŞKİSİ**

Dr. Yusuf AYDIN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ayşe ÇIKIM SERTKAYA

MALATYA- 2011

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TABLolar	II
KISALTMALAR	III
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Obezite.....	3
2.1.1.Tanımı.....	3
2.1.2. Obezitenin Sıklık ve Dağılımı.....	3
2.1.3. Obezitenin Ölçümü ve Tanısı.....	4
2.1.4. Obezite Epidemiyolojisi.....	11
2.1.5. Obezitenin Etyolojisi.....	12
2.1.6. Obezitenin Komplikasyonları.....	15
2.1.7. Obezite Tedavisi.....	19
2.2. İnsülin Direnci.....	19
2.2.1. Tanımı.....	19
2.2.2. İnsülin Direnci Etyolojisi.....	21
2.2.3. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri.....	22
2.2.4. Obezite ve İnsülin Direnci İlişkisi.....	24
2.3. Obezite CD36 ve Oksidize LDL	25
2.4. Obezite ve Serbest Yağ Asitleri.....	32
2.5. Obezite ve Leptin.....	33
2.6. Obezite ve Homosistein	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ	57
7. ÖZET	59
8. SUMMARY	61
9. KAYNAKLAR	63

TABLolar LİSTESİ

Tablo- 1: Obezitenin ölçüm teknikleri.....	4
Tablo- 2: Erkek ve kadınlarda VYO ve yaş gruplarına göre obezite kriterleri..	6
Tablo- 3: Erişkinlerde VKİ göre obezite sınıflaması.....	7
Tablo- 4: Obezitenin etyolojik sınıflaması.....	13
Tablo- 5: Obeziteye neden olan ilaçlar.....	15
Tablo- 6: İlaç nedenli obezitede yer alan teorik mekanizmalar.....	15
Tablo- 7: Obeziteye eşlik eden hastalıklar ve obezitenin komplikasyonları.....	16
Tablo- 8: Metabolik sendrom tanısı.....	17
Tablo- 9: Hastaların demografik ve antropometrik özellikleri.....	41
Tablo- 10: Biyokimyasal parametreler.....	42
Tablo- 11: Glukoz, insülin, HOMA-IR ve QUICKI düzeyleri.....	42
Tablo- 12: Çalışma parametrelerinin düzeyleri.....	42
Tablo- 13: Kontrol Grubu, Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 hastaların demografik, antropometrik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo- 14: Farklı antropometrik ölçümler ile korelasyon gösteren çalışma parametreleri.....	45
Tablo- 15: HOMA-IR, QUICKI, glikoz ve insülin düzeylerinin homosistein, SYA, leptin, ox-LDL ve CD36 düzeyi ile korelasyonu.....	46
Tablo- 16: CD36 düzeyinin ox-LDL, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, trigliserid düzeyi ile korelasyonu.....	47
Tablo- 17: Tüm çalışma vakalarında leptin, homosistein, ox-LDL ve SYA ile ilişkili değişkenlerin linear regresyon analizi.....	48

KISALTMALAR LİSTESİ

A.B.D	: Amerika Bileşik Devletleri
ApoB	: Apolipoprotein B
ASKH	: Aterosklerotik Kalp Hastalığı
BH	: Büyüme Hormonu
BHMT	: Betain Homosistein Metil Transferaz
BKO	: Bel Kalça Oranı
BRIO	: Basic Radim Immunoassay Operator
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DEXA	: Dual Energy X- Ray Absorbsiometry
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DKK	: Deri Kıvrım Kalınlığı
DPA	: Dual Photon Absorbsiometre
ELİSA	: Enzym Linked İmmunosorbent Assay
HDL	: High- Density Lipoprotein
HODA	: Hidroksi Okta Dekadienoik Asit
HOMA-İR	: Homeostasis Model Assesment of İnsülin Resistance
I-BMIPP	: İodin-123 15-P-İodofenil Metilpentadekanoik Asit
İR	: İnsülin Reseptörleri
İRS	: İnsülin Reseptör Substrat
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LDL	: Low- Density Lipoprotein
LPS	: Lipopolisakkaritler
MAP	: Mitojen Aktive Edici Protein
MCSF	: Makrofaj Koloni Stimülan Faktör
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Metabolik Sendrom
MTHFR	: Metilen Tetra Hidrofolat Redüktaz
NF-KB	: Nükleer Faktör Kappa B
NHANESIII	: 3.Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Kurulu
NIDDM	: İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabetes Mellitus

NO	: Nitrik Oksit
Ox-LDL	: Oksidize Low-Density Lipoprotein
PI3-K	: Fosfatidilinositol 3-Kinaz
PPAR-γ	: Peroxisome-Proliferator Activating Receptor-Gama
PTP1B	: Protein Tirozin Fosfataz 1B
QUICKI	: Quantative İnsulin Sensitivity Check İndex
SHR	: Spontan Hipertansif Rat
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SR-A	: Scavenger Reseptör-A
SRS	: Scavenger Reseptörler
SYA	: Serbest Yağ Asitleri
TEBC	: Total Body Electrical Conductivity
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı
TG	: Trigliserit
T.Kol	: Total Kolesterol
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör alfa
TOHTA	: Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması
TSP-1	: Trombospondin-1
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışma Sonuçları
USG	: Ultrasonografi
UZYA	: Uzun Zincirli Yağ Asitleri
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Very Low- Density Lipoprotein
VYO	: Vücut Yağ Oranı
WHO	: World Health Organization

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Obezite başta gelişmiş ülkeler olmak üzere, tüm dünyada sıklığı giderek artan bir sağlık sorunudur. Sebep olduğu hastalıklar nedeniyle yaşam süresi kısaltmakta ve kalitesi azalmaktadır. Bu hastalıklardan en önemlisi de kardiyovasküler sistem ile ilgili olarak aterosklerozdur.

Artmış ateroskleroz, metabolik sendromlu (MS) ve obez bireylerde morbidite ve mortalitenin ana sebebidir. Fakat altta yatan mekanizmalar yeterince anlaşılammıştır. Obez farelerin makrofajlarına okside low density lipoprotein (ox-LDL) bağlandığı ve hücre içine alınımının arttığı gösterilmiştir. Bu durum kısmen CD36 proteininin post-transkripsiyonel artışına bağlanmıştır. Ek olarak bu farelerin makrofajlarında insülin reseptör direnci tespit edilmiştir (1).

CD36 trombositler üzerinde glikoprotein IV olarak tanımlanmış bir multigland internal membran proteinidir. Bu protein ile ilgili olarak yapılan çalışmalar göstermiştir ki, CD36 uzun zincirli yağ asitlerinin son taşıyıcısı ve ox-LDL'nin ana temizleyici (scavenger) reseptörü olarak önemli bir role sahiptir. CD36 defektinin sıklıkla kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olan MS'nin fenotipik görünümü ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Buradan yola çıkarak CD36 defektinin yaşamı tehdit eden kalp hastalıkları için önemli bir genetik faktör olabileceği önerilmektedir (2).

Ox-LDL, ateroskleroz patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Ox-LDL makrofajlar tarafından scavenger reseptörler yoluyla hücre içine alınmaktadır. CD36 defekti olan makrofajlarda ox-LDL'nin scavenger reseptöre bağlanmasının %50 oranında azaldığı gösterilmiştir (3). Bu da ox-LDL'nin majör reseptörlerinden birinin

CD36 olduğunu göstermektedir. Makrofajlardaki CD36 sayısı okside LDL tarafından arttırılırken interferon gama tarafından azaltılmaktadır (3). CD36 uzun zincirli yağ asitlerinin (UZYA) taşıyıcısı olduğu için, CD36 defekti olan hastalarda uzun zincirli yağ asidi analoglarının hücre içine alımında defekt görülmüştür. CD36 defekli hastaların çoğunda hiperlipidemi, kanda artmış lipoprotein kalıntıları, kan basıncı ve kan glukoz seviyesinin ılımlı bir artışı söz konusudur. Bu bireylerde tüm vücutta glukozun hücre içine alımı “uptake” düşmüştür. Bu da bu bireylerde insülin direncinin varlığını göstermektedir (3). Obezite ve fazla kilo koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve ani kalp ölümü ile bağlantılıdır. Obezlerde kardiyomiyopati, miyozitlerin dejenerasyonu ve kalp kası lifleri arasında yağ dokusunun birikmesinden dolayı meydana gelmektedir. Miyokardial dejenerasyon yağ dokusunda serbest yağ asidinin (SYA) lipotoksitesinden dolayı olabilir. Sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyon devam ettiği takdirde kalp yetmezliğine yol açar (4).

Leptin enerji metabolizmasını ve dengesini düzenleyen adipokinlerden birisidir. Bu adipokinin seviyesi obezitede yükselmiştir ve insülin direnciyle korelasyon gösterir. Hiperleptinemi aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar için de bir risk faktörü olarak kabul edilir (5). Leptin salınımı, fonksiyonu ve dengelenmesindeki düzensizlikler; sadece kardiyovasküler risk ve visceral obezite arasındaki bağ olarak değil, üstelik koroner kalp hastalıkları için bağımsız bir risk faktörüdür(5).

Homosisteinin plazma seviyeleri normal, aşırı kilolu ve obez premenopozal kadınlarda, insülin direncinden bağımsız olarak obezite ile bağlantılıdır. Bu nedenle, artmış plazma homosistein seviyelerinin insülin direnci ve/ veya hiperinsülinemide muhtemel rolü olduğunu düşündürmektedir (6). Yükselmiş total homosistein plazma seviyeleri obezite ile birlikte kardiyovasküler hastalıklar için diğer bir risk faktörüdür (7).

Bu çalışmada amacımız obez bireylerde aterosklerotik rolü bilinen serbest yağ asidi, okside LDL, homosistein, leptin ve CD36 düzeylerini belirleyerek bu parametrelerin gerek kendi aralarında ve gerekse insülin direnci ve obezitenin derinliği ile ilişkilerini tespit etmekte kullanılabilirliğini göstermektir. Bu ilişkilerin saptanması obez bireylerde kardiyovasküler hastalık riskini aydınlatmada ve tedavide yol gösterici olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

2.1.1.Tanımı

Yağ dokusunun sağlığı bozacak boyutta ve aşırı düzeyde artışı obezite olarak değerlendirilmelidir (8). Beyaz ırkta yağ oranının genç erkeklerde % 25, genç kadınlarda %35' in üzerinde ve çocuklarda ise boya göre ağırlığı yansıtan cetvellerde ağırlığın 95.persantilin üzerinde bulunması hali obezite olarak kabul edilmektedir (9).

Obezite başta kardiyovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerinin etkileyerek çeşitli bozukluklara ve hatta ölümlere yol açabilen önemli bir sağlık problemidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilmektedir (10). Kanıtlar obezite prevalansının çok tehlikeli oranlarda arttığını göstermektedir. Bu artıştan hem gelişmiş ülkeler hem de gelişmekte olan ülkeler etkilenmektedir. Obezite günümüzde beslenme yetersizliği ve infeksiyon hastalıkları gibi klasik halk sağlığı sorunlarının yerini alan önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (11).

2.1.2. Obezitenin Sıklık ve Dağılımı

Gelişmiş ülkelerin orta ve az gelirli kesimlerinde, gelişmekte olan ülkelerin ise orta ve üst gelir düzeyine sahip kesimlerinde daha sık görülmekle birlikte, tüm dünyada yaygın olarak ortaya çıkmakta ve sıklığı giderek artmaktadır. Hatemi ve

arkadaşları (12), 2002 yılı itibariyle toplumumuzda % 25.2 oranında obezite (Vücut Kitle İndeksi (VKİ) > 30) ve % 41.74 oranında fazla kilolu (VKİ: 25-29.9 over weight) olduğunu tespit etmişlerdir. Her yaş grubunda görülmeyle birlikte orta yaşlarda en üst seviyeye gelir ve 55 yaşından sonra sıklığı azalmaya başlar. Kadınlarda daha sık görülmesinin en önemli nedenleri arasında östrojenin yağ dokusunu artırıcı etkisi ve gebelikler esnasında alınan kiloların verilemeyişi sayılabilir. Kadınlarda obezite daha sık görülürken erkeklerde fazla kilolu oranı daha yüksektir. Her iki cinste de evlilik sonrası dönemde obezite prevalansında artış görülmektedir. Yapılan çalışmalarda son 10 yıl içinde tüm ülkelerde obezite sıklığında % 10-40 oranında artış olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar bize bir obezite epidemisi ile karşı karşıya olduğumuzu göstermektedir (13).

2.1.3. Obezitenin Ölçümü ve Tanısı

Vücut birleşiminin belirlenmesi çalışmaları 20.yy'ın başlarında Spivak (14) tarafından vücut dansitesi ölçüm gayretleri ile başlamıştır. Bununla birlikte, sonuçlar önceleri hayal kırıklığı yaratmış ve asıl akademik çalışmalar 1940'lı yıllarda başlamıştır (15-17). Doğrudan ölçüm ancak kadavrada uygulanabilen bir yöntemdir. Canlılarda dolaylı yöntemler kullanılmaktadır. Klinikte yağ miktarını belirlemek için uygulanan yöntemler tablo 1'de verilmiştir (13). Bu yöntemlerin hepsinde amaç; vücuttaki yağ dokusu ile yağ dokusu dışında kalan doku miktarı oranının belirlenmesidir (18).

Tablo 1. Obezitenin Ölçüm Teknikleri (11).

A- Doğrudan ölçüm

B- Dolaylı ölçümler

1- Antropometrik ölçümler

a) Boy ve ağırlık: 1) Aktüel kilo > % 20 ideal kilo*

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

b) Çevre ve çap ölçümleri: Bel/ kalça oranı (N: 0.7- 0.85)

erkeklerde >1, kadında >0.85

c) Deri kıvrım kalınlığı(mm):

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

2- İzotop ve kimyasal dilusyon yöntemi

- a) Vücut suyu
- b) Vücut potasyumu

3- Vücut yoğunluğu ve volümü

- a) Sualtı tartısı
- b) Plethysmometric yöntem
- c) Dual-photon absorpsiometre(DPA)

4- İletkenlik

- a) Total body electrical conductivity(TEBC)
- b) Bioelectric impedance

5- Görüntüleme yöntemleri: Ultrasonografi(USG)

Bilgisayarlı Tomografi(BT)

Magnetik rezonance görüntüleme(MRG)

6- Tüm vücut nötron aktivasyon analizi

* İdeal kilo= boy- 100-(boy-150)/ 4

** VKİ= (Vücut kitle indeksi= Body mass indeks) kg/ m²

Vücut Yağ Oranı

Obezite bilindiği gib fazla kilolu olmak değil vücuttaki yağ oranının normalden fazla olmasıdır (10,19). Kilo artışı bu yağ doku artışının fiziksel yapıya yansımasıdır. Kadınlarda daha fazla olmak üzere, normal vücut yapısında belli oranda yağ dokusu bulunmaktadır. Vücut Yağ Oranı (VYO); vücut kitlesi, yaş ve cinsiyet değişkenleri üzerine geliştirilen bir formül ile yaklaşık olarak belirlenebilir (20).

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

Bu oran ortalama erkeklerde % 12-20, kadınlarda % 20-30 olarak tespit edilmiştir. Yaş gruplarına göre belirlenen normal vücut yağ oranları ve obezite

sınırları beyaz ırk için Tablo 2’de gösterilmiştir (19). Obezite, pratik uygulamada vücut yağ oranının (VYO) ortalama olarak erkekte % 25, kadında ise %35’in üzerinde olmasıdır (10,19,20).

Tablo 2. Erkek ve Kadınlarda Yaş Gruplarına ve VYO Göre Obezite Kriterleri

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

Vücut Kitle İndeksi

Yıllarca obezitenin derecelendirilmesinde bir çok ülke kendine özgü kriterler kullanmış ve bu nedenle obezitenin epidemiyolojik incelenmesinde büyük güçlükler ortaya çıkmıştır. 1990’lı yıllardan itibaren vücut kitle indeksi (VKİ; kilo/boy²) obezitenin ölçümünde genel kabul gören bir ölçüt haline gelmeye başlamıştır. Çok yaygın bir halk sağlığı sorunu olduğundan obezitenin derecelendirilmesinde kullanılabilecek bir yöntemin ucuz, kolay uygulanabilir ve doğruluk oranı yüksek bir yöntem olması gerekir. Vücuttaki yağ miktarı yüzdesinin obezitedeki morbidite ve mortalite artışı ile yakından ilişkili olduğu bilindiğinden vücuttaki yağ oranı ile korelasyonu çok iyi olan VKİ bu derecelendirme için oldukça uygundur. Belçikalı ünlü astronom ve istatistikçi olan Quetelet tarafından geliştirilen formül vücut ağırlığının (kg), boyun (metre) karesine bölünmesi ile elde edilmektedir. VKİ bir obezite değerlendirme kriteri olan ideal vücut ağırlığı yüzdesinin yerini almıştır. Dünya Sağlık Örgütü (11) sınıflamalarına göre VKİ ‘ne göre erişkinlerde obezitenin sınıflandırılması Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Erişkinlerde VKİ Göre Obezite Sınıflaması

Kategori	Vücut kitle indeksi*
Zayıf	< 18.5
Normal	18.5-24.9
Kilolu	25.0-29.9
1.derece obez	30.0-34.9
2.derece obez	35.0-39.9
3.derece obez	> 40

*VKİ=Vücut ağırlığı (kg)/ Boy (m²)=kg/ m²

Bel/Kalça Oranı

Son yıllarda gittikçe artan sayıdaki araştırmacı sağlık riskleri açısından aşırı kilo ve obezitenin doğru olarak sınıflandırılması için abdominal yağ dağılımının belirlenerek; ölçüt olarak kullanılması gerektiğini öne sürmüştür. Bu dağılımın belirlenmesinde bel/kalça oranı kullanılmakta ise de kısa bir süre önce bel çevresinin tek başına kullanımının abdominal yağlılık için daha doğru ve daha basit bir yöntem olduğu kabul edilmiştir (21). Vücut yağ dağılımının şekli armut tipi (düşük bel/kalça oranı) ve elma tipi (yüksek bel/kalça oranı) olarak tanımlanabilir. Bel/kalça oranı 0.8'den küçük olduğunda obezite ile ilişkili morbiditelerin rölatif riskleri bel/kalça oranı 1'den büyük olanlara göre daha düşüktür.

Cilt Kalınlığı

Obezitede fazla yağın önemli bir kısmı deri altında toplandığından deri kıvrım kalınlığı (DKK) ölçümü iyi bir tanı kriteridir. Triseps, biceps, subskapular ve suprailiak bölgelerden ölçüm yapılabilir (22-26). İki veya üç ölçüm yapılarak ortalamasının alınması daha doğrudur. Obezlerde teknik zorluk nedeni ile DKK'nın tam olarak ölçümü zordur. Fakat ucuz, tekrar edilebilir ve invaziv olmayan bir yöntemdir. Direkt yöntemler ile yapılan kontrollü çalışmalarda doğruluk oranının yüksek olduğu görülmüştür (27).

Biyoelektrik İmpedans

Doku yatağına elektrotlar aracılığı ile değişik frekanslarda alternatif akımlar verilir ve akımın voltajındaki düşme "impedans" tespit edilir. İmpedans dokunun elektrik akımına gösterdiği dirençtir, iletkenlikle ters orantılıdır. Elektrolitten zengin sıvılar elektrik akımı için, yağ ve kemik dokusundaki minerallere göre daha fazla direnç oluştururlar. 50 kHz gibi yüksek akımlar hücre membranlarını geçerek tüm vücut suyunun miktarını verirken, 1 kHz gibi düşük akımlar hücre membranını geçemez ve sadece ekstraselüler sıvı miktarını verirler. Elde edilen impedans değerinin sabit denklemlerde yerine konması ile vücut yağ yüzdesi, vücut yağ miktarı, yağsız vücut yüzdesi, yağsız vücut kitlesi, vücut su yüzdesi ve vücut su miktarı hesaplanabilir (23,28-30). Ancak biyoelektrik impedans ölçümleri fiziksel aktivite ve bireyin hidrasyon durumunu değiştiren menstrüasyon, akut hastalık, böbrek hastalığı ve elektrolit bozuklukları gibi durumlardan etkilendiğinden oldukça değişken sonuçlar verebilir (31).

Potasyum İzotopu

Vücut kompozisyonunu belirlemede en hassas yöntemlerden biri toplam vücut potasyum ölçümüdür. Potasyum başlıca intrasellüler yerleşim gösteren bir katyondur ve depo halindeki trigliseritlerde bulunmaz. Vücuttaki doğal bir izotop olan total potasyum 40 (K40) miktarı ölçülür. Yağsız dokunun K40'ı tutmaması nedeniyle kas kitlesi hesaplanabilir. Yağsız vücut kitlesi total potasyum (mmol) x 68.1 formülü ile hesaplanır. Daha sonra elde edilen ağırlıktan yağsız vücut kitlesi çıkarılarak mevcut yağ dokusu miktarı bulunur. Hata miktarı %5 civarındadır. Pahalı ve güç uygulanabilir bir yöntem olmasının yanında yağ dokusu hakkında dolaylı bilgi vermesi nedeniyle yaygın kullanım alanı bulamamıştır (32).

Hidrodansitometre

İki kompartman esasına dayanan sistemlerdir. H²(doteryum),H³(tritium) veya O¹⁸ ile işaretli su içirilir. Sonra bunların çeşitli vücut salgılarındaki yoğunlukları ölçülür. Total vücut su miktarı bulunur. Bu yöntem yağ dokusunun su içermemesi prensibine dayanır. Yağsız doku kitlesi ortalama % 73.2 oranında su içerdiğinden, hesaplanan total vücut suyu 0.732 ile çarpılarak yağsız kitle miktarı hesaplanır. Daha sonra hastanın ağırlığından yağsız doku kitle miktarı çıkarıldığında total yağ dokusu

hesaplanmış olur. Doteryum dilusyonu ile hesaplanan total vücut suyu yaşa ve cinsiyete göre farklılık gösterebilir (33).

Dual Energy X-Ray Absorbsiometry

Dokular tarafından X-ışınlarının farklı absorbe edilmesi ve bunların ölçümü esasına dayanır. Dual Energy X-Ray Absorbsiometry (DEXA) farklı enerji seviyelerine sahip iki enerji seviyesinin dokulardaki soğurulma miktarının saptanması ile kemik ve yumuşak doku birbirinden ayrılır. DEXA ile üç kompartman modelinde yer alan yağ, kemik ve yağsız vücut kitlesi tayinleri tüm vücutta veya bölgesel olarak bir ekstremitede yapılabilir. DEXA ile karın içi ve derialtı yağ dokuları birbirinden ayırt edilemez. Ancak vücuttaki toplam yağ kitlesi ile ilgili sonuçlar BT ile yüksek korelasyon gösterir. BT'ye göre daha düşük radyasyona maruz kalınması çocuk ve ergenlerde kullanımını daha güvenli kılar. Deneyimli teknisyen gerektirmesi ve kurulum ekipmanlarının pahalı olması dezavantajlarıdır (28,34-36).

Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi yağsız doku, yağ dokusu ve kemik arasında kesin ayırım sağlayan bir yöntemdir (37). L3-L4 ve L4-L5 arasındaki tek bir görüntü dahi noninvazif bir şekilde visceral yağ miktarını tespit etmek için yeterlidir. Böyle bir görüntü 10 saniyede elde edilir. Fazla görüntülü çalışmalar daha da kesin sonuç vermektedir fakat alınan radyasyon miktarıda artmaktadır. Bununla birlikte periton görüntülenmediği için retroperitoneal yağ ile intraperitoneal arasında ayırım yapamaz. BT pahalı bir yöntemdir ve hastaların radyasyon almalarına neden olur (38). Aynı zamanda femur ve pelvis gibi kortikal kemiklerin yoğun bulunduğu bölgelerde kemiklerden yansıyan ışınlar artefaktlara neden olarak görüntüyü bozabilir (39,40).

Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemi

Manyetik bir alana yatırılan hasta radyo dalgaları ile taranır. Görüntünün parlaklığı incelenen bölgedeki yağ ve su protonlarının konsantrasyon ve relaksasyon özelliklerine bağlıdır. MRG incelemesinde yağ dokusu diğer daha yüksek su içeren yumuşak dokulara göre nisbeten kısa relaksasyon zamanı (T1) göstermesi ile ayrılır

(39,41). MRG batın yağ miktarının belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Tek bir görüntü bile batın yağ miktarının hesaplanmasında yeterlidir. BT'den avantajı radyasyon tehlikesi yoktur. BT'den daha pahalı ve daha uzun süren bir yöntemdir (42-44).

Ultrasonografi

Obez ve normal ağırlıklı bireylerde çok iyi sonuçlar alınan bir tekniktir. Yüksek frekanslı ses dalgalarının vücuda gönderilerek, farklı doku yüzeylerinden yansımalarının saptanarak değerlendirilmesine dayanır. Ses dalgasının dokuların yoğunluğu ve kalınlığına göre dokulardan geçerken absorbanansı ve yansıması farklılık gösterir. Bu absorbanans dokunun absorpsiyon katsayısı ve doku kalınlığı ile doğru orantılıdır. Elde edilen sonuçlar DKK ile ilgili denklemlere konarak total vücut yağı da hesaplanabilir. Değerlendirme maliyetinin düşük olması, ultrason dalgalarının insan vücuduna zararsız oluşu ve aynı zamanda batın içi yağının da değerlendirilebilmesi avantajlarıdır. Ultrason probu kullanırken uygulanan basınç sonuçları olumsuz etkileyeceğinden bu kişinin özel eğitilmiş olması gerekmektedir (45).

Nöron Aktivasyon Tekniği

Kadavra analizlerine en yakın sonuç veren yöntemdir. Dokular bilinen enerjili hızlı nötronlar ile bombalanır, bu esnada aktive olan kimyasal bir gama emisyon spektrumu ile ölçülür. Su, yağ, protein ve minerallerden oluşan dört kompartımanlı modellerde toplam vücut protein miktarı hesaplanır (46). Yansıyan karmaşık radyasyonspektrum ölçülüp analiz edilerek azot (vücut proteininin ölçümü için), hidrojen (vücut suyunun ölçümü için), karbon (yağ ölçümü için) ve kalsiyum (kemik mineralinin ölçümü için) belirlenmektedir. Sistemin deneyimli personel gerektirmesi, pahalı oluşu ve yaydığı radyasyon dozunun oldukça yüksek olması geniş çapta kullanılmasını engellemektedir (33).

2.1.4. Obezite Epidemiyolojisi

Yıllarca obezitenin derecelendirilmesinde bir çok ülke kendine özgü kriterler kullanmış ve bu nedenle obezitenin epidemiyolojik incelenmesinde büyük güçlükler ortaya çıkmıştır. VKİ 1990'larda yavaş yavaş yaygın olarak kabul gören bir ölçüt olmuştur (11).

Obezite herhangi bir yaşta başlayabilir. Hayatın ilk yıllarındaki obezite ile hayatın ileri yaşlarında obez olma ihtimali arasında sıkı bir ilişki bulunamamıştır (47). Yapılan çalışmalarda erişkin çağda obez olan bireylerin üçte birinden daha azının çocukluk çağında obez oldukları tespit edilmiştir. Bu tip obezite genel olarak yağ hücrelerinin sayısında artma ile karakterizedir. Erişkin çağda başlayan obezite ise hipertrofik tiptedir (48). Çoğu vakada obezite puberteden sonra gelişmektedir. Erişkin hayatın ilk yıllarında obezite gelişme sıklığı her iki cinste fazladır. Burada kadınlar için temel olayı hamilelik teşkil etmektedir. Erişkin yaş grubunda obezitenin meydana gelmesine en fazla sedanter hayat neden olmaktadır (49). Kilo artışına 60 yaşına kadar rastlanması alışılmış bir olay iken, bu yaştan sonra kilo artışının olması alışılmış bir olay olarak kabul edilmemektedir (48).

Kilo fazlalığının prevalansı hem kadınlarda hem de erkeklerde yaş ile artmaktadır. Yaş ve VKİ arttıkça Bel-kalça oranı (BKO) da artar (50). Kadınlarda kilo fazlalığı 65-74 yaşları arasında zirve yaparak % 38.5 değerine, erkeklerde ise 45-54 yaşları arasında zirve yaparak % 31.0 değerine ulaşır (51). Hasta için, obezitenin başlama yaşı risk faktörü teşkil eder. Kritik yaş sınırı 40 olarak kabul edilir (48). 25 yaşından sonra VKİ değerinin artması ile insan sağlığını tehdit eden hastalıkların görülme riski de artmaktadır (52).

Obezite prevalansı son üç dekatta çocuklar ile erişkinler arasında keskin bir artış göstermiştir. NHANES III'e (Amerika Bileşik Devletleri (A.B.D.) 3. Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Kurulu) göre, A.B.D'de erişkinlerin % 32'si aşırı kilolu ve ek olarak % 22.5'i obezdir (53). Afrika kökenli Amerikalılarda ve İspanyollar arasında prevalans çok daha yüksektir. Afrika kökenli Amerikan ve İspanyol kökenli erişkin kadınların yaklaşık % 67'si aşırı kilolu ve obezdir. İspanyol kökenli olmayan beyaz kadınlarda da bu oran % 46'dır (54). TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı) çalışmasında Onat ve ark.

(55) 1990'dan 2000 yılına kadar obezite prevalansının kadınlarda % 36, erkeklerde % 75 arttığını, 2000 yılında ise obezite prevalansı erişkin kadınlarda % 43, erkeklerde % 21.1 olduğunu göstermişlerdir. Satman ve ark. (56) tarafından yapılan 24.788 kişinin tarandığı TURDEP (Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması Sonuçları) çalışmasına göre obezite prevalansı kadınlarda % 30, erkeklerde % 13, genelde ise % 22.3 düzeyindedir. Hatemi ve arkadaşlarının (57) yaptıkları TOHTA (Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması) çalışması ise 2002 yılında yayınlanmış ve 23.888 kişi taranmıştır. Bu çalışmada Türkiye'de aşırı kiloluluk oranı % 41, obezite oranı ise % 25.2 olarak saptanmıştır. Yine bu çalışmada kadınlarda obezite % 36.17, erkeklerde ise % 21.56 oranında bulunmuştur.

Çalışmalarda da görüldüğü üzere Türkiye'de de obezite dünyanın bütün bölgelerinde olduğu gibi tehlikeli boyutta hızla artmaktadır (11).

2.1.5. Obezitenin Etyolojisi

Obezitenin etyolojik sınıflaması tablo 4'de verilmiştir. Tüm bu etyolojik nedenlerdeki ortak nokta, alınan kalorinin gerek duyulandan fazla olmasıdır. Akılda tutulması gereken önemli bir nokta ise büyüme sürecinde, gebelik ve emzirme döneminde ve de bazı hastalıkların seyri esnasında, enerji ihtiyacının artmasıdır. Ayrıca yaşlanmayla birlikte metabolizma yavaşlamakta ve hareketlilik azalmaktadır. Sigara içenlerde nikotin fazladan bir oksidasyona neden olarak metabolizmayı hızlandırmakta bu da günlük yaklaşık olarak 200 kaloriye karşılık gelmektedir. Bu ve başka nedenlerle de (iştah değişiklikleri gibi) sigara içenlerde obezite daha az görülmekte ve sigarayı bırakanlarda kilo artışı ortaya çıkmaktadır (13).

Tablo 4.Obezitenin Etyolojik Sınıflaması

Genetik obezite	a) Doğmalık macrosomia adipositas b) Laurence-Moon Biedl sendromu c) Hiperostosis frontalis interna ile birlikte olan obezite d) Von Gierke hastalığı ile birlikte olan obezite e) Prader-Willi sendromu f) Ailevi hipoglisemi sendromu (alfa hücresi yokluğu) g) Rothmund sendromu
Hipotalamik obezite	a) Adiposo-genital distrofi (Fröhlich sendromu) b) Kleine-Levin sendromu
Endokrin nedenli obezite	a) İnsülinoma b) Cushing sendromu c) Hipotiroidi d) Stein-Leventhal sendromu (PCOS) e) Erkek hipogonadizmi f) Hipotalamo-hipofizer cücelik (Büyüme Hormonu (BH) eksikliği) g) Menapozdan sonra görülen obezite
Çevresel faktörlere bağlı obezite	a) Toplumsal-ailevi-gelenekler nedeniyle b) Psikik faktörler c) Hareket azlığı d) Besin bolluğu ve eğitim eksikliği e) Gebelik ve doğumlar

Obezite etyolojisinde tek gen defekti oldukça nadirdir, ancak oluşabilir. Genetik faktörlerle ilişkili obezitelerin çoğu, çoklu gen defektleri veya farklılıkları sonucu oluşur (58,59).

Bir klinisyen ileri derecede obezitesi olan veya çok hızlı kilo alan bir kişi ile karşılaştığında özellikle de çocuk hastalarda genetik defektler düşünülmelidir (53).

Prader –Willi, Bardet-Biedl, Carpenter sendromları ve lipodistrofi gibi dismorfik obezite tiplerinde genetik mekanizmalar primer rol oynamaktadır (60).

Azalmış BH salgılanması obezitenin endokrin nedenleri arasında yer alır. Vücut yağ miktarında artma ile karakterizedir. Fakat bu hastalarda IGF-1 düzeyleri normaldir. Bu hastalara BH replasmanı yapılırsa artmış olan yağ miktarı önemli oranda azalır. Cushing sendromu, endokrin hastalıklar içinde obezite ile en sık birlikte olan hastalıktır. Bu hastaların vücudundaki yağlanma karakteristik olup, yağ birikimine daha ziyade supraklavikuler çukurda, göğüste ve boynun arka kısmında rastlanır. Kollar ve bacaklar ise incedir. Cushing sendromuna bağlı olmayan sıradan obezite bazen Cushing sendromu ile karıştırılabilir. Ancak bunlarda plazma ve idrar kortizol, plazma ACTH düzeyleri ve dekzametazon supresyon testleri normaldir. Polikistik over sendromu hipotalamik ve endokrin obezitenin kombinasyonuna sebep olur. Bu hastalarda meydana gelen hiperinsülinizm vücut ağırlığının ve yağ birikiminin artmasına neden olmaktadır (48,60).

Obezite gelişmesinin en önemli nedenini, fiziksel inaktivite oluşturmaktadır (48,61,62). Yapılan bir çalışmada obezitenin başlamasında fiziksel inaktivitenin sorumluluk payının % 67.5 gibi çok önemli bir oran olduğu tespit edilmiştir (48). Epidemiyolojik çalışmalara göre erkekler arasında kilo fazlalığına en fazla sedanter hayat yaşayanlarda rastlanmaktadır (49).

Beslenme alışkanlığı obezite için başka bir etyolojik faktördür. Yüksek yağlı besin alanlarda, şükroz ihtiva eden içecekleri kullananlarda ve kafeterya tipi gıda tüketenlerde ihtiyaçtan fazla olarak alınan enerji yağ olarak depo edilmektedir. Özellikle satüre(doymuş) yağ tüketimi ile VKİ artışı arasında pozitif korelasyon vardır (48).

Hipotalamik obezite insanlarda nadir olarak görülmektedir. Hipotalamusun ventro-medial alanının travması hiperfajiye ve obeziteye neden olmaktadır. Hipotalamus fonksiyonlarındaki bir değişikliğe hiperinsulineminde eşlik etmesi bu hastalarda obezite gelişmesine katkıda bulunabilir. İnsanlarda hipotalamik obeziteye genel olarak ventro-medial alanın travmalarında, malignitelerinde ve inflamatuvar hastalıklarında rastlanmaktadır (48).

Yaygın kullanılan bir çok ilacın sık fakat genellikle gözden kaçan bir yan etkisi de kilo artışıdır. Duyarlı kişilerde kilo artışı klinik olarak anlamlı obeziteyle ve

ilişkili komorbiditeleri ile sonuçlanabilir. Trisiklik antidepresanlar, kortikosteroidler ve psikotik bileşikler tedavisinde kullanıldıkları birçok hastada kalıcı ve sorun oluşturan belirgin vücut ağırlığına neden olurlar. Obeziteye neden olan ilaçlar Tablo 5’de özetlenmiştir (63).

Tablo 5. Obeziteye Neden Olan İlaçlar

Antipsikotikler	Bütün alt grupları
Antidepresanlar	Trisiklik antidepresanlar, lityum, MAO inhibitörleri
Antikonvülzanlar	Valproat, karbamazepin
Antimigren ve antihistaminikler	Kriptoheptadin, flunarizin, pizotifen
Antidiyabetikler	Sulfonüreler, bütün insülin preparatları, glitazonlar
Glukortikoidler	Farmakolojik dozları
Beta blokerler	Non spesifik (örnek: Propranolol)
Seks hormonları	Östrojen (yüksek doz), megestrol asetat, tamoksifen
Diğer	Bazı antineoplastik ajanlar

Tablo 6. İlaç Nedenli Obezitede Yer Alan Teorik Mekanizmalar (63)

<ol style="list-style-type: none">1. Sedasyon2. Ağız kuruması ve kalorili içeceklerin alımının artmasına neden olan antikolinergik yan etkiler3. Serotonerjik ve dopaminerjik aktivitede azalma4. Yağ asitlerinin beta oksidasyonunun bozulması ve substrat oksidasyonundaki diğer değişiklikler5. Enerji sarfiyatının azalması6. Hipotalamik leptin ve norepeptit Y aktivitesinde değişiklik7. Sempatik sinir sistemi aktivitesinin azalması

2.1.6. Obezitenin Komplikasyonları

Obezite genel olarak ömrü kısaltan bir hastalıktır. İstatistikî veriler bunu kanıtlamaktadır. Obez hastalarda ölümün en büyük iki doğrudan nedeni kardiovasküler hastalık ve kanserdir. Diyabet ve hipertansiyon olmak üzere birçok

komorbidite başlıca kardiyovasküler hastalık aracılığı ile erken ölüme sebep olur (64). Tablo 7’de obeziteye eşlik eden başlıca sistem ve hastalıklar özetlenmiştir (65).

Tablo 7. Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar ve Obezitenin Komplikasyonları

Metabolik- Endokrin Sistem	Tip 2 Diabetes mellitus, dislipidemi, polikistik over sendromu
Solunum Sistemi	Primer alveolar hipoventilasyon, dispne, obstrüktif uyku apnesi
Psikososyal	Depresyon, anksiyete, iş bulmada güçlük, yüksek hayat sigortası primleri, ameliyat riskinde artış
Meme ile ilgili	Meme kanseri, jinekomasti
Nörolojik Sistem	Sinir sıkışmaları, sıyatalji
Gastrointestinal Sistem	Hiatus hernisi, reflü, non-alkolik yağlı karaciğer, safra taşları, kolorektal kanser, hemoroid
Kardiyovasküler Sistem	Koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, derin ven trombozu
Genitoüriner Sistem	Stres inkontinansı, fertilité azalması, cinsel ilişkide mekanik güçlük, gebelik komplikasyonları, üriner taşlar
Artropatiler	Osteoartrit, düztabanlık
Diğer	Horlama, kronik iltihabi reaksiyon (CRP yüksekliği)

Obezite çocukluk çağında erişkinlere göre komplikasyonlar açısından daha risksizdir çünkü kalp hastalıkları gibi birçok obezite komplikasyonu yaş ile ilişkilidir.

Obezitenin psikolojik, davranışsal ve tıbbi sonuçları vardır. Psikolojik sonuçlar daha çok toplumun şişmanlığa bakış açısı ile ilgilidir. Obezite batı kültüründe önemli bir kozmetik problemdir ve negatif imaj nedenidir. Psikolojik cevap kendinden nefret etmeye kadar varabilir. Obezite çirkinlik olarak görülür ve ciddi obezlerde anksiyete, depresyon, suçluluk hissi ve somatik yakınmalarla sonuçlanır.

Tıbbi sorunlar ciddidir. Obezite A.B.D’de ölüm nedenleri arasında sigaradan sonra ikinci sırada yer almaktadır. Morbid obezite ile kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, pulmoner hastalıklar ve safra taşlarının prevalansında artış görülür. Kadınlarda uterus, serviks ve meme kanseri riski artmıştır. Apandisitlen ölüm oranı hem erkek hem de kadınlarda obeziteyle birlikte iki kat artar. Obezlerin cerrahi riski daha yüksektir (49).

Tablo 8. Metabolik Sendrom Tanısı (66)

1) Abdominal obezite	
Bel çevresi	erkeklerde > 102 cm kadında > 88cm
2) Trigliserid	> 150
3) HDL-kolesterol	erkeklerde < 40 mg/dl kadında < 50 mg/dl
4) Kan basıncı	≥ 130/85 mmHg
5) Açlık kan şekeri	≥ 110 mg/dl

Buna göre Tablo-8’da belirtilen 5 faktörden herhangi 3’nün varlığında MS tanısı konur. Metabolik sendroma halkımızın erkeklerin % 31’inde, kadınların % 43’ünde rastlandığı tahmin edilmiştir; bu da 30 yaş ve üzerindeki halkımızda metabolik sendromun, 5.3 milyonu kadın olmak üzere 9.2 milyon yetişkinde bulunduğu anlamını taşır. Hipertansiyon, HDL-kolesterol düşüklüğü ve kadınlarda abdominal obezite metabolik sendromluların büyük çoğunluğunda vardır (66,67).

Bu sendromdaki bozuklukların patogenezini açıklayabilecek asıl mekanizmanın insülin direnci olduğu düşünülmektedir. Hiperinsülinemi ve insülin direnci yaptığı bilinen diyet (fruktozdan zengin diyet) değişiklikleriyle beslenen sıçanlarda, normal diyetle beslenen sıçanlara göre kan basıncının arttığı gösterilmiştir. Hipertansiyonu olan insanlarda da insülin direnci ile karbonhidrat ve lipid metabolizmasındaki anormallikler arasında ilişki bulunmuştur (68).

İnsülin direncinin diabetes mellitus ile sonuçlanıp sonuçlanmamasında beta hücresi fonksiyon kaybı ve bunun giderilmesi rol oynar. Metabolik sendrom aşamasında beta hücresinin insülin salgılamasındaki erken fazı etkilenmiştir (57). Eğer bozulmuş glukoz toleransı olan bir hastada risk faktörleri azaltılırsa (sigara, obezite, insülin direnci, kan basıncının düzeltilmesi gibi) sorun giderilir. Ancak risk faktörleri düzeltilemez veya düzeltilmezse diabetes mellitus ile sonuçlanır (57,68).

Obezite, NIDDM (insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus) için önemli bir ön belirleyicidir. Tüm obezlerde NIDDM olmasa da, NIDDM’lu hastaların büyük çoğunluğu obezdir. Obezlerde varolan insüline karşı duyarsızlık da kişiden kişiye değişmektedir. Ayrıca insülin direnci ile obezite arasında hangisinin diğerinin sonucu

olduğu konusunda da kesin bir g6rüş yoktur. Bilinenlerse 6zellikle abdominal obezite ile insülin direnci arasında sıkı ilişki olduğudur (69).

Obezlerde açlık plazma insülin düzeyi ve oral glukoz tolerans testine insülin yanıtı artmıştır. Portal plazma insülin düzeyleri (insülin sekresyonu indeksi olarak) abdominal ve alt beden obezitelemi arasında ayırım olmadığını göstermiştir. Ancak hem bazal hem de oral ve intravenoz glukoz ile uyarılmış hepatik insülin ekstraksiyonu abdominal obezlerde düşük kalmıştır. Kilo artışı hepatik ve periferik insülin duyarlılığında düşmeyle karakterizedir. 6zellikle üst beden obezitesinde hepatik ve periferik insülin duyarlılığında büyük düşüşlerle birlikte periferik glukoz kullanımının maksimum uyarımında belirgin azalma vardır. Paralel olarak bel-kalça oranı yükseldikçe insüline duyarlılık azalmaktadır (69).

Hipertrofik yağ hücreleri insüline dirençlidir ve tüm vücut insülin direnciyle ilişkilidir. Kilo kaybıyla birlikte yağ hücrelerinin boyutları küçölür, insülin bağlanması artar, insülin reseptör sinyali düzelir ve postprandial insülin aracılı glukoz tasarrufu artar. Obezlerde bozulmuş olan açlık hepatik glukoz çıktısı düzelir (70).

Obezite ve insülin direncinin NIDDM'a tam olarak nasıl dönüştüğu açık değildir. Kronik hiperinsülinemiden yıllar sonra beta hücre yetersizliği ortaya çıkar. Yağ dokusunun insüline direnci belirgin hiperglisemi için önemli bir basamak olabilir. Beta hücresinin insülin salgılamasındaki bozukluk önemlidir ancak ek faktörler de vardır. Hiperglisemi ortaya çıkınca beta hücrelerini inhibe eder, insülin aktivitesini azaltır ve rölatif insülin yetersizliğine sebep olur (70).

Çalışmalar obezitede insülin sekresyon paterninin değiştiğini göstermiştir. İnsülin pulsasyonundaki değişiklikler yalnızca insülinin metabolik hormon yönünü etkilemekle kalmaz, birlikte mitojenik aktivitelere de potansiyel aracılık yapar. Obezitede NIDDM gelişmeden önce de hızlı insülin pulsasyonu bozuktur. NIDDM'lu obezlerin akrabalarında da hızlı insülin pulsasyonunun bozulduğu gösterilmiştir. Bu NIDDM gelişmeden önce beta hücre bozukluğunun varolduğunu destekler. Sıçanların prediabetik olanlarında da benzer bozukluklar gösterilmiştir. Hızlı pulsasyon süresinin BKO'yla negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir (70).

Obezitedeki insülin direncinin olası nedenlerinden birisi artmış serbest yağ asitleridir. Lipid döngüsünün hızlanmasına cevap olarak obezitede SYA düzeyleri

artmıştır. SYA insülinin uyardığı kaslardaki glukoz kullanımını inhibe eder, hepatik glukoz çıktısını artırır ve insülinin hepatik klirensini inhibe eder. Normal glukoz toleransına sahip obezlerde SYA düzeyinin akut olarak yükselmesi insülin aracılı glukoz tüketimini bozmaz ancak hepatik insülin direncine neden olur. İntraabdominal adipositlerde ciltaltı yağ dokusuna göre lipolitik aktivitenin daha belirgin olması “İntraabdominal obezite ile insülin direnci arasındaki ilişkinin olası nedeni SYA’dır” görüşünü destekler (49).

İnsülin direncinin obezlerde bir başka nedeni insülin reseptör sayısının ve fonksiyonunun azalması ve postreseptör bozukluklarıdır. Yağ hücrelerinde GLUT4 glukoz taşıyıcılarının sayısı ve fonksiyonlarındaki bozukluk insülinin uyardığı kastaki glukoz transportunda görülen aksamalardan biridir. Bu taşıyıcılar normalde insüline cevap olarak intrasellüler mesafeden plazma membranına hareket ederler. Glukoz hücreye girdikten sonra glukoz oksidasyonunda küçük bir etki sonucu glukozun glikojen olarak depolanmasındaki blokla direnç açığa çıkar. Bozulmuş glikojen sentezi insülin direncinin glikojen sentezini inhibe etmesine bağlı olabilir (71).

2.1.7. Obezite Tedavisi

Obezitede tedavisi etyopatogeneze göre düzenlenir. Sekonder obezitelere tedavi altında yatan nedenlerin tedavisi ile mümkündür. Basit obezitede ise yaklaşım; beslenme fizik aktivitesinin düzenlenmesi, davranış modifikasyonu, ilaç ve cerrahi tedavi şeklindedir (11,50,63).

2.2. İnsülin Direnci

2.2.1. Tanımı

İnsülin direnci eksojen veya endojen insüline karşı bozulmuş biyolojik cevap olarak tanımlanır. Bu tanımlama insüline karşı biyolojik cevap olarak, insülinin metabolik etkilerinin yanında (karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması ile ilgili) mitojenik etkilerini (büyüme, farklılaşma, DNA sentezi, gen transkripsiyonunun düzenlenmesi üzerine olan etkileri) de kapsamaktadır. İnsüline karşı in vivo biyolojik

cevaplar, insülin konsantrasyonuna, insülin salınım hızına ve dolaşımında kalış süresine bağlı olarak değişkenlik gösterir. İnsülin direnci durumunda insülin, normal kişilerde etkili olan serum seviyelerinde olağan biyolojik etkisini yapamaz. İnsülinin glukoz homeostazındaki fonksiyonu azalmıştır ve suboptimal bir biyolojik cevap sağlanabilmektedir (72,73). İnsülin; glukoneogenez ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz yapımını baskılar, iskelet kası ve diğer periferik dokulara glukoz transportunu sağlar, lipogenezi stimüle ederken lipolizi inhibe eder. İnsülin direnci gelişimi sonucu hepatik glukoz outputu artar, glukozun periferik uptaki azalır, yağ dokusunda trigliserid yıkımı ve nonesterifiye yağ asidi oluşumu artar. İlk olarak 1939 yılında Himsworth ve Carr (72) adlı araştırmacılar tarafından, diyabetik obez hastalarda gözlenen eksojen insüline zayıf glukoz cevabı ile karakterize olayı tanımlamak için insülin duyarsızlığı terimi kullanılmıştır. Bu tanım insülin direnci ile sinonim kabul edilmektedir. İnsülinin 1960'ta ilk olarak radioimmunoassay yöntemi ile dolaşımdaki düzeyinin saptanabilir hale gelmesi ile tip 2 diabetes mellituslu hastalarda rölatif insülin düzeylerinin artabileceği gösterilmiştir. İnsülin direnci tip 2 diabetes mellitusun en önemli nedenlerindedir. Tip 2 diabetes mellitus hem insülin sekresyonunda hem de insülin etkisinde (insülin direnci) bozulma sonucunda ortaya çıkan klinik bir durumdur.

Dolaşımdaki insülin hızla hedef hücreye ulaşır ve reseptörü ile etkileşime girer. İnsülin reseptörleri (İR), vücutta yaygın olarak bulunan bir tetramer olan transmembran tirozin kinaz molekülüdür. Bu reseptörler $\alpha\beta 2$ konfigürasyonundadır (74). İnsülinin bu reseptörlerin α -subünitindeki spesifik bölgesine bağlanması üzerine, reseptörde hızla yapısal değişiklik oluşur, β -subünitinin intrasellüler bölgesindeki spesifik tirozin rezidülerinin otofosforilasyonu oluşur. Otofosforilasyon sonucu, reseptördeki tirozin kinaz aktive olur. Reseptördeki tirozin kinazın aktivasyonu, tirozin rezidülerindeki substrat proteinlerin fosforilasyonuna neden olur. Fosforilenmiş tirozin rezidüleri ise, efektör olarak rol alır ve sinyalin ileti yolağının devamını sağlar. İnsülin-reseptör sinyal yolağı iki ana bölümden oluşur. Bunlar; mitojen-aktive edici protein (MAP) kinaz ve fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3-K)'dır. PI3-K yolağı, İR aktivasyonu sonucu oluşan biyolojik etkilerin çoğunun (protein sentezi, glikojen sentezi, glukoz transportu, anti-lipoliz, gen ekspresyonu-mitogenez) oluşumundan sorumludur (75-78).

Son bir kaç yıl içinde, insülin direnci ve insülin sinyal ileti yolağı ile ilgili bilgilerimiz hızla, çok büyük oranda artış göstermiştir. Halen insülin sinyal ileti yolağı

ile ilgili devam eden çalışmalarla, hem insülin direncinin patogenezi daha da aydınlatılacak, hem de yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesi sağlanacaktır. Örnek olarak, peroksizom proliferatör aktivatör reseptör gama (PPAR γ) agonistleri ve İR proteinlerinin (protein tirozin fosfataz 1B; PTP1B) fosforilasyonunu inhibe eden ajanlar tedavi amacıyla verilebilir gibi görünmektedir. Gelecekte geliştirilmeye çalışılan tedavi yaklaşımları ise, insülin sinyal ileti yolağındaki değişik sinyal iletili proteinlerin aktivasyonun ve inhibisyonunun sağlanması şeklindedir. Bu şekilde, patogenezinde insülin direncinin temel rol oynadığı tip 2 diyabet ve obezitenin tedavisine büyük katkı sağlanacağı düşünülmektedir (73).

2.2.2. İnsülin Direnci Etyolojisi

İnsülin direnci birçok fizyolojik, patofizyolojik, genetik ve akkiz bozukluklarla ilişkilidir ve sıklıkla bu bozukluklar insülin direncinin nedenidir. İnsülin direncinin nedenleri aşağıda sıralanmıştır (72,73,79).

İnsülin direnci nedenleri:

I- Beta hücrelerinin anormal ürün sekresyonu;

a) Anormal insülin molekülü,

b) Proinsülinin insüline inkomplet konversiyonu,

II- İnsülin antagonistleri;

a) Hormonal antagonistler (glukokortikoidler, büyüme hormonu, katekolaminler, glukagon, plasental laktojen),

b) Non-hormonal antagonistler (Serbest yağ asidi, anti-insülin antikorlar, anti-reseptör antikorlar, amilin, TNF- α),

III- Hedef doku defekti;

a) İnsülin reseptör defektleri,

b) Postreseptör defektleri,

Hedef doku defektleri ağır insülin direnci gelişimine yol açar. İnsülin reseptör mutasyonu sonucu ortaya çıkan insülin direncine tip A, insülin reseptör antikorları ile ortaya çıkan insülin direncine tip B ve post reseptör defektler neticesi ortaya çıkan insülin direncine ise tip C insülin direnci denir (80,81). Ağır insülin direncinin görüldüğü klinik durumlar şunlardır; HAIR-AN sendromu, antireseptör

antikorlarına bağlı akantozis nigrikans, lipoatrofi, Rabson Mendenhall sendromu, Leprechaunism, Ataksia telenjektazia (82). Hedef dokuların insüline duyarsızlığı, kan şekerinde yükselmeye neden olur. Hiperglisemi ve yetersiz insülin etkisiyle, β hücresi daha fazla insülin sekrete etmek için stimüle olur. Sonuçta oluşan hiperinsülinemi, hedef hücre yüzeyindeki insülin reseptörlerinin down regülasyonu sonucu gelişen insülin klirensindeki azalma nedeniyle daha da şiddetlenir. İnsülin direncinin klinik sonuçları, ya yetersiz insülin etkisi (glukoz tolerans bozukluğu, tip 2 diyabetes mellitus, büyüme gecikmesi, lipoatrofi) veya aşın sekrete edilen insülinin etkisi (akantozis nigrikans, ovaryen hiperandrojenizm) sonucu görülür (82).

2.2.3. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri

İnsülin direncinin varlığını göstermek için bir takım ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. Bunlar arasında üç ölçüm yöntemi en fazla dikkati çekenler arasındadır. Bunlar, hiperinsülinemik öglisemik insülin klemp, Bergman'ın minimal modeli ve açlık insülin düzeyi ölçümüdür. Bu tekniklerden her hangi birini kullanarak normal bireylerde veya diyabetik olgularda insülin duyarlılığını geniş oranda belirleyebiliriz. Fakat insülin direnci ölçümü esas alınarak diyabetik ve nondiyabetik durum arasında ayırım yapmak oldukça güçtür (72,73).

A) **Hiperinsülinemik Öglisemik İnsülin Klemp Tekniği:** En yaygın kabul görmüş araştırma metodu ve altın standart, DeFronzo tarafından geliştirilmiş olan öglisemik insülin klemp tekniğidir. Bu metotta değişik hızlarda glukoz infüzyonu yapılarak, plazma glukoz düzeyi bazal seviyede sabit tutulur. Aynı zamanda eksojen insülin infüzyonu yapılarak açlığın üstündeki bir seviyede sabit plazma insülin düzeyi temin edilmeye çalışılır. Bu işlem esnasında her beş dakikada bir plazma glukoz ölçümü yapılarak, glukoz infüzyon hızı ayarlanır. Bu işlem esnasında öglisemiyi temin için ne kadar fazla glukoz infüze edilirse hasta insüline o kadar duyarlıdır. Buna zıt olarak insülin direnci mevcut hastalara bazal plazma glukoz düzeylerini temin için daha az glukoz infüzyonu gerekir. Ancak bu metod pahalı, zaman alıcı ve her zaman uygulanabilir olmayan özelliktedir (72,83-85).

Son iki dekatta, insülin duyarlılığını değerlendirmek için bazı alternatif metotlar saptanmıştır. HOMA-IR (homeostasis model assesment of insülin rezistance)

metodu yaklaşık 10 yıl önce ortaya konmuş alternatif bir yöntemdir. Bu metod glukoz klomp tekniği ile karşılaştırıldığında basit, ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Sonuçları glukoz klomp tekniği ile yüksek oranda korelasyon göstermektedir (72,83,84).

B) Berkman'ın Minimal Modeli: Berkman ve arkadaşları daha büyük popülasyonlarda insülin direncini ölçmek için pratik metod olan minimal modeli geliştirmişlerdir. Bu metod, intravenöz glukoz tolerans testi esnasında sık kan örnekleri alarak sonuçların bilgisayar programına işlenmesi ile elde edilen insülin duyarlılık indeksi esasına dayanır. Genel olarak insülin direncinin bu ölçümü non-diyabetik hastalarda öglisemik insülin klomp ile ölçülen değerlerle çok iyi korelasyon gösterse de, diyabetik hastalarda aynı korelasyon gözlenmeyebilir. Çünkü bu metodun temel dayanağını, glukoz yüklenmesine ani plazma insülin cevabı teşkil eder. Bu nedenle test esnasında, plazma insülin düzeylerini yükseltmek için eksojen insülin veya tolbutamid vermek gerekmektedir. Bu metod glukoz metabolizması üzerindeki net etkileri araştırmak için uygun bir yöntemdir. Periferik ve hepatik glukoz metabolizması etkileri birlikte değerlendirilir. Bu yöntem değerli epidemiyolojik verilerin teminini sağlarken, insülinin etkisi ve sekresyonu hakkında bilgi verir. Bu test sınırlı sayıda araştırmacılar tarafından kullanılmakla birlikte henüz klinik amaçlı kullanıma uygun değildir. Bunun nedeni örnek alma işleminin karmaşık olması, işlemin birkaç saat sürmesi, karmaşık veri analizi ve testin maliyetinin yüksek olmasıdır (72,85).

C) Açlık İnsülin Seviyesi: İnsülin direncini değerlendirmede klinikte en pratik yöntem plazma insülin konsantrasyonunun ölçümüdür. Her ne kadar ilave bir avantaj göstermese de C-peptid düzeylerinin bu amaçlı kullanımı hakkında daha az bilgi vardır (72). İnsülin konsantrasyonunun ölçümü en iyi tüm gece açıktan sonra bakılan düzeydir. Açlık insülin seviyesi ve klomp tekniği ile ölçülen insülin etkisi arasında anlamlı bir düzeyde ilişki bulunmaktadır. Genel olarak normal glukoz düzeyleri varlığında, yüksek plazma insülin düzeylerinin mevcudiyeti insülin direncini yansıtır. Yüksek insülin düzeyleri diyabet gelişimi için bir göstergedir. Ancak; bireyde diyabet gelişirken ve plazma glukoz düzeyleri artarken, plazma insülin düzeyi azalır. Sonuç olarak plazma insülin düzeyi, insülin direncini daha fazla yansıtamaz, çünkü β hücre defektinden ve hiperglisemiden etkilenmeye başlar (72,83). Diğer majör bir sınırlandırma ise, insülin ölçüm yönteminin standardizasyonunun bulunmamasıdır. Hasta örnekleri aynı laboratuvarında ölçülmediği zaman yüksek derecede farklılık gösterebilirler.

Her ne kadar ölçümler proinsülin düzeyi ölçümü kabiliyetine bağlı ise de, bazen laboratuvarlar arasında insülin konsantrasyonu ölçümünde aynı standardı kullanmalarına rağmen açıklanamayan farklılıklar oluşabilir (72).

Açlık insülin düzeyi ölçümü, klinik hastalık görülmeden veya erken dönemde, insülin direncini göstermede kullanışlı bir yöntemdir. Bununla birlikte açlık insülin düzeyi ölçümü kullanılarak hastaların rutin taramasının yapılmasını sınırlandıran bazı problemler mevcuttur. Bunlar tetkik yöntemi ile ilgili problemler, açlık insülin düzeyinin insülin direncinin varlığını kesin olarak gösterememesi ve normal veya anormal ayırımını yapabilmek için kesin olarak tanımlanmış sınırların bulunmamasıdır (72, 85).

Açlık insülin referans aralığı 6–27 $\mu\text{IU/mL}$ 'dir (86).

2.2.4. Obezite ve İnsülin Direnci İlişkisi

İnsülin direnci, sıklıkla tip 2 diyabet, obezite ve kronik enfeksiyon gibi bir takım hastalıklarla birlikte gözlenir (84). İnsülin direnci, moleküler düzeyde bozulmuş insülin-reseptör sinyal yolağı sonucu oluşmaktadır. Bir kısım olguda ise insülinin reseptörüne bağlanmasında defekt söz konusudur (80). Bununla birlikte, sıklıkla insülinin reseptöre bağlandıktan sonraki (post- reseptör) düzeyde defekt söz konusudur. İleri düzeyde insülin direnci gelişen bazı hastalarda, tirozin kinaz aktivesinde belirgin azalma saptanmasına rağmen insülinin reseptöre bağlanmasında bir defekt gözlenememiştir. Tirozin kinaz aktivitesindeki ciddi defektler, İR genindeki doğal mutasyonlar sonucu gelişebilir. Ancak bu tür olaylar nadirdir ve tip 2 diyabet; obezite gibi insülin direncinin sıkça görüldüğü durumlarda patogeneze sorumlu değildir (85). Obezite olgularında, insülin reseptörlerinde down-regülasyon olduğu saptanmıştır (87).

İnsülin reseptör substrat (İRS) proteinlerinin fosforilasyonunu arttıran ajanlar, insülin etkisinde negatif düzenleyici rol oynarlar. Sonuçta; insülin direnci gelişimine yol açarlar (88). İnsülin, anjiyotensin-2, TNF- α etkisine bağlı olarak IRS-I'in fosforilasyonunun arttığı gösterilmiştir (89,90). Obez olgularda iskelet kası ve adipositlerde İRS proteinlerinin fosforilasyonunda azalma, PI3-K aktivitesinde azalma bulunduğu bildirilmiştir (91).

Medikal nutrisyonel tedavi ve egzersiz ile insülin direncinin azaltılması sonucunda glukoz homeostazının düzeleceği pek çok farmakolojik çalışma ile gösterilmiştir. Yapılan

pek çok çalışma, insülin direncinin prediyabetik durumu yansıtması yanında, pek çok hastalığın patogeneğinde de rol alabildiğini ve bu grup hastalarda kardiyovasküler hastalıklar yönünden anlamlı derecede risk artışına yol açtığını göstermektedir (72,92-94).

β hücre yetersizliğine bağlı olarak tip 2 diyabetik hastalarda insülin duyarlılığında azalma gözlenir. β hücre yetersizliğinin derecesi arttıkça insülin duyarlılığındaki azalma daha da belirginleşir ve erken faz insülin cevabı bozular. Erken faz insülin cevabı bozukluğu ile birlikte insülin duyarlılığının azalması aşikar diyabet ortaya çıkmadan oluşabilir. Bu durum kardiyovasküler risk artışının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Normoglisemik olgularda saptanan insülin direnci daha sonra ortaya çıkabilecek tip 2 diyabetin göstergesi olabilir (85,93,95,96).

2.3. Obezite CD36 ve Oksidize LDL

Endüstriyel ülkelerde ölümlerin ana nedenleri aterosklerotik kalp hastalıkları ve konjestif kalp yetmezliğidir. Bu tip yaygın görülen hastalıkların etyolojisini aydınlatmak günümüz ve gelecek için tıbbın temel odaklanma alanlarıdır.

Bu hastalıkların gelişiminde genetik ve edinsel faktörlerin kombinasyonu, her ne kadar her bir faktörün etkisi diğerinden bağımsız olsa da, hayati bir öneme sahiptir. Patofizyolojik olarak kalp kası hücrelerinin disfonksiyonu ve/veya koroner dolaşıma gönderilen besin ve oksijen desteğindeki azalma bu hastalıklara yol açar. Esas olarak trombositlerin üzerinde bulunan ve glikoprotein IV diye adlandırılan CD36, aynı zamanda kalp kası hücrelerinde ve arterdeki pek çok hücre tipinde bulunmaktadır (97,98).

CD36, Class-B scavenger reseptör ailesine dahil olan 88 kilodaltonluk bir membran glikoproteinidir. Membranlar arası bölgede uzun bir ekstrasellüler kavis yapar. Pek çok in-vitro deney, CD36'nın çok sayıda liganda bağlandığını göstermiştir. Bunlar doğal ve modifiye olmuş lipoproteinler (ox-LDL) (99,100), uzun zincirli yağ asitleri (101), anyonik ve okside fosfolipidler (102,103), apoptotik hücreler (104), sıtmayla enfekte olmuş eritrositler (105), kollejen (106,107), retinal fotoreseptörlerin dış segmentleri (108,109), trombospondin-1(TSP-1) (110) ve heksarelin (111). TSP-1'in tümör anjiogenezini inhibe edebildiği bilinmektedir.

Bu anti-anjiogenik fonksiyonun CD36 aracılığıyla olabileceği bildirilmiştir (112,113).

CD36, damarlarda bulunan, monosit (105,110), makrofaj (114,115), bazı düz kas hücreleri (116) ve endotel hücreleri gibi birçok hücre tipinde bulunmaktadır. Kan damarlarına ek olarak, CD36, insan kalp ve iskelet kasında, yağ dokusunda da bulunurken insan karaciğerinde çok düşük seviyelerde bulunmaktadır.

İnsandaki CD36 defekti ilk olarak 1989-1990 yıllarında çoklu trombosit transfüzyonuna dirençli olan bir hastada tanımlanmıştır (117-119). Bu defekt iki alt gruba ayrılabilir. Tip I'de CD36 hem trombosit hemde monositlerde defektlidir (120), oysa Tip II'de CD36 eksikliği sadece trombositlerde varken monositlerde neredeyse normal sınırlardadır (121).

CD36 defekti Japonya'da göreceli olarak sıktır (122). Kashiwagi (123) şu ana kadar CD36 geninde 5 adet mutasyon tanımlamıştır. Japon toplumunda en sık görülen mutasyon C478T mutasyonudur (123). Ayrıca CD36 defekti bazı Afrikalı ve Afro-Amerikalılarda sık görülmektedir (124). Tip-II CD36 defektin moleküler mekanizmasının netleştirilmesi gerekmektedir.

CD36, insanda bulunan aortik ve koroner aterosklerotik lezyonlarda bol miktarda bulunmaktadır (125,126). Bu lezyonlarda CD36'nın bulunma şekli ve lokalizasyonu SR-Class A'dan farklıdır (125). CD36 esas olarak lezyonun merkezinde bulunur. İn-vitro insan düz kas hücre kültürlerinde, PPAR- γ ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (116). CD36'nın ekspresyonu kendi ligandı olan ox-LDL tarafından önemli ölçüde arttırılmaktadır. Bu mekanizma PPAR- γ yolu aracılığıyla pozitif feedback şeklinde olmaktadır (127-129). PPAR- γ ligandları olan ox-LDL'den köken alan lipidler 9 ve 13-hidroksi oktadekadeoik asit, prostoglandin J2 ve bir grup antidiyabetik ilaç olan tiazolidinedionlar CD36'nın ekspresyonunu arttırmaktadır. Ayrıca CD36'nın insandaki İNF- γ tarafından downregüle edilebileceği belirtilmiştir (128). Bu sonuçlar CD36'nın insanlardaki majör ox-LDL reseptörlerinden birisi olduğunu desteklemektedir. CD36 diyabetik şartlar altında upregülasyona uğrayabilir (97,130).

Lipoproteinlerin oksidasyonunun aterosklerotik kalp hastalığının (ASKH) başlamasında ve gelişiminde önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır (131). Modifiye lipoproteinlerin scavenger reseptörler (SRs) tarafından hücre içine alındığının ileri

sürülmesinden beri scavenger reseptör-A (SR-A) (132) gibi pek çok molekül tespit edilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla CD36 defekti SRs'ler (99) arasındaki tek genetik defektir. CD36 defekti olan makrofajlar ox-LDL'ye düşük oranda bağlanır ve in-vitro deneylerde köpük hücre formasyonu oluşumuna dirençlidir (100).

Ox-LDL ve lipopolisakaritler (LPS) gibi maddeler makrofajlardan TNF- α ve İL-1 β gibi çok sayıda proinflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu stimüle ederler. Bu reaksiyonların nükleer faktör kappa B (NF-KB) (133,134) adlı bir nükleer reseptör tarafından düzenlendiği bulunmuştur. Ox-LDL'nin indüklediği NF-KB'nin aktivasyonu ve inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonundaki artışın, CD36 defekti olan makrofajlarda önemli oranda azaldığı görülmüştür (135). Oysa LPS tarafından indüklenen sitokin ekspresyon artışı korunmuştur. CD36'nın hem aterojenik hemde anti-aterojenik etki göstermesi aydınlatılmaya çalışılan bir çıkmaz durumundadır.

In vitro çalışmalar UZYA'nın içeri alınmasında CD36'nın rol oynadığını göstermiştir (101). UZYA'nın radyoaktif bir analogu olan I-BMIPP'nin (iodin-123 15-p-iodofenil metilpentadekanoik asit), CD36 defekti olan hastalarda kalpte doku içine alınamadığı bulunmuştur (136-138). Kalbin maksimum kontraktilite için UZYA'yı majör enerji kaynağı olarak kullandığı bilinmektedir. CD36 defektinin kardiyomiyopatnin patogenezi ile ilişkili olabileceği öne sürülebilir (137).

Hirano ve ark. (139) yapmış olduğu çalışmada CD36 defekti metabolik sendromun bazı özelliklerini göstermiştir. Hastalar orta yaş grubunda, plazma trigliserid seviyeleri belirgin olarak artmış, HDL seviyesi azalmış, plazma glukoz seviyesi yüksek ve kontrol grubuna göre kan basıncı yüksek saptanmıştır. Daha sonra bu hastalarda insülin direnci olup olmadığını araştırılmıştır. Bu çalışmalarda, insülin direnci hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniği ile araştırılmıştır (139). Test edilen tüm hastalarda vücutta glukoz uptaki düşük bulunmuştur. Bu durum hastalarda insülin direnci olduğuna işaret etmektedir (140). Üstelik tüm vücutta glukoz uptaki genç hastalarda da düşük bulunmuştur (144). Genç CD36 defektli hastalarda glukoz yükleme testlerinden sonra serbest yağ asidi yanıtında bozukluk olduğu ve bazı lipoproteinlerin plazma seviyesinde anormallikler olduğu bulunmuştur (142,143). Aynı zamanda CD36 defekti olan hastalarda postprandial hiperlipideminin ince bağırsak kökenli lipidlerde bir artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur (141).

Metabolik sendromun fenotipik ekspresyonunda muhtemelen mekanizmalardan birini UZYA dinamiğindeki değişmedir. Bu durum I-BMIPP sintiğramında gösterilmiştir. CD36 kalpteki UZYA reseptörlerinden birisidir fakat karaciğerde bulunmaz. CD36 defektinin olduğu durumda I-BMIPP'nin karaciğerdeki uptaki belirgin olarak artmıştır (144). Karaciğerde yağ asidi transport proteini gibi diğer taşıyıcılar dominanttır. Çünkü karaciğere artmış UZYA akışının LDL sekresyonu, hiperlipidemi ve viseral yağlanması olan hastalardaki insülin direncinden kaynaklandığına inanılmaktadır. Gözlemlenen UZYA dinamiklerindeki değişimin kısmen CD36 defektinde görülen metabolik sendromla ilişkili olabileceği tartışılmaktadır (2).

Diğer muhtemel mekanizma CD36 ile PPAR- γ yolağı arasındaki ilişkidir. İnsan makrofajlarında yapılan çalışmalarda CD36'nın intrasellüler sinyal mekanizmalarına PPAR- γ vasıtasıyla aracılık ettiği gözlemlenmiştir. Üstelik tiazolidinedionlar gibi insülin duyarlaştırıcı ajanların PPAR- γ üzerinden kendi etkilerini gösterdikleri kanıtlanmıştır. Kesin mekanizmalar hala belirlenememiş olsada CD36 defektinin hücre içi iletim yollarına engel olduğu öne sürülmektedir (2).

Önceden bahsedildiği gibi CD36 defektinin hem aterojenik ve hem anti-aterojenik etkileri vardır. Aterojenik etkisini metabolik sendroma yol açarak gösterir. Bu etki koroner arter hastalığı (KAH) olan kişilerde en yaygın görülen özelliktir. Anti-aterojenik etkisi ise deneysel çalışmalara dayanmaktadır. CD36 defekti olan makrofajlar ox-LDL'nin indüklediği köpük hücre formasyonu oluşumuna dirençlidir. Bu zıt etkilerin aterojenite ve aterojenitenin CD36 defektinde görülme prevalansı üzerine nasıl bir etkisi olduğu daha kapsamlı çalışmalar yapılmasını gerektirmektedir (2).

CD36'nın sıtma ile enfekte eritrositlere (18) bağlı bulunduğu ve CD36 defektinin bazı Afrika toplumlarında (124) yaygın olduğu bulunmuştur. Bu yüzden CD36 mutasyonu ile malarya enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi anlamak son derece önemlidir. Aitman (146) 2000 yılında bazı Afrika topluluklarında, CD36 defekti olan olgularda, eritrositin parazitle enfekte olan bağlanma bölgesinde olduğu ve kontrol grubuna göre daha sık sıtmaya yakalandığını bildirmiştir. Bu bilgi parazitle enfekte eritrositin enfekte olma mekanizmasının aydınlatılmasında ve makrofajlarda bulunan CD36 ile ilişkisinin gösterilmesinde önemli olabilir (2).

CD36 defekti, insülin direnci olan spontan hipertansif ratların (SHR) bir bölümünde gösterilmiştir (147,148). Bu ratlarda fruktozdan zengin diyet altında

glikoz intoleransının geliştiği gösterilmiştir (149). Ağır tip CD36 defektinin transjeni bu fenotipi düzeltmiştir. SHR'lerin kontrol grubuna göre kalp ağırlıkları CD36 defekti varsa daha fazla olmaktadır. Bu durum CD36 defekti ile miyokard hipertrofinin ilişkili olduğunu desteklemektedir (150). Ancak hiperlipidemi ve insülin direnci CD36 defekti olan ve olmayan SHR'larda benzer oranlarda bulunmuştur (151,152).

CD36 adiposit ve kas hücrelerinde yağ asidi taşıyıcısı ve makrofajlar üzerindeki ox-LDL için scavenger reseptör olarak görev yapan çok fonksiyonlu kompleks bir proteindir (153-155). Ayrıca CD36 kollejene bağlanarak muhtemelen bir adezyon proteini olarakda fonksiyon görmektedir. CD36'nın ateroskleroz patogenezimde önemli bir rolü olduğuda gösterilmiştir (154). Aterosklerozun tıpkı insülin direnci gibi kronik inflamatuvar bir sürecin sonucu olduğu kabul edilmektedir (156-159).

Tip-2 diyabet ve insülin direncinde inflamasyonun sebebi artmış yağ hücrelerinden salınan sitokinler veya büyük yağ depozitlerinden süzülen makrofajlardır. Hs-CRP ve İL-6 gibi göstergeler bu hastalarda yüksek düzeylerde bulunmaktadır (157,158,160,161).

CD-36'nın ox-LDL'ye bağlanabilme ve arter duvarından içeriye alarak lipid yüklü makrofajlar olan köpük hücre formasyonu oluşturabilme yeteneği nedeniyle aterosklerotik lezyonların oluşumunun başlamasında kritik bir rolü olduğuna inanılmaktadır (154,162). Tip-2 diyabetlilerde yüksek olan LDL (163,164,165), CD36'nın monosit ve makrofajların yüzeylerindeki ekspresyonunu arttırmaktadır (153-155,166). Hiperglisemi de Tip-2 diyabetli hastaların monositlerinin yüzeyindeki CD36 ekspresyonunu arttırmaktadır (130,167). Ayrıca CD36'nın inflamasyonun ve makrofaj aktivasyonunun bir göstergesi olduğu iddia edilmektedir (168). Bahsedilen mekanizmalarla Tip-2 diyabet ve metabolik sendromda CD36 upregülasyonu olmaktadır (126,130,167,169).

Tip-2 diyabetde morbidite ve mortalitenin ana sebebi erken aterosklerozdur. Riskteki artış; lipid anormallikleri ile doğru orantılı değildir. Uzun dönem glisemik kontrol ile kalp damar hastalıkları arasında direkt bir ilişki olduğu bulunmuştur (170-172). Sıklıkla aşırı kilolu kişilerde ve metabolik sendroma predispozisyon yaratan genetik yapıya sahip bireylerde görülen insülin direnci, diyabetin, dislipideminin ve artmış aterosklerozun önemli bir sebebidir (157,163,164,173,174).

Şu ana kadar CD36 ile ilgili yapılmış çalışmalar damarlardaki aterosklerotik plakların immün işaretlenmesi veya izole monositlerin flowsitometrik analizi şeklindedir. Bu yüzden CD 36 bakılması teknikleri günümüzde geniş popülasyon tarama çalışmaları için uygun değildir (128,130,167,175,176).

Diyabet sıklıkla dislipidemi ile ilişkili olduğu halde, artmış risk lipid anormallikleri ile direk orantılı değildir ve diyabetteki artmış aterosklerozun temel nedeni hala tam anlaşılamamıştır (174,177). Bazı bulgular; metabolik sendromlu aşırı kilolu yetişkinlerde sıklıkla rastlanan insülin direncinin hem diyabetin hemde aterosklerozun önemli nedeni olduğunu işaret etmektedir (178).

İnsülin direnci; dislipidemi, hipertansiyon, hiperkoagülasyon ile ilişkilidir ve bütün bu faktörler ateroskleroz riskini arttırmaktadır (174,177). İnsülin direncinin arter hücresi seviyesinde potansiyel olarak önemli rolü olabilir (179). Endotel hücrelerindeki hatalı insülin sinyal sistemi nitrik oksit (NO) aktivitesinde bozulmaya yol açar ve bu etki muhtemelen aterojeniktir (180). Aynı zamanda makrofajlarda insülin reseptörleri bulunmaktadır fakat makrofajlardaki köpük hücre formasyonu ile insülin sinyal sistemi arasındaki ilişki üzerine fazla çalışma yoktur (181).

PPAR- γ aktivatörü olan tiazolidinedionlar Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan önemli bir ilaç grubudur. PPAR- γ aktivatörleri fare deneylerinde insülin rezistansını kayda değer oranda düzeltmiş ve aterosklerozu azaltmıştır. Bu ilaçların insanlardaki aterosklerozu azaltabileceği düşünülmektedir (182-185). PPAR- γ aktivatörlerinin in-vivo etki şekli net olarak bilinmemesine rağmen, adipositlerde ve makrofajlarda yüksek oranda eksprese olduğu gösterilmiştir (185). Bu da bu hücrelerin önemli hedef hücreler olduğunu desteklemektedir. Ancak paradoksal bir şekilde PPAR- γ aktivatörleri proaterojenik bir molekül olan CD36'nın makrofajlardaki ekspresyonunu arttırmaktadır (186). PPAR- γ aktivatörlerinin bu proaterojenik etkileri ABCA1 adlı bir makrafaj taşıyıcısındaki artışla engellenebilmektedir. Bu taşıyıcı muhtemelen LDL'nin CD36 yoluyla artmış olan uptakeini dengeleyerek ve kolesterolün lipidden fakir lipoproteinlerine akışını arttırarak etki göstermektedir (185,187,188). Yine de bu mekanizmanın önemi belirsizdir ve bazı çalışmalar PPAR- γ aktivatörlerinin ABCA1'in seviyeleri üzerine etkisini gösterememiştir (189,190).

Kritik soru insülin direncinin KAH'a neden olup olmadığı ve oluyor ise bunun tesadüfi olup olmadığıdır (191).

Fareler üzerinde yapılan çalışmalara göre CD36'nın yağ asidi metabolizması, insülinin etkisi ve tüm vücuttaki lipid metabolizmasında fizyolojik rolleri olduğunu desteklemektedir (147,149,151).

CD36 defekti olan insanlardan elde edilen bulgular insülin direnci (yüksek kan yağ asidi seviyesi ve yüksek kan trigliserid seviyeleri) CD36 defekti olan farelerle kuvvetli benzerlik gösteriyordu (147,149,151). Ancak böylesine aterojenik bir ortamda CD36 defekti olan farelerde hızlanmış ve prematüre ateroskleroz görülmesi beklenirken; vakalarda tam tersi bir durum ortaya çıktığı, kontrol grubuna oranla aterom plağının 6 kat daha az oranda olduğu gözlenmiştir (192). Bu durum nasıl açıklanabilirdi? CD36 defekti olan farelerin, CD36'nın yokluğu nedeniyle makrofajların okside LDL alımının azalması, köpük hücre formasyonunun azalması ve aterojenik lezyonların sıklığının azalması sebebiyle ateroskleroz gelişiminden korunduğu düşünülmüştür (127,129,192). Öne sürülen bu mekanizmanın doğru olup olmadığı ve işleyip işlemediğinin anlaşılması için daha ileri çalışmaların sonuçları beklenmelidir.

Şu ana kadar yapılan çalışmalar, CD36'nın KAH üzerine olan etkileri, metabolik rolü ve PPAR- γ ile arasındaki ilişki konularında sorular oluşmasına yol açmıştır. Glitazonların aterojenite üzerine etkilerini tahmin etmek oldukça zordur. PPAR- γ 'nın bazı etkileri proaterojenik (örneğin makrofajlarda köpük hücre formasyonunu arttırması) iken diğer bazı etkileri (inflamatuar sitokinleri baskılaması, makrofajlara kolesterol akışını indüklemesi) potansiyel antiaterojenik etkilerdir (127,129,182,188). Glitazonlar bugüne kadar sadece aterojenik olup olmadıkları yönünden araştırılmıştır. İn vivo çalışmalarda bu ilaçların en azından erkek vakalarda aterosklerozun sıklığını ve yaygınlığını azalttığı görülmüştür. Yine de, bu antiaterojenik etkinin daha dominant olmasının altında yatan mekanizmaların tesbit edilmesi zorunludur (182).

CD36 biyolojisinin çözümlenmemiş bir diğer sorunu da insanda görülen CD36 defektinin prevalansının dünyanın farklı bölgelerinde çarpıcı biçimde farklı olmasıdır. CD36 defekti Afrikalı, Koreli, Tayvanlı, Japon kökenliler arasında % 2'den fazla oranda görülmektedir. Oysa Avrupalı ve Amerikalı beyaz ırkta neredeyse

hiç görülmemektedir. Şaşırtıcı bir şekilde, İngiltere’de yaşamakta olan Karayip ve Kenya kökenli Afrikalıların % 20’si, homozigot olduğunda CD36’da total defekt yapan tek bir mutasyon yönünden heterozigot taşıyıcıdırlar. Bu mutasyonun prevalansının yüksek olmasının sebebi net değildir (146).

Hastalık spektrumu ve KAH prevalansı CD36 mutant alleli taşıyan bireylerde tam olarak belirlenememiştir. CD36 defektinde ateroskleroz gelişiminin, insanlarda geciktiği de net olarak gösterilememiştir. PPAR- γ ve CD36 yolağı üzerine yapılan çalışmalar, bu alanın insülin direncinin moleküler temellerini araştırma, korunma ve tedavide yeni ilaçlar elde etme yönünden verimli bir saha olduğunu göstermektedir.

2.4. Obezite ve Serbest Yağ Asitleri

Özellikle abdominal bölgede artmış vücut yağ kitlesi vücudun alt bölümünde ya da deri altında toplanmış yağ kitlesine göre lipolitik hormonlara karşı daha duyarlıdır. Buna karşın abdominal yağ doku insülinin antilipolitik etkisinden önemli ölçüde korunmuştur (193). Bu nedenle abdominal obezitede hem açlıkta hem de yemek sonrası dönemde plazma SYA düzeyi, normal kilolu kişilere göre önemli ölçüde yüksektir. Kronik SYA yüksekliği adipoz doku dışında özellikle miyositler ve hepatositlerde trigliserid depolanmasına neden olur. Hücre içi trigliserid içeriğinin arttığı bu hücrelerde insülin duyarlılığı önemli ölçüde azalır (194,191). İlk kez Randle ve arkadaşları kalp kası hücrelerinde glukoz alımının SYA’lar tarafından engellendiğini göstermişlerdir. Randle hipotezine göre; kas hücrelerinde artan SYA düzeyi, glukozun oksidatif metabolizmasını yarışmalı olarak engeller. SYA’lar okside olarak enerji metabolizması için harcanırken, glukoz hücre içinde birikmeye başlar. Yakın zamanda yapılan çalışmalar ise SYA’ların, hücre içi glukoz metabolizması ile etkileşmekten çok PI 3- kinaz ve PKC inhibisyonu aracılığı ile GLUT 4 translokasyonu bozarak glukozun hücre içine transferinde bir inhibisyon meydana getirdiğini ortaya koymuştur (194). Manyetik rezonans spektroskopisi yöntemi kullanılarak saptanan miyosit içi trigliserid miktarı ile insülin rezistansı arasındaki güçlü ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar bu görüşü destekler (195). SYA insülin sinyal sistemini, IRS-1’in serin fosforilasyonunu, kas hücrelerinin yanı sıra karaciğer dokusunda da önemli derecede etkiler. Lipoliz sonrası yağ dokusundan

salgılanan serbest yağ asitleri portal kan akımı ile ilk önce karaciğere ulaşır ve karaciğer hücrelerinde insülin direncine neden olur. Sonuç olarak glukoneojenez artar, glikojenoliz hızlanır ve hiperglisemi ve hiperinsülinemiye neden olur (196). Viseral yağ dokuları alınan obez ratlarda hepatik insülin direncinin azalması (197), hepatik portal vende SYA düzeyinin deneysel olarak arttırıldığı ratlarda insülin direncinin gelişmesi bu görüşü destekler (198). Portal kan akımında serbest yağ asitlerinin artışı ayrıca hipotalomo hipofizer adrenal aksı uyararak glukokortikoid artışına neden olur (199). Artmış glukokortikoidlerde insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunur. Ayrıca yağ dokusunda bulunan 11 beta hidroksisteroid dehidrojenaz enzimi adiposit içi kortizol düzeyini arttırarak lipolizi hızlandırır ve insülin direncine katkıda bulunur (200).

2.5. Obezite ve Leptin

Ob geni tarafından kodlanan ve adipositlerden salgılanan 16-kd ağırlığında bir proteindir. Plazma leptin düzeyi ile yağ dokusu kitlesi arasında doğrusal güçlü bir ilişki vardır (201). İştah kontrolünde ve enerji tüketiminde önemli rolü olan leptinin ayrıca sempatik aktivite, üretim sistemi, hematopoez ve proinflamatuvar etkileri belirlenmiştir (202). T lenfositlerin apoptozisini azaltır, proliferasyonunu ve aktivitesini düzenleyici etkiler gösterir. T lenfositlerin T-helper alt tipine dönüşümünü ve sitokin salgılarını uyarır. Ayrıca monosit aktivasyonunu, fagositozu ve monositer sitokinlerin salgılanmasını etkiler. Bu etkileri ile MS'un patogenezinde önemli rollere sahip.

Leptin, insülin düzeyi ve vücut ağırlığı birbirleri ile ilişkilidir (203). Leptin ile insülin arasında iki yönlü bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Özellikle yüksek karbonhidratlı beslenme sonrasında artan insülin düzeyine paralel şekilde leptin düzeyi de artmaktadır (204). Buna karşın leptinin pankreas beta hücreleri üzerinde tanımlanan reseptörleri aracılığı insülin salgısını baskıladığı ileri sürülmektedir (205). Ancak pankreas beta hücrelerinde insülin salgılanması üzerine olan etkileri hakkında yapılan deneysel in-vitro çalışmaların sonuçları birbirleri ile çelişmektedir. Verilerin büyük çoğunluğu leptinin insülin sekresyonunu azalttığını işaret etmekte

birlikte, insülin sekresyonunu etkilemediği ya da arttırdığına dair bulgular da bildirilmiştir (206).

Leptinin diabetojenik mi yoksa antidiabetojenik mi olduğu konusu henüz tam olarak netleşmemiştir. Leptin ile insülin direnci arasındaki ilişkileri inceleyen deneysel hayvan çalışmaları ve klinik çalışmaların sonuçları birbirlerinden oldukça farklıdır. Yapılan çalışmalarda kullanılan deney hayvanlarının türleri, kullanılan hücre tiplerinin ve yöntemlerin farklılıkları sonuçlar arasındaki çelişkileri açıklayabilir.

Diabetik olan veya olmayan ratlarda leptin tedavisinin insülin direncini düzelttiği gösterilmiştir (207,208). Sprague-Dawley ratlarda kronik intraserebroventriküler leptin uygulamaları ile insülin direncinin azaldığı bildirilmiştir (209). Buna karşın rat adipositlerinde (210) ve iskelet kas hücrelerinde (211) insülin duyarlılığını azalttığı saptanmıştır. Bazı çalışmaların sonuçları ise leptinin insülin duyarlılığı üzerine etkisinin olmadığını işaret etmektedir (212).

İnsanlarda leptin ve leptin reseptörü değişiklikleri ile obezite arasındaki ilişki, monogenetik obez hayvan modellerinden farklıdır. İnsanlarda obezite multigenetik ve multifaktöryel bir hastalıktır. Bu nedenle insan obezitesinde leptin değişiklikleri, leptin insülin direnci ilişkileri hayvanlardan farklılıklar gösterir. Yakın zamana kadar bildirilen leptin (213,214) ve leptin reseptör mutasyonlarına (215) bağlı obezite vakaları çok az sayıdadır. Hipoleptinemiye bağlı obez oldukları bildirilen iki çocukta plazma glukoz düzeyi normal, insülin düzeyi ise yüksek saptanmıştır. Leptin tedavisi ile hiperinsülineminin düzeltildiği bildirilmiştir.

Leptinin etkilediği biri membrana bağlı olan ve sitoplazmik uzantısı olan diğeri ise çözünebilir, membrana bağlı olmayan ve sitoplazmik uzantısı olmayan iki farklı reseptör tipi bulunmuştur. MS'li olmayan kişilerde leptinin daha çok çözünebilir reseptörü ile bağlı olarak plazmada bulunduğu, MS'li kişilerde ise çözünebilir reseptörlerin azaldığı ve serbest leptinin plazma düzeyinin yükseldiği buna rağmen leptinin santral etkilerinin zayıfladığı söylenebilir. İnsülin direnci indeksleri ile çözünebilir leptin reseptörü arasında negatif korelasyon vardır. Bu bulgular eşliğinde MS'li kişilerde insülin direncine benzer şekilde leptin direncinden de söz edilebilir (216). Obez ve obez olmayan vakaların karşılaştırıldığı prospektif bir çalışmada değişik dozlarda cilt altına uygulanan leptin tedavileri ile önemli ölçüde kilo kaybı

sağlanmasına karşın glisemik kontrol ve insülin etkileri üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir (217). Hiperinsülinemik-öglisemik klemptekniği ile yapılan çalışmalarda özellikle erkeklerde abdominal obezite varlığında, leptin düzeyinin insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir, benzer ilişki kadınlarda saptanmamıştır (218). İnsan hepatoselüler karsinoma hücrelerinde leptinin insülin reseptör substrat-1'in tirozin fosforilasyonunu azalttığı bildirilmiştir (219). Buna karşın insan hepatosit kültürlerinde leptinin insülin sinyal sistemi üzerinde etkisinin olmadığı gösterilmiştir (220).

2.6. Obezite ve Homosistein

Homosistein metiyoninden demetilasyon ile oluşan sülfür içeren bir aminoasittir. İnsanda bilinen hiçbir proteinin yapısına katılmaz ve hayvansal ürünlerle alınır (221). Homosistein 2 temel yolla metabolize olur. A) Metiyoninin artmış olduğu durumlarda trans-sülfürasyon yolu ile metabolize olur. Homosistein serinle geri dönüşümsüz olarak bağlanır ve sistatiyona dönüşür. Bu reaksiyon ko-faktör olarak B6 vitaminini kullanır ve sistatiyon beta sentetaz enzimi ile katalize edilir. Sistatiyon B6 vitaminini ko-faktör olarak kullanan sistatiyonaz enzimi ile hidrolize olarak sisteine metabolize olur. B) Metiyoninin düşük olduğu durumlarda ise primer olarak remetilasyon ile metabolize olur. Remetilasyon da 2 şekilde oluşur. 1) 5-metil tetrahidro folatdan kobalamin bağımlı metiyonin sentetaz enzimi ile metil grubu alarak tekrar metiyonine dönüşür. 5-metil tetra hidrofolat ko-faktör olarak riboflavin kullanan metilen tetra hidrofolat redüktaz (MTHFR) yolu ile oluşur. 2) Metil vericisi olarak betaini kullanır ve betain-homosistein metil transferaz enzimi ile oluşur (BHMT). Plazmada yaklaşık olarak % 75'i proteinlere bağlı olarak, % 25'ide homosistein dimerleri olarak dolaşır (222).

Yüksek plazma homosistein seviyesi güçlü kardiyovasküler risk faktörüdür. Koroner arter hastalıkları, ateroskleroz, periferik damar hastalıkları gibi hastalıkları ile yüksek homosistein seviyesi arasında pozitif bir ilişki vardır. Yüksek homosistein seviyesi endotel sitotoksitesine neden olmaktadır. Homosisteinin oksidasyonu hidrojen peroksit oluşumuna neden olur. Bunun sonucunda endotel hasarı meydana

gelir. Homosistein nitrik oksit inhibisyonu ile ilişkilidir ve endotel bağımlı dilatasyona neden olur (223).

VKİ ile homosistein arasında pozitif bir ilişki vardır. Obez bireyler normal bireylerle kıyaslandığında homosistein konsantrasyonu çok az yüksektir. VKİ’de her 5 kg/m² artış homosisteinde % 10 artışa neden olmaktadır. Meyve ve sebze yi fazla tüketmek ayrıca aerobik egzersiz yapmak homosistein konsantrasyonunu düşürmektedir (224).

Plazmadaki total homosistein seviyesi trombozis ve vasküler hastalıklarda risk faktörüdür. Yüksek homosistein seviyesi leptin rezistansına neden olur. Artmış homosistein; hiperleptinemiye ve apolipoprotein B (ApoB) seviyesinin artmasına neden olur ve kardiyovasküler hastalıklar gelişir (224).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 2010 yılı Mayıs ayı ile 2010 Temmuz ayı arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine şişmanlık nedeniyle başvuran 18-50 yaş arası bayan, karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal ve vücut kitle indeksi (VKİ) 25.0-39.9 kg/m² arasında olan ve eksojen obezite tanısı konan hastalar dahil edildi.

Vücut kitle indeksi (VKİ) 18.5-24.9 kg/m² arasında olan 18-50 yaş arası 20 bayan kontrol grubu olarak alındı. Kontrol grubu bireylerinde de bilinen kardiyovasküler sistem, hematolojik, endokrinolojik veya başka bir sistem hastalığı mevcut değildi.

Çalışmaya alınan olguların obezite ve eşlik eden diğer problemler ile ilgili öyküleri öğrenildi. Obeziteye ailesel yatkınlık ve obeziteye hazırlayıcı nedenler sorgulandı.

Nedeni açıklanamayan taşikardisi (100 atım/ dak üzerinde) ve aritmisi olanlar, hipotroidizm, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu veya kongenital sendromlardan herhangi birisine ikincil obezitesi olanlar, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, kalp kapak hastalığı, kalp yetmezliği tanısı almış olanlar, malign tümör hastalığı olanlar, nörolojik ve psikiyatrik hastalığı olanlar, hormon replasman tedavisi ve steroid tedavisi almakta olanlar ve zayıflama amaçlı gastroplastisi ve intestinal by-pass operasyonu olanlar, gebe olanlar, emziren anneler, yakın bir zaman içinde zayıflama amaçlı tedavi alanlar çalışmaya alınmadılar.

Çalışma protokolü, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı ve Helsinki Bildirgesi'nin yeniden gözden geçirilmiş ilkelerine uygun şekilde yürütüldü.

Hastaların detaylı tıbbi öyküleri ve sistem sorguları kaydedildi. Boy, kilo, nabız hızı, tansiyon arteriyel, bel ve kalça çevresi ölçülerek ayrıntılı sistemik fizik muayeneleri yapıldı.

Bel çevresi ölçümü; kişi ayakta dururken her iki spina iliaka posterior superiordan ve göbekten geçen en dar yerden ölçülerek yapıldı. Kalça çevresi ölçümü ise her iki kalçanın en geniş yerinden ve simfisis pubis noktasından yapıldı. Bel/ kalça oranları (BKO) hesaplandı. Obezite tanısı için $VKİ > 25.0 \text{ kg/ m}^2$ olması kriter alındı. Bunun için Endokrinoloji Polikliniğindeki sabit bioelektrik impedans cihazından (TANITA-Body Composition Analyzer Type TBF-300 M Tokyo_JAPAN) yararlanıldı. Bu yöntemle vücut bileşenlerinden yağ kütlesi, yağsız doku kütlesi ve total vücut su miktarı ölçüldü.

Hematolojik, biyokimyasal testler ve CD36, oksidize LDL, serbest yağ asidi, leptin, homosistein düzeyinin ölçümü için hastalardan 1 gece (12 saatlik) açlıktan sonra sabah 8:00-08:30 arasında venöz kan örnekleri alındı. CD36 düzeyi için venöz kan örnekleri EDTA içeren tüplere alındı. Oksidize LDL, serbest yağ asidi, leptin, homosistein düzeyinin ölçümü için venöz kan örnekleri jelli biyokimya tüpüne alındı.

Açlık kan şekeri (mg/dl) heksokinaz metodu (Enzimatik UV testi) tabanlı Olympus AU 2700 (Olympus Diagnostica GmbH, Hamburg, Germany) cihazıyla ölçüldü. İnsülin, tiroit uyarıcı hormon (TSH), serbest triiodotironin (ST3), serbest tiroksin (ST4), tiroid peroksidaz antikor (anti TPO) ve kortizol düzeyleri kemilüminesan tabanlı Immulite 2000 system (DPC, CA, USA) cihazıyla ölçüldü. Total kolesterol (mg/ dl), HDL- kolesterol (mg/ dl), LDL- kolesterol (mg/ dl), VLDL- kolesterol (mg/ dl), trigliserit (mg/ dl), high sensitif C- reaktif protein (hs-CRP) (mg/L) fotometrik yöntem ile ölçüldü (Olympus Diagnostica GmbH, Hamburg, Germany). Hemoglobin, hematokrit, trombosit ve beyaz küre sayımı sonuçları Beckman Coulter LH 780 Analyzer (Beckman Coulter INC, CA, USA) analizöründe spektrofotometrik yöntemle değerlendirildi.

İnsülin direnci “homeostasis model assessment” (HOMA) = açlık plazma glikozu x açlık plazma insülini /22.5] formülü; insülin duyarlılığı ise “quantative insulin sensitivity check index” (QUICKI) = 1/ [log (I0) + log (G0)] formülü ile hesaplandı.

CD36 için kan örnekleri standart EDTA’lı tüplere 2cc alındı. Örnekler Nüve NF 800 R marka santrifuj cihazında 1100 RPM’de 10 dakika santrifuj edildi. Trombositten zengin plazma alındı. Plazma CD36 düzeyi analizi Beckman Coulter Epics Altra (Coulter Corporation, MIAMI, USA) cihazı ile BioLegend PE anti-human CD36 Kiti kullanılarak flow sitometri yöntemi ile bekletilmeden tayin edildi.

Oksidize LDL, serbest yağ asidi, homosistein, leptin için kan örnekleri jelli biyokimya tüpüne 2’şer cc alındı. Örnekler NF 1215 marka santrifuj cihazında 3000 RPM’de 10 dakika santrifuj edildi. Serum ayrılarak -20 derecede analiz edilene kadar saklandı.

Serum ox-LDL düzeyi analizi Basic Radim Immunoassay Operator (BRIO); (Radim spa, Pomezia, Italy) cihazı ile ox-LDL/MDA Adduct ELISA Kiti kullanılarak ELİSA (Enzym Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile tayin edilmiştir.

Serum SYA düzeyi analizi Basic Radim Immunoassay Operator (BRIO); (Radim spa, Pomezia, Italy) cihazı ile Human Free Fatty Acids ELISA Kiti kullanılarak ELİSA yöntemi ile tayin edilmiştir.

Serum leptin düzeyi analizi Basic Radim Immunoassay Operator (BRIO); (Radim spa, Pomezia, Italy) cihazı ile Leptin(Sandwich) ELISA Kiti kullanılarak ELİSA yöntemi ile tayin edilmiştir.

Serum homosistein düzeyi analizi Basic Radim Immunoassay Operator (BRIO); (Radim spa, Pomezia, Italy) cihazı ile Axis Homocysteine ELISA Kiti kullanılarak ELİSA yöntemi ile tayin edilmiştir.

İstatistik Değerlendirilmesi

Veriler SPSS 17.0 ticari istatistik programı kullanılarak hesaplanmıştır. Dört grup arasında bağımsız parametrelerin farklılığının hesaplanmasında ANOVA testi kullanılmıştır. Farklı olan parametrelerin değerlendirilmesinde LSD ve T testi uygulanmıştır. BKO, bel çevresi, yağ kütlesi, BMI, HOMA-IR ve QUICKI’nin

leptin, homosistein, SYA, ox-LDL üzerine olan etkisini araştırmak için “lineer regresyon” analizinde “enter” modeli kullanılmıştır. Parametreler arasındaki bağintıyı (korelasyon) belirlemek için de Pearson korelasyon analizi yapılmıştır. $p<0.05$ degeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 18-50 arası olan 80 kadın alındı. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırması kullanılarak VKİ'ye göre erişkinlerde obezitenin sınıflandırılması yapıldı. VKİ 18.5-24.9 kg/m² arası olan 20 kadın normal kilolu olup kontrol grubu, VKİ 25.0-29.9 kg/m² arası olan 20 kadın fazla kilolu olup Grup 1, VKİ 30.0-34.9 kg/m² arası olan 20 kadın 1. derece obez olup Grup 2, VKİ 35.0-39.9 kg/m² arası olan 20 kadın 2.derece obez olup Grup 3 olarak sınıflandırıldı. VKİ 40.0 kg/m² ve üzeri olanlar çalışmaya alınmadı.

Hastaların antropometrik-demografik özellikleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların Demografik ve Antropometrik Özellikleri (ort±SD)

	Kontrol (n=20)	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	Grup 3 (n=20)
Yaş (yıl)	31,10±5,61	34,00±7,09	32,62±8,44	34,45±7,98
Boy (cm)	163,05±6,88	161,63±4,04	160,47±5,65	159,05±5,36
Kilo (kg)	58,96±6,74	71,87±6,03	81,89±7,18	94,79±7,39
VKİ (kg/m ²)	22,15±1,90	27,49±1,61	31,76±0,95	37,43±1,80
Yağ kütlesi (kg)	14,87±5,06	24,96±4,55	31,23±4,98	40,79±5,03
Yağsız doku kütlesi (kg)	44,08±2,53	46,91±2,29	50,75±3,76	53,99±3,74
Toplam vücut su miktarı (kg)	32,27±1,86	34,35±1,67	37,16±2,75	39,52±2,73
SKB (mmHg)	107,25±10,32	115,23±15,84	119,76±14,27	139,95±17,16
DKB (mmHg)	70,00±7,94	78,64±10,82	78,00±13,13	88,70±10,69
Bel çevresi (cm)	73,60±6,60	83,31±5,74	91,47±5,77	100,15±6,96
Kalça çevresi (cm)	96,35±5,93	107,45±4,30	114,47±6,30	124,65±4,93
BKO	0,76±0,05	0,77±0,04	0,80±0,06	0,80±0,05

SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, BKO: Bel Kalça Oranı

Hastaların biyokimyasal parametreleri tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Biyokimyasal Parametreler (ort±SD)

	Kontrol (n=20)	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	Grup 3 (n=20)
TG (mg/dl)	85,55±26,72	98,55±50,12	128,67±57,65	146,25±64,88
T.Kol (mg/dl)	172,95±30,60	174,23±23,19	188,05±37,97	182,45±31,51
HDL (mg/dl)	46,95±10,02	42,82±8,90	39,24±8,19	38,45±7,79
LDL (mg/dl)	108,85±26,90	111,74±19,55	123,09±33,78	114,78±29,43
VLDL (mg/dl)	17,11±5,34	19,71±10,02	25,69±11,49	29,25±12,97

TG: Trigliserid, T.Kol: Total Kolesterol, HDL: High-Density Lipoprotein, LDL: Low-Density Lipoprotein, VLDL: Very Low-Density Lipoprotein

Hastaların açlık glikoz, açlık insülin, HOMA-IR ve QUICKI düzeyleri tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Açlık Glukoz, Açlık İnsülin, HOMA-IR ve QUICKI Düzeyleri (ort±SD)

	Kontrol (n=20)	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	Grup 3 (n=20)
Glukoz (mg/dl)	89,20±8,28	89,32± 7,49	90,86±5,66	97,85±14,07
İnsülin (uIU/mL)	9,37±6,02	9,10 ± 5,80	13,57 ±15,42	23,10±23,85
HOMA-IR	1,84±1,19	1,81±1,23	2,73±3,04	5,36±6,96
QUICKI	0,35±0,04	0,35±0,03	0,33±0,03	0,31±0,02

Hastaların çalışma parametrelerinin düzeyleri tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Çalışma Parametrelerinin Düzeyleri (ort±SD)

	Kontrol (n=20)	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	Grup 3 (n=20)
CD36	98,40±1,79	97,93±1,92	98,99±0,86	97,79±2,06
Ox-LDL (ng/ml)	125,53±63,01	117,70±79,56	164,82±64,73	213,21±95,35
SYA (ng/ml)	118,50±102,59	163,61±116,80	222,00±135,79	270,80±136,32
Homosistein (mmol/L)	22,20±4,49	23,05±6,96	26,61±5,84	28,22±7,99
Leptin (ng/ml)	4,18±3,95	19,90±18,13	32,63±17,60	49,10±18,66
hs-CRP (mg/L)	7,84±9,33	5,14±2,84	5,96±4,77	8,50±5,17

Kontrol Grubu, Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 hastaların demografik, antropometrik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13. Kontrol Grubu, Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 Hastaların Demografik, Antropometrik ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

P değeri	KG-G1	KG-G2	KG-G3	G1-G2	G1-G3	G2-G3
Yaş (yıl)	AD	AD	AD	AD	AD	AD
Boy (cm)	AD	AD	AD	AD	AD	AD
Kilo (kg)	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
VKİ (kg/m ²)	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Yağ kütlesi (kg)	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Yağsız doku kütlesi (kg)	0,005	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Toplam vücut su miktarı (kg)	0,005	0,001	0,001	0,001	0,001	0,002
SKB (mmHg)	AD	0,008	0,001	AD	0,001	0,001
DKB (mmHg)	0,012	0,021	0,001	AD	0,004	0,002
Bel çevresi (cm)	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Kalça çevresi (cm)	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
BKO	AD	0,028	0,020	AD	AD	AD
TG (mg/dl)	AD	0,009	0,001	AD	0,004	AD
T.kol (mg/dl)	AD	AD	AD	AD	AD	AD
HDL (mg/dl)	AD	0,006	0,003	AD	AD	AD
LDL (mg/dl)	AD	AD	AD	AD	AD	AD
VLDL (mg/dl)	AD	0,01	0,001	AD	0,004	AD
hs-CRP (mg/L)	AD	AD	AD	AD	AD	AD
Glukoz (mg/dl)	AD	AD	0,004	AD	0,004	0,019
İnsülin (uIU/mL)	AD	AD	0,004	AD	0,003	0,045
HOMA-IR	AD	AD	0,005	AD	0,004	0,037
QUICKI	AD	AD	0,001	AD	0,001	0,008
CD36	AD	AD	AD	0,049	AD	0,030
Ox-LDL (ng/ml)	AD	AD	0,002	AD	0,001	AD
SYA (ng/ml)	AD	0,021	0,001	AD	0,025	AD
Homosistein (mmol/L)	AD	0,048	0,010	AD	0,020	AD
Leptin (ng/ml)	0,005	0,001	0,001	0,017	0,001	0,002

AD:Anlamlı Değil, KG:Kontrol Grubu, G1:Grup 1, G2:Grup 2, G3:Grup 3

Kontrol grubu ile çalışma grupları arasında yaş, boy, total kolesterol, LDL kolesterol, hs-CRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Kilo, VKİ, yağ kütlesi, yağsız doku kütlesi, toplam vücut su miktarı, bel çevresi, kalça çevresi ve leptin düzeyleri açısından kontrol grubu ile grup 1, grup 2 ve grup 3 arasında; grup 1 ile grup 2 ve grup 3 arasında; grup 2 ile grup 3 arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

BKO açısından kontrol grubu ile grup 1 ve grup 1 ile grup 2 ve grup 3; grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. BKO açısından kontrol grubu ile grup 2 ve grup 3 arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

SKB düzeyleri açısından kontrol grubu ile grup 1 ve grup 1 ile grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. SKB düzeyleri açısından kontrol grubu ile grup 2 ve grup 3; grup 1 ile grup 3; grup 2 ile grup 3 arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

DKB düzeyleri açısından grup 1 ile grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. DKB düzeyleri açısından kontrol grubu ile grup 1, grup 2 ve grup 3; grup 1 ile grup 3; grup 2 ile grup 3 arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Trigliserid düzeyleri açısından kontrol grubu ile grup 1; grup 1 ile grup 2; grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Trigliserid düzeyleri açısından kontrol grubu ile grup 2 ve grup 3; grup 1 ile grup 3 arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

HDL düzeyleri açısından kontrol grubu ile grup 1; grup 1 ile grup 2 ve grup 3; grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. HDL düzeyleri açısından kontrol grubu ile grup 2 ve grup 3 arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

VLDL düzeyleri açısından kontrol grubu ile grup 1; grup 1 ile grup 2; grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. VLDL düzeyleri açısından kontrol grubu ile grup 2 ve grup 3; grup 1 ile grup 3 arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Glukoz, insülin, HOMA-IR, QUICKI düzeyleri açısından kontrol grubu ile grup 1 ve grup 2; grup 1 ile grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

saptanmadı. Glukoz, insülin, HOMA-IR, QUICKI düzeyleri açısından kontrol grubu ile grup 3; grup 1 ile grup 3; grup 2 ile grup 3 arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

CD36 düzeyleri açısından kontrol grubu ile grup 1, grup 2 ve grup 3; grup 1 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. CD36 düzeyleri açısından grup 1 ile grup 2; grup 2 ile grup 3 arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Ox-LDL düzeyleri açısından kontrol grubu ile grup 1 ve grup 2; grup 1 ile grup 2; grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ox-LDL düzeyleri açısından kontrol grubu ile grup 3 ve grup 1 ile grup 3 arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

SYA ve homosistein düzeyleri açısından kontrol grubu ile grup 1, grup 1 ile grup 2 ve grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. SYA ve homosistein düzeyleri açısından kontrol grubu ile grup 2 ve grup 3; grup 1 ile grup 3 arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Farklı antropometrik ölçümler ile korelasyon gösteren çalışma parametreleri Tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14. Farklı Antropometrik Ölçümler ile Korelasyon Gösteren Çalışma Parametreleri

	Homosistein	SYA	Leptin	Ox-LDL	HOMA-IR	QUICKI
VKİ	r:0,290 p:0,014	r:0,442 p:0,001	r:0,721 p:0,001	r:0,435 p:0,001	r:0,265 p:0,017	r:-0,487 p:0,001
Bel çevresi	r:0,314 p:0,007	r:0,473 p:0,001	r:0,682 p:0,001	r:0,350 p:0,003	r:0,230 p:0,039	r:-0,498 p:0,001
Yağ kütlesi	r:0,245 p:0,038	r:0,418 p:0,001	r:0,708 0,001	r:0,337 p:0,005	r:0,230 p:0,039	r:-0,487 p:0,001
BKO	r:0,297 p:0,011	r:0,284 p:0,028	r:0,186 p:0,110	r:0,215 p:0,078	r:0,106 p:0,348	r:-0,254 p:0,022

VKİ ile homosistein ($r=0.290$, $p=0.014$), SYA ($r=0.442$, $p=0.001$), leptin ($r=0.721$, $p=0.001$), ox-LDL ($r=0.435$, $p=0.001$) ve HOMA-IR ($r=0.265$, $p=0.011$) arasında pozitif anlamlı korelasyon ve VKİ ile QUICKI ($r=-0.487$, $p=0.001$) arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı.

Bel çevresi ile homosistein ($r=0.314$, $p=0.007$), SYA ($r=0.473$, $p=0.001$), leptin ($r=0.682$, $p=0.001$), ox-LDL ($r=0.350$, $p=0.003$) ve HOMA-IR ($r=0.230$, $p=0.039$) arasında pozitif anlamlı korelasyon ve bel çevresi ile QUICKI ($r=-0.498$, $p=0.001$) arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı.

Yağ kütlesi ile homosistein ($r=0.245$, $p=0.038$), SYA ($r=0.418$, $p=0.001$), leptin ($r=0.708$, $p=0.001$), ox-LDL ($r=0.337$, $p=0.005$) ve HOMA-IR ($r=0.230$, $p=0.039$) arasında pozitif anlamlı korelasyon ve yağ kütlesi ile QUICKI ($r=-0.487$, $p=0.001$) arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı.

BKO ile homosistein ($r=0.297$, $p=0.011$) ve SYA ($r=0.284$, $p=0.028$) arasında pozitif anlamlı korelasyon ve BKO ile QUICKI ($r=-0.254$, $p=0.022$) arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı. BKO ile leptin ($r=0.186$, $p=0.110$), ox-LDL ($r=0.215$, $p=0.078$) ve HOMA-IR ($r=0.116$, $p=0.348$) arasında pozitif korelasyon mevcuttur, fakat bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildir.

HOMA-IR, QUICKI, glikoz ve insülin düzeylerinin homosistein, SYA, leptin, Ox-LDL ve CD36 düzeyi ile korelasyonu tablo 15'de gösterilmiştir.

Tablo 15. HOMA-IR, QUICKI, Glikoz ve İnsülin Düzeylerinin Homosistein, SYA, Leptin, Ox-LDL ve CD36 Düzeyi ile Korelasyonu

	Homosistein	SYA	Leptin	Ox-LDL	CD36
HOMA-IR	r:-0,030 p:0,807	r:-0,021 p:0,874	r:0,254 p:0,030	r:0,009 p:0,945	r:-0,088 p:0,434
QUICKI	r:-0,137 p:0,258	r:-0,234 p:0,072	r:-0,455 p:0,001	r:-0,109 p:0,382	r:-0,018 p:0,873
Glukoz (mg/dl)	r:0,089 p:0,455	r:0,199 p:0,127	r:0,181 p:0,121	r:0,011 p:0,930	r:0,026 p:0,815
İnsülin (uIU/mL)	r:-0,024 p:0,846	r:-0,008 p:0,953	r:0,270 p:0,021	r:0,027 p:0,832	r:-0,068 p:0,544

HOMA-IR ile leptin ($r=0.254$, $p=0.030$) arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı. HOMA-IR ile ox-LDL ($r=0.009$, $p=0.945$) arasında pozitif korelasyon ve HOMA-IR ile homosistein ($r=-0.030$, $p=0.807$), SYA ($r=-0.021$, $p=0.874$), CD36

($r=-0.088$, $p=0.434$) arasında negatif korelasyon mevcuttu, fakat bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi.

QUICKI ile leptin ($r=-0.455$, $p=0.001$) arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı. QUICKI ile ox-LDL ($r=-0.109$, $p=0.382$), homosistein ($r=-0.137$, $p=0.258$), SYA ($r=-0,234$, $p=0.072$) ve CD36 ($r=-0.018$, $p=0.873$) arasında negatif korelasyon mevcuttu, fakat bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Glukoz ile ox-LDL ($r=0.011$, $p=0.930$), leptin ($r=0.181$, $p=0.121$), homosistein ($r=0.089$, $p=0.455$), SYA ($r=0.199$, $p=0.127$) ve CD36 ($r=0.026$, $p=0.815$) arasında pozitif korelasyon mevcuttu, fakat bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi.

İnsülin ile leptin ($r=0.270$, $p=0.021$) arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı. İnsülin ile homosistein ($r=-0.024$, $p=0.846$), SYA ($r=-0,008$, $p=0.953$), CD36 ($r=-0.068$, $p=0.544$) arasında negatif korelasyon ve insülin ile ox-LDL ($r=0.027$, $p=0.832$) arasında pozitif korelasyon mevcuttu, fakat bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi.

CD36 düzeyinin ox-LDL, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, trigliserid düzeyi ile korelasyonu tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. CD36 Düzeyinin Ox-LDL, Total Kolesterol, HDL, LDL, VLDL, Trigliserid Düzeyi ile Korelasyonu

	Ox-LDL	Total Kolesterol	HDL	LDL	VLDL	TG
CD36	$r:-0,094$ $p:0,444$	$r:0,072$ $p:0,517$	$r:0,032$ $p:0,775$	$r:-0,003$ $p:0,980$	$r:0,182$ $p:0,103$	$r:0,182$ $p:0,099$

CD36 ile ox-LDL ($r=-0.094$, $p=0.444$), LDL ($r=-0.003$, $p=0.980$) arasında negatif korelasyon ve CD36 ile total kolesterol ($r=0.072$, $p=0.517$), HDL ($r=0.032$, $p=0.775$), VLDL ($r=0.182$, $p=0.103$), TG ($r=0.182$, $p=0.099$) arasında pozitif korelasyon mevcuttu, fakat bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışma parametrelerimizden, gruplar arasında fark gösteren ox-LDL, SYA, leptin ve homosistein etkileşimlerini araştırmak üzere, toplam vücut yağını temsilen yağ kütlesi ve VKİ, abdominal yağı temsilen BKO ve bel çevresi, insülin

direnci/duyarlılığını temsilen HOMA-IR/QUICKI regresyon analizine tabi tutulmuştur.

Tüm çalışma vakalarında leptin, homosistein, ox-LDL ve SYA ile ilişkili değişkenlerin linear regresyon analizi tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Tüm Çalışma Vakalarında Leptin, Homosistein, Ox-LDL ve SYA İle İlişkili Değişkenlerin Linear Regresyon Analizi

	Leptin		Homosistein		Ox-LDL		SYA	
	t	p	t	p	t	p	t	p
BKO	-2,189	0,033	1,115	0,270	1,249	0,218	0,264	0,793
Bel çevresi	2,329	0,024	-0,481	0,633	-1,351	0,184	0,316	0,754
Yağ kütlesi	-0,262	0,794	-0,255	0,799	-0,542	0,590	0,430	0,670
VKİ	-0,409	0,684	0,881	0,383	3,431	0,001	0,002	0,998
HOMA-IR	-0,346	0,731	-1,398	0,168	-0,552	0,584	-1,259	0,217
QUICKI	-1,610	0,114	-1,067	0,291	0,218	0,828	-0,620	0,539

Tüm olgular ele alındığında, ‘enter’ modeline göre yapılan regresyon analizinde, leptin değerini, bel çevresi ve BKO ile temsil edilen abdominal obezitenin etkilediği ve ox-LDL değerini de VKİ’nin etkilediği bulunmuştur.

Tüm olgular ele alındığında ‘enter’ modeline göre yapılan regresyon analizinde homosistein ve SYA değerlerini; BKO, bel çevresi, yağ kütlesi, VKİ, HOMA-IR ve QUICK’ nin etkilemediği bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Obezite, vücut yağ dokularında sağlığı bozacak ölçüde anormal veya aşırı miktarda yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır (63). Birkaç yüzyıl önce obezite bir "güzellik" sembolü olarak kabul edilirken, ilişkili olduğu kalp-damar sistemi hastalıkları, diyabet, metabolik sendrom, kas-iskelet sistemi hastalıkları ve psikiyatrik sorunlar nedeniyle günümüzde önemli bir sağlık sorunu olmuştur (225).

Yapılan çok sayıdaki çalışma göstermiştir ki; obezite, bağımsız bir risk faktörü olarak kardiyovasküler risk faktörleri arasında en önemli belirleyicilerden biridir (226). 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 (227-230).

Mortaliteyi etkileyen faktörler içinde, vücut yağ dağılımı büyük önem taşır. Abdominal bölgede biriken yağ miktarı ile ilişkili en önemli komplikasyonlardan biri kardiyovasküler hastalık ve buna bağlı ani ölümlerdir. Bunun bir nedeni; abdominal yerleşimli adipositlerin çok sayıda adrenerjik reseptör içermesidir. Abdominal yağ dokusunda insüline bağlı antilipoliz azalmış, katekolaminlere bağlı lipoliz artmıştır. Bu durum dolaşımda serbest yağ asitlerinin artışına neden olur. Bu, insülin direnci ile birliktedir ve hepatik glukoz üretimi de artmıştır (231).

Obezitede insülin direnci, tip 2 diyabet gelişimine zemin hazırlayan önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Metabolik Sendrom'un patogenezinde de insülin direnci rol alır. İnsülin direncini değerlendirmek için HOMA-IR indeksi sıklıkla kullanılmaktadır (232). HOMA-IR >2,7 olması, insülin direncini gösterir

(233). Schwimmer ve ark. (234) 37 obez olgudan tip 2 diyabeti olmayan 24 vakanın HOMA-IR hesaplanması ile % 95'inde insülin direnci olduğunu tespit etmişlerdir.

Yaptığımız çalışmada, kontrol grubu ile Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 kıyaslandığında, HOMA-IR düzeyleri, kontrol grubuna göre grup 3 obezlerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Grup 1 ve Grup 2 çalışma vakalarının da HOMA-IR düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksektir, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu da göstermektedir ki, obezitenin derecesi arttıkça HOMA-IR düzeyleri yani insülin direnci artmaktadır.

CD36; hücre adezyonu, antijen sunumu, apoptotik hücrelerin klirensi, yağ asiti ve lipitlerin transportu, kullanımı ve depolanmasında etkili bir multiligand reseptörüdür. CD36 eksikliğinde yağ asiti ve lipid transportunda oluşacak defektlerin, aterosjenik lipit profiline, dolayısıyla, ateroskleroz gelişimine yol açabileceği öne sürülmektedir. CD36'nın aterogenezin engellenmesindeki önemli rollerinden biri, okside LDL'yi toplayıp, dolaşımdan temizlemesidir. Ayrıca, TGF- β üzerinden, apoptotik hücrelerin fagositik temizlenmesine katkıda bulunarak, plak stabilitesinde rol oynar. CD36 eksikliği olan deney hayvanlarında, plazma trigliseritleri ve plazma yağ asitleri yüksek bulunmuş ve bu hayvanlarda insülin direnci tespit edilmiştir (235).

CD36 ekspresyonu monositlerin makrofaja farklılaşmasıyla artar. Bu hücrelerin IL-4, makrofaj koloni stimulan faktor (MCSF), LDL (özellikle okside LDL) ile karşılaşması da CD36 düzeylerini artırır. Okside LDL ile CD36'nın karşılıklı hücrel etkileşimi; okside lipoproteinlerde bulunan 9 ve 13 hidroksi okta dekadienoik asit (HODA) gibi PPAR- γ ligandlarının hücre içine alınması ile ilişkilidir.

Sonuç olarak, CD36 ekspresyonu promotor bölgede PPAR- γ ' ya cevap veren elementler yoluyla artar. CD36 ekspresyonunda, PPAR- γ 'nın lipit ligandlarının makrofaj içine alınmasında CD36'nın rolü olması, damar duvarında proaterojenik bir "ileriye doğru destekleme döngüsü" (feed forward loop) varsayımına yöneltmiştir. Bu varsayım göre; makrofaj yüzeyinde CD36 ekspresyonunun artması, modifiye LDL'nin hücre içine girişini artırarak, köpük hücre oluşumuna yol açar (132). Makrofajların CD36 ekspresyonunun düzenlenmesi karışıktır. CD36'nın proaterojenik lipoproteinlere ve sitokinlere cevaplılığı, lezyonlardaki makrofajlarda

yüksek oranda eksprese edildiği düşüncesini destekler. İmmünohistokimyasal çalışmalarda, aterom plağındaki köpük hücrelerde, özellikle transisyonel ve çekirdek lezyonlarda yüksek düzeyde ekspresyon gösterilmiştir.

Okside LDL, ateroskleroz patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Okside LDL, makrofajlar tarafından scavenger reseptörler yoluyla alınmaktadır. CD36 defekti olan hastalarda, CD36 geninde çok sayıda mutasyon bulunmuştur. CD36 defekti olan makrofajlarda, okside LDL'nin bağlanması % 50 oranında azaldığı gösterilmiştir. Bu da, okside LDL'nin majör reseptörlerinden birinin CD36 olduğunu göstermektedir. Makrofajlardaki CD36 sayısı, ox-LDL tarafından artırılırken; interferon gama tarafından azaltılmaktadır. CD36 uzun zincirli yağ asitlerinin taşıyıcısı olduğu için, CD36 defekti olan hastalarda, uzun zincirli yağ asitleri analoglarının alımında defekt görülmüştür. Üstelik, monosit kökenli makrofajlardan TNF-alfa ve IL-1 beta salınması, LDL seviyesinin düşmesi ile indüklenmektedir. CD36 defektli hastaların çoğunda hiperlipidemi, artmış lipoprotein kalıntıları, kan basıncı ve kan glukoz seviyesinin ılımlı bir artışı söz konusudur. CD36 defekti olan hastalarda, tüm vücutta glukoz “upteke”i düşmüştür; bu da insülin rezistansının varlığını göstermektedir (3).

Çalışmamızda trombositlerde flow-sitometri ile bakılan CD36 düzeyi, farklı obezite gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı fark göstermediği belirlendi. Grup 1 ile grup 2 ve grup 2 ile grup 3 arasında görülen istatistiksel farkın ise çok sınırdan olması bu parametrenin en azından mevcut yöntemlerle yeterince hassas olmadığını göstermektedir. Literatürlerdeki çelişkili yayınlar da ifade edildiği üzere teknik yetmezlik ya da farklı nedenler bu sonuca yol açıyor olabilir.

Diğer bir ateroskleroz risk göstergesi olan ox-LDL'nin, kontrol ve fazla kilolu gruba göre, VKİ >35 olan ikinci derece şişman grupta anlamlı olarak daha yüksek ve yağ dağılımı farkı gözetmeksizin, tüm vücut kütlesi ile doğrudan pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. CD36 ile ox-LDL arasında bir ilişki olduğunu gösteren Handberg ve ark. (236) yaptığı çalışmanın aksine, biz CD36 ile ox-LDL değerleri arasında bir korelasyon bulamadık.

Obezitede hem açlıkta hem de yemek sonrası dönemde, plazma SYA düzeyi, normal kilolu kişilere göre önemli ölçüde yüksektir. Kronik SYA yüksekliği, adipoz doku dışında, özellikle miyositler ve hepatositlerde trigliserit depolanmasına neden

olur. Hücre içi trigliserit içeriğinin artışı, bu hücrelerde insülin duyarlılığını önemli ölçüde azaltır (191,194). Çalışmamızda, kontrol grubu ile grup 1, grup 2 ve grup 3 kıyaslandığında; SYA düzeyleri kontrol grubuna göre, grup 2 ve grup 3 obezlerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi. Grup 1 çalışma vakalarının SYA düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bulgularımız, diğer birçok çalışmada gösterilmiş olan, artan obezite derecesi ile SYA düzeyi yüksekliği arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Ancak yaptığımız istatistiki çalışmalar bu parametrelerin selektif olarak abdominal obezite göstergeleriyle ilişki göstermediği; non-selektif olarak tüm vücut yağ kütlesi ile ilişki gösterdiği görülmüştür. Öte yandan regresyon analizlerinde hiçbir antropometrik ölçütün plazma SYA konsantrasyonu için bağımsız etkileyici faktör olmadığı belirlenmiştir.

Leptin, enerji metabolizmasını ve dengesini düzenleyen adipokinlerden birisidir. Bu adipokinin seviyesi, obezitede yükselmiştir ve insülin direnciyle korelasyon gösterir. Hiperleptinemi, aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (5).

Leptin eksikliğinin obezite ile sonuçlandığı, günümüzde artık oldukça iyi bilinen ve kabul edilmiş bir gerçektir. Ob/ob farelerdeki “nonsense” bir mutasyon obezite, artmış gıda alımı (iştah) ve diyabet gelişmesi ile sonuçlanmaktadır (237) ve aynı farelerde adipositlerden leptin sentez ve sekresyonunun bozuk ve yetersiz olduğu da saptanmıştır. Benzer şekilde, leptine direnç gösteren db/db fareler de obezdirlir (238) ve tıpkı ob/ob fareleri gibi bunlarda da leptin yeterli fonksiyon gösterememektedir. Obez insanlarda leptin geninde henüz farelerdeki gibi bir mutasyon saptanamasa da; serum leptin konsantrasyonları, obezite göstergeleri olan VKİ ve vücut yağ kitlesi oranı ile pozitif bir korelasyon göstermektedir (201,239). Ob/ob farelere rekombinant leptin verilmesi ile gıda alımı (iştah), vücut kilosu, insülin ve glukoz konsantrasyonlarının azalması, oysa db/db farelere (leptin rezistansı) leptin verilmesi ile herhangi bir etkinin görülmemesi, obezitede asıl sorunun leptin eksikliğinden çok leptin rezistansı olduğunu düşündürmektedir (240). Serum leptin seviyelerinde, obezler arasında cinse bağlı fark da vardır. Buna göre, leptin ile vücut yağ kitlesi ve VKİ arasındaki pozitif korelasyon kadınlarda erkeklere oranla daha belirgindir ve yapılan ölçümler sonucunda kadınlarda leptin seviyelerinin

erkeklere oranla daha fazla olduğu saptanmıştır (240). Ayrıca, obez insanlardaki plazma leptin konsantrasyonları her ne kadar obez olmayanlara göre 5 kat kadar yüksek olsa da, serebral sıvıdaki leptin konsantrasyonlarının sadece çok az yüksek olması (241,242), leptin rezistansını kolaylaştıran hız sınırlayıcı faktörün santral sinir sistemine leptin transportundaki defekt olduğunu göstermektedir.

Altunkaynak ve ark. (243) çalışmalarında, dolaşımdaki leptin seviyesinin VKİ ve kilo ile pozitif ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Jang ve ark. (244), obez farelerle yaptıkları bir çalışmada, obez farelerde serum leptin düzeylerini obez olmayanlardan daha yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda gerek kantitatif ölçümlerde gerekse korelasyon ve regresyon analizlerinde leptinin en azından bu çalışma parametreleri ve sonuçları açısından farklı obezite gruplarında ve farklı obezite tiplerinde en duyarlı parametre olduğu görülmüştür.

Homosisteinin plazma seviyeleri, normal, aşırı kilolu ve obez premenopozal kadınlarda, insülin direncinden bağımsız olarak obezite ile bağlantılıdır. Homosisteinin plazma seviyeleri, insülin direnci ile normal sağlıklı, aşırı kilolu ve obez premenopozal kadınlarda bağımsız olarak ilişkili görünmektedir. Bu nedenle, artmış plazma homosistein seviyelerinin, insülin direnci ve/veya hiperinsülinemide rolü olduğunu düşündürmektedir (6).

Yükselmiş total homosistein plazma seviyeleri ve obezite, kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleridir. Obezite ile hiperhomosisteinemi arasındaki ilişki, tam olarak aydınlatılamamıştır (7).

Kanda homosisteinin artması, kalp-damar hastalıkları için nedensel bir zayıf risk faktörü olarak ele alınmışsa da (245), ilgili kavramın geçerliliği, bu düzeylerin düşürülmesini içeren çalışmaların yarar sağlamadığı gerekçesiyle, yakın zamanda reddedilmiştir (246). Ancak, son zamanlarda yayınlanan bir metaanaliz, homosisteindeki her 5 $\mu\text{mol/L}$ artışın, koroner kalp hastalığı riskini klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak % 20 artırdığını bildirmektedir (247). Homosistein ile hipertansiyon (248,249) ve insülin direnci (250) arasındaki ilişki konularında kısmen çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin, Framingham Çalışması'nda, çok değişkenli ayarlama, yeni gelişen hipertansiyon için serum homosistein düzeyinin anlamlı öngörü sağlamadığı bildirilmiştir (249). Framingham Çalışması'na ait bir diğer bildiride, insülin direnci ile homosistein düzeyleri arasında zayıf bir ilişki

görülürken; hipertansiyon ve BKO'nun (santral obezite göstergesi olarak), düzeylerde daha fazla artışla ilişkili olduğu saptanmıştır. Homosisteinin, MS ile ilişkisi de iyi araştırılmamıştır.

Çalışmamızdaki kontrol grubu ile grup 1, grup 2 ve grup 3 kıyaslandığında; homosistein düzeyleri grup 2 ve grup 3 obezlerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi. Grup 1 vakalarında da homosistein düzeyi, kontrol grubuna göre daha yüksekti, fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Bu bulgu, obezite derecesi arttıkça homosistein düzeylerinin de arttığını gösterdi. Ancak yaptığımız analizlerde bu göstergenin herhangi bir obezite ölçütü ya da insülin direnci göstergelerinden etkilenmediği görülmüştür.

Obezite ve lipit metabolizması değişikliği arasındaki ilişki çok iyi bilinmektedir. Genel olarak, obez kişilerde açlık plazma trigliserit değerleri yükselme ve plazma HDL-kolesterol düzeyleri azalma eğilimindedir (251,252). Plazma kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri hafifçe yüksek veya normaldir, fakat apo-B taşıyıcı lipoproteinlerinin sayısı artmıştır (63).

Özellikle HDL-2 alt grubu olmak üzere, düşük HDL-kolesterol ve yüksek LDL/HDL oranı, hastaları ateroskleroz için daha yüksek risk altına sokar. Ayrıca, abdominal obezite, küçük ve yoğun aterojenik LDL partiküllerinin plazmada artması, hipertrigliseridemi ve insülin direnci ile ilişkilidir. Bu tip obezite, kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet ve bunlara bağlı mortalite için önemli bir risk faktörüdür (64, 253).

İnsülin direncine eşlik eden santral obezite ve hiperinsülineminin, karaciğerde trigliseritten zengin çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) aşırı üretimine neden olduğu düşünülmektedir (254). Visseral adipozitlerin lipolizi, insüline dirençli görüldüğü için, bu durum karaciğere serbest yağ asiti akımında bir artışa neden olabilir ve VLDL sekresyonunu stimüle edebilir. Ayrıca, lipoprotein lipaz düzeyleri düşer ve VLDL'nin klirensinin yavaşlamasına ve HDL partiküllerinin üretiminin azalmasına neden olur. Buna ek olarak, VLDL metabolizmasındaki değişiklik daha küçük, daha yoğun LDL üretimine yol açabilir (251, 254).

Çalışmamızdaki kontrol grubu ile grup 1, grup 2 ve grup 3 kıyaslandığında; trigliserit düzeyleri grup 2 ve grup 3 obezlerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi. Kolesterol seviyeleri açısından, kontrol grubu ile grup 1, grup 2 ve grup

3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Literatürde de plazma trigliserit düzeylerindeki artışın, vücut ağırlığındaki artış ile korelasyon gösterdiği yönünde yayınlar mevcuttur (228,252). Bu konuda yapılan büyük çalışmalardan biri olan Lipid Research Clinics Program Prevalance Study Çalışması'nda (255), vücut ağırlığının trigliserit düzeyleri ile önemli oranda korelasyon gösterdiği vurgulanmıştır. Aynı zamanda, obez hastalarda LDL-kolesterol ve VLDL-kolesterol düzeyleri de yüksek olarak bulunur. Hastalarda VLDL-kolesterol yapımının artışı, bu partikülün uzaklaştırılmasının arttırılması ile karşılanmaya çalışılmaktadır. Bunun yanı sıra, VLDL-kolesterolün LDL-kolesterol haline dönmesi normaldir (256).

Çalışmamızdaki kontrol grubu ile grup 1, grup 2 ve grup 3 kıyaslandığında; VLDL-kolesterol düzeyleri, grup 3 obezlerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi. LDL-kolesterol seviyeleri açısından, kontrol grubu ile grup 1, grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Çalışmamızdaki kontrol grubu ile grup 1, grup 2 ve grup 3 kıyaslandığında; HDL-kolesterol düzeyleri, grup 2 ve grup 3 obezlerde istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edildi. Glass ve ark. (256) yaptığı çalışmada, vücut ağırlığı ile plazma HDL-kolesterol düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunduğunu belirtmektedir. VKİ ile HDL-kolesterol arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların bir kısmında (228,255) anlamlı negatif korelasyon bulunurken; bir kısmında ise negatif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı derecede saptanmamıştır (257).

Yapılan çalışmalarda, VKİ ve plazma CRP düzeylerindeki artış arasında yakın ilişki saptanmış ve adipoz dokudan türeyen IL-6'nın, hepatik CRP oluşumunun başlıca uyarıcı olduğu ileri sürülmüştür (258, 259). Çalışmamızdaki kontrol grubu ile grup 1, grup 2 ve grup 3 kıyaslandığında; hs-CRP düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi. Önceki çalışmaların aksine, obezitenin derecesi ile hs-CRP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulamadık.

Obezite, bir çok ülkede popülasyonun % 40-60'ını etkilemektedir. Hipertansiyon, kalp yetersizliği, koroner aterosklerotik hastalıklar gibi kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet, dislipidemi ve metabolik sendrom gibi metabolik bozukluklar ile birlikte bulunması nedeniyle, obezite önemli bir sağlık problemidir. Diyet, fiziksel aktivite ve davranış modifikasyonu gibi tedavi

seçeneklerinin birlikte uygulanması ile sağlanan başarılı kilo kaybı ve yanı sıra, seçilmiş olgularda farmakoterapi ve cerrahi tedavi, obezitenin ortaya çıkardığı kardiyovasküler hastalıkların önlenmesine katkıda bulunur.

Çalışmamızda, CD36 düzeyi ile obezitenin derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamadık. Gruplar arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasının nedeni, vaka sayımızın az olması olabilir. Kardiyovasküler hastalığın patogenezinde rol aldığı bilinen homosistein, ox-LDL, SYA ve leptin düzeylerinin obezitenin derecesi ile ilişkili olduğunu tespit ettik. VKİ arttıkça bu moleküllerin plazma seviyelerinin artmış olduğunu gördük. Bu moleküllerin patogenezdaki rollerinin açıklığa kavuşturulmasının, obez bireylerde kardiyovasküler hastalık riskini aydınlatma ve tedaviye alternatif seçeneklerin eklenmesi açısından yol gösterici olacağına inanmaktayız. Bu nedenle, kardiyovasküler hastalık-obezite ilişkisinde sorumlu tutulan faktörlerin bir arada değerlendirildiği, daha çok sayıda olgunun dahil edildiği yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1.Kontrol grubu ile çalışma grupları olan grup 1, grup 2 ve grup 3 arasında yaş, boy, total kolesterol, LDL kolesterol, hs-CRP düzeyleri açısından, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

2.Kilo, VKİ, yağ kütlesi, yağsız doku kütlesi, toplam vücut su miktarı, bel çevresi, kalça çevresi açısından kontrol grubu ile grup 1, grup 2 ve grup 3 arasında; grup 1 ile grup 2 ve grup 3 arasında; grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

3.SKB düzeyleri açısından, kontrol grubu ile grup 2 ve grup 3; grup 1 ile grup 3; grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

4.DKB düzeyleri açısından, kontrol grubu ile grup 1, grup 2 ve grup 3; grup 1 ile grup 3; grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

5.Trigliserit düzeyleri açısından, kontrol grubu ile grup 2 ve grup 3; grup 1 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

6.HDL düzeyleri açısından, kontrol grubu ile grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

7.VLDL düzeyleri açısından, kontrol grubu ile grup 2 ve grup 3; grup 1 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

8.Glukoz, insülin, HOMA-IR ve QUICKI düzeyleri açısından, kontrol grubu ile grup 3; grup 1 ile grup 3 ve grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

9.CD36 düzeyleri açısından, grup 1 ile grup 2 ve grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. VKİ arttıkça CD36 düzeyinin artmasını beklerken, VKİ ile CD36 düzeyi arasında bir ilişki saptamadık.

10.Ox-LDL düzeyleri açısından, kontrol grubu ile grup 3 ve grup 1 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

11.SYA düzeyleri açısından, kontrol grubu ile grup 2 ve grup 3; grup 1 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

12.Homosistein düzeyleri açısından, kontrol grubu ile grup 2 ve grup 3; grup 1 ile grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

13.VKİ ile homosistein, leptin, ox-LDL ve HOMA-IR arasında pozitif anlamlı korelasyon ve VKİ ile QUICKI arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı.

14.Bel çevresi ile homosistein, SYA, leptin, ox-LDL ve HOMA-IR arasında pozitif anlamlı korelasyon ve bel çevresi ile QUICKI arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı.

15.Yağ kütlesi ile homosistein, SYA, leptin, ox-LDL ve HOMA-IR arasında pozitif anlamlı korelasyon ve yağ kütlesi ile QUICKI arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı.

16.BKO ile homosistein ve SYA arasında pozitif anlamlı korelasyon ve BKO ile QUICKI arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı. BKO ile leptin, ox-LDL ve HOMA-IR arasında pozitif korelasyon mevcuttu, fakat bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi.

17.Tüm olgular ele alındığında, ‘enter’ modeline göre yapılan regresyon analizinde, leptin değerini, bel çevresi ve BKO ile temsil edilen abdominal obezitenin ve ox-LDL değerini de VKİ’nin etkilediği bulunmuştur.

18.Tüm olgular ele alındığında, ‘enter’ modeline göre yapılan regresyon analizinde, homosistein ve SYA değerlerini BKO, bel çevresi, yağ kütlesi, VKİ, HOMA-IR ve QUICKI’nin etkilemediği bulunmuştur.

7. ÖZET

NORMAL KİLOLU VE OBEZ BİREYLERDE CD36 VE İNSÜLİN DİRENCİ PARAMETRELERİNİN İLİŞKİSİ

Giriş ve Amaç: Obezite vucuttaki yağ miktarının fazlalığı olarak tanımlanmaktadır ve neden olduğu pek çok komplikasyon nedeniyle hem yaşam süresini kısaltır hem de kalitesini azaltır. Mortaliteyi artıran en önemli komplikasyonlar kardiyovasküler sistem ile ilgili olanlardır.

Bu çalışmada amacımız obez bireylerde aterosklerotik rolü olduğu bilinen serbest yağ asidi, ox-LDL, homosistein, leptin ve CD36 düzeylerini belirleyerek bu parametrelerin gerek kendi aralarında ve gerekse insülin direnci ve obezitenin derinliği ile ilişkilerini tespit etmekte kullanılabilirliğini göstermektir. Bu ilişkilerin saptanması obez bireylerde kardiyovasküler hastalık riskini aydınlatma ve tedavide yol gösterici olacaktır.

Materyal ve Metot: 2010 yılı Mayıs ayı ile Temmuz ayı arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine obezite nedeniyle başvuran 18-50 yaş arası bayan ve VKİ 25.0-39.9 kg/m² arasında olan ve eksojen obezite tanısı konan hastalar dahil edildi. VKİ 18.5-24.9 kg/m² arasında olan 18-50 yaş arası 20 bayan kontrol grubu olarak alındı.

Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasına göre VKİ'ye göre erişkinlerde obezitenin sınıflandırılması yapıldı. VKİ 18.5-24.9 kg/m² arası olan 20 kadın normal kilolu olup kontrol grubu, VKİ 25.0-29.9 kg/m² arası olan 20 kadın fazla kilolu olup

Grup 1, VKİ 30.0-34.9 kg/m² arası olan 20 kadın 1. derece obez olup Grup 2, VKİ 35.0-39.9 kg/m² arası olan 20 kadın 2.derece obez olup Grup 3 olarak sınıflandırıldı. VKİ 40.0 kg/m² ve üzeri olanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışma grupları ve kontrol grubu arasında; serbest yağ asidi, okside LDL, homosistein, leptin ve CD36 düzeylerini belirleyerek bu parametrelerin gerek kendi aralarında ve gerekse insülin direnci ve yağ kütlesi, yağsız doku kütlesi, bel çevresi ve kalça çevresi ile biyokimyasal parametreler arası ilişkiler incelendi.

Bulgular: Kontrol grubu ile çalışma grupları arasında yaş, boy, total kolesterol, LDL kolesterol, hs-CRP düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. . Kilo, VKİ, yağ kütlesi, yağsız doku kütlesi, toplam vücut su miktarı, bel çevresi, kalça çevresi açısından kontrol grubu çalışma grupları arasında anlamlı farklılık saptandı. Obezitenin derecesi ile CD36 düzeyi arasında bir ilişki saptanmadı. Obezitenin derecesi arttıkça leptin, homosistein, serbest yağ asidi ve ox-LDL düzeyinin arttığı tespit edildi.

Sonuç: VKİ arttıkça, kardiyovasküler hastalığın patogenezinde rol aldığı bilinen homosistein, ox-LDL, SYA ve leptin düzeylerinin plazma seviyelerinin artmış olduğunu gördük. Bu moleküllerin patogenezdaki rollerinin açıklığa kavuşturulmasının, obez bireylerde kardiyovasküler hastalık riskini aydınlatma ve tedaviye alternatif seçeneklerin eklenmesi açısından yol gösterici olacağına inanmaktayız. Bu nedenle, kardiyovasküler hastalık-obezite ilişkisinde sorumlu tutulan faktörlerin bir arada değerlendirildiği, daha çok sayıda olgunun dahil edildiği yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN CD36 AND INSULIN RESISTANCE IN OBESITY

Introduction and Aim: Obesity is the presence of excessive amount of fat in the body which shortens the survival and decreases the quality of life because of its various complications. Here we evaluated the concentrations of free fatty acids, oxidized LDL-cholesterol, homocysteine, leptin and CD36 which are known to be closely related to atherosclerosis in obese individuals. Clarifying these relationships will highlight the mechanisms underlying these diseases.

Material and Method: Female patients within 18-50 years age having a body mass index (BMI) between 25.0 and 39.9 kg/m² and diagnosed as exogenous obesity were recruited. Twenty women within 18-50 years with a BMI between 18.5 and 24.9 kg/m² were assigned as the control group. The classification of obesity was defined via BMI according to the World Health Organization's Classification of Obesity in Adults. Twenty women with a 25.0<BMI<29.9 kg/m² were overweight (Group I), 20 women with a 30.0<BMI<34.9 kg/m² were Class I obese (Group II) and 20 women with a 35.0<BMI<39.9 kg/m² were Class II obese (Group III). Subjects with a BMI>40.0 kg/m² were not included into the study. Free fatty acids, oxidized LDL-cholesterol, homocysteine, leptin and CD36 levels were determined among the study and the control groups, and the relationships of these parameters both among

themselves and between insulin resistance and fat mass, fat-free mass, waist and hip circumference and biochemical parameters were examined.

Results: No significant difference between the control and the study groups was found by means of age, height and total cholesterol, LDL-cholesterol and hs-CRP levels. Weight, BMI, fat mass, fat-free mass, total body water, waist and hip circumference were significantly different between the control and the study groups as expected. Leptin, homocysteine, free fatty acid and oxidized LDL concentrations were positively correlated with the severity of obesity.

Conclusion: We observed an increment in plasma levels of homocysteine, ox-LDL, FFA and leptin which are known to play a role in the pathogenesis of the cardiovascular disease, as BMI increased. We believe that the clarification of the roles of these molecules in pathogenesis will be helpful in highlighting the cardiovascular risk and the alternative treatment options in obese subjects. In this context, further studies including more cases and evaluating the potential factors thought to be responsible for the relationship of cardiovascular disease and obesity are essential.

9. KAYNAKLAR

1. Liang CP, Han S, Okamoto H, Carnemolla R, Tabas I, Accili D, Tall AR. Increased CD36 protein as a response to defective insulin signaling in macrophages. *J Clin Invest.* 2004; 113: 764-773.
2. Hirano K, Kuwasako T, Nakagawa-Toyama Y, Janabi M, Yamashita S, Matsuzawa Y. Pathophysiology of human genetic CD36 deficiency. *Trends Cardiovasc Med.* 2003; 13: 136-141.
3. Yamashita S, Hirano K, Kuwasako T, Janabi M, Toyama Y, Ishigami M, Sakai N. Physiological and pathological roles of a multi-ligand receptor CD36 in atherogenesis; insights from CD36 deficient patients. *Molecular and Cellular Biochemistry.* 2007; 299: 19-22.
4. Micic D, Polovina S. Obesity and coronary heart disease: The mechanism of atherogenic impact. *Med Pregl.* 2009; 62: 43-46.
5. Kopff B, Jegier A. Adipokines: Adiponectin, leptin, resistin and coronary heart disease risk. *Przegl Lek.* 2005; 62: 69-72.
6. De Pergola G, Pannacciulli N, Zamboni M, Minenna A, Brocco G, Sciaraffia M, Bosello, Giorgino R. Homocysteine plasma levels are independently associated with insulin resistance in normal weight, overweight and obese pre-menopausal women. *Diabetes Nutr Metab.* 2001; 14(5): 243-248.
7. Uysal O, Arikan E, Cakir B. Plasma total homocysteine level and its association with carotid intima-media thickness in obesity. *J Endocrinol Invest.* 2006; 29(6): 573-574.
8. Antipatis VJ, Gill TP. Bölüm 1. Epidemiyoloji. Per Björntrop. *International Textbook of Obesity*, 1. baskı, John Wiley and Sons Ltd. 2002; s.1.
9. Van Itallie TB. Health implications of overweight and obesity in the United States. *Ann Intern Med.* 1985; 103: 983-988.
10. World Health Organization: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, World Health Organ Tech Rep Ser. 2000; 894: 1-253.
11. World Health Organisation. Obesity: Preventing and managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva. 1997; s.3-5.

12. Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V. Türkiye Obezite ve Hipertansiyon taraması sonuçları (TOHTA). *Endokrinolojide yönelişler*. 2002; 11: 1-16.
13. Jebb SA. Vücut Bileşiminin Ölçülmesi: Laboratuardan Kliniğe. Kopelman PG, Stock MJ, editörler. *Klinik Obezite*. 1. Baskı. İstanbul: And Yayıncılık. 2000; 18-49.
14. Spivak CD. The specific gravity of the human body. *Arch Intern Med*. 1915; 15: 628-644.
15. Behnke AR. Physiologic studies pertaining to deep sea diving and aviation, especially in relation to the fat content and composition of the body. *Harvey Lect*. 1941-1942; 37: 198-226.
16. Behnke AR. The estimation of lean body weight from skeletal measurements. *Hum Biol*. 1959; 31: 295-315.
17. Behnke AR, Feen BG, Welham WC. Specific gravity of healthy men. *JAMA*. 1942; 118: 495-498.
18. Alikashifoğlu A, Yordam N. Obezitenin tanımı ve prevalansı. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2000; 21: 475-481.
19. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute: Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults in evidence report. *Obes Res*. 1998; 6: 51-209.
20. 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.
21. Lean MEJ, Han TS, Seidell JC. Impairment of health and quality of life in men and women with a large waist. *Lancet*. 1998; 351: 853-856.
22. Lobstein T, Baur L, Uauy R. For the IASO International Obesity Task Force. Obesity in children and young people: A crisis in public health. *Obesity Reviews*. 2004; 5: 4-85.
23. Vache C, Rousset P, Gachon P, Gachon AM, Morio B, Boulier A, Coudert J, Beaufrère B, Ritz P. Bioelectrical impedance analysis measurements of total body water and extracellular water in healthy elderly subjects. *International Journal of Obesity*. 1998; 22: 537-543.

24. Cinaz P, Bideci A, Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. *Pediatric Endocrinoloji*. Kayseri. *Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*. 2003: 487-505.
25. Ross R, Fortier L, Hudson R. Separate associations between visceral and subcutaneous adipose tissue distribution, insulin and glucose levels in obese women. *Diabetes Care*. 1996; 19: 1404–1411.
26. Goran MI, Gower BA. Relation between visceral fat and disease risk in children and adolescents. *Am J Clin Nutr*. 1999; 70: 149–156.
27. Steinberger J, Jacobs DR, Raatz S, Moran A, Hong CP, Sinaiko AR. Comparison of body fatness measurements by BMI and skinfolds vs dual energy X-ray absorptiometry and their relation to cardiovascular risk factors in adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2005; 29: 1346-1352.
28. Sifil A, Çavdar C, Çelik A. Vücut Kompozisyonu Değişikliklerini Saptamada Dual-Enerji X-Ray Absorbsiyometri ve Biyoelektrik İmpedans; Bir Hemodiyaliz Seansının Etkisini Saptama, İki Yöntemin Karşılaştırmalı Analizi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 2001; 10(4): 244-248.
29. Wells JCK. A critique of the expression of paediatric body composition data. *Arch Dis Child*. 2001; 85: 67–72.
30. Wabitsch M, Braun U, Heinze E, Muche R, Mayer H, Teller W, Fusch C. Body composition in 5–18 year-old obese children and adolescents before and after weight reduction as assessed by deuterium dilution and bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr*. 1996; 64: 1–6.
31. Thompson DL, Thompson WR, Prestridge TJ, Bailey JG, Bean MH, Brown SP, McDaniel JB. Effects of hydration and dehydration on body composition analysis: A comparative study of bioelectric impedance analysis and hydrodensitometry. *J Sports Med Phys Fitness*. 1991; 31: 565-570.
32. Bozbora A. *Obezite ve Tedavisi*. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2002: 1-61.
33. Lukaski HC. Methods for the assesment of human body composition: Traditional and new. *Am J Clin Nutr*. 1987; 46: 537-556.

34. Wellens R, Chumlea WC, Guo S, Roche AF, Reo NV, Siervogel RM. Body composition in white adults by dual x ray absorptiometry, densitometry and total body water. *Am J Clin Nutr.* 1994; 59: 547-555.
35. Goran MI, Driscoll P, Johnson R, Nagy TR, Hunter G. Cross-calibration of body-composition techniques against dual-energy X-ray absorptiometry in young children. *Am J Clin Nutr.* 1996; 63: 299–305.
36. Goran MI, Gower BA, Treuth M, Nagy TR. Prediction of intraabdominal and subcutaneous abdominal adipose tissue in healthy prepubertal children. *Int J Obes.* 1998; 22: 549–558.
37. Van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurements of visceral fat. A practical guide. *Int J Obesity.* 1993; 17: 187-196.
38. Seidell JC, Bakker CJG, Van der Kooy K. Imaging techniques for measuring adipose tissue distribution. A comparison between computed tomography and 1.5 T magnetic resonance. *Am J Clin Nutr.* 1990; 51: 953-957.
39. Gray DS, Fujika K, Coletti PM. Magnetic resonance imaging used for determining fat distribution in obesity and diabetes. *Am J Clin Nutr.* 1991; 54: 623-627.
40. Van der Kooy, Leenen R, Seidell JC, Deurenberg P, Droop A, Bakker CJ. Waist-hip ratio is a poor predictor of changes in visceral fat. *Am J Clin Nutr.* 1993; 57: 327-333.
41. Doooms GC, Hricak H, Margulis AR, de Geer G. MR imaging of fat. *Radiology.* 1986; 158: 51-54.
42. Armellini F, Zamboni M, Rabbi R. Total and intraabdominal fat measurements by ultrasound and computerized tomography. *Int J Med.* 1993; 17: 209-214.
43. Fox K, Peters D, Armstrong N. Abdominal fat deposition in 11 year old children. *Int J Obes.* 1993; 17: 11-16.
44. Despre's JP, Prudhomme D, Pouliot MC. Estimation of deep abdominal adipose tissue accumulation from simple anthropometric measurements in men. *Am J Clin Nutr.* 1991; 54: 471-477.
45. Armellini F, Zamboni M, Rigo L. Sonography detection of small intraabdominal fat variations. *Int J Obes.* 1991; 15: 847-852.

46. Heymsfield SB, Wang J, Kehayias J. Chemical determination of human body density in vivo. Relevance to hydrodensitometry. *Am J Clin Nutr.* 1989; 50: 1282-1289.
47. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting adult obesity from childhood and parent obesity. *N Engl J Med.* 1997; 337: 869-873.
48. Bray GA. Classification and evaluation of the obesities. *Med Clin North Am.* 1989; 73: 161-184.
49. Wilson DJ, Foster DW, Kronenberg MH, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology 9th Edition*, WB. Saunders Company, Philadelphia. 1998.
50. Jakicic JM, Donnelly JE, Jawad AE. Association between blood lipids and different measures of body fat distributions: Effect of BMI and age. *Int J Obes.* 1993; 17: 131-137.
51. Wright AR, Cameron HM, Lind T. Magnetic resonance imaging pelvimetry: A useful adjunct in the management of the obese patient. *Br J Obstetr Gynaecol.* 1992; 99: 852- 853.
52. Sencer E. *Beslenme ve Diyet*, Güven Matbaası, İstanbul. 1991: 258-287.
53. Wadden AT, Stunkard JA. *Obezite Tedavi El Kitabı Türkçesi*, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul. 2003: 27-36.
54. Popkin BM. The nutrition transition in low-income countries: An emerging crisis. *Nutrition Review.* 1994; 52: 285-298.
55. Onat A, Keleş İ, Aksu H. Türk erişkinlerinde toplam ve kardiyolojik ölümlerin prevalansı: TEKHARF çalışmasının 8 yıllık takip verileri. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 1999; 27: 8-14.
56. Satman I, Yılmaz T, Sengul A. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP) *Diabetes Care.* 2002; 25: 1551–1556.
57. Hatemi H. *Obezite ve Metabolik Sendrom*, Bayer, İstanbul, 2003: 14-27.
58. Bouchard C, Perusse L, Rice T. The genetics of human obesity. *Handbook of obesity*, Newyork. 1998: 157-190.
59. Chagnon YC, Perusse L, Weisnagel SJ. The human obesity gene map. *Obesity Research.* 1999; 8: 89-117.

60. Sencer E. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, 1.Baskı, Nobel Tıp kitabevleri, İstanbul. 2001: 26-36.
61. Taras HL, Sallis JF, Patterson TL. Television's influence on children's diet and physical activity. *J Devel Behav Pediatr.* 1989; 10: 176- 180.
62. Buchowski MS, Sun M. Energy expenditure, television viewing and obesity. *Int J Obes.*1996; 20: 236-244.
63. Bjorntorp P. International Textbook of Obesity Türkçe, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul.2002: 47-61.
64. Kopelman PG, Dunitz M. Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul. 2003: 56-69.
65. Ersoy R, Çakır B. Obezite. *Turkish Medical Journal.* 2007; 1: 107- 116.
66. Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu 2002, Türk Kardiyoloji Derneği, Yenilik Basımevi, İstanbul.
67. Onat A, Sansoy V. Halkımızın koroner hastalığın baş suçlusunu metabolik sendrom: Sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2002; 30: 8-15.
68. Yılmaz C. Obezite, insülin direnci ve diabetes mellitus. Yılmaz C (Ed.) Obezite, Nobel Tıp Kitabevleri.1985; 65-69.
69. Kopelman PG. Hormones and obesity. *Bailliere's Clinical Endocrinology and metabolism.* 1994; 8(3): 549-560.
70. Smith SR. Obesity: The endocrinology of obesity. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 1996; 25(4): 921-942.
71. Cooney GJ, Storlien LH. Insulin action, thermogenesis and obesity. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1994; 8(3): 481-491.
72. Genuth S, Brownlee MA, Kuller LH, Samols E, Saudek CD, Sherwin R. Consensus Development Conference on Insülin Resistance. *Diabetes Care.* 1998; 21(2): 310.
73. Roth LD, Zick Y. Recent Advances in our Understanding of Insulin Action and Insulin Resistance. *Diabetes Care.* 2001; 24: 588-597.
74. Ebina L, Ellis L, Jarnagin K, Edery M, Graf L, Clauser E, Ou JH, Masiarz F, Kan YW, Goldfine IW. The Human Iredna: The Structural Basis for Hormone-Activated Transmembrane Signaling. *Cell.* 1985; 40: 747-758.

75. Hubbard SR, Wei L, Ellis L, Hendrickson WA. Crystal Structure of the Tyrosine Kinase Domain of the Human IR. *Nature*. 1994; 372: 746-754.
76. Hubbard SR. Crystal Structure of the Activated IR Tyrosine Kinase in Complex with Peptide Substrate and ATP Analog. *Embo J*. 1997; 16: 5572-5581.
77. Lee J, Pilch PF, Shoelson SE, Scarlata SF. Conformational Changes of the IR Upon Insulin Binding and Activation as Monitored by Fluorescence Spectroscopy. *Biochemistry*. 1997; 36: 2701-2708.
78. Nystrom FH, Quon MJ. Insulin Signaling: Metabolic Pathways and Mechanisms for Specificity. *Cell Signal*. 1999; 11: 563-574.
79. Haring HU. The Insulin Receptor Signaling Mechanism and Contribution to the Pathogenesis of Insulin Resistance. *Diabetologia* 1991; 34: 848-861.
80. Roach P, Zick Y, Formisane P, Acilci D, Taylor SL, Gorden P. A Novel Human IR Gene Mutation Uniquely Inhibits Insulin Binding Without Impairing Post-Translational Processing. *Diabetes*. 1994; 43: 1096-1102.
81. Taylor SL, Cama A, Accilli D, Barbetti F, Queen MJ. Mutations in the IR Gene. *Endocr. Rev.* 1992; 13: 566-595.
82. Krook A, Bjornholm M, Galuska D. Characterization of Signal Transduction and Glucose Transportin Skeletal Muscle from Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes*. 2000; 49: 284-292.
83. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Saggiani F, Zenere BM, Monauni T, Muggeo M. Homeostasis Model Assessment Closely Mirrors the Glucose Clamp Technique in the Assessment of Insulin Sensitivity. *Diabetes Care*. 2000; 23: 57-63.
84. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin Sensitivity Indices Obtained from Oral Glucose Tolerance Testing. *Diabetes Care*. 1999; 22: 1462-1470.
85. Mykanen L, Haffner SM, Hales CN, Ronnema T, Laakso M. The Relation of Proinsulin, Insulin and Proinsulin-to-Insulin Sensitivity and Acute Insulin Response in Normoglycemic Subjects. *Diabetes*. 1997; 46(12): 1990-1995.
86. www.lef.org/protocols/appendix/blood_testing_01.htm
87. Carro JF, Sinha MK, Raju SM, Ittoop O. IR Kinase in Human Skeletal Muscle From Obese Subject With and Without Non-Insulin Dependent Diabetes. *J Clin Invest*. 1987; 79: 1330-1337.

88. Paz K, Hemi R, Leroith D, Karasik A, Elhanany E, Kanety H, Zick Y. A Molecular Basis for Insulin Resistance: Elevated Serine/Threonine Phosphorylation of IRS-1 and IRS-2 Inhibits Their Binding to the Juxtamembrane Region of the Insulin Receptor and Impairs Their ability to Undergo Insulin-Induced Tyrosine Phosphorylation. *J Biol Chem.* 1997; 272: 29911-29918.
89. Kanety H, Feinstein R, Papa MZ, Hemi R, Karasik A. Tumor Necrosis Faktor A-Induced Phosphorylation of Insulin Receptor Substrate-1 (IRS-1): Possible Mechanism for Suppression of Insulin-Stimulated Tyrosine Phosphorylation Of IRS-1. *J Biol Chem.* 1995; 270: 23780-23784.
90. Staubs PA, Nelson JG, Reichart DR, Olefsky JM. Platelet-Derived Growth Factor Inhibits Insulin Stimulation of Insulin Receptor Substrate-1 Associated Phosphatidylinositol 3-Kinase in 3T3-L1 Adipocytes Without Affecting Glucose Transport. *J Biol Chem.* 1998; 273: 25139-25147.
91. Goodyear LJ, Giorgino F, Sherman LA, Carey J, Smith RJ, Dohm GL. Insulin Receptor Phosphorylation, Insulin Receptor Substrate-1 Phosphorylation and Phosphatidylinositol 3-Kinase Activity are Decreased in Intact Skeletal Muscle Strips from Obese Subjects. *J Clin Invest.* 1995; 95: 2195-2204.
92. Festa A, D'Agostino R, Hales CN, Mykanen L, Haffner SM. Heart Rate In Relation To Insulin Sensitivity and Insulin Secretion in Nondiabetic Subject. *Diabetes Care.* 2000; 23: 624-628.
93. Haffner SM, Howard G, Mayer E, Bergman RN, Savage PJ, Rewers M, Mykanen L, Karter AJ, Hamman R, Saad MF. Insulin Sensitivity and Acute Insulin Response in Africans-Americans, Non-Hispanics with NIDDM: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes.* 1997; 46: 63-69.
94. Svenson H. Insulin and Atheroma 20 Yrs. Perspective. *Diabetes Care.* 1990; 13(6): 631-654.
95. Claussen JO, Borch-Johnsen K, Ibsen H, Bergman RN, Hougaard P, Winther K, Pederson O. Insulin Sensitivity Index, Acute Insulin Response, and Glucose Effectiveness in a Population-Based Sample Of 380 Young Healthy Caucasians. Analysis of the Impact of Gender, Body Fat, Physical Fitness, and Life-Style Factors. *J Clin.* 1996; 98: 1195-1209.

96. Cline GW, Petersen KF, Krssak M, Shen J. Impaired Glucos Transport as a Cause of Decreased Insulin-Stimulated Muscle Glycogen Synthesis in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 1999; 341: 240-246.
97. Greenwail DE, Scheck SH, Rhinehart-Jones T. Heart CD36 expression is increased in murine models of diabeles and in mice fed a high fat diet. *J Clin Invest.* 1995; 96: 1382-1388.
98. Van Micmvenhoven FA, Verstijnen CP, Abumrad NA. Putative membrane fatty acid translocase and cytoplasmic fatty acid binding protein are co-expressed in rat heart and skeletal musles. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995; 207: 747-752.
99. Endemann G, Stanton LW, Madden KS. CD36 is a receptor for oxidized low density lipoprotein. *J Biol Chem.* 1993; 268: 11811-11816.
100. Nozaki S, Kashiwagi H, Yamashita S. Reduced uptake of oxidized low density lipoproteins in monocyte-derived macrophages from CD36 deficient subject. *J Clin Invest.* 1995; 96: 1859-1865.
101. Abumrad NA, el-Maghrabi MR, Amri EZ. Cloning of a rat adipocyte membrane protein implicated in binding or transport of long-chain fatty acids that is induced during preadipocyte differentiation. Homology with human CD36. *J Biol Chem.* 1993; 268: 17665-17668.
102. Podrez EA, Poliakov E, Shen Z. Identification of a novel family of oxidized phospholipids that serve as ligands for the macrophage scavenger receptor CD36. *J Biol Chem.* 2002; 277: 38503-38516.
103. Rigotti A, Acton SL, Krieger M. The class B scavenger receptors SR-BI and CD36 are receptors for anionic phospholipids. *J Biol Chem.* 1995; 270: 16221-16224.
104. Ren Y, Silverstein RL, Ailen J, Savill J. CD36 gene transfer confers capacity for phagocytosis of cells undergoing apoptosis. *J Exp Med.* 1995; 181: 1857-1862.
105. Ockenhouse CF, Magovvan C, Chulay JD. Activation of monocytes and platelets by monoclonal antibodies or malaria infected erythrocytes binding to the CD36 surface receptor in vitro. *J Clin Invest.* 1989; 84: 468-475.
106. Janabi M, Yamashita S, Hirano K. Reduced adhesion of monocytderived macrophages from CD36 deficient patients to type I collagen. *Blochem Biophys Res Commun.* 2001; 283: 26-30.

107. Tandon NN, Lipsky RH, Burgess WH, Jamieson GA. Isolation and characterization of platelet glycoprotein IV (CD36). *J Biol Chem.* 1989; 264: 7570-7575.
108. Finnemann SC, Silverstein RL. Differential roles of CD36 and $\alpha\beta$ integrin in photoreceptor phagocytosis by the retinal pigment epithelium. *J Exp Med.* 2001; 194: 1289-1298.
109. Ryeom S W, Sparrow JR, Silverstein RL. CD36 participates in the phagocytosis of rod outer segments by retinal pigment epithelium. *J Cell Sci.* 1996; 109: 387-395.
110. Silverstein RL, Asch AS, Nachman RL. Glycoprotein IV mediates thrombospondin-dependent platelet-monocyte and platelet-U937 cell adhesion. *J Clin Invest.* 1989; 84: 546-552.
111. Bodarl V, Febbraio M, Demers A. CD36 mediates the cardiovascular action of growth hormone releasing peptides in the heart. *Circ Res.* 2002; 90: 844-849.
112. Dawson DW, Pearce SF, Zhong R. CD36 mediates the in vitro inhibitory effects of thrombospondin-1 on endothelial cells. *J Cell Biol.* 1997; 138: 707-717.
113. Jimenez B, Volpert OV, Crawford SE. Signals leading to apoptosis dependent inhibition of neovascularization by thrombospondin-1. *Nat Med.* 2000; 6: 41-8,
114. Alessio M, De Monte L, Scirea A. Synthesis, processing, and intracellular transport of CD36 during monocytic differentiation. *J Biol Chem.* 1996; 271: 1770-1775.
115. Huh HY, Pearce SF, Yesner LM. Regulated expression of CD36 during monocyte to macrophage differentiation: potential role of CD36 in foam cell formation. *Blood.* 1996; 87: 2020-2028.
116. Matsumoto K, Hirano K, Nozaki S. Expression of macrophage (Mphi) scavenger receptor, CD36, in cultured human aortic smooth muscle cells in association with expression of peroxisome proliferator activated receptor-gamma, which regulates gain of Mphi-like phenotype in vitro, and its implication in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 1027-1032.

117. Ikeda H, Mitani T, Ohnuma M. A new platelet-specific antigen, Naka, involved in the refractoriness of HLA-matched platelet transfusion. *Vox Sang.* 1989; 57: 213-217.
118. Tomiyama Y, Take H, Ikeda H. Identification of the platelet-specific alloantigen, Naka, on platelet membrane glycoprotein IV. *Blood.* 1990; 75: 684-687.
119. Yamamoto N, Ikeda H, Tandon NN. A platelet membrane glycoprotein (GP) deficiency in healthy blood-donors: Naka-platelets lack detectable GPIV (CD36). *Blood.* 1996; 76: 1698-1703.
120. Kashiwagi H, Tomiyama Y, Kosugi S. Identification of molecular defects in a subject with type I CD36 deficiency. *Blood.* 1994; 83: 3545-3552.
121. Kashiwagi H, Tomiyama Y, Kosugi S. Family studies of type II CD36 deficient subjects: Linkage of a CD36 allele to a platelet-specific mRNA expression defect(s) causing type II CD36 deficiency. *Thromb Haemost.* 1995; 74: 758-763.
122. Kashiwagi H, Tomiyama Y, Nozaki S. Analyses of genetic abnormalities in type I CD36 deficiency in Japan: identification and cell biological characterization of two novel mutations that cause CD36 deficiency in man. *Hum Genet.* 2001; 108: 459-466.
123. Kashiwagi H, Honda S, Tomiyama Y. A novel polymorphism in glycoprotein IV (replacement of proline-90 by serine) predominates in subjects with platelet GPIV deficiency. *Thromb Haemost.* 1993; 69: 481-484.
124. Curtis BR, Aster RH. Incidence of the Nak(a)-negative platelet phenotype in African Americans is similar to that of Asians. *Transfusion.* 1996; 36: 331-334.
125. Nakagawa-Toyama Y, Yamashita S, Miyagawa J. Localization of CD36 and scavenger receptor class A in human coronary arteries a possible difference in the contribution of both receptors to plaque formation. *Atherosclerosis.* 2001; 156: 297-305.
126. Nakata A, Nakagawa Y, Nishida M. CD36, a novel receptor for oxidized low density lipoproteins, is highly expressed on lipid-laden macrophages in human atherosclerotic aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 1333-1339.
127. Nagy L, Tonlonoz P, Alvarez JG. Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPAR gamma. *Cell.* 1998; 93: 229-240.

128. Nakagawa T, Nozaki S, Nishida M. Oxidized LDL increases and interferon-gamma decreases expression of CD36 in human monocyte-derived macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18: 1350-1357.
129. Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JG. PPAR gamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell.* 1998; 93: 241-252.
130. Griffin E, Re A, Hamel N. A link between diabetes and atherosclerosis: Glucose regulates expression of CD36 at the level of translation. *Nat Med.* 2001; 7: 840-846.
131. Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophages: Implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Ann Rev Biochem.* 1983; 52: 222-261.
132. Kodama T, Reddy P, Kishimoto C, Krieger M. Purification and characterization of a bovine acetyl low density lipoprotein receptor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1988; 85: 9238-9242.
133. Collart MA, Baeuerle P, Vassalli P. Regulation of tumor necrosis factor alpha transcription in macrophages: Involvement of four kappa B-like motifs and of constitutive and inducible forms of NK-kappa B. *Mol Cell Biol.* 1990; 10: 1498-1506.
134. Schreck R, Baeuerle PA. NK-kappa B as inducible transcriptional activator of the granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene. *Mol Cell Biol.* 1990; 10: 1281-1286.
135. Janabi M, Yamashita S, Hirano K. Oxidized LDL-induced NF-kappa B activation and subsequent expression of proinflammatory genes are defective in monocyte-derived macrophages from CD36- deficient patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 1953-1960.
136. Nozaki S, Tanaka T, Yamashita S. CD36 mediates long-chain fatty acid transport in human myocardium: Complete myocardial accumulation defect of radio-labeled long-chain fatty acid analog in subjects with CD36 deficiency. *Mol Cell Biochem.* 1999; 192: 129-135.
137. Tanaka T, Sohmiya K, Kawamura K. Is CD36 deficiency an etiology of hereditary hypertrophic cardiomyopathy? *J Mol Cell Cardiol.* 1997; 29: 121-127.

138. Tanaka T, Nakata T, Oka T. Defect in human myocardial long-chain fatty acid uptake is caused by FAT/CD36 mutation. *J Lipid Res.* 2001; 42: 751-759.
139. Hirano K, Kuwasako T, Kashiwagi H. Insulin resistance and CD36 deficiency. *Lancet.* 2001; 358: 244.
140. Miyaoka K, Kuwasako T, Hirano K. CD36 deficiency associated with insulin resistance. *Lancet.* 2001; 357: 686-687.
141. Kuwasako T, Hirano K, Sakai N. Lipoprotein abnormalities in human genetic CD36 deficiency associated with insulin resistance and abnormal fatty acid metabolism. *Diabetes Care.* 2003; 26(5): 1647-1648.
142. Yanai H, Chiba H, Morimoto M. Human CD36 deficiency is associated with elevation in low-density lipoprotein-cholesterol. *Am J Med Genet.* 2000; 93: 299-304.
143. Yanai H, Chiba H, Fujiwara H. Metabolic changes in human CD36 deficiency displayed by glucose loading. *Thromb Haemost.* 2001; 86: 995-999.
144. Yoshizumi T, Nozaki S, Fukuchi K. Pharmacokinetics and metabolism of ¹²³I-BMIPP fatty acid analogue in healthy and CD36-deficient subjects. *J Nucl Med.* 2000; 41: 1134-1138.
145. Oquendo P, Hundt E, Lawler J, Seed B. CD36 directly mediates cytoadherence of *Plasmodium falciparum* parasitized erythrocytes. *Cell.* 1989; 58: 95-101.
146. Aitman TJ, Cooper LD, Norsworthy PJ. Malana susceptibility and CD36 mutation. *Nature.* 2000; 405: 1015-1016.
147. Aitman TJ, Glazier AM, Wallace CA. Identification of CD36 (fat) as an insulin-resistance gene causing defective fatty acid and glucose metabolism in hypertensive rats. *Nat Genet.* 1999; 21: 76-83.
148. Glazier AM, Scott J, Aitman TJ. Molecular basis of the CD36 chromosomal deletion underlying SHR defects in insulin action and fatty acid metabolism. *Mamm Genome.* 2002; 13: 108-113.
149. Pravenec M, Landa V, Zidek V. Transgenic rescue of defective CD36 ameliorates insulin resistance in spontaneously hypertensive rats. *Kat Genet.* 2001; 27: 156-158.
150. Hajri T, Ibrahim A, Coburn CT. Defective fatty acid uptake in the spontaneously hypertensive rat is a primary determinant of altered glucose metabolism,

hyperinsulinemia, and myocardial hypertrophy. *J Biol Chem.* 2001; 276: 23661-23666.

151. Febbraio M, Abumrad NA, Hajjar DP. A null mutation in murine CD36 reveals an important role in fatty acid and lipoprotein metabolism. *J Biol Chem.* 1999; 274: 19055-19062.

152. Hajri T, Han XX, Bonen A, Abumrad NA. Defective fatty acid uptake modulates insulin responsiveness and metabolic responses to diet in CD36-null mice. *J Clin Invest.* 2002; 109: 1381-1389.

153. Han J, Hajjar DP, Febbraio M, Nicholson AC. Native and modified low density lipoproteins, increase the functional expression of the macrophage class B scavenger receptor, CD36. *J Biol Chem.* 1997; 272: 21654-21659.

154. Febbraio M, Hajjar DP, Silverstein RL. CD36: A class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation and lipid metabolism. *J Clin Invest.* 2001; 108: 785-791.

155. Silverstein RL, Febbraio M. CD36 and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2000; 11: 483-491.

156. Ross R. Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 14: 115-126.

157. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev.* 2003; 24: 278-301.

158. Fernandez-Real JM, Broch M, Vendrell J, Ricart W. Insulin resistance, inflammation, and serum fatty acid composition. *Diabetes Care.* 2003; 26: 1362-1368.

159. Black PH. The inflammatory response is an integral part of the stress response: Implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X. *Brain Behav Immun.* 2003; 17: 350-364.

160. Lehrke M, Lazar MA. Inflamed about obesity. *Nat Med.* 2004; 10: 126-127.

161. Sjöholm A, Nystroin T. Inflammation and the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006; 22: 4-10.

162. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002; 420: 868-874.

163. Garvey WT, Kwon S, Zheng D, Shaughnessy S, Wallace P, Hutto A, Pugh K, Jenkins AJ, Klein RL, Liao Y. Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance. *Diabetes*. 2003; 52: 453-462.
164. Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1496-1504.
165. Krentz AJ. Lipoprotein abnormalities and their consequences for patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2003; 5: 819-827.
166. Nicholson AC, Febbraio M, Han J, Silverstein RL, Hajjar DP. CD36 in atherosclerosis: The role of a class B macrophage scavenger receptor. *Ann NY Acad Sci*. 2000; 902: 128-131.
167. Sampson MJ, Davies TR, Braschi S, Ivory K, Hughes DA. Increased expression of a scavenger receptor (CD36) in monocytes from subjects with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2003; 167: 129-134.
168. Tuomisto TT, Rickkinen MS, Viita H, Levonen AL, Yla-Herttuala S. Analysis of gene and protein expression during monocyte-macrophage differentiation and cholesterol loading: cDNA and protein array study. *Atherosclerosis*. 2005; 180: 283-291.
169. Antonov AS, Kolodgie FD, Munn DH, Gerrity RG. Regulation of macrophage foam cell formation by alphaVbeta3 integrin: Potential role in Human atherosclerosis. *Am J Pathol*. 2004; 165: 247-258.
170. Temelkova-Kurktschiev T, Henkel E, Schaper F, Koehler C, Siegert G, Hanefeld M. Prevalence and atherosclerosis risk in different types of non-diabetic hyperglycemia: Is mild hyperglycemia an underestimated evil? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2000; 108: 93-99.
171. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Slern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality: The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 1998; 21: 1167-1172.
172. Stern MP. Glycemia and cardiovascular risk. *Diabetes Care*. 1997; 20: 1501-1502.

173. Reilly MP, Wolfe ML, Rhodes T, Girman C, Mehta N, Rader DT. Measures of insulin resistance add incremental value to the clinical diagnosis of metabolic syndrome in association with coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2004; 110: 803-809.
174. Ginsberg FİN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2000; 106: 453-458.
175. Zingg JM, Ricciarelli R, Andorno E, Azzi A. Novel 5' exon of scavenger receptor CD36 is expressed in cultured human vascular smooth muscle cells and atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22: 412-417.
176. Iwashima Y, Eto M, Hata A, Kaku K, Horiuchi S, Ushikubi F, Şano H. Advanced glycation end products-induced gene expression of scavenger receptors in cultured human monocyte-derived macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000; 277: 368-380.
177. Reaven GM. Multiple CHD risk factors in type 2 diabetes; beyond hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2002; 4: 813-818.
178. Haffner SM. Lipoprotein disorders associated with type 2 diabetes mellitus and insulin resistance. *Am J CardioI*. 2002; 90: 551-611.
179. Steinberg HO, Baron AD. Vascular function, insulin resistance and fatty acids. *Diabetologia*. 2002; 45: 623-634.
180. Vicent D. The role of endothelial insulin signaling in the resulation of vascular tone and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2003; 111: 1373-1380. doi:0,1172/JCI200315211.
181. Bar RS, Kahn CR, Koren HS. Insulin inhibition of antibody-dependent cytotoxicity and insulin receptors in macrophages. *Nature*. 1977; 265: 632-635.
182. Li AC. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest*. 2000; 106: 523-531.
183. Collins AR. Troglitazone inhibits formation of early atherosclerotic lesions in diabetic and nondiabetic low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21: 365-371.

184. Chen Z. Troglitazone inhibits atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice; pleiotropic effects on CD36 expression and HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 372-377.
185. Lee CH, Evans RM. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ in macrophage lipid homeostasis. *Trends Endocrinol Metab.* 2002; 13: 331-335.
186. Moore KJ. The role of PPAR- γ in macrophage differentiation and cholesterol uptake. *Nat Med.* 2001; 7: 41-47.
187. Chawla A. A PPAR gamma LXR-ABCA1 pathway in macrophages is involved in cholesterol efflux and atherogenesis. *Mol Cell.* 2001; 7: 161-171.
188. Chinetti G. PPAR- α and PPAR- γ activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway. *Nat Med.* 2001; 7: 53-58.
189. Akiyama TE. Conditional disruption of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene in mice results in lowered expression of ABCA1, ABCG1, and apoE in macrophages and reduced cholesterol efflux. *Mol Cell Biol.* 2001; 22: 2607-2619.
190. Claudel T. Reduction of atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice by activation of the retinoid X receptor. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 2001; 298: 2610-2615.
191. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest.* 2002; 106: 171-176.
192. Febbraio M, Podrez EA, Smith JD. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerosis lesion development in mice. *J Clin Invest.* 2000; 105: 1049-1056.
193. McCarty MF. A paradox resolved: The postprandial resistance explains why gynoid adiposity appears. *Med Hypotheses.* 2003; 61: 173-176.
194. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids and type 2 diabetes: Defining their role in the development of insulin resistance and h-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest.* 2002; 32: 14-23.
195. Kelley DE. Skeletal muscle triglycerides: An aspect of regional adiposity and insulin resistance. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 967: 135-145.

196. Roden M, Stingle H, Chandramouli V. Effect of free fatty acid elevation on postabsorptive endogenous glucose production and gluconeogenesis in humans. *Diabetes*. 2000; 49: 701–707.
197. Barzilai N, She L, Liu BQ. Surgical removal of visseral fat reverses hepatic insulin resistance. *Diabetes*. 1999; 48: 94–98.
198. Bentham L, Keizer K, Wiegman CH. Excess portal venous long-chain fatty acids induce syndrome X via HPA axis and sympathetic activation. *Am J Physiol* 2000; 279(6): 1286–1293.
199. Tannenbaum BM, Brindley DN, Tannenbaum GS, Dallman MF, McArthur MD, Meaney MJ. High-fat feeding alters both basal and stress-induced hypothalamic-pituitary adrenal activity in the rat. *Am J Physiol*. 1997; 273: 1168–1177.
200. Rask E, Olsson T, Soderberg S. Tissue-specific dysregulation of cortical metabolism in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 1418–1421.
201. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996; 334: 292–295.
202. La Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med*. 2004; 82: 4–11.
203. Zimmet PZ, Collier GR. Of mice and women: The obesity (ob) gene, its product, leptin, and obesity. *Med J Aust*. 1996; 164: 393–394.
204. Saad MF, Khan A, Sharma A. Physiological insulinemia acutely modulates plasma leptin. *Diabetes*. 1998; 47: 544–549.
205. Kieffer TJ, Heller RS, Habener JF. Leptin receptors expressed on pancreatic beta-cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996; 224: 522–527.
206. Ceddia RB, William WN Jr, Carpinelli AR, Curi R. Modulation of insulin secretion by leptin. *Gen Pharmacol*. 1999; 32: 233–237.
207. Sivitz WI, Walsh SA, Morgan DA, Thomas MJ, Haynes WG. Effects of leptin on insulin sensitivity in normal rats. *Endocrinology*. 1997; 138: 3395–3401.
208. Chinookoswong N, Wang JL, Shi ZQ. Leptin restores euglycemia and normalizes glucose turnover in insulin-deficient diabetes in the rat. *Diabetes*. 1999; 48: 1487–1492.

209. Shi ZQ, Nelson A, Whitcomb L, Wang J, Cohen AM. Intracerebroventricular administration of leptin markedly enhances insulin sensitivity and systemic glucose utilization in conscious rats. *Metabolism*. 1998; 47: 1274-1280.
210. Muller G, Ertl J, Gerl M, Preibisch G. Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. *J Biol Chem*. 1997; 272: 10585-10593.
211. Sweeney G, Keen J, Somwar R, Konrad D, Garg R, Klip A. High leptin levels acutely inhibit insulin-stimulated glucose uptake without affecting glucose transporter 4 translocation in l6 rat skeletal muscle cells. *Endocrinology*. 2001; 142: 4806-4812.
212. Cases JA, Gabriely I, Ma XH. Physiological increase in plasma leptin markedly inhibits insulin secretion in vivo. *Diabetes*. 2001; 50: 348-352.
213. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 1997; 387: 903-908.
214. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet*. 1998; 18: 213-215.
215. Clement K, Vaisse C, Lahlou N. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*. 1998; 392: 398-401.
216. Sandhofer A, Laimer M, Ebenbichler CF, Kaser S, Paulweber B, Patsch JR. Soluble leptin receptor and soluble receptor-bound fraction of leptin in the metabolic syndrome. *Obes Res*. 2003; 11: 760-768.
217. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: A randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA*. 1999; 282: 1568-1575.
218. Kennedy A, Gettys TW, Watson P. The metabolic significance of leptin in humans: Gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 1293-1300.
219. Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science*. 1996; 274: 1185-1188.
220. Wang Y, Kuropatwinski KK, White DW. Leptin receptor action in hepatic cells. *J Biol Chem*. 1997; 272: 16216-16223.

221. Altınova A, Yetkin İ, Akbay E. Kardiyovasküler risk faktörü: homosistein. *Folia*. 2003; 3: 22-25.
222. Desouza C, Keebler M, McNamara DB, Fonseca V. Drug affecting homocysteine metabolism: Impact on cardiovascular risk. *Drugs*. 2002; 62(4): 605-616.
223. Kocabalkan F, Baykal Y, Bozoglu E. Yaşlılarda kardiyovasküler risk faktörü olarak homosistein. *Turkish Journal of Geriatrics*. 2000; 3(2): 69-73.
224. Aksoy SN, Geyikli K, Saygılı E. Sağlıklı kişilerde plazma homosistein düzeyinin belirleyicileri. *Turk J Biochem*. 2006; 3(4): 175–181.
225. Blackburn GL, Kanders BS. Medical evaluation and treatment of the obese patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 1987; 60: 55- 58.
226. Krauss MR, Winston M, Fletcher BJ, Grundy MS. Obesity: Impact on cardiovascular disease. *Circulation*. 1998; 98: 1472- 1476.
227. Berchtold P, Jorgens V, Finke C, Berger M. Epidemiology of obesity and hypertension. *Int J Obes*. 1981; 5: 1- 7.
228. 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.
229. Garrison RJ, Wilson PW, Castelli WP, Feinleib M, Kannel WB, McNamara PM. Obesity and lipoprotein cholesterol in the Framingham offspring study. *Metabolism*. 1980; 29: 1053- 1060.
230. Hartz AJ, Rupley DC Jr, Kalkhoff RD, Rimm AQA. Relationship of obesity to diabetes: Influence of obesity level and body fat distribution. *Prev Med*. 1983; 12: 351- 357.
231. Hellerstein MK, Parks EJ. Obesity and Overweight. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. 2007;8: 796- 816.
232. Garber AJ. The metabolic syndrome. *Med Clin North Am*. 2004; 8: 837- 846.
233. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: İnsulin resistance and cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28: 412-419.

234. Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and their clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr.* 2003; 143: 500-505.
235. Ibrahimi A, Bonen A, Blinn WD. Muscle-specific overexpression of FAT/CD36 enhances fatty acid oxidation by contracting muscle, reduces plasma triglycerides and fatty acids, and increases plasma glucose and insulin. *J Biol Chem.* 1999; 274: 26761-26766.
236. Handberg A, Levin K, Højlund K, Beck-Nielsen H. Identification of the oxidized low-density lipoprotein scavenger receptor CD36 in plasma: A novel marker of insulin resistance. *Circulation.* 2006; 114: 1169-1176.
237. Cusin I, Sainsbury A, Doyle P, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. The ob gene and insulin, a relationship leading to clues to the understanding of obesity. *Diabetes.* 1995; 44: 1467-1470.
238. Coleman DL. Obese and diabetes: Two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia.* 1978; 14: 141-148.
239. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, Kern PA, Friedman JM. Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight reduced subjects. *Nat Med.* 1995; 1: 1155 -1161.
240. McConway MG, Johnson D, Kelly A, Griffin D, Smith J, Wallace AM. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Ann Clin Biochem.* 2000; 37: 717-723.
241. Lonnqvist F, Arner P. Over expression of the obese gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat Med.* 1995; 1: 950-953.
242. Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspan JB, Maness LM. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides* 1996; 17: 305- 311.
243. Altunkaynak BZ, Özbek E. Yağ dokusu endokrin bir organ mıdır? *Dicle Tıp Derg.* 2005; 32(4): 211-217.
244. Jang EH, Park CS, Lee SK, Pie JE, Kang JH. Excessive nitric oxide attenuates leptin-mediated signal transducer and activator of transcription 3 activation. *Life Sci.* 2007; 80(7): 609-617.

245. Humphrey LL, Fu R, Rogers K, Freeman M, Helfand M. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: A systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83: 1203-1212.
246. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: A meta-analysis. *JAMA.* 2002; 288: 2015–2022.
247. Kaul S, Zadeh AA, Shah PK. Homocysteine hypothesis for atherothrombotic cardiovascular disease: Not validated. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 914-923.
248. Lim U, Cassano PA. Homocysteine and blood pressure in the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am J Epidemiol.* 2002; 156: 1105–1113.
249. Sundström J, Sullivan L, D’Agostino RB, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH, Wilson PWF, Levy D, Vasan RS. Plasma homocysteine, hypertension incidence, and blood pressure tracking: The Framingham Heart Study. *Hypertension.* 2003; 42: 1100–1105.
250. Meigs JB, Jacques PF, Selhub J, Singer DE, Nathan DM, Rifai N, D’Agostino RB, Wilson PWF. Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome: The Framingham Offspring Study. *Diabetes Care.* 2001; 24: 1403-1410.
251. Despre’s JP. Dyslipidemia and obesity. *Bailliere’s Clin Endocrinol Metab.* 1994; 8: 629- 660.
252. Pi-Sunyer FX. Short term medical benefits and adverse effects of weight loss. *Ann Intern Med.* 1993; 119: 722-726.
253. Despre’s JP. Abdominal obesity as important component of insulin resistance syndrome. *Nutrition.* 1993; 9: 452-459.
254. Howard BV. Insulin resistance and lipid metabolism. *Am J Cardiol.* 1999; 84: 28-38.
255. Glueck CH, Taylor HL, Jacobs D. Plasma high density lipoprotein cholesterol: Association with measurement of body mass: The lipid research clinics programs prevalence study. *Circulation.* 1980; 62: 62-69.
256. Glass AR. Endocrine aspects of obesity. *Med Clin North Am.* 1989; 73: 139-160.

257. Ivanov Z, Ivanov M. Relation between body fat mass and lipid status in the obese working population. *Srp Arh Celok Lek.* 2002; 130(11-12): 361-366.

258. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Hirano T, Kishimoto T, Heinrich PC. Recombinant human interleukin-6 (IL-6/BSF-2/HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes. *FEBS Lett.* 1988; 232: 347.

259. Ford ES. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen and leukocyte count: Findings from The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis.* 2003; 168: 351.