

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OBEZ ÇOCUKLARDA AÇLIK VE POSTPRANDIAL
SERUM VİSFATİN DÜZEYLERİ;
ANTROPOMETRİK ÖLÇÜLER,
KARBONHİDRAT VE LİPID METABOLİZMASIYLA
İLİŞKİSİ**

Dr. Derya TAŞKESEN

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ESKİŞEHİR

2010

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OBEZ ÇOCUKLARDA AÇLIK VE POSTPRANDİAL
SERUM VİSFATİN DÜZEYLERİ;
ANTROPOMETRİK ÖLÇÜLER,
KARBONHİDRAT VE LİPİD METABOLİZMASIYLA
İLİŞKİSİ**

Dr. Derya TAŞKESEN

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Birgül KIREL**

**ESKİŞEHİR
2010**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Derya TAŞKESEN'e ait "Obez çocuklarda açlık ve postprandial serum visfatin düzeyleri; antropometrik ölçüler, karbonhidrat ve lipid metabolizmasıyla ilişkisi" adlı çalışma jürimiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 02/11/2010

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Neslihan TEKİN Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D.
Üye	Prof. Dr. Birgül KİREL Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D.
Üye	Prof. Dr. Birsen UÇAR Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Zübeyir KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

Tezimin gerçekleşmesinde ve uzmanlık eğitimimde her konuda yardımını gördüğüm, bana her zaman desteğini sürdüren, danışman hocam Prof. Dr. Birgül KIREL'e saygılarımı ve şükranlarımı sunarım. Laboratuvar çalışmalarını esnasında yardımlarından dolayı Prof. Dr. Tercan US'a teşekkür ederim.

ÖZET

Taşkesen, D. Obez çocuklarda açlık ve postprandial serum visfatin düzeyleri; antropometrik ölçüler, karbonhidrat ve lipid metabolizmasıyla ilişkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010. Son dönemlerde keşfedilen ve visfatin olarak adlandırılan bir adipokinin insüline benzer etkileri olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada obez çocuklarda oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılarak serum visfatin düzeylerinde değişiklik olup olmadığı araştırıldı. Çalışmamıza 40 ekzojen obezitesi olan çocuk ve 20 sağlıklı çocuk dahil edildi. OGTT işleminin başlangıcında, visfatin, glukoz, c-peptit (CPE), insülin, trigliserid (TG), düşük ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C ve HDL-C), total (T) kolesterol, aspartat ve alanin aminotransferaz (AST, ALT) düzeyleri ve tiroid fonksiyon testleri, 60 ve 120. dakikalarda glukoz, insülin, CPE ve visfatin düzeyleri çalışıldı. Kontrol grubunda bu araştırmalar sadece açlık sırasında yapıldı. Hasta grubunun 0. dakika ortalama serum visfatin düzeyleri (11.74 ± 3.76 ng/ml) kontrol grubuna (7.92 ± 2.18 ng/ml) göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0.02$). Hasta ve kontrol grubu birlikte değerlendirildiğinde visfatin düzeyi ile vücut ağırlığı (VA), vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı arasında pozitif korelasyon bulundu (hepsi için $p<0.001$). Visfatin düzeyiyle, insülin, CPE, *Homeostasis Model Assesment-Insulin Resistance* (HOMA-IR), TG ve LDL-C arasında pozitif korelasyon (sırasıyla $r= 0.45$, $p=0.01$; $r= 0.42$, $p<0.001$, $r=0.42$, $p= 0.01$, $r= 0.27$, $p=0.03$; $r=0.3$, $p= 0.01$) saptandı. Tüm çalışma grubunda oluşturulan lojistik regresyon modelinde açlık serum visfatin düzeyi sadece VKİ ile zayıf ilişki gösterdi ve VKİ bir birim arttığında visfatin düzeyinin 0.2 birim arttığı saptandı ($R^2=0.195$, $p<0.001$). OGTT sırasında serum visfatin düzeyleri 0., 60. ve 120. dakikalarda farklılık göstermedi ($p>0.05$). Sonuç olarak obez çocuklarda visfatin düzeyinin OGTT sırasında ortaya çıkan akut glukoz düzeyi değişikliklerinden etkilenmediği saptandı. Obez çocuklarda visfatin düzeyinin daha yüksek olması ve sadece VKİ ile pozitif korelasyon göstermesi; serum visfatin düzeyinde obezite, karbonhidrat ve lipid metabolizması dışında çalışmamızda araştırılmayan başka faktörlerin etkili olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, obezite, visfatin, insülin direnci, oral glukoz tolerans testi.

ABSTRACT

Taşkesen, D. Fasting and postprandial serum visfatin levels in obese children; relations with anthropometric measures, carbohydrate, and lipid metabolisms. Eskisehir Osmangazi University Medical School Department of Pediatrics, Thesis in Medicine, Eskisehir, 2010. It has been reported that an adipokine, termed visfatin has insulin-like effects. In this study, oral glucose tolerance tests (OGTT) were performed on obese children to investigate any possible changes in serum visfatin levels during the test. Forty with exogenous obesity and 20 healthy children were included in the study. At the start of the OGTT procedure, glucose, c-peptide (CPE), insulin, visfatin, triglyceride (TG), low and high density lipoprotein cholesterol (LDL-C and HDL-C), total cholesterol, aspartate and alanine aminotransferase levels, and thyroid function tests were performed whereas glucose, insulin, CPE, and visfatin levels were investigated at minutes (min) 60 and 120. These tests were performed only in the fasting phase in the control group. The serum visfatin levels of the patient group at min 0 (11.74 ± 3.76 ng/ml) was significantly higher as compared with that of the control group (7.92 ± 2.18 ng/ml) ($p=0.02$). When the patient and control groups were evaluated together, positive correlations found between the visfatin levels and body weight, body mass index (BMI), waist and hip circumferences, waist/hip ratio ($p<0.001$ for all). Positive correlations was found between the visfatin level and insulin, CPE, Homeostasis Model Assessment- Insulin Resistance (HOMA-IR), TG, LDL-C ($r=0.45$, $p=0.01$; $r=0.42$, $p<0.001$; $r=0.42$, $p=0.01$, $r=0.27$, $p=0.03$; $r=0.3$, $p=0.01$ respectively). Logistic regression model showed positive relationship of visfatin level with BMI in the study group. The visfatin level was increased 0.2 units in case BMI increased one unit ($R^2 = 0.195$, $p < 0.001$). Serum visfatin levels didn't differ during OGTT at min 0, 60, and 120 ($p>0.05$). It was concluded that visfatin levels in obese children weren't influenced by acute glucose level changes during OGTT. Because of high visfatin levels in obese children and positive correlation of visfatin level with only BMI in logistic regression model, there might be some other factors that effect serume visfatin levels other than obesity, carbohydrate and lipid metabolisms, which weren't evaluated in this study.

Key Words: Child, obesity, visfatin, insulin resistance, oral glucose tolerance test.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Obezitenin Tanımı	4
2.2. Obezitenin Sınıflandırılması	4
2.3. Obezitenin Prevalansı	5
2.4. Obezitenin Ölçüm Yöntemleri	5
2.4.a. Vücuttaki Yağın Doğrudan Ölçümü	5
2.4.b. Vücuttaki Yağın Dolaylı Ölçümü	6
2.5. Obezitenin Komplikasyonları	8
2.6. Obezitenin Endokrinolojik Komplikasyonları	8
2.7. Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci	10
2.8. İnsülin Duyarlılığının Değerlendirilmesi	13
2.9. Visfatin	14
2.9.1. Visfatinin Yapısı	15
2.9.2. Visfatinin Doku ve Hücrelerdeki Dağılımı	15
2.10. Visfatinin Salınımını Etkileyen Faktörler	16
2.10.1. Visfatini Salınımını Arttıran Faktörler	16
2.10.2. Visfatini Salınımını Azaltan Faktörler	18
2.10.3. Tartışmalı Etkileri Olan Faktörler	19
2.11. Visfatin ve Obezite	19
2.12. Visfatin ve İnsülin Direnci	20

	Sayfa
2.13. Visfatin ve Diabet	20
2.14. Visfatin ve Diğer Parametreler	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Serum Visfatin Düzeyi Ölçümü	23
3.2. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	39
KAYNAKLAR	41

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKŞ	Açlık kan şekeri
ALT	Alanin aminotransferaz
ATP	Erişkin Tedavi Paneli
AST	Aspartat aminotransferaz
BT	Bilgisayarlı tomografi
BGVA	Boya göre vücut ağırlığı
BGT	Bozulmuş glukoz toleransı
CPE	C-Peptit
DEXA	Dual-enerji x-ray absorbsiyometri
DM	Diabetes mellitus
DSÖ	Dünya sağlık örgütü
ELISA	Enzim ilintili immün test
ESOGÜTF	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HbA1c	Hemoglobin A1c
HOMA-IR	<i>Homeostasis Model Assesment- Insulin Resistance</i>
IL-6	İnterlökin-6
IL-1 β	İnterlökin-1 beta
IRS	İnsulin reseptör substratı
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
mRNA	Mesajcı ribonükleik asit
MS	Metabolik sendrom
NCEP	Ulusal kolesterol eğitim programı
NHANES	Ulusal sağlık ve beslenme inceleme çalışması
NGT	Normal glukoz toleransı
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
PBEF	Pre-B hücre kolonisini artırıcı faktör
PKOS	Polikistik over sendromu
PI3K	Fosfatidilinozitol kinaz
RIA	Radyoimmün test
ROS	Reaktif oksijen ürünleri

RNS	Reaktif nitrojen ürünleri
TG	Trigliserid
TNF- α	Tümör nekrozis faktör-alfa
VA	Vücut ağırlığı
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein
VKİ	Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Visseral yağ dokusu ve visfatin	14
4.1. Obez-kontrol gruplarının 0 dak. visfatin düzeyleri	26
4.2. OGTT sırasında glukoz, insülin, CPE ve visfatin düzeyleri	27
4.3. OGTT sırasındaki glukoz, insülin, CPE ve visfatin düzeylerindeki değişiklikler	27

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. Etyolojiye göre obezite	4
2.2. Obezitenin Komplikasyonları	9
2.3. NCEP ve DSÖ önerilerin göre MS ölçütleri	11
2.4. Çocuklarda ve adolesanlarda MS tanı kriterleri ve eşik değerleri için öneriler	12
2.5. Visfatinin Salınımını Etkileyen Faktörler	16
3.1. OGTT glukoz düzeylerinin değerlendirilmesi	23
4.1. Olguların yaş, cins ve antropometrik ölçümleri	25
4.2. Hasta ve kontrol grubunun visfatin düzeyleri	26
4.3. OGTT sırasındaki glukoz, insülin, CPE düzeyleri	27
4.4. Çalışma grupları serum lipid ve lipoprotein konsantrasyonları	28
4.5. Tüm çalışma grubunda visfatin ile antropometrik ölçümler, IR parametreleri arasındaki korelasyon	29
4.6. Hasta- kontrol gruplarının IR parametreleri	29

1.GİRİŞ

Yağ dokusunda sentezlenen adipokin ailesine insülin benzeri etkileri olan; visfatin de eklenmiştir. Visfatin, 2004 yılında Osaka Üniversitesi'nden Atsunori Fukuhara ve grubu tarafından keşfedilmiştir (1,2). Visseral yağ dokusundan salınması nedeniyle visfatin (Visseral-fat-in) adını almıştır. Visseral yağ dokusunda subkutanöz yağ dokusundan daha yüksek miktarda bulunur. Lenfositlerden salınan Pre B hücreli koloni stimulan faktörle (PBEF) aynı yapıdadır. Bu nedenle daha önceden Pre B hücreli koloni stimulan faktör olarak zaten tanımlanmıştır. Elli iki kDa ağırlığındadır. Visfatin genini kodlayan bölge 7q-22.2'de lokalize olup 491 aminoasit içermektedir (1).

Hayvan deneylerinde visfatin verilmesi sonrası serum glukoz düzeyinin düştüğü tespit edilmiştir. İnsülin benzeri etki göstermektedir. İn vitro çalışmalarda saptanan insülin benzeri etkileri; insülin reseptör fosforilasyonu, insülin reseptör substratı (IRS) olması, fosfatidilinozitol kinaz (PI3K) dan IRS1 ve IRS2'ye bağlanmasıyla, yağ dokusu hücrelerinde protein kinaz B ve mitojen aktive protein kinaz fosforilasyonuna neden olması sayılabilir (2, 3).

Visfatin, insülin reseptörlerine direkt bağlanarak etki göstermektedir. İnsülin reseptörlerine bağlanma özelliklerinin insülinin bağlanmasıyla aynı olduğu ancak insülinin bağlandığı bölgeden farklı bir yere bağlandığı gösterilmiştir. İnsülinin farklı olarak visfatin insülin benzeri büyüme faktörü reseptörlerine bağlanmamaktadır (2, 3, 4).

Visfatin, insülin gibi yağ ve kas hücrelerine glukoz alımını arttırıp, karaciğer hücrelerinden glukoz salınımını azaltmaktadır (3).

Obezitenin gelişimi sırasında plazma visfatin seviyesi artar. Tip 2 diabet (DM) oluşturulan model çalışmada 6-12 hafta sonra obez olan farelerde visfatin düzeylerinin de arttığı saptanmıştır. Bu artışın visseral yağ dokusunda olduğu saptanmıştır (2). İnsanlarda bilgisayarlı tomografiyle (BT) saptanan visseral yağ dokusu miktarıyla; plazma visfatin düzeyi ilişkili bulunmuştur (2). Başka bir çalışmada obezlerde visfatin düzeyi sağlıklı kontrollere göre iki kat yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada visfatinin Vücut kitle indeksi (VKİ) ve lipid profiliyle ilişkili olmadığı saptanıp, bu nedenle visfatinin obezlerde bu parametrelerden

bağımsız olarak regüle edildiği düşünülmüştür (5). Benzer başka çalışmalarda obezlerde ve tip 2 DM'li hastalarda plazma visfatin düzeyi yüksek saptanmıştır (6,7). Morbid obez hastalardaki yüksek plazma visfatin düzeyinin kilo kaybından sonra düştüğü saptanmıştır ancak aynı çalışmada *Homeostasis Model Assesment- Insulin Resistance* (HOMA-IR) ile visfatin düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır (8,9). Diabetik farelere visfatin verilmesiyle glukoz ve insülin düzeylerinin düşüp insülin direnci (IR)'nin arttığı saptanmıştır. Visfatin verilmesiyle 30 dakikada glukoz seviyesi düşmüştür (2,4). İnsülin direnci olan obezlerde visfatin düzeyiyle HOMA-IR arasında bir ilişki saptanmamıştır (6, 10, 11). Polikistik over sendromu (PKOS) olan hastalarda visfatin düzeyiyle HOMA-IR arasında ilişki saptanmıştır (12). Berndt ve grubunun (6) yaptığı çalışmada visfatin düzeylerinin HOMA-IR yanında, açlık serum glukozu; normo ve hiperglisemi oluşturulurken yapılan glukoz infüzyon hızıyla ilişkili olmadığı saptanmıştır. Haider ve grubunun (13) yaptığı çalışmada sürekli glukoz infüzyonu ile oluşturulan hiperglisemi durumunda visfatin düzeyinin arttığı, bu durumun ekzojen hiperinsülinemi ya da somatostatin infüzyonu sonrası baskılandığı görülmüştür. Başka bir çalışmada, postprandial dönemde ya da eforla visfatin düzeylerinin değişmediği saptanmıştır (2). Bir çalışmada oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında plazma visfatin düzeyinde değişiklik saptanmamıştır. Bu sonuç akut hipergliseminin visfatin düzeylerini etkilemediğini düşündürmüştür (14).

Oral glukoz tolerans testi ile tip 2 DM, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve normal glukoz toleransı (NGT) olan hastaların dahil edildiği bir çalışmada tip 2 DM olan grupta visfatin düzeyi belirgin yüksek bulunmuştur. Visfatin düzeyiyle insülin, HOMA-IR ve lipid parametreleri arasında ilişki saptanmamıştır (9). Başka bir çalışmada ek olarak OGTT sırasında bazal ve 2. saatte visfatin düzeyi ölçülmüştür. Bu çalışmada; yukarıda bahsedilen çalışmanın aksine tip 2 DM hastalarında visfatin düzeyleri diğer gruplara göre düşük bulunmuş, visfatin düzeyi VKİ, bel/kalça oranı ile doğru, özellikle diabetik grupta 2. saat OGTT glukoz düzeyi ile ters orantılı bulunmuştur. Üç grupta da açlık ve 2. saat plazma visfatin düzeyleri arasında fark olmayıp kısa sürede olan hiperglisemiyle ilişkili bulunmamıştır. DM hastalarında visfatin düzeyinin daha düşük olarak saptandığı bu çalışmada bunun nedeni ve DM'nin patogenezindeki rolü için biyosentezinde ya da hiperglisemiye yanıtında regülasyon bozukluğu olabileceği düşünülmüştür. Hiperglisemide visfatinin daha çok

insülin reseptörüne bağlanmasıyla visfatin düzeyinde azalma olacaktır. BGT ve DM hastalarındaki visfatin düzeyindeki düşüklük bu adipokinin diabetin patogenezinde rolü olduğunu göstermektedir, ancak bu konunun aydınlanması gerekmektedir (15). Tip 2 DM, BGT, NGT gruplarından oluşan başka bir çalışmada gruplar arasında visfatin düzeyinde fark olmadığı görülmüştür (16).

Visfatinin ayrıca yağ dokusu hücrelerinin proliferasyonunu ve yağ dokusundan trigliserid sentezini arttırdığı tespit edilmiştir (4). Bir çalışmada visfatin düzeyinin özellikle kadınlarda HDL-C ile pozitif, LDL-C ile ters orantılı olduğu saptanmıştır (17).

Bu çalışmada obez çocuklarda serum visfatin düzeylerinin durumu, OGTT testi ile açlık ve postprandiyal dönemde serum visfatin düzeylerinde değişiklik olup olmadığının belirlenmesi, serum visfatin düzeylerinin antropometrik ölçümler ile glukoz ve lipid metabolizması parametreleri ile ilişkisinin araştırılması planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezitenin Tanımı

Obezite, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan, vücut yağ dokusunun aşırı birikimiyle karakterize, sosyal, psikolojik ve medikal komplikasyonlarla sonuçlanabilen bir metabolik bozukluktur (19).

2.2. Obezitenin Sınıflandırılması

Obezitenin nedenlere göre sınıflamasında karşımıza 3 ana başlık çıkmaktadır;

Basit obezite (ekzojen obezite)

Metabolik ve hormonal bozukluklara ikincil obezite

Genetik sendromlar ile birlikte olan obezite (Tablo 2.1.).

Tablo 2.1. Etiyolojiye göre obezite

A. Basit (Ekzojen) Obezite	II- Obezite ile ilgili ilaçlar
B. Sekonder Obezite	Amitriptilin, siproheptadin, fenotiazin, östrojen, progesteron, lityum
I. Obeziteyle ilgili endokrin bozukluklar	C. Genetik
Hipotalamusa bağlı sebepler	Prader Willi Sendromu
Cushing hastalığı ve sendromu	Bardet Biedl sendromu
Hipotiroidizm	Kohen sendromu
Büyüme hormonu eksikliği	Karpenter sendromu
Psödohipoparatiroidi	Turner sendromu
İnsülinoma, hiperinsülinizm, PKOS	

Obez çocukların büyük kısmında altta yatan tıbbi bir problem yoktur ve bu grup basit veya ekzojen obezite olarak isimlendirilir (19, 20). Çocuk ve adolesanlarda obezitenin en önemli nedeni ekzojen obezitedir. Bunun dışında kalan endokrin nedenler ve genetik sendromlar tüm vakaların %10'undan daha azını oluşturmaktadır (19).

2.3. Obezitenin Prevalansı

Son yıllarda dünyada ve ülkemizde çocukluk çağında obezite prevalansında belirgin artış görülmektedir (22). Obezitenin tüm çocuk ve adölesanların %20-27'sini erişkinlerin %33'ünü etkilediği bildirilmiştir (21). Cinaz ve grubunun (23), 6-14 yaş arası 12.600 okul çocuğunu kapsayan bir saha çalışmasında ise obezite prevalansı %7.5, fazla tartılı çocuk prevalansı %6.3 olmak üzere toplam %13.8 olarak saptanmıştır.

2.4. Obezitenin Ölçüm Yöntemleri

Obeziteyi değerlendirirken vücuttaki yağ dokusu ile yağsız dokunun oranlarının belirlenmesi önemlidir. Vücuttaki yağın ölçümü için kullanılan doğrudan ve dolaylı yöntemler vardır (21).

2.4.1. Vücuttaki Yağın Doğrudan Ölçümü

Vücut dansitesinin hesaplanması:

Vücut kompartmanlarının belirlenmesinde kullanılan yöntemler içerisinde en güvenilir olanıdır. 'Altın standart' olduğu kabul edilmektedir (21).

İmpedans ölçümü:

Kol ve bacağına yerleştirilen bir çift elektrod ile tek frekans (50 KHz) veya değişken frekanslar uygulanarak impedans ölçümü yapılır. Ağrısız bir uygulamadır (21).

Toplam vücut suyunun izotop dilüsyonu ile saptanması:

İki veya 3 değerli hidrojen kullanılarak izotop dilüsyonu metodu ile total vücut sıvısı saptanabilmektedir. Yağsız doku kitlesindeki su miktarı (%70-72) sabit kabul edilerek hesaplama yapılır. Vücut ağırlığı (VA)'dan hesaplanan yağsız vücut kitlesinin çıkarılması ile vücut yağ miktarı tespit edilir (21).

Toplam vücut potasyumunun ölçülmesi:

Potasyum vücutta yağsız doku kompartmanında bulunduğu için vücut potasyumunun ölçümü yağsız doku kitlesi hakkında fikir vermektedir (21).

Dual enerji absorpsiyonunun ölçümü:

Dokular tarafından fotonların veya x-ışınlarının farklı absorbe edilmesi ve bunun ölçümü vücut kompozisyonunu belirlemede altın standart kabul edilen vücut dansitesinin ölçümüne yakın sonuçlar sağlamaktadır (21).

İletkenliğin saptanması:

Elektromanyetik alanda yağ dokusu ile sıvı kompartmanın verdiği cevabın farklı olması vücut yağının ölçümüne olanak sağlayan bu metodun geliştirilmesini sağlamıştır (21).

Nötron aktivasyonu:

Vücudun kimyasal kompozisyonunu değerlendiren bir methodur. Nötron bombardımanı ile kimyasal maddeler aktive edilir ve gamma emisyon spektra ile tespit edilir. Kemiklerin içerdiği kalsiyum miktarı ve protein yapısında nitrojen oranı sabit kabul edilerek vücut protein ve nitrojeni hesaplanır (21).

Görüntüleme yöntemleri:

Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans bölgesel yağ dağılımı konusunda fikir vermektedir. BT ile X-ray radyasyon kullanılır ve 1 cm kesitlerle tüm vücudu tarayabilir. Vücut yağının direkt olarak ölçümüne olanak sağlayan bu yöntemlerin kullanımı bilimsel çalışmalarla sınırlı kalmış, yaygın olarak klinik uygulamaya girmemiştir (21).

2.4.2. Vücuttaki Yağın Dolaylı Ölçümü

Antropometrik ölçümler:

Kolay, hızlı, pratik ve ucuz oldukları için obezite tanısında sıklıkla kullanılırlar. Bunlar arasında en sık kullanılanlar BGVA, çevre ölçümleri, cilt kıvrım kalınlıkları ve vücut kitle indeksi (VKİ)'dir. (21).

Boya göre VA:

Çocuklar obezite açısından değerlendirilirken özellikle boyları göz önüne alınıp çocuğun VA'sı ideal VA ile karşılaştırılmaktadır. Yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş boy ve VA'yı içeren tablolardan yararlanılarak çocuğun boy yaşına uygun ağırlığı bulunur. Boyunun 50. persentilde olduğu yaşı 50. persentildeki ağırlığı o çocuğun ideal ağırlığıdır. Çocuğun ölçülen ağırlığının ideal ağırlığına oranlanması ile BGVA saptanır (21).

$$\text{BGVA} = \frac{\text{Hastanın ölçülen VA}}{\text{Aynı boydaki normal çocuğun ağırlığı}} \times 100$$

Boya göre VA %120 üzerinde olması obezite kabul edilmektedir. Uzun yıllar obezitenin epidemiyolojik çalışmalarında kullanılan BGVA'nın, bu parametrenin yağ dokusundaki artışı yansıtmaması nedeniyle ve ayrıca kemik-kas yapısı gelişmiş çocukları yanlış olarak obez değerlendirmesi nedeniyle eski önemini kaybetmiştir (21).

Çevre ölçümleri:

Çevre ölçümleri vücut dansitesi, yağsız vücut dokusu, yağ doku kitlesi ve enerji depolarının göstergesidir. En sık üst orta kol, bel, kalça, uyluk ve baldır çevreleri kullanılır (21).

Deri kıvrım kalınlıkları:

Obezitede yağın bir kısmı cilt altında toplanır. Cilt altı yağ dokusunu belirlemek için cilt kıvrım kalınlığı ölçümü yapılır. Ölçüm "kaliper" denen özel aletlerle yapılır.

Triseps, bi-seps, subskapular ve suprailiak bölgelerde ölçüm yapılabilmektedir. Obezitede yaygın olarak kullanılan triseps cilt kıvrım kalınlığı ölçümüdür. Triseps cilt kıvrım kalınlığı VKİ ile kombine olarak değerlendirildiğinde vücut yağ oranının tanımlanmasında duyarlılığı artmaktadır. Yaşa göre belirtilen persentillere göre 85 persentil üzerindeki ölçümler obezite olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu yöntem tecrübe gerektirir ve uygulanması zordur (21, 24).

Vücut kitle indeksi :

Vücut kitle indeksinin obezitenin değerlendirilmesi için kullanılan en pratik metodlardan biri olduğu kabul edilmektedir.

$$\text{VKİ} = \frac{\text{VA (kg)}}{[\text{Boy (m)}]^2}$$

Vücut kitle indeksi çocuklarda yaşa ve cinsine göre değişkenlik gösterir. Yaşa ve cinsine göre VKİ persentilleri belirlenmiştir. Bu tabloya göre 95. persentil üzerinde kalan vakalar obez olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu tanım persentillerin elde edildiği topluma özgü olup genel uygulamaya pek elverişli değildir. Örneğin şişmanlık oranının %25'lere vardığı Amerika Birleşik Devletleri çocuklarının 82. persentil değeri, Brezilya çocuklarının yaklaşık 95. persentil değerine ve İngiliz çocuklarının yaklaşık 90 persentil değerine uymaktadır. Bu yüzden dört kıta (Asya, Avrupa, Kuzey-Güney Amerika) çocuklarından elde edilen veriler birleştirilerek 2–18 yaşlar arası uluslararası VKİ değerleri elde edilmiş ve şişmanlık tanımı için bu ölçütlerin kullanılması önerilmiştir (25).

Bel/kalça çevresi oranı:

Yağ dağılımını belirleyen ölçütlerden biridir. Erişkinlerde özellikle obezite tiplendirilmesinde kullanılmakla birlikte çocukluk yaş grubu için standart değerler henüz geliştirilmemiştir (26).

2.5. Obezitenin Komplikasyonları

Çocukluk çağı obezitesinin en ciddi sonucu obezitenin erişkin dönemde de sürüp kalıcı özellik göstermesidir. Erişkin dönem obezitesi ise belirgin medikal sorunlarla birlikte. Çocukluk obezitesinin pek çok etkisi yıllarca gizli kalsa da küçük çocuklarda bile morbiditeye neden olabilmektedir. Organizmada obeziteden etkilemeyen çok az sistem vardır. Obezitenin medikal komplikasyonları yanında stres, depresyon gibi psikososyal komplikasyonları da vardır (22)(Tablo 2.2.).

2.6. Obezitenin Endokrinolojik Komplikasyonları

Yağ dokusu kas dokusu ile karşılaştırıldığı zaman insülin etkisine çok dirençlidir. Obezite IR'nin major nedenidir. Obezlerde hiperinsülinemi ve insülin direncinin varlığı ileri yaşlarda tip 2 DM, kardiyovasküler hastalık, hiperlipidemi ve hipertansiyon gelişme riskini artırmaktadır (23).

İnsülin direncinin artışının çeşitli etkileri vardır. Karaciğerde çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) sentezi artar, periferik dokularda insülinin lipoprotein

lipaz etkisinde direnç oluşur, kolesterol sentezi artar, HDL-C yıkımı artar, sempatik aktivite artar ve damar duvarındaki düz kas hücrelerinde proliferasyon olur.

Tablo 2.2. Obezitenin Komplikasyonları

Kardiyovasküler: Hipertansiyon ve hipertrigliseridemi, artmış LDL-C, azalmış HDL-C	Kas iskelet sistemi: Blount hastalığı, gut, osteoartrit, femur başı epifiz kayması
Gastrointestinal: Safra kesesi (özellikle kolelitiazis), hepatik steatoz	Nörolojik: Psödotümör serebri
İmmünolojik: Azalmış hücresele immünite	Obstetrik: Hipertansiyon, artmış sezeryan sıklığı, uzamış doğum eylemi, toksemi
Dermatolojik: Akantozis nigrikans	
Endokrinolojik: Hiperinsülinemi ve IR, tip 2 DM Kadınlarda: Fertilitede azalma, erken menarş, erken menopoz, menstrüel bozukluklar, PKOS Erkeklerde: Azalmış testosteron, artmış estradiol ve estron, oligospermi	Pulmoner: Pickwick sendromu, obstrüktif uyku apnesi, primer alveoler hipoventilasyon, pulmoner fonksiyon bozuklukları Neoplastik Kadınlarda: Meme, serviks, over endometrium, safra kesesi Erkeklerde: Kolon, rektum, prostat

İnsülin direnci kahverengi hiperpigmentasyon ile karakterize kadifemsi hiperkeratotik lezyon olan akantozis nigrikansa neden olur. Akantozis nigrikans sıklıkla boynun arka kısmı, aksilla ve diğer kıvrım yerlerinde ortaya çıkar (23).

Obezitenin derecesi, süresi, vücut yağının santral dağılımı ile DM gelişme riski artar. Tip 2 DM'nin %80'inden fazlası obeziteye bağlanmaktadır (27). Tip 2 DM primer olarak erişkin yaşın hastalığı olmasına rağmen VKİ>30 olan adolesanlarda da görülmektedir (28). Tip 2 DM önce IR ile başlar. Daha sonra

insülin salgılanması bozulur ve glukoz intoleransı ve yemek sonrası hiperglisemi ve bunu izleyerek açlık hiperglisemisi ortaya çıkar (29, 30).

Obez kızlarda menstrüel sorunlar daha sık görülür. Menstrüasyon genellikle VA 31 kilograma ve vücut yağ oranı %22'ye ulaştığı zaman başlar. Bu nedenle obez kızlarda erken menarş görülür. Geç menstrüasyon ve amenore de görülebilir. Obezite ile birlikte olan oligomenore ve amenore, IR, hirsütizm, akne ve akantozis nigrikans; PKOS'yi oluşturur. Her olguda polikistik overlerin olması şart değildir. Kronik anovulasyon, kistik overlerin gelişmesine neden olur. PKOS'li kadınların %40-60'ı obezdir (27).

Yağ dokusu adipokinleri (leptin, adiponektin, resistin, visfatin) ve diğer sitokinleri (interlökin-6, TNF- α , plazminojen aktivatör inhibitör-1) üretir. Bu nedenle yağ dokusunun aşırı artışının patolojik sonuçları geniştir ve birçok organ ve sistemi etkiler (27).

2.7. Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci

Metabolik sendrom (MS) daha çok erişkinlerin sorunu olarak bilinirken son yıllarda çocukluk, özellikle adolesan döneminde önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Çocuklarda da MS sıklığındaki artış obezite sıklığında artışa paraleldir. MS'un temelinde IR vardır ve bu vakaların önemli bir bölümünde tip 2 DM gelişmektedir. Koruyucu hekimlik bakımından ailesinde tip 2 DM ve MS öyküsü olan, fizik muayenede santral obezite, akantozis nigrikans gibi IR bulguları olan çocukların daha yakından izlenmesi, tip 2 DM bakımından riskli olan ve IR olan vakalarda erken tedavi başlanması gereklidir (31,32). Bu sendromun tanı kriterleri 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve 2001 yılında Amerika Birleşik Devletleri ulusal kolesterol eğitim programı (NCEP), erişkin tedavi paneli (ATP) III tarafından belirlenmiştir. Obezite, hipertansiyon, dislipidemi, hiperglisemi gibi benzer ölçütlere fakat farklı eşik değerlere dayanan her iki sınıflama Tablo 2.3.'te görülmektedir (32). Çocukluk çağında hiperinsülinizm yerine açlık glukozu kriter alındığında MS sıklığının düşük bulunmaktadır (33). Cruz ve Goran (34) tarafından ABD'de yaşayan çocuklardan elde edilen normal değerler bilgileri Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Çalışması (NHANES III) kullanılarak Tablo 2.4.'deki öneriler yapılmıştır.

Tablo 2.3. NCEP ve DSÖ önerilerine göre MS ölçütleri

	NCEP	DSÖ
Kan basıncı		
Hipertansiyon (diyastolik \geq 85 mmHg , sistolik \geq 130 mmHg)	X	X
Santral obezite		
Obezite (VKİ \geq %95)		X
Bel çevresi \geq 102 cm (erkek), 88 cm (kız)	X	X
Dislipidemi		
HDL-C \leq 40 mg/dL (erkek), 50 mg/dL (kız)	X	
HDL-C \leq 35 mg/dL (erkek), 39 mg/dL (kız)		X
TG \geq 150 mg/dL	X	X
Karbonhidrat metabolizması parametreleri		
Açlık glukoz \geq 110 mg/dL veya bilinen diyabet	X	X
Hiperinsülinemi		X

Çocuklarda tanı kriterlerinde bir diğer sorun hangi eşik değerlerinin kullanılacağıdır. Özellikle HDL-C, TG bel çevresi eşik değerlerinin erişkinlerden büyük farklılık göstereceği unutulmamalıdır (34).

Yağ dokusu, özellikle de visseral yağ dokusu artışı ile insülin direnci arasındaki yakın ilişkinin yanı sıra kas hücreleri içindeki yağ birikiminin de insülin duyarlılığı değişikliklerinde önemli rolü olduğu bilinmektedir (35). Çocuklarda insülin direncinin mekanizmasını anlamak için yapılan ileri çalışmalarda MR ile iskelet kasındaki trigliserid içeriği ölçülmüş ve obez adolesanlarda kas hücresi lipid içeriğinin belirgin olarak fazla olduğu ve lipid birikimi ile OGTT'de 2. saat kan glukozu değerleri arasında korelasyon olduğu saptanmıştır (36). Başka bir çalışmada yağ dokusundan salgılanan ve insülin duyarlılığını arttırdığı bilinen adiponektin düzeylerinin MS vakalarında belirgin olarak düşük bulunmuştur (37).

Tablo 2.4. Çocuklarda ve adolesanlarda MS tanı kriterleri ve eşik değerleri için öneriler

Risk faktörü	Yaş (yıl)	Erkek	Kadın
Yüksek glukoz düzeyi			
Açlık (mg/dl)		≥ 100	≥ 100
OGTT 2. saat (mg/dl)		≥ 140	≥ 140
Sistolik kan basıncı (mmHg)	8	112	111
	12	119	119
	15	125	124
	17	133	125
	Erişkin	≥ 130	≥ 130
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	8	73	71
	12	77	76
	15	79	80
	17	83	81
	Erişkin	≥ 85	≥ 85
Trigliserid (mg/dl)	12-19	135	170
	16-19	165	168
	NCEP	≥ 150	≥ 150
HDL-C(mg/dl)	6-8	37	37
	9-11	39	38
	12-15	35	36
	16-19	33	37
	NCEP	≤35	≤35
Bel çevresi (cm)	8	70.9	70.4
	12	84.5	81.9
	15	94.4	89.8
	17	101	97
	Erişkin	≥ 102	≥ 88

Bozulmuş glukoz toleransı olan obez adolesanlarda yapılan bir çalışmada periferik IR saptanmış; kas ve visseral yağ dokusunda hücre içi lipid biriminde artış tespit edilmiş, serbest yağ asidi düzeyleri ve gliserol turnoverı, total vucut yağ oksidasyonu normal bulunmuştur. Kompansatuvar insülin salınımının olmadığı, adiponektin düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır (38).

2.8. İnsülin Duyarlılığının Değerlendirilmesi

Obez ve obez olmayan kişilerde insülin duyarlılığı en iyi “ öglisemik-hiperinsülinemik klemp ” tekniği kullanılarak değerlendirilmektedir. Bu teknikle iki aşamada (8 ve 40 u/m²/dk) insülin infüze edilirken kan şekerini sabit tutacak dekstroz miktarı hesaplanmaktadır. Bu tekniklerin invaziv olması pratikte kullanılmasını zorlaştırmakta, bunun yerine açlık glukoz ve insülin değerlerine veya OGTT sırasında ölçülen insülin değerlerine göre insülin duyarlılığı değerlendirilmektedir (32). Bu amaçla insülin sensitivite indeksi ve HOMA-IR indeksi sıklıkla kullanılmakta ve bu yöntemlerin öglisemik-hiperinsülemik klemp teknikleri ile korelasyon gösterdiği belirtilmektedir (39). İnsülin sensitivite indeksi; açlık kan şekeri (AKŞ) (mg/dl)’ nin açlık insülin düzeyine (mIU/ml) bölünmesiyle hesaplanmakta ve bu oranın 6’ nın üzerinde olması beklenmektedir. HOMA- IR ise AKŞ (nmol /lt) x Açlık insülin (mIU/ml)/22.5 formülüyle hesaplanmakta ve erişkinlerde bu oranın 3’ün üzerinde olması IR lehine yorumlanmaktadır. OGTT sırasında insülin düzeyleri bakılması, açlık insülin düzeylerinin;

- prepubertal dönemde >15 mIU/ml
- puberte Tanner evre II- IV arası>30 mIU/ml
- puberte sonrası>20 mIU/ml olması

pik insülin düzeyinin>150 mIU/ml veya 120. dakikadaki insülin düzeyinin >75 mIU/ml olması hiperinsülinizmi, dolayısıyla IR’ı göstermektedir.

İnsülin sensitivite indeksi:

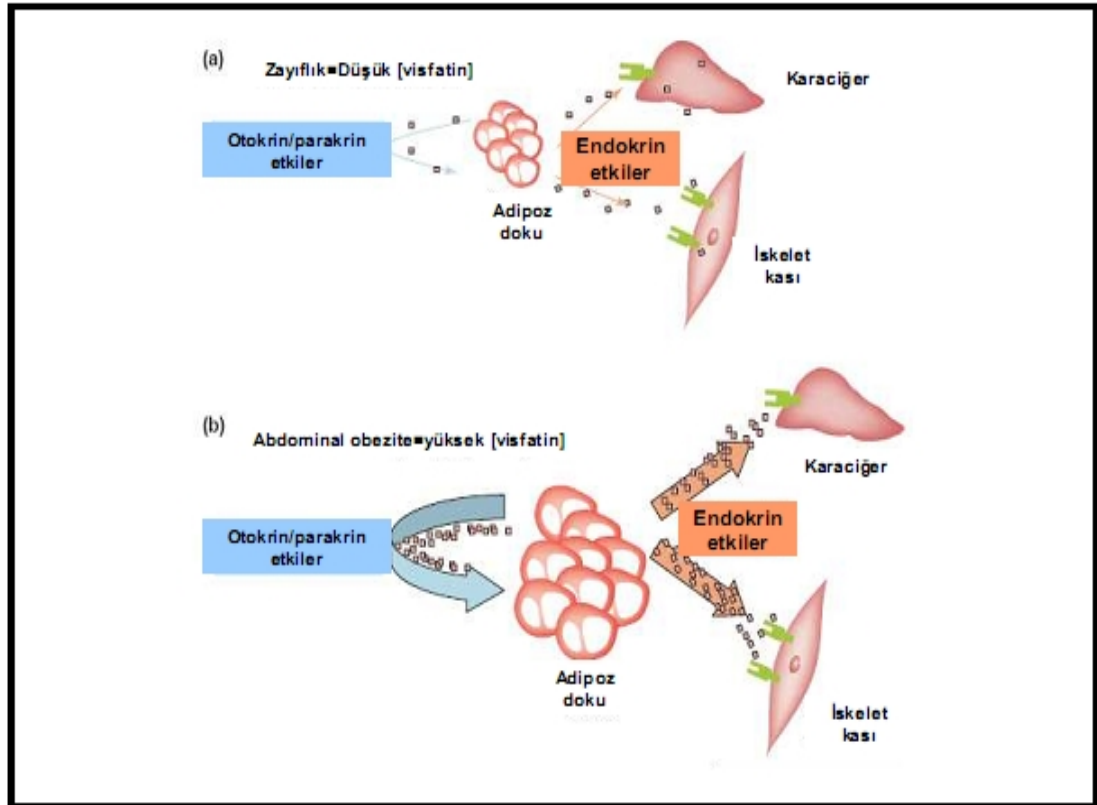
İnsülin sensitivite indeksiyle beta (β) hücre fonksiyonları belirlenmektedir. Düşük insülin sensitivite indeksinin DM gelişiminin göstergesi olduğu saptanmıştır (40).

10000

İnsülin sensitivite indeksi = -----
 açlık glukoz düzeyi (mmol/l)x açlık insülin
 düzeyi (mIU/l)x (ortalama glukoz düzeyi
 (mmol/l) xortalama insülin düzeyi (mIU/l)
 OGTT sırasında)

2.9. Visfatin

Visfatin insülin reseptörüne insülininden farklı bir bölüme bağlanarak, karaciğer hücrelerinden glukoz salınımını azaltarak, yağ dokusu hücrelerine ve kas hücrelerine glukoz alımını arttırarak hipoglisemiye neden olur. Visfatin endokrin, otokrin ve parakrin etkileri olan bir peptittir (Şekil 2.1.).



*Sethi ve Vidal Puig (42)' den alınmıştır

Şekil 2.1. Visseral yağ dokusu ve visfatin*

2.9.1. Visfatinin Yapısı

Visfatin; 52 kDa ağırlığında, birbirinden farklı aktivitesi olan multifonksiyonel bir proteindir. Faredeki kristal yapısı dimer olarak bulunmuş olup, dimerizasyon sürecinin nikotinamid fosforibozil transferaz katalitik aktivitesi için çok önemli olduğu görülmüştür. İnsanlarda bulunan visfatin 491 aminoasit içermektedir (1,41).

Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda visfatinin nikotinamid fosforiboziltransferaz aktivitesi olduğu tespit edilmiştir. Yani visfatin nikotinamid ve fosforibozilpirofosfat arasındaki reaksiyonda rol alır. Sonuçta nikotinamid mononükleotid yapılıdır(41).

Visfatin salınımı PI3K ve Akt kinaz yolunu içerir. Bu yolların inhibisyonu visfatin salınımını durdurur (13).

3T3- L1 yağ dokusu hücrelerinde yapılmış çalışmalarda visfatinin hücre içinde sitozolde bulunup, salınımının endoplazmik retikulum- golgi ya da mikrovezikülden bağımsız bir yolla olduğu saptanmıştır (43). Asıl olarak PI3- kinaz aktivasyon için; MAPK kinaz ve protein sentezinde rolü olan p70 ribozomal S6 kinaz gereklidir (44). PI3 kinaz insülinle stimule edilen glukoz transportu için de önemlidir (45).

2.9.2. Visfatinin Doku ve Hücrelerdeki Dağılımı

Visfatin hücrenin sitoplazma ve nükleusunda saptanmış olup, öncelikle visseral yağ dokusu olmak üzere beyin, böbrek, akciğer, dalak ve testis gibi birçok organ ve dokuda bulunmuştur. Ayrıca lökosit, makrofaj, epitelyal hücreler, sinovyal sıvı ve plazmada da bulunur. Bu nedenle vücutta her yerde bulunduğu söylenebilir. Bu durum PBEF olarak hücresel döngüde bulunduğu için olabileceği düşünülmüştür (41). Enzim ilintili immün test (ELISA) ve Radyoimmün test (RIA) yöntemiyle plazmada ölçümü yapılmıştır. Plazma visfatin düzeyi literatürde insanlarda 9.8 ng/ml ile 142 ng/ml arasında bulunmuştur (46,47). Visfatin plazma düzeyindeki geniş dağılım çalışılan metodun şekline, hasta seçimine bağlı olabilir. Hastalığa bağlı da yüksek bulunabilir. Tip 2 DM tanısıyla izlenen hastalarda 11.4 ng/ml iken kontrol grubunda 9.8 ng/ml bulunmuştur (48). Yenidoğan ve fetusde yaklaşık 20 ng/ml dir.

RIA yöntemiyle insanlarda çalışıldığında 142 ng/ml gibi oldukça yüksek bir değer bulunur (47).

2.10. Visfatinin Salınımını Etkileyen Faktörler

Visfatin salınımını etkileyen faktörler Tablo 2.5.'de görülmektedir.

Tablo 2.5. Visfatinin Salınımını Etkileyen Faktörler

Arttıran	Azaltan	Tartışmalı Etkililer
Hipoksi, İnflamasyon	İnsülin	Açlık
Hiperglisemi	Somatostatin	Yaş
Antiviral tedavi	Monosature yağ asidleri	Egzersiz
TNF- alfa, IL 6, IL-1 β		Etnik yapı
Kronik Böbrek Hastalığı		Lipopolisakkarid
Gebelik, PKOS		Cinsiyet
Makrostemonosid A		

2.10.1. Visfatinin Salınımını Arttıran Faktörler

Hipoksi:

Obezitenin hipoksiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Hipoksi ile uyarılabilir faktör 1 alfa (HIF1- α) ile hipoksinin 3T3-L1 yağ hücrelerinde visfatin gen ekspresyonunu arttırdığı tespit edilmiştir (49).

Hiperglisemi:

Hipergliseminin tip 2 DM hastalarında plazma visfatin düzeylerini arttırdığı görülmüştür (10). Sağlıklı erkeklerde glukoz konsantrasyonunda 8.3 mmol/L yükselme plazma visfatin düzeyinde belirgin yükselme yapar (13). Ek olarak β hücre parçalanması plazma visfatin konsantrasyonunda yükselmeye katkıda bulunabilir (50). Açlıkta ise tam tersi olarak visfatin düzeyinde düşüklük saptanmıştır (15). Daha sonra yapılan bir çalışmada visfatin düzeyinin yedi günlük fazla beslenme periyodundan sonra düştüğü gözlenmiştir. Bu da visfatinin glukoz metabolizması kontrolünde rolü olmayabileceğinin düşündürmüştür (51). Diğer çalışmalardan farklı sonuç elde edilmesinin nedeni olarak glukoz regülasyonu iyi olan olgu grubu

seçilmiş olabileceği, çalışma koşullarının visfatin düzeyindeki değişikliği gösterebilecek şekilde oluşturulmadığı düşünülmüştür.

Hipergliseminin visfatin düzeyini yükseltme mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Bu durum oksidatif strese bağlı olabilir. Hipergliseminin reaktif oksijen ve reaktif nitrojen ürünleri (ROS ve RNS) salınımına neden olduğu bilinmektedir (52). ROS ve RNS salınımı oksidatif strese neden olur bu da yanlış sinyal transduksiyonuna yol açar. Hiperglisemi ayrıca p53 ve ROS tarafından oluşturulan sitokrom c- aktive kaspas 3 yoluyla da apoptozise neden olur (52, 53). Bu sonuçlar hiperglisemi durumunda plazma visfatin düzeyinin yükselmesinde oksidatif stresin de rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Ciddi Enfeksiyon / Sepsis :

Ciddi enfeksiyonlarda, sepsiste nötrofillerden artmış miktarda visfatin salınımı olduğu saptanmıştır (54).

İnterlökin-6:

İnterlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinler visfatin ekspresyonunu belirgin olarak artırır. Ek olarak IL-1 β 'nin de belirgin olarak arttırdığı tespit edilmiştir (55). Serum visfatin düzeyiyle IL6 ve CRP doğru orantılı bulunmuştur (56).

Egzersiz:

Subkutanöz yağ dokusundaki visfatin mRNA düzeylerinin egzersizle arttığı gözlenmiştir (57). Subkutanöz yağ dokusundaki visfatin düzeyindeki yükseklik plazma visfatin düzeyiyle ilişkili bulunmamıştır. Bu yükselme egzersiz sırasındaki akut hasarlanmaya bağlı olabilir (58). Tam tersi olarak, tip 1 DM hastalarında yapılan bir çalışmada 4 aydan uzun süreli düzenli fizyolojik egzersizin visfatin düzeyini belirgin olarak düşürdüğü görülmüştür. Fizyolojik egzersiz kesiminden sonra visfatin düzeyindeki düşüklük sekiz ay daha devam eder (59). Bu çalışmaya paralel olarak bir diğer çalışmada BGT olan obez hastalarda 12 haftalık düzenli egzersiz programı sonrası plazma visfatin düzeylerinde belirgin düşme saptanmıştır (60).

Yaralanma:

Köpeklerde yapılan bir çalışmada akut akciğer yaralanmasının visfatin düzeyinde oldukça fazla miktarda yükselme yaptığı saptanmıştır (61). Daha yakın bir

çalışmada da akut akciğer hasarı olan hastalarda plazma visfatin düzeylerinin yükseldiği görülmüştür (62). Visfatin akut akciğer hasarında en fazla yükselen peptitdir (63).

Açlık ve stres:

Kalorik sınırlamanın visfatinin katalitik aktivitesinde rol oynayan nikotinamid fosforibozil transferaz artışını sağladığı bulunmuştur (64). Açlık visfatinin insülin benzeri etkilerini arttırmış olabilir.

2.10.2. Visfatin Salınımını Azaltan Faktörler

İnsülin:

Plazma ve yağ dokusu hücrelerinde visfatin ekspresyonunu belirgin olarak azaltır (13). Ancak bir çalışmada serum visfatin düzeyiyle glukoz yüklemesi sonrası insülin konsantrasyonu arasında pozitif yönlü güçlü bir ilişki saptanmıştır (65). Seks hormonlarından progesteron ve testesteronun da insülin gibi yağ dokusu hücrelerinden visfatin ekspresyonunun azalmasına neden oldukları saptanmıştır. Dekametazon enjeksiyonunun da visfatin ekspresyonunda artış sağladığı gösterilmiştir (66).

Somatostatin:

Somatostatinler de plazmada ve yağ hücrelerinde visfatin salınımını azaltır (13). İnsülin düzeyini azalttığı iyi bilinen somatostatinin visfatin düzeyini nasıl azalttığı tam olarak bilinmemektedir.

Statinler:

Statinler özellikle de artastatin sıçan beyaz ve kahverengi yağ hücrelerinde yağ depolanmasını ve visfatin salınımını azaltır (67).

Serbest yağ asitleri:

Sentetik yağ asitleri visfatinin yağ dokusu hücrelerinden salınımını azaltır. Monosatüre oleat, sature palmitat gibi doğal serbest yağ asitleri de visfatin mRNA düzeyini azaltır (4). Stephans ve ark. (68), yağ dokusundan fazla miktarda salınan visfatinin yağ doku hücresi ölümünden sonra ortaya çıktığını ileri sürmüşlerdir. Çünkü obez farelerde yapılmış son çalışmalarda yağ dokusunda hücrelerinin ölümünde belirgin artış saptanmış ve bu durumun obezite patogenezinde rolü olduğu düşünülmüştür (69).

2.10.3. Tartışmalı Etkileri Olan Faktörler

Cinsiyet:

Plazma visfatin düzeyi erkek ve kızlarda benzer bulunmuştur (10, 46). Daha yakın zamanda yapılmış bir çalışmada cinsiyetle plazma visfatin düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır (48). Çinliler’de yapılmış bir çalışmada erkeklerde bel/kalça çevresi oranıyla plazma visfatin düzeyi arasında doğru orantılı ilişki saptanmıştır (16).

Yaş:

Plazma visfatin düzeyinin yaşla değişiklik göstermediği saptanmıştır (65). Bir çalışmada plazma visfatin düzeyi yenidoğan ve fetusta farklı bulunmuştur (48).

2.11. Visfatin ve Obezite

Çalışmalarda obezite ile visfatin düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmış, daha fazla VA olan bireylerde visfatin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (5,6). Diabetik olmayan obez çocuklarda plazma visfatin düzeyi kontrol grubuna göre iki kat yüksek bulunmuştur. Obez hastalarda subkütanöz doku yanısıra visseral yağ dokusunda yüksek visfatin düzeyi bulunmuştur (11). Plazma visfatin düzeyleri; BT ile belirlenmiş visseral yağ miktarıyla ileri düzeyde pozitif yönde ilişkili olup ($r = 0,68$, $p < 0.001$) subkütanöz yağ miktarıyla daha az ilişkili bulunmuştur ($r = 0,22$, $p < 0.05$). Altı –oniki hafta arasında obezite oluşturulmuş farelerde yapılmış bir çalışmada bu süre içinde plazma visfatin düzeyleri ve visseral yağ dokusundaki visfatin mRNA düzeyleri belirgin olarak artarken, subkütanöz dokudaki visfatin mRNA düzeyinde çok az artış olmuştur (2). Berndt ve ark.nın (6) çalışmasında plazma visfatin düzeyleri ve visseral dokudaki visfatin mRNA ekspresyonu; VKİ ile korele bulunmuş olup visseral yağ miktarı ve bel/kalça çevresi oranıyla ilişki saptanmamıştır.

Morbid obezlerde gastrik band ameliyatı sonrası fazla miktarda kilo kaybından sonra plazma visfatin düzeylerinde belirgin yükselme saptanmıştır (70). Bu yükselme plazma insülin düzeyi ve HOMA–IR ile ters orantılıdır. Manco ve ark. (71) tam tersine morbid obezlerde gastrik band ameliyatı sonrası fazla miktarda kilo kaybından sonra plazma visfatin düzeyinin düştüğünü saptamıştır. Ek olarak başka

bir çalışmada da gastrik banding operasyonu sonrası plazma visfatin düzeyinde düşme tespit edilmiştir (8).

Hindistan'da yapılmış bir çalışmada serum visfatin düzeyi ve obezite arasında güçlü bir korelasyon tespit edilmiştir (46).

2.12. Visfatin ve İnsülin Direnci

Visfatinle HOMA-IR arasında güçlü bir ilişki vardır. Tip 2 DM'lerde visfatin düzeyine bakıldığında HOMA- IR ile ilişki olmadığı görülür (46).

Bir çalışmada tip 2 DM hastalarında plazma visfatin düzeyi açlık plazma glukozu ve 2. saat OGTT plazma glukozu ile ilişkili bulunmuştur. HOMA-IR, diğer metabolik ve antropometrik parametrelerle ilişki saptanmamıştır. Üç ayda glisemik kontrol sağlandıktan sonra visfatin düzeyi ve Hemogloblin A1c (HbA1c) düzeyinin düştüğü ve visfatin ile HbA1c arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu saptanmıştır (72).

Bir çalışmada farelerde MS oluşturulmuş, obez farelerle kontrol grubunun yağ hücrelerindeki visfatin ekspresyonu arasında fark saptanmamıştır (73).

İnsülin direnci ve obeziteyle de ilişkili olan PKOS'lu hastalarda yapılan bir çalışmada visfatin düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır. Subkutanöz ve visseral yağ dokusunda visfatin düzeyi belirgin olarak yüksek bulunmuştur (12).

2.13. Visfatin ve Diabet

Visfatin düzeyleri tip 2 DM'li hastalarda yüksek bulunmuştur. (10, 13, 7, 74). Serum visfatin düzeyleri tip 1 DM olan hastalarda da kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu durumun beta hücrelerinde hasarlanmaya bağlı olabileceği düşünülmüştür (50).

Tüm çalışmalarda visfatinle diabet arasında ilişki saptanmamış olup Çin'de 214 yeni tanı almış tip 2 DM hastasında yapılmış bir çalışmada kontrol grubu ile bir farklılık tespit edilmemiştir (16).

Hindistan'da yapılmış bir çalışmada visfatinle tip 2 DM arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiş olup, tip 2 DM hastalarında visfatin düzeyi belirgin olarak yüksek

bulunmuştur (46). Benzer olarak Chen ve ark.(7) tip 2 DM olan hastalarda visfatin düzeyini yüksek olarak saptamıştır.

Yeni tanı almış, tedaviye başlanmamış tip 2 DM hastalarında yapılan bir çalışmada tip 2 DM olan hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek plazma visfatin düzeyi saptanmıştır (10).

Uzun süre tip 1 DM nedeniyle takipli olan hastalarda ve tip 2 DM hastalarında yapılan bir çalışmada visfatin düzeyinin yüksek bulunması visfatinin ilerleyici β hücre hasarlanmasıyla artış göstermesi olarak yorumlanmıştır (50).

Yeni tanı tip 2 DM'liler ile IR'si olmayan kontrol grubunda yapılmış bir çalışmada glitazon tedavisinin visfatin düzeyine etkisi olmadığı saptanmıştır (76). Benzer bir çalışmada tip 2 DM hastalarında rosiglitazon ve metformin tedavisi sonrası visfatin düzeyinin değişmediği saptanmıştır (77).

2.14. Visfatin ve Diğer Parametreler

Lipidler:

Visfatin için yapılan genetik bir çalışmada 214 yeni tanı almış tip 2 diyabetli hastada visfatin mRNA düzeyiyle TG ve T-kolesterol düzeyleri arasında ilişki saptanmıştır (78). Visfatin konsantrasyonunun karotid ve koroner arterlerde arterosklerotik bölümlerde lipidden zengin alanlarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (79).

Japonya'da yapılan bir çalışmada diabetik olmayan grupta, visfatinin I535T/T genotipi olanların daha düşük serum TG ve HDL-C düzeyleri olduğu saptanmıştır. Bu da visfatinin lipid metabolizmasında önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir (80).

Vücut kitle indeksi:

Visfatin plazma düzeyi erkek hastalarda VKİ ve bel/kalça çevresi oranı arasında pozitif korelasyon olup bayanlarda ilişki saptanmamıştır (42). Başka bir çalışmada visfatin düzeyiyle VKİ ve bel/kalça çevresi oranı arasında doğru orantılı bir ilişki saptanmıştır (15). Krzyzanowska ve ark. (70) visfatin ve VKİ arasında bir ilişki saptamamıştır. Seksenüç sağlıklı kişide yapılmış başka bir çalışmada visfatin ekspresyon düzeyiyle VKİ arasında ters orantılı ilişki saptanmıştır (81).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran pubertal dönemde olan 40 ekzojen obezite tanısı alan hasta çocuk ile yaş, cins olarak benzer 20 sağlıklı çocuk alındı. Başka bir sisteme ait hastalığı olanlar, herhangi bir nedenle ilaç kullanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışma protokolü için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulun'dan 30 Haziran 2009/36 sayılı karar ile onay alındı. Çalışmaya alınan çocuklar ve aileleri çalışmanın amacı ve yöntemi anlatılarak bilgilendirildi, ebeveynlerinden yazılı onam alındı.

Hastalardan başvuru anında ayrıntılı öyküleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Ayakkabısız olarak dik pozisyonda standart boy ölçme cihazı ile boy, ayakkabısız ve minimal içeri kıyafetleri ile günde birkaç kez kalibre edilen baskül ile VA ölçüldü. Bel ve kalça çevreleri ölçülerek bel/kalça çevresi oranları hesaplandı. Sistolik ve diastolik kan basınçları sfingomanometre kullanılarak az beş dakika dinlendikten sonra, oturur pozisyonda, sağ koldan üç kez farklı zamanlarda ölçüldü. Bu üç ölçümün ortalaması mmHg olarak ifade edildi. Hipertansiyonu olanların tespiti için yaşa ve cinse göre hazırlanan Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmasından (NHANES III) elde edilen değerler ışığında önerilen eşik değerler kullanıldı (34).

Boya göre VA'ları hesaplandı. Hastalar VKİ'nin yaşa ve cinse uygun persentil cetvelinde 95. persantil ve üzerinde olmasıyla obezite olarak değerlendirildi (18).

Çalışma yapılan tüm obez çocuklara OGTT yapıldı. OGTT yöntemi: 3 günlük karbonhidrattan zengin diyetten sonra gece 10-12 saat açlığı takiben sabah 1.75 gr/kg (en fazla 75 gr) glukoz, 200-300 ml su içinde eritilerek içirildi. 0, 60, 120. dakikalarda venöz kan örnekleri alındı.

Çalışmada obez çocuklardan rutin olarak çalışılan glukoz, CPE, insülin, tiroid fonksiyon testleri, lipid profili (TG, LDL-C, HDL-C, T. kolesterol), ALT, AST değerleri OGTT işleminin başlangıcında (0.dakikada) alındı. Glukoz içirilmesi

sonrası 60 ve 120. dakikalarda glukoz, insülin, CPE düzeyleri için venöz kan örneği alındı. OGTT'nin değerlendirilmesi Tablo 3.1.'de gösterilmektedir.

Visfatin düzeyleri için 0, 60 ve 120. dakikalarda venöz kan örneği ayrılıp -80 C° 'da saklandı. Sağlıklı çocuklardan glukoz, CPE, insülin, tiroid fonksiyon testleri, lipid profili (TG, LDL-C, HDL-C, T. kolesterol) , ALT, AST ve visfatin düzeyi için venöz kan örneği alındı.

Tablo 3.1. OGTT glukoz düzeylerinin değerlendirilmesi*

Açlık glukozu >110, < 126 mg/dl	Bozuk açlık glukozu
2. saatteki glukoz düzeyi 140-200 mg/dl	Bozulmuş glukoz toleransı
Açlık glukozu ≥126 mg/dl	DM
2. saatteki glukoz düzeyi ≥200 mg/dl	

*Rosenbloom AL (82)'den alınmıştır.

Biyokimya laboratuvarında glukoz, HDL-C, LDL-C, T. kolesterol, TG Roche Modüler cihazı ile enzimatik kalorimetrik yöntemle; insülin, CPE düzeyleri immulite 1000 cihazı ile kemiluminesans yöntemiyle; ALT, AST Roche Modüler cihazıyla Ultraviyole yöntemle; Tiroid uyarıcı hormon (TSH), serbest T4 düzeyleri E170 cihazı kullanılarak kemiluminesans yöntemiyle ölçüldü.

İnsülin direnci varlığını belirlemek için glukoz/insülin oranları, HOMA-IR hesaplandı.

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Açlık kan şekeri (mg/dl)} \times \text{Açlık insülin (}\mu\text{U/ml)}}{405}$$

Bu oranın üç üzerinde olması IR olarak kabul edildi (9,10).

3.1. Serum Visfatin Düzeyi Ölçümü

Örnekler + 4° C'de 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi ve elde edilen serum örnekleri -80° C ' de saklandı. Serum visfatin düzeyleri için alınan örnekler

ESOGÜTF Mikrobiyoloji ABD Laboratuvarı'nda ELISA yöntemiyle çalışıldı (Phoenix Pharmaceuticals, Inc.). Bütün kit materyali oda sıcaklığına getirildi. Analiz solüsyon konsantresi 950 ml distile su kullanılarak 1000 ml olacak şekilde dilüe edildi. Standartlar hazırlandı. Pozitif kontrol de prospektüste tarif edildiği gibi hazırlandıktan sonra A1 ve A2 kuyucukları kör olarak bırakıldı. B1 ve B2 kuyucuklarına 50 µl dilüe analiz solüsyonu eklendi. Sonra C1, C2 den G1, G2 kuyucuguna kadar olan 6 kuyucuga 50 µl hazırlanmış standart eklendi. H1 ve H2 kuyucuguna 50 µl pozitif kontrol eklendi. Kalan kuyucuklara örnekler eklendi. Prosedürdeki gibi dilüe edilen primer antiserum ve biotine peptit solüsyonlarının her birinden 25'er µl her kuyucuğa eklendi. Sonra 2 saat. oda ısısında inkübasyona bırakıldı. Ardından 350 µl dilüe edilmiş analiz solüsyonu ile kuyucuklar dört kez yıkandı. Her kuyucuga 100 µl; SA-HRP eklendi ve üzeri asetatla kapatılarak oda sıcaklığında çalkalayıcıda 300 rpm'de inkübasyona bırakıldı. Sonra 350 µl dilüe edilmiş analiz solüsyonuyla 4 kez yıkandı. Her kuyucuğa 100 µl TMB substrat eklenip 300 rpm'de çalkalayıcıda ışıktan korunarak 1 st. beklendi. Sonra her kuyucuga reaksiyonu durdurmak için 100 µl 2N HCL eklendi. Kuyucuklardaki renk bu asamada maviden sarıya döndü. 20 dakika içerisinde 450 nm'de mikroplate okuyucusunda optik dansiteler ölçüldü. Sonuçlar 450 nm absorbans optik dansitometrede ng/ml olarak okundu.

3.2. İstatistiksel Analiz

Tüm veri analizleri SPSS 15.0 ve SigmaStat 3.5 paket programları ile yapıldı. Sürekli nicel verilerin, ortalama ve standart sapma olarak, nitel veriler ise n ve oran olarak ifade edildi. Tekrarlayan bağımsız ölçümlerden oluşan ve normal dağılım gösteren sürekli verilerin karşılaştırılması için; tek yönlü Anova testi (One Way Repeated Measures Anova) ve Tukey Metodundan yararlanıldı. Normal dağılım gösteren veriler t testi ile analiz edilmiş olup, normal dağılım göstermeyen veriler ise Friedman ya da Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Gruplar arasındaki ilişkiyi gösterebilmek için Spearman Korelasyon ve Lojistik Regresyon analizinden yararlanıldı. Kategorik yapıdaki veri setlerine ise Ki-kare testi yapıldı. $P < 0.05$ olasılık değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza ekzojen obezite tanısıyla izlenen yaşları 9 ile 17 yıl arasında (ort: 156.7 ± 24.5 ay) değişen ve pubertal dönemde olan 40 çocuk (30 kız, 30 erkek); kontrol grubuna ise yaşları 9 ile 17 yıl arasında (ort: 157.3 ± 26.9 ay) değişen pubertal dönemde olan 20 sağlıklı çocuk (10 kız, 10 erkek) alındı. Hastaların antropometrik, demografik özellikleri Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Obez hastalarda kontrol grubuna göre VA, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı ileri derecede yüksek bulundu ($p < 0.001$).

Tablo 4.1. Olguların yaş, cins ve antropometrik ölçümleri

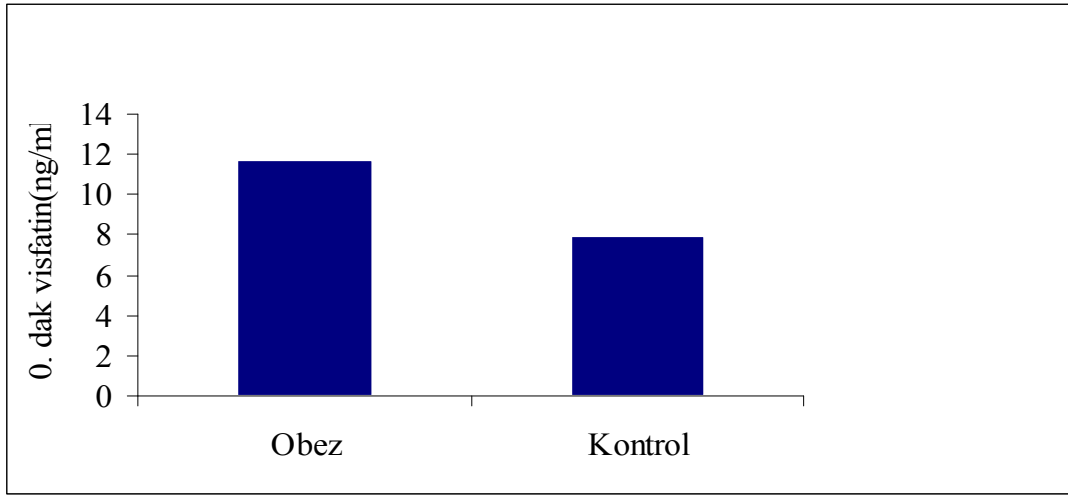
	HASTA	KONTROL	P
Yaş (ay)	156.7 \pm 24.5	157.3 \pm 26.9	p=0.93
Cinsiyet (K/E)	20/20	10/10	p=1
VA (kg)	75.0 \pm 17.47	45.54 \pm 11.20	p< 0.001
Boy (cm)	156.8 \pm 10.47	153.5 \pm 12.68	p=0.28
BGVA (%)	160.6 \pm 25.19	103.95 \pm 13.38	p< 0.001
VKİ (kg/m²)	30.65 \pm 4.68	19.63 \pm 2.25	p< 0.001
Bel çevresi (cm)	94.82 \pm 12.25	70.05 \pm 6.25	p< 0.001
Kalça çevresi (cm)	105.42 \pm 11.29	85 \pm 7.08	p< 0.001
Bel/kalça çevresi oranı	0.89 \pm 0.66	0.82 \pm 0.49	p< 0.001

Hasta grubunun 0. dakika ortalama serum visfatin düzeyleri (11.74 ± 3.76 ng/ml) kontrol grubuna (7.92 ± 2.18 ng/ml) göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0.02$)(Tablo 4.2.)(Şekil 4.1.).

OGTT sırasında 0., 60., ve 120. dakikada serum visfatin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$)(Tablo 4.2.)(Şekil 4.2. ve 4.3).

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun visfatin düzeyleri (ng/ml)

	Hasta	Kontrol	P
0. dakika	11.74 ± 3.76	7.92 ± 2.18	p=0.02
60. dakika	10.75 ± 3.6		
120. dakika	11.2 ± 4.7		



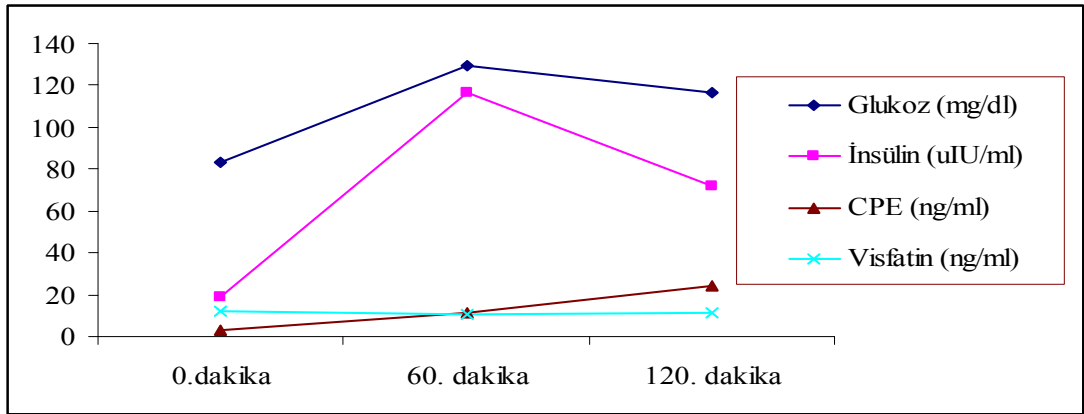
Şekil 4.1. Obez-kontrol gruplarının 0 dakika visfatin düzeyleri

Obez hastalarda 0. dakika insülin ve CPE düzeyleri kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulundu (her ikisi için $p < 0.001$) (Tablo 4.3.). OGTT sırasında glukoz, insülin ve CPE değerleri 0. dakikada 60. ve 120. dakikadan anlamlı olarak düşük bulunurken ($p < 0.05$), 60. dakika ve 120. dakika arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.3.) (Şekil 4.2. ve 4.3.). OGTT sırasında 0, 60. ve 120 dakika glukoz, insülin ve CPE düzeyleri ile açlık visfatin düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). OGTT sırasında 0., 60. ve 120. dakikalardaki serum visfatin düzeyleriyle eş zamanlı glukoz, insülin ve CPE düzeyleri arasında ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

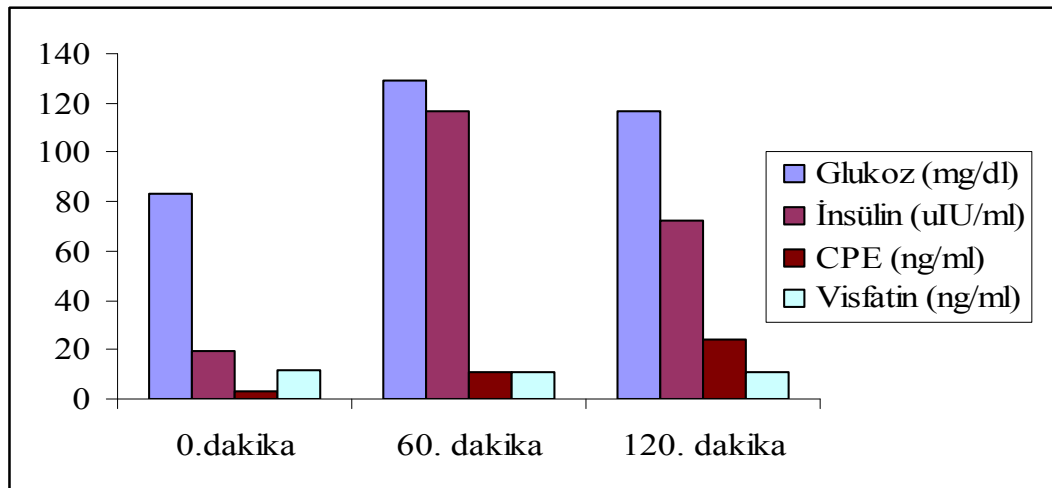
Tablo 4.3. OGTT sırasındaki glukoz, insülin, CPE düzeyleri

	Hasta			Kontrol
	0. dakika (1)*	60. dakika (2)	120. dakika (3)	0.dakika (4)
Glukoz (mg/dl)	83.4 ± 14.5	129.4 ± 52.3	116.7 ± 47.1	85.25 ± 9.34
İnsülin (uIU/ml)**	19.2 ± 17.2	116.7 ± 121.5	72 ± 56.4	6.74 ± 3.21
CPE(ng/ml)**	3.4 ± 1.4	11.1 ± 5	24.4 ± 82.4	1.86 ± 0.57

* 1-2 ve 1-3 arasında: $p < 0.05$). ** 1-4 arasında $p < 0.001$).



Şekil 4.2. OGTT sırasında glukoz, insülin, CPE ve visfatin düzeyleri



Şekil 4.3. OGTT sırasındaki glukoz, insülin, CPE ve visfatin düzeylerindeki değişiklikler

Trigliserid ve LDL-C düzeyleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında farklılık tespit edildi (her ikisi için $p<0.001$). T. kolesterol ve HDL-C açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (sırasıyla $p=0.07$ ve $p=0.15$)(Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Çalışma gruplarının serum lipid ve lipoprotein konsantrasyonları

	HASTA	KONTROL	P
Trigliserid (mg/dl)	123.7±56.54	62.45±16.71	p<0.001
T. kolesterol (mg/dl)	162.67±27.8	140.95±29.58	p=0.07
HDL-C (mg/dl)	42.38±9.65	49.65±12.14	p=0.15
LDL-C (mg/dl)	101.32±23.88	75.9±19.91	p<0.001

Hasta ve kontrol grubu birlikte değerlendirildiğinde visfatin düzeyi ile VA, VKİ, BGVA, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı arasında ileri derecede pozitif korelasyon bulundu (hepsinde $p<0.001$). Yaş ile visfatin düzeyinde değişiklik görülmedi ($p=0.35$). Visfatin düzeyiyle, insülin, CPE, HOMA-IR arasında pozitif korelasyon (sırasıyla $r= 0.45$, $p=0.01$; $r= 0.42$, $p<0.001$, $r=0.42$, $p= 0.01$) glukoz/insülin oranı arasında negatif korelasyon ($r= -0.39$, $p=0.002$) saptandı.

Visfatin düzeyiyle, TG ve LDL-C arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edildi (sırasıyla $r= 0.27$, $p=0.03$; $r=0.3$, $p= 0.01$)(Tablo4.5.).

Hasta ve kontrol grupları için ayrı ayrı yapılan korelasyon analizlerinde visfatin düzeyiyle hiçbir parametre arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.5. Tüm çalışma grubunda visfatin ile antropometrik ölçümler, IR parametreleri arasındaki korelasyon

	Visfatin	
	r	P
Yaş	0.12	p=0.35
VA	0.44	p<0.001
VKI	0.50	p<0.001
BGVA	0.46	p<0.001
Bel çevresi	0.49	p<0.001
Kalça çevresi	0.47	p<0.001
Bel/kalça çevresi oranı	0.43	p<0.001
Açlık Glukoz	0.35	p=0.791
İnsülin	0.415	p=0.01
CPE	0.44	p<0.001
HOMA-IR	0.424	p=0.01
Glukoz/insülin	-0.394	p=0.002
Trigliserid	0.27	p=0.032
T. Kolesterol	0.245	p=0.59
HDL-C	-0.48	p=0.71
LDL-C	0.31	p=0.014

Obez hastalarda HOMA-IR kontrol grubuna göre ileri derecede yüksek bulundu (p<0.001)(Tablo 4.6.). Glukoz/insülin oranı obez hastalarda kontrol grubuna göre ileri derecede düşük bulundu (p<0.001)(Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Hasta- kontrol gruplarının IR parametreleri

	HASTA	KONTROL	P
HOMA-IR	3.99±3.57	1.35±0.69	p<0.001
Glukoz/insülin oranı	6.70±5.85	18.9±19.1	p<0.001

İnsülin direnci olan obez çocuklar(n=21) ile IR'si olmayan obez çocuklar (n=19) arasında açlık serum visfatin düzeyleri farklılık göstermedi ($p>0.05$).

Tüm çalışma grubunda visfatin düzeyiyle VKİ, glukoz, insülin, CPE, bel/kalça oranı, HOMA-IR, TG ve LDL-C ile oluşturulan lojistik regresyon modelinde açlık serum visfatin düzeyi sadece VKİ ile zayıf ilişki gösterdi. VKİ bir birim arttığında visfatin düzeyinin 0.2 birim arttığı saptandı ($R^2=0.195$, $p<0.001$) Hasta grubunda ise aynı regresyon modelinde açlık serum visfatin düzeyi hiçbir parametreyle ilişkili saptanmadı ($p>0.05$).

5.TARTIŞMA

Visfatin; insülin benzeri özelliği olan yeni bulunmuş ancak fizyolojik rolü henüz tam olarak aydınlatılamayan bir sitokindir. Başlıca yağ dokusu hücrelerinde olmak üzere ayrıca lökositlerde, makrofajlarda üretilmektedir (1, 2, 41, 83). Visfatinin lökositlerde saptanmış olması daha önce PBEF olarak tanımlanmış olduğu düşünüldüğünde çok şaşırtıcı değildir (41).

Bu çalışma visfatinin glukoz ve lipid metabolizmasındaki etkilerini araştırmak amacıyla OGTT yapılan obez çocuklarda plazma glukoz, insülin, lipid, HOMA-IR, antropometrik parametrelerle visfatin düzeyinin ilişkisinin belirlenmesi ve OGTT sırasında visfatin düzeyindeki değişikliğin saptanması için planlanmıştır.

Çalışmamızda açlık serum visfatin düzeyi obez hastalarda kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulunmuştur. Birçok çalışmada da benzer şekilde visfatin düzeyinin obez hastalarda yüksek olduğu saptanmıştır (2, 5, 6, 10, 11, 84-88). Çalışmamızda açlık serum visfatin düzeyiyle, yağ dokusu miktarı belirteçlerinden olan VKİ arasındaki basit korelasyon analizinde pozitif korelasyon, lojistik regresyon analizinde de VKİ ile ilişki saptanmıştır. Visfatin düzeyi ile VKİ arasında pozitif korelasyon saptanan çalışmalar mevcuttur (6, 76, 89). Obez hastalarda yapılmış bir çalışmada üç aylık hipokalorik diyet sonrasında kilo kaybıyla birlikte serum visfatin düzeylerinde belirgin düşüş elde edilmiştir (90). Haider ve ark.nın (8) çalışmasında morbid obez hastalarda gastrik band ameliyatı sonrası kilo kaybıyla birlikte visfatin düzeylerinde de belirgin düşme elde edilmiştir. Visfatin düzeyindeki düşüşün visseral yağ doku miktarının azalmasıyla orantılı olduğu bildirilmiştir (8). Bu bulgular yağ dokusu ile ilgili olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda visfatin düzeyinin; obezlerde daha yüksek olması, VKİ arttıkça daha yüksek düzeyde saptanması visfatinin yağ dokusu miktarıyla ilişkili olduğu sonucunu desteklemektedir.

Çalışmamızdaki bulgumuzun aksine VKİ ile plazma visfatin düzeyi arasında negatif korelasyon tespit eden çalışmalar da literatürde mevcuttur (16, 17, 80). VKİ ile visfatin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı da birçok çalışmada belirtilmiştir (5, 70, 85). Chen ve ark.nın (16) çalışmasında, erkek hastalarda VKİ ile visfatin düzeyi arasında negatif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada

morbid obezlerde gastrik banding operasyonundan sonra kilo kaybı olmasına karşın visfatin düzeylerinde yükselme saptanmıştır (70). Pagano ve ark.nın (11) çalışmasında da obez hastalarda subkutan dokuda visfatin mRNA düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulunmuş ve plazma visfatin düzeyiyle VKİ arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu farklı sonuç, subkutan yağ dokusu biopsisi alım yerine, hasta grubu seçimine bağlanmıştır. Bu değişik sonuçların genel olarak, etnik heterojeniteye, değişik popülasyonlarda yapılmış olmasına (çocuk, kız, erkek), DM gibi başka faktörlere ve laboratuvar ölçüm metodlarına bağlı olabileceği düşünülmüştür (86).

Visfatinin obezlerde daha yüksek olmasının bir nedeni olarak; visfatinin apoptoza uğrayan yağ hücrelerinden salındığı, yağ doku miktarı arttıkça salınan visfatin miktarının arttığı öne sürülmüştür (68). Obezitede düşük dereceli kronik bir inflamatuvar reaksiyon olduğu saptanmış olup, visfatinin de bu inflamatuvar süreçte makrofajlardan salınan bir sitokin olabileceği, bu nedenle obez hastalarda yüksek olduğu da akla gelmiştir (91).

Çalışmamızda basit korelasyon analizinde serum visfatin düzeyiyle bel çevresi, kalça çevresi, bel/ kalça çevresi oranı arasında ileri derecede pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Lojistik regresyon analizinde ise bu ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi birçok çalışmada da bel çevresi, bel/kalça çevresi oranıyla ilişki saptanmamıştır (6, 11, 47, 50, 76). Farklı olarak Chen ve ark.nın (17) çalışmasında visfatin plazma düzeyi erkek hastalarda bel/kalça çevresi oranıyla korele olup bayanlarda bu ilişki saptanmamıştır. Başka bir çalışmada bel/kalça çevresi oranı arasında doğru orantılı bir ilişki saptanmıştır (15). Bel/kalça çevresi oranı subkutanöz ve visseral yağ dokusu birikimiyle, santral obeziteyle doğrudan ilişkilidir (92). Özellikle visseral yağ dokusunun göstergesidir (93). Visfatin visseral yağ dokusunda fazla miktarda saptandığı için bu adı almıştır. Fukuhara ve ark.ı (2) 101 olgudan ölçülen plazma visfatin konsantrasyonunun bilgisayarlı tomografi ile hesaplanan visseral yağ dokusu miktarıyla güçlü korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Berndt ve ark.nın (6) çalışmasında da benzer şekilde visseral yağ dokusundaki visfatin mRNA ekspresyonu plazma visfatin düzeyiyle ilişkili bulunmuştur. Visseral yağ dokusunda daha fazla saptanması nedeniyle

visseral obezitenin belirteci olarak düşünülmüş olan visfatin, çalışmamızda vücut yağ dağılımından ziyade yağ dokusu fazlalığıyla ilişkili bulunmuştur.

Visfatinin, insülin reseptörlerine direkt bağlanarak etki gösterdiği, insülin reseptörlerine bağlanma özelliklerinin insülinin bağlanmasıyla aynı olduğu, ancak insülinin bağlandığı bölgeden farklı bir yere bağlandığı saptanmıştır (2). Visfatin, insülin gibi yağ ve kas hücrelerine glukoz alımını arttırıp, karaciğer hücrelerinden glukoz salınımını azaltmaktadır (3). Diabetik farelere visfatin verilmesiyle 30 dakikada glukoz seviyesi doza bağlı olarak düşmüştür, insülin düzeyinde ise değişiklik olmamıştır (2,4). İnsülinen farklı olarak visfatinin plazma düzeyi insülinin yaklaşık onda biri kadardır. Bu kadar düşük düzeylerinin olması nedeniyle direkt salınmadığı yağ dokusu hücrelerinin lizisi sonucu açığa çıktığı düşünülmektedir (1).

Çalışmamızda açlık serum visfatin düzeyiyle açlık glukoz düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır. Ayrıca açlık serum visfatin düzeyleri ile OGTT sırasında yükselen glukoz düzeyleri arasında da ilişki bulunmamıştır. Bu sonuçlara göre serum visfatin düzeyi glukoz metabolizmasıyla direkt ilişkili görülmemektedir. Birçok çalışmada da benzer şekilde açlık visfatin düzeyleriyle açlık glukoz düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır (6, 10, 11, 17, 70). Zhu ve ark. (72) çalışmalarında ise, açlık visfatin düzeyiyle glukoz düzeyi arasında pozitif korelasyon saptamıştır.

Çalışmamızda basit korelasyon analizinde açlık serum visfatin düzeyiyle, açlık insülin ve CPE düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ancak lojistik regresyon analizinde bu ilişki kaybolmuştur. Ayrıca OGTT sırasında yükselen insülin ve CPE ile açlık visfatin düzeyleri arasında da ilişki saptanmamıştır. Bu sonuçlar bize daha önce insülin benzeri etkileri bulunduğu gösterilen visfatinin bu etkilerini, insülinen bağımsız olarak gösteriyor olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamıza benzer olarak, literatürdeki bazı çalışmalarda visfatin düzeyiyle insülin düzeyi arasında ilişki tespit edilememiştir (10, 11, 70). Haider ve ark.nın (13) çalışmasında ise ekzojen insülin veya somatostatin verilerek visfatin düzeylerinde düşüş sağlanmıştır. Obstrüktif uyku apne sendromu olan obez hastalarda visfatin düzeyiyle CPE, insülin, HOMA-IR düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır (94). Bazı çalışmalarda visfatin düzeyiyle insülin düzeyi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (7, 65, 47, 95). Obez hastalarda yapılmış birkaç çalışmada ise visfatin

ve CPE düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır (84, 85, 96). Görüldüğü gibi insülin, CPE ile visfatin düzeyleri arasındaki ilişki net değildir.

Visfatin düzeyiyle IR arasında pozitif korelasyon saptanan çalışmalar mevcuttur (7, 47, 65, 97). Bir çalışmada BGT olan obez hastalarda 12 haftalık düzenli egzersiz programı sonrası OGTT tekrarlanmış ve plazma visfatin düzeylerinde ve IR indeksinde belirgin düşme saptanmıştır. Visfatin düzeyindeki değişikliğin IR'daki düzelmeye bağlı olabileceği düşünülmüştür (60). Visfatinin IR gelişiminin erken evrelerinde, insülinin etki göstermemesine karşı kompensatuvar bir mekanizmayla yükseldiği öne sürülmektedir (88). İnsan visfatin geni 7q22.3 lokalizasyonunda olup bu bölge IR ile ilişkili olarak bulunmuştur (98). IR'e etkili olduğu bilinen TNF- α ile visfatin düzeyi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu nedenle visfatinin doku spesifik IR belirteci olabileceği öne sürülmüştür (90, 95).

Çalışmamızda basit korelasyon analizinde serum visfatin düzeyiyle HOMA-IR arasında önemli derecede pozitif ilişki saptanmıştır. Ancak lojistik regresyon analizinde HOMA-IR ile arasında ilişki saptanmamış olup sadece VKİ ile zayıf bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca IR olan obez çocuklar ile IR olmayan çocuklar arasında açlık serum visfatin düzeyleri farklılık göstermemiştir. Bu nedenle serum visfatin düzeyi için obezite ve karbonhidrat metabolizması dışında çalışmamızda araştırılmayan başka faktörlerin etkili olduğunu düşünmekteyiz. Benzer şekilde birçok çalışmada da visfatin düzeyiyle HOMA-IR arasında ilişki tespit edilmemiştir (6, 10, 11, 50, 70, 90, 99). Ayrıca, bir çalışmada insülin duyarlılığını arttıran bir ilaç olan pioglitazonun tip 2 DM olan hastalara 3 hafta boyunca verilmesi ile bu hastaların IR'nın azaldığı tespit edilmiştir. Ancak IR'deki azalmaya rağmen plazma visfatin düzeylerinde farklılık saptanmamıştır (79). Başka bir çalışmada benzer olarak tip 2 DM hastalarına aynı ilacın 12 hafta boyunca verilmesi IR'yi düşürmüştü ancak visfatin düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (100).

Sonuç olarak literatürlerde IR ile visfatin düzeyinin ilişkisi konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.

Tip 2 DM tanısıyla izlenen hastalarda visfatin düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur (7, 10, 13, 50, 74, 76). Doğru ve ark.nın (10) yeni tanılı ve tedavi almamış tip 2 DM ve BGT hastalarında plazma visfatin düzeylerini araştıran çalışmalarında, hipergliseminin plazma visfatin düzeyinde artışa yol açtığı, tip 2 DM

hastalarında glukoz intoleransı kötüleştiği; visfatin düzeylerindeki bu artışın daha fazla olduğu, fakat BGT’de böyle bir durumun olmadığı görülmüştür. Zhu ve ark.nın (72) çalışmasında tip 2 DM hastalarında 3 ayda glisemik kontrol sağlandıktan sonra; visfatin ve HbA1c düzeylerinde birbirleriyle korele bir düşüş sağlanmıştır. Tip 1 DM, tip 2 DM ve BGT olan hastaların visfatin düzeylerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada; uzun süredir tip 1 DM tanısıyla izlenen hastalarda visfatin düzeyleri, yeni tanı almış tip 2 DM veya BGT olan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada β hücrelerinde uzun süreli hasarlanma olması durumunda plazma visfatin düzeyinin yükseldiği sonucuna varılmıştır. Ayrıca tip 1 DM hastalarındaki visfatin düzeyindeki yükselmenin insülin eksikliğine karşı kompensatuvar bir mekanizmayla olduğu öne sürülmüştür. Aynı çalışmada tip 2 DM hastalarında visfatin düzeyleri ile HbA1c düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (50). Fare deneylerinde visfatinin hayvanlara verilmesiyle visfatinin glukoz seviyesini doza bağlı olarak düşürmesi ve çeşitli insülin benzeri etkilerinin saptanmış olması nedeniyle antidiabetik tedavilerde kullanılabileceği ileri sürülmektedir (1,2).

Bazı çalışmalarda ise yukarıda bahsedilen çalışmanın aksine DM hastalarında visfatin düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (15, 75). Bu nedenle; hiperglisemi sırasında insülin reseptörlerine daha fazla visfatin bağlanıp, kronik hiperglisemi ya da hiperinsülineminin plazma visfatin düzeylerinde düşmeye neden olduğu hipotezi öne sürülmüştür (15). Ayrıca Toruner ve ark. (75) çalışmalarında tip 1 DM hastalarında visfatin ile HbA1c arasında negatif ilişki ortaya koymuştur. Başka bir çalışmada DM, BGT ve NGT olan olguların visfatin düzeyleri arasında farklılık saptanmamıştır (16). Takebayashi ve ark. da (100) tip 2 DM ile visfatin arasında herhangi bir ilişki bulmamıştır. Sonuç olarak visfatin düzeyleri ile karbonhidrat metabolizması arasındaki ilişki net olarak aydınlatılamamıştır.

Çalışmamızda obez hastalarda OGTT sırasında serum glukoz, insülin, CPE düzeylerinin değişmesine rağmen, serum visfatin düzeylerinde bir değişiklik saptanmamıştır. Böylece serum visfatin düzeylerinin postprandial değişikliklerden; kısa sürede oluşan hiperglisemi ve hiperinsülinemiden etkilenmediği sonucuna varılmıştır. Benzer olarak Fukuhara ve ark.nın (2) yaptığı çalışmada plazma visfatin düzeyleri, farelerde açlık veya beslenmenin ardından değişmezken plazma insülin düzeyleri tokluk halinde yükselmekte ve açlık halinde düşmektedir (2).

Marcinkowska ve ark.nın (14) çalışmasında, OGTT sırasında oluşan hiperglisemi ve hiperinsülinemiye serum visfatin yanıtında önemli bir değişiklik bulunmamıştır. Diğer taraftan, Haider ve ark.nın (13) nun çalışmasında plazma visfatin düzeyinin insülin infüzyonuyla oluşturulan hiperinsülinemiden etkilenmediği saptanmıştır. Sürekli glukoz infüzyonuyla elde edilen hiperglisemide ise plazma visfatin düzeyinin büyük oranda arttığı gösterilmiştir (13). Marcinkowska ve ark.nın (14) çalışmasının tasarımı ile Haider ve ark.nın (13) çalışması arasında önemli farklılıklar vardır. Haider ve ark.nın (13) çalışmasında glukoz konsantrasyonlarının 8.3 mmol/l (149.4 mg/dL) tutulduğu sırada, 90 dakika sürekli glikoz infüzyonunun ardından serum visfatinde önemli bir yükselme gözlenmiştir. Bu bulgu, Marcinkowska ve ark.nın (14) çalışmasının vakalarında plazma glukozunda 60. dakika OGTT’de ortalama 152.9 mg/dL değerine kadar hızlı bir yükselmenin ardından 120. dakika OGTT’de ortalama 115.2 mg/dL değerine düşüşle zıtlık göstermektedir. Bu nedenle, plazma glukozundaki post-prandiyal değişiklikler veya OGTT ardından gerçekleşen değişikliklerin serum visfatin düzeyinde önemli bir değişikliğe neden olamayacak kadar kısa sürmesi ihtimali olabileceği düşünülmüştür (14). OGTT sırasında glukoz, insülin düzeyleri hızla değişirken serum visfatin düzeylerinde değişiklik görülmemesi oldukça dikkat çekicidir. Bu durum visfatinin, insülinin aksine, insanlarda post-prandial glukoz seviyelerinin doğrudan regüle edilmesinde, rol almadığı şeklinde yorumlanmıştır (14). Berndt ve ark.nın (6) çalışmasında ise öglisemi-hiperinsülinemi sırasındaki glukoz infüzyon hızı ile plazma visfatin düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır.

OGTT sırasında visfatin düzeylerinde yükselme tespit edilen çalışmalar da mevcuttur (65, 101, 102). Bu çalışmalardan ikisi hamilelik döneminde yapılmış olup visfatin düzeyinde yükselmenin gestasyonel DM’de hiperglisemiye yanıt olarak olduğu düşünülmüştür (65,101). Bir çalışmada OGTT sırasında visfatin ve insülin düzeyindeki değişiklikler ilişkili bulunmuştur (101). Morbid obezlerde yapılmış bir çalışmada ise OGTT sırasındaki visfatin düzeylerindeki değişiklik ile glukoz ve insülin düzeylerinin değişikliği arasında ilişki saptanmamıştır (102).

Birçok çalışmada visfatinle lipidlerin ilişkisi araştırılmıştır. Zhong ve ark.nın (97) çalışmasında visfatin düzeyiyle LDL-C düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Çocuklarda yapılmış başka bir çalışmada visfatin düzeyiyle TG düzeyi

arasında ilişki saptanmıştır (103). Diğer bir çalışmada ise visfatin düzeyleriyle T kolesterol ve LDL-C arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (93). Bazı çalışmalarda visfatin genini kodlayan bölge trigliserid ve T kolesterol düzeyleriyle ilişkili bulunmuştur (16, 104). Rekombinant visfatinin lipogenez ve glukoz transportu aktivasyonu ile yağ birikimini arttırdığını gösteren hücre kültür deneyleri yapılmıştır (2). Visfatin için yapılan genetik bir çalışmada 214 yeni tanı almış tip 2 diyabetli hastada visfatin düzeyiyle TG ve T kolesterol arasında ilişki saptanmıştır (42). Bazı çalışmalarda visfatin düzeyi HDL-C düzeyiyle pozitif korele bulunmuştur. (86, 17, 104). Visfatin konsantrasyonunun karotid ve koroner arterlerde arterosklerotik bölümlerde lipidden zengin alanlarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (79). Zahorska-Markiewicz ve ark. (105) ise visfatin ve lipid düzeyleri arasında ilişki olmadığını rapor etmişlerdir. Chen ve grubunun (17) çalışmasında visfatin düzeyi HDL-C ile pozitif, LDL-C ile ise negatif korele bulunmuştur. Kolesterol ester transfer protein inhibisyonu HDL-C'de yükselme LDL-C'de düşüşe neden olur. Visfatinin kolesterol ester transfer proteini inhibisyonu yaparak bu duruma neden olduğu düşünülmüştür (17). Çalışmamızda basit korelasyon analizinde açlık visfatin düzeyiyle TG ve LDL-C pozitif korele bulunmuştur. Lojistik regresyon analizinde ise bu ilişki kaybolmuştur.

Çalışmamızda açlık serum visfatin düzeyleri obez hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Tüm olguları içeren basit korelasyon analizinde açlık visfatin düzeyi ile VA, VKİ, BGVA, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, insülin, CPE, HOMA-IR, TG ve LDL-C arasında pozitif korelasyon saptanmasına rağmen, yağ dokusu miktarının farklı olduğu obez ve kontrol grupları birlikte değerlendirilerek yapılan lojistik regresyon analizinde açlık serum visfatin düzeyiyle sadece VKİ arasında zayıf, pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır. Ancak obez grupta yapılan regresyon analizi ve korelasyon testlerinde hiçbir parametre ile ilişki saptanmamıştır. Bu bulgular bize obez çocuklarda yüksek olan visfatin düzeyinin yağ dokusu dışında başka parametrelerden etkilendiğini düşündürmüştür. Çalışmamızda visfatin düzeylerinin karbonhidrat metabolizması parametreleri olan glukoz, insülin düzeyleri ve IR ile belirgin bir ilişkisi bulunmamıştır. Ayrıca OGTT sırasında glukoz, insülin ve CPE düzeyleri değişirken visfatin düzeylerinde farklılık saptanmamıştır.

Bu sonuç da visfatin düzeyinin glukoz ve insülin düzeyindeki akut değışikliklerinden etkilenmediğini göstermektedir.

Sonuç olarak; çalışmamızda elde edilen verilere göre obez çocuklarda visfatin düzeyleri daha yüksektir. Ancak serum visfatin düzeylerinin obezite, karbonhidrat ve lipid metabolizması dışında çalışmamızda araştırılmayan başka faktörler tarafından belirleniyor olabileceği düşünülmüştür. Visfatinin karbonhidrat ve lipid metabolizmasındaki rolü henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bu konulardaki veriler oldukça çelişkilidir. Güvenilirliği yüksek olan, çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Visfatinin tip 2 DM riski ve gelişimiyle ilişkili olup olmadığı da henüz belirlenememiştir. Visfatinin metabolizmasının aydınlatılması, glukoz ve lipid homeostazı ve bunlarla ilişkili hastalıkların tanı ve tedavisinde yeni bir yaklaşım sağlayacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamıza ekzojen obezite tanısıyla izlenen yaşları 9 ile 17 yıl arasında (ort: 156.7 ± 24.5 ay) değişen ve pubertal dönemde olan 40 çocuk (20 kız, 20 erkek); kontrol grubunu ise yaşları 9 ile 17 yıl arasında (ort: 157.3 ± 26.9 ay) değişen pubertal dönemde olan 20 sağlıklı çocuk (10 kız, 10 erkek) alındı.

2. Obez hastalarda kontrol grubuna göre VA, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı ileri derecede yüksek bulundu ($p < 0.001$).

3. Yaş, boy açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

4. Hasta grubunun 0. dakika ortalama serum visfatin düzeyleri (11.74 ± 3.76 ng/ml) kontrol grubuna ($7,92 \pm 2,18$ ng/ml) göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0.02$).

5. OGTT sırasında 0., 60., ve 120. dakikada serum visfatin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

6. Obez hastalarda 0. dakika insülin ve CPE düzeyleri kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulundu (her ikisi için $p < 0.001$).

7. OGTT sırasında glukoz, insülin ve CPE değerleri 0. dakikada 60. ve 120 dakikadan anlamlı olarak düşük bulunurken ($p < 0.05$), 60. dakika ve 120. dakika arasında bu parametreler açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). OGTT sırasında 0., 60. ve 120. dakika glukoz, insülin ve CPE düzeyleri ile açlık visfatin düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). Aynı dakikadaki visfatin düzeyiyle glukoz, insülin ve CPE düzeyleri arasında ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

8. Ortalama TG ve LDL-C düzeyleri obezlerde kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu (her ikisi için $p < 0.001$). T. kolesterol ve HDL-C açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (sırasıyla $p=0.07$ ve $p=0.15$).

9. Hasta ve kontrol grubu birlikte değerlendirildiğinde visfatin düzeyi ile VA, VKİ, BGVA, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı arasında ileri derecede pozitif korelasyon bulundu (hepsi için $p < 0.001$).

10. Yaş ile visfatin düzeyinde değişiklik elde edilmedi ($p=0.35$).

11. Visfatin düzeyiyle insülin, CPE, HOMA-IR arasında pozitif korelasyon (sırasıyla $r= 0.45$, $p=0.01$; $r= 0.42$, $p<0.001$, $r=0.42$, $p= 0.01$), glukoz/insülin oranı arasında negatif korelasyon ($r= -0.39$, $p=0.002$) saptandı.

12. Visfatin düzeyiyle, TG ve LDL-C arasında pozitif korelasyon tespit edildi (sırasıyla $r= 0.27$, $p=0.03$; $r=0.3$, $p= 0.01$).

13. Hasta ve kontrol grupları için ayrı ayrı yapılan korelasyon analizlerinde visfatin düzeyiyle hiçbir parametre arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

14. Obez hastalarda HOMA-IR kontrol grubuna göre ileri derecede yüksek bulundu ($p<0.001$). Glukoz/insülin oranı obez hastalarda kontrol grubuna göre ileri derecede düşük bulundu ($p<0.001$).

15. IR olan (21) ile IR olmayan (19) obez çocuklar arasında açlık serum visfatin düzeyleri farklılık göstermedi ($p>0.05$).

16. Tüm çalışma grubunda visfatin düzeyiyle VKİ, glukoz, insülin, CPE, bel/kalça oranı, HOMA-IR, TG ve LDL-C ile oluşturulan lojistik regresyon modelinde açlık serum visfatin düzeyi sadece VKİ ile zayıf ilişki gösterdi. VKİ bir birim arttığında visfatin düzeyinin 0.2 birim arttığı saptandı ($R^2=0.195$, $p<0.001$) Hasta grubunda ise aynı regresyon modelinde açlık serum visfatin düzeyi hiçbir parametreyle ilişkili saptanmadı ($p>0.05$).

16. Sonuç olarak çalışmamızda elde edilen verilerde obez hastalarda visfatin düzeyinin daha yüksek olması, lojistik regresyon analizinde sadece VKİ ile pozitif korelasyon göstermesi nedeniyle serum visfatin düzeyinde obezite, karbonhidrat ve lipid metabolizması dışında çalışmamızda araştırılmayan başka faktörlerin de etkili olabileceği düşünüldü. Visfatinin karbonhidrat ve lipid metabolizmasındaki rolü henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bu konulardaki veriler oldukça çelişkilidir. Güvenilirliği yüksek olan, çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Visfatinin tip 2 DM riski ve gelişimiyle ilişkili olup olmadığı da henüz belirlenememiştir. Visfatinin metabolizmasının aydınlatılması, glukoz ve lipid homeostazı ve bunlarla ilişkili hastalıkların tanı ve tedavisinde yeni bir yaklaşım sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Hug C, Lodish HF. Visfatin: A new adipokine. *Science*. 2005;21: 366-7.
2. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I. Visfatin: A protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005; 21: 426-30.
3. Körner A, Blüher S, Kapellen T, Garten A, Klammt J, Kratzsch J, Kiess W, Körner A, et. al. Review in the interface between adipocyte physiology and clinical challenges. *Hormones*. 2005; 4: 192-202.
4. Yu W, Wang H, Wu J, Lu H, Hu X, Cianflone K. Effects of fatty acid regulation on visfatin gene expression in adipocytes. *Chin Med J (Engl)*. 2006; 119: 1701-8.
5. Haider DG, Holzer G, Schaller G, Weghuber D, Widhalm K, Wagner O, Kapiotis S, Wolzt S. The adipokine visfatin is markedly elevated in obese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006; 43: 548-9.
6. Berndt J, Klötting N, Kralish S et al. Plasma visfatin concentrations and fat-specific mRNA expression in humans. *Diabetes*. 2005; 54: 2911-6.
7. Chen MP, Chung FM, Chang DM et al. Elevated plasma level of visfatin/pre B- cell colony-enhancing factorin patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 295-9.
8. Haider DG, Schinler K, Schaller G et al. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastring banding. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 1578-81.
9. Hatun Ş, Çizmecioglu F. Çocukluk çağında metabolik sendrom. *Çocuk Sağlığı Hastalıkları Dergisi*. 2005; 48: 257-65.

10. Dogru T, Sonmez A, Tasci I, Bozoglu E, Yilmaz M, Genc H, Erdem G, Gok M, Bingol N, Kilic S. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 76: 24–9.
11. Pagano C, Pilon C, Olivieri M et al. Reduced plasma visfatin/pre B –cell colony enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *J Clin Endocrin Metab.* 2006; 91: 3165-70.
12. Tan BK, Chen J, Digby JE et al. Increased visfatin mRNA and protein levels in adipose tissue and adipocytes in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): paralel increase in plasma visfatin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 5022-28.
13. Haider DG, Schaller G, Kapitis S et al. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin. *Diabetologia.* 2006; 49: 1909-14.
14. Marcinkowska M, Lewandowska K, Lewinski A, Bienkiewicz M, Lewandowska B, Salata I, Randeve HS. Visfatin levels do not change after the oral glucose tolerance test and after a dexamethason. *Endokrynol Pol.* 2007; 58: 188-94.
15. Li L, Yang G, Li Q, Tang Y, Yang M, Yang H, Li K. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006; 114: 544-8.
16. Jian WX, Luo TH, Gu YY et al. The visfatin gene is associated with glucose and lipid metabolism in a Chinese population. *Diabet Med.* 2006; 23: 967-73.
17. Chen C, Li T, Li C, Liu C, Lin W, Wu M, Lai M, Lin C. The relationship between visfatin levels and anthropometric and metabolic parameters: association with cholesterol levels in women. *Metabolism.* 2007; 56: 1216–20.
18. Parlak A, Çetinkaya Ş. Çocuklarda obezitenin oluşumunu etkileyen faktörler. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi.* 2007; 5: 24-33.

19. Alikasıfoğlu A, Kandemir N. Obesite. İç: Kale G, Cořkun T, Yurdakök M ,editör. *Pediatride Tanı ve Tedavi Hacettepe Uygulamaları*. Ankara-İstanbul: Güneř Tıp Kitapevleri; 2009. s. 200-8.
20. Gürel FS, İnan G. Çocukluk ağı obezitesi tanı yöntemleri, prevalansı ve etyolojisi. *A.D.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*. 2001; 2(3): 39-46.
21. Alikasıfoğlu A, Yordam N. Obezitenin tanımı ve prevalansı. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2000; 21: 475–81.
22. Özbek MN, Topalođlu AK. Çocukluk ađında obezite. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*. 2007; 3(6): 47-51.
23. Cinaz P, Bideci A. Obesite. İ: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtođlu S, editör *Pediatric Endokrinoloji*. 1. Basım. Ankara: Pediatric Endokrinoloji ve Oksikoloji Derneđi Yayınları; 2003. s. 487-505.
24. Ayatollah SMT, Mostajabi F. Triceps Skinfold thickness centile charts in primary school children in Shiraz Iran. *Arch Iranian Med*. 2008; 11 (2): 210–13.
25. Günöz H. Obesite. İ: Neyzi O, Ertuđrul T, editör. *Pediatric*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002. s. 221–6.
26. Tremblay MS, Willms JD. Secular trends in the body mass index of Canadian children. *CMAJ*. 2000; 163: 1429-33.
27. Isık P, Naar N. Obezitenin komplikasyonları. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2000; 21(4): 529.
28. Sinaiko RA; Donahue RP, Jacobs DR Prineas RJ. Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin, and lipids in young adults. *Circulation*. 1999; 99: 1471–6.
29. Saka HN. Diabetes Mellitus. *Pediatric Endokrinoloji*, birinci baskı. 2003; 415-455.

30. Miller J, Silverstein JH, Rosenbloom AL. Type 2 diabetes in child and adolescent. In: Lifshitz F editör. Pediatric Endocrinology fifth edition. New York: Informa Healthcare USA; 2007. p. 169-87.
31. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001; 285(19): 2486-97.
32. Hatun Ş, Çizmecioğlu F. Çocuklarda obezite ve insulin direnci sendromu. Türkiye klinikleri pediatrik endokrinoloji özel sayısı. 2006; 2(10): 40-46.
33. Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, Huang B, Dolan LM. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. J Pediatr. 2004; 145: 445-51.
34. Cruz ML, Goran M. The metabolic syndrome in children and adolescents. Curr Diab Rep. 2004; 4: 53-62.
35. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. J Clin Invest. 2000; 106: 171-6.
36. Sinha R, Dufour S, Petersen KF et al. Assessment of skeletal muscle triglyceride content by H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity. Diabetes. 2002; 51: 102-7.
37. Shand BI, Scott RS, Elder PA, George PM. Plasma adiponectin in overweight, nondiabetic individuals with or without insulin resistance. Diabetes Obes. Metab. 2003; 5: 349-53.
38. Caprio S. Definitions and pathophysiology of the metabolic syndrome in obese children and adolescents. Int J Obes (Lond). 2005; 29 (2): 24-25.
39. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Järvinen H, Haefliger TW Van, Renn W, Gerich J. Use of oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. Diabetes Care. 2000; 23: 295-301.

40. Wiegand S, Dannemann A, Krude H, Grüters A. Impaired glucose tolerance and tip 2 diabetes melitus: a new field for pediatrics in Europe. *Int J Obes (Lond)*. 2005; 29 (2): 136-42.
41. Adeghate E. Visfatin: Structure, Function and Relation to Diabetes Mellitus and Other Dysfunctions. *Curr Med Chem*. 2008; 15, 1851-62.
42. Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? *Trends Mol Med*. 2005; 11(8): 344-7.
43. Tanaka M, Nozaki M, Fukuhara A, Segawa K, Aoki N, Matsuda M, Komuro R, Shimomura I. Visfatin is released from 3T3-L1 adipocytes via a non-classical pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007; 359(2): 194-201.
44. Kilgour E, Gout I, Anderson NG. Requirement for phosphoinositide 3-OH kinase in growth hormone signalling to the mitogen-activated protein kinase and p70s6k pathways. *Biochem J*. 1996;315: 517-22.
45. Dominici FP, Argentino DP, Muñoz MC, Miquet JG, Sotelo AI, Turyn D. Influence of the crosstalk between growth hormone and insulin signalling on the modulation of insulin sensitivity. *Growth Horm IGF Res*. 2005; 15: 324–36.
46. Sandeep S, Velmurugan K, Deepa R, Mohan V. Serum visfatin in relation to visceral fat, obesity, and type 2 diabetes mellitus in Asian Indians. *Metabolism*. 2007; 56: 565–70.
47. Körner A, Garten A, Blüher M, Tauscher R, Kratzsch J, Kiess W. Molecular characteristics of serum visfatin and differential detection by immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(12): 4783-91.
48. Malamitsi-Puchner A, Briana1 DD, Gourgiotis D, Boutsikou M, Baka S, Hassiakos D. Blood visfatin concentrations in normal full-term pregnancies. *Acta Pædiatr*. 2007; 96: 526–9.
49. Segawa K, Fukuhara A, Hosogai N, Morita K, Okuno Y, Tanaka M, Nakagawa Y, Kihara S, Funahashi T, Komuro R, Matsuda M, Shimomura I. Visfatin in adipocytes is upregulated by hypoxia through HIF1 α -dependent mechanism. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; 349: 875–82.

50. Lo'pez-Bermejo A, Chico-Julia B, Ferna`ndez-Balsells M, Recasens M, Esteve E, Casamitjana R, Ricart W, Ferna´ndez-Real JM. Serum Visfatin Increases With Progressive β -Cell Deterioration. *Diabetes*. 2006; 55: 2871-5.
51. Sun G, Bishop J, Khalili S, Vasdev S, Gill V, Pace D Fitzpatrick D, Randell E, Xie Y, Zhang H. Serum visfatin concentrations are positively correlated with serum triacylglycerols and down-regulated by overfeeding in healthy young men. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85: 399–404.
52. Adeghate E. Molecular and cellular basis of the aetiology and management of diabetic cardiomyopathy: a short review. *Mol Cell Biochem*. 2004; 18: 1-5.
53. Cai L, Li W Wang G. Guo L. Jiang Y Kang YJ. Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium mitochondrial cytochrome c-mediated caspase-3 activation pathway. *Diabetes*. 2002;51: 1939-48.
54. Jia SH, Li Y, Parodo J, Kapus A, Fan L, Rotstein OD, Marshall JC. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest*. 2004; 1318-27.
55. Ognjanovic S, Bao S, Yamamoto S.Y, Garibay-Tupas J, Samal B, Bryant-Greenwood GD. Genomic organization of the gene coding for human pre-B-cell colony enhancing factor and expression in human fetal membranes. *J Mol Endocrinol*. 2001; 26: 107–17.
56. Oki K, Yamane K, Kamei N, Nojima H, Kohno N. Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 67(5): 796-800.
57. Frydelund-Larsen L, Akerstrom T, Nielsen S, Keller P, Keller C, Pedersen BK. Visfatin mRNA expression in human subcutaneous adipose tissue is regulated by exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007; 292: 24-31.
58. Bruun JM, Helge JW, Richelsen B, Stallknecht B. Diet and exercise reduce low-grade inflammation and macrophage infiltration in adipose tissue but not in skeletal muscle in severely obese subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290: 961–7.

59. Haider DG, Pleiner J, Francesconi M, Wiesinger GF, Müller M, Wolzt M. Exercise training lowers plasma visfatin concentrations in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(11):4702–4.
60. Haus JM, Solomon TP, Marchetti CM, O'Leary VB, Brooks LM, Gonzalez F, Kirwan JP. Decreased visfatin after exercise training correlates with improved glucose tolerance. *Med Sci Sports Exerc.* 2009 Jun; 41(6): 1255-60.
61. Ye SQ, Simon BA, Maloney JP, Zambelli-Weiner A, Gao L, Grant A, Easley RB, McVerry BJ, Tudor RM, Standiford T, Brower RG, Barnes KC, Garcia JGN. Pre-B-cell colony-enhancing factor as a potential novel biomarker in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 171: 361-370.
62. Garcia JGN and Vinasco LM. Genomic insights into acute inflammatory lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2006; 91: 1113–7.
63. McGlothlin JR, Gao L, Lavoie T, Simon BA, Easley RB, Ma S, Rumala BB, Garcia JGN, Ye SQ. Molecular cloning and characterization of canine Pre-B-cell colony-enhancing factor. *Biochem Genet.* 2005; 43: 127-40.
64. Yang H, Lavu S, Sinclair DA. Nampt/PBEF/Visfatin: A regulator of mammalian health and longevity?, *Exp Gerontol.* 2006; 41: 718–26.
65. Lewandowski KC, Stojanovic N, Pres M, Tuck SM, Szosland K, Bienkiewicz M, Vatish M, Lewinski A, Prelevic GM, Randevo HS. Elevated serum levels of visfatin in gestational diabetes: a comparative study across various degrees of glucose tolerance. *Diabetologia.* 2007; 50: 1033–7.
66. MacLaren R, Cui W, Cianflone K. Visfatin expression is hormonally regulated by metabolic and sex hormones in 3T3-L1 pre-adipocytes and adipocytes. *Diabetes Obes Metab.* 2007; 9(4): 490-7.
67. Mäuser W, Perwitz N, Meier B, Fasshauer M, Klein J. Direct adipotropic actions of atorvastatin: Differentiation state-dependent induction of apoptosis, modulation of endocrine function, and inhibition of glucose uptake. *Eur J Pharmacol.* 2007; 564: 37–46.

68. Stephens JM, Vidal-Puig AJ. An update on visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor, an ubiquitously expressed, illusive cytokine that is regulated in obesity. *Curr Opin Lipidol*. 2006; 17(2): 128-31.
69. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, Wang S, Fortier M, Greenberg AS, Obin MS. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*. 2005; 46(11):2347-55.
70. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Krugluger W, Kopp HP, Schernthaner G. Increase in visfatin after weight loss induced by gastroplastic surgery. *Obesity*. 2006; 14: 1886-9.
71. Manco M, Fernandez-Real JM, Equitani F, Vendrell J, Mora MEV, Nanni G, Tondolo V, Calvani M, Ricart W, Castagneto M, Mingrone G. Effect of massive weight loss on inflammatory adipocytokines and the innate immune system in morbidly obese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 92(2): 483–490.
72. Zhu J, Schott M, Liu R, Liu C, Shen B, Wang Q, Mao X, Xu K, Wu X, Schinner S, Papewalis C, Scherbaum WA, Liu C. Intensive glycemic control lowers plasma visfatin levels in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res*. 2008; 40(11): 801-5.
73. Klöting N, Klöting I. Visfatin: gene expression in isolated adipocytes and sequence analysis in obese WOKW rats compared with lean control rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 15: 332(4):1070-2.
74. Fernandez-Real JM, Moreno JM, Chico B, Lopez-Bermejo A, Ricart W. Circulating visfatin is associated with parameters of iron metabolism in subjects with altered glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2007; 30: 616-21.
75. Toruner F, Altinova AE, Bukan N, Arslan E, Akbay E, Ersoy R, Arslan M. Plasma visfatin concentrations in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res*. 2009; 72(1): 33-7.
76. Hammarstedt A, Pihlajamäki J, Rotter Sopasakis V, Gogg S, Jansson PA, Laakso M, Smith U. Visfatin is an adipokine, but it is not regulated by thiazolidinediones. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(3): 1181-4.

77. Kadoglou NP, Tsanikidis H, Kapelouzou A, Vrabas I, Vitta I, Karayannacos PE, Liapis CD, Sailer N. Effects of rosiglitazone and metformin treatment on apelin, visfatin, and ghrelin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2009; 1-5.
78. Haider DG, Mittermayer F, Schaller G, Artwohl M, Baumgartner-Parzer SM, Prager G, Roden M and Wolzt M. Free fatty acids normalize a rosiglitazone-induced visfatin release. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006; 291: 885–90.
79. Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, Øie E, Dahl A, Michelsen A, Damås JK, Tunheim SH, Ueland T, Smith C, Bendz B, Tonstad S, Gullestad L, Frøland SS, Krohg-Sørensen K, Russell D, Aukrust P, Halvorsen B. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation*. 2007;115: 972-80.
80. Tokunaga A, Miura A, Okauchi Y, Segawa K, Fukuhara A, Okita K, Takahashi M, Funashashi T, Miyagawa J, Shimomura I, Yamagata K. The -1535 promoter variant of the visfatin gene is associated with serum triglyceride and HDL-cholesterol levels in Japanese subjects. *Endocr J*. 2008; 55(1): 205-12.
81. Samara A, Pfister M, Marie B, Visvikis-Siest S. Visfatin, low-grade inflammation and body mass index (BMI). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 69(4): 568-74.
82. Rosenbloom AL. Diabetes in the child and adolescent: diagnosis and classification. In: Lifshitz F editor. *Pediatric Endocrinology fifth edition*. New York: Informa Healthcare USA; 2007. p. 57-62.
83. Curat CA, Wegner V, Sengenès C, Miranville A, Tonus C, Busse R, Bouloumié A. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia*. 2006; 49(4):744-7.
84. Semik-Grabarczyk E, Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M, Janowska J, Kocelak P. Serum concentrations of visfatin in obese women

- with and without metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32 (Supplement S1): 164.
85. Semik- Grabarczyk E, Zahorska- Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M, Janowska J, Kocelak P. Serum concentrations of visfatin, resistin, leptin, adiponectin and insulin resistance. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32 (Supplement S1): 66.
86. Jin H, Jiang B, Tang J, Lu W, Wang W, Zhou L, Shang W, Li F, Ma Q, Yang Y, Chen M. Serum visfatin concentrations in obese adolescents and its correlation with age and high-density lipoprotein cholesterol. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 79: 412–8.
87. Kowalska I, Strackowski M, Nikolajuk A, Adamska A, Karczewska-Kupczewska M, Otziomek E, Wolczynski S. and Gorska M. Serum visfatin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2007; Vol.22, No.7 pp. 1824–9.
88. Kovacikova M, Vitkova M, Polak J, Klimcakova E, Hejnova J, Valet P, Langin D, Stich V. The diet-induced decrease in insulin resistance is not associated with changes in visfatin expression in adipose tissue in moderately obese women. *Obesity Reviews*. 2006; 7 Suppl. 2: 352.
89. Davutoglu M, Ozkaya M, Guler E, Garipardic M, Gursoy H, Karabiber H Kılinc M. Plasma visfatin concentrations in childhood obesity: relationships to insulin resistance and anthropometric indices. *Swiss Med Wkly*. 2009; 139 (1-2):22-7.
90. Luis DA De, Gonzalez Sagrado M, Conde R, Aller R, Izaola O, Romero E. Effect of a hypocaloric diet on serum visfatin in obese non-diabetic patients. *Nutrition*. 2008;24(6):517-21.
91. Zhang YY, Gottardo L, Thompson R, Powers C, Nolan D, Duffy J, Marescotti MC, Avogaro A, Doria A. A visfatin promoter polymorphism is associated with low-grade inflammation and type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)*. 2006; 14(12): 2119-26.

92. Kamińska A, Kopczyńska E, Bronisz A, Żmudzińska M, Bieliński M, Borkowska A, Tyrakowski T, Junik R. An evaluation of visfatin levels in obese subjects. *Endokrynol Pol.* 2010; 61: 169-73.
93. Luis DA De, Sagrado MG, RAller, Conde R, Olzaola. Circulating visfatin in obese non-diabetic patients in relation to cardiovascular risk factors, insulin resistance, and adipocytokines: A contradictory piece of the puzzle. *Nutrition.* 2009; xx(1-5).
94. Zhong M, Tan H, Gong H, Wang S, Zhang Y, Zhang W. Increased serum visfatin in patients with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 69: 878–84.
95. Sun G, Shea J, Vasdev S, Xie Y, Al- Zadjali F, Zhang H. Visfatin gene is associated with fasting insulin level, insulin resistance and beta- cell function in women in Newfoundland population. *Obesity Reviews.* 2006; 7 Supplement 2: 166.
96. Trakada G, Steiropoulos P, Nena E, Gkioka T, Kouliatsis G, Pataka A, Sotiriou I, Anevlavis S, Papanas N, Bouros D. Plasma visfatin levels in severe obstructive sleep apnea—hypopnea syndrome. *Sleep Breath.* 2009; 13: 349–55.
97. De Luis DA, Sagrado MG, Aller R, Conde R, Izaola O, Romero E. Relation of visfatin to cardiovascular risk factors and adipocytokines in patients with impaired fasting glucose. *Nutrition.* 2009; XX: 1-5.
98. Arya R, Blangero J, Williams K, Almasy L, Dyer TD, Leach RJ, O'Connell P, Stern MP, Duggirala R. Factors of insulin resistance syndrome--related phenotypes are linked to genetic locations on chromosomes 6 and 7 in nondiabetic Mexican-Americans. *Diabetes.* 2002;51(3):841-7.
99. Chang YC, Chang TJ, Lee WJ, Chuang LM. The relationship of visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor/nicotinamide phosphoribosyltransferase in adipose tissue with inflammation, insulin resistance, and plasma lipids. *Metabolism.* 2010; 59(1): 93-9.

100. Takebayashi K, Suetsugu M, Wakabayashi S, Aso Y, Inukai T. Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2007;56(4):451-8.
101. Haider DG, Handisurya A, Storka A, Vojtassakova E, Luger A, Pacini G, Tura A, Wolzt M, Kautzky-Willer A. Visfatin response to glucose is reduced in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007 Jul;30(7):1889-91.
102. Hofsø D, Ueland T, Hager H, Jenssen T, Bollerslev J, Godang K, Aukrust P, Røislien J, Hjelmessaeth J. Inflammatory mediators in morbidly obese subjects: associations with glucose abnormalities and changes after oral glucose. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(3):451-8.
103. Araki S, Dobashi K, Kubo K, Kawagoe R, Yamamoto Y, Kawada Y, Asayama K and Shirahata A. Plasma Visfatin Concentration as a Surrogate Marker for Visceral Fat Accumulation in Obese Children. *Obesity*. 2008; 16: 384–8.
104. Bailey SD, Loredó-Ostí JC, Lepage P, Faith J, Fontaine J, Desbiens KM, Hudson TJ, Bouchard C, Gaudet D, Pérusse L, Vohl MC, Engert JC. Common polymorphisms in the promoter of the visfatin gene (PBEF1) influence plasma insulin levels in a French-Canadian population. *Diabetes*. 2006; 55(10): 2896-902.
105. Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M, Janowska J, Kocelak P, Semik-Grabarczyk E, Holecki M, Dabrowski P, Skorupa A. Serum concentration of visfatin in obese women. *Metabolism*. 2007; 56: 1131–4.