

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**OBEZ VE NONOBEZ TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA SERUM
ADİPOZİTOKİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MEHMET KARA

DANIŞMAN

Doç. Dr. SEMA USLU

MART - 2008

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**OBEZ VE NONOBEZ TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA SERUM
ADIPOZİTOKİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MEHMET KARA

DANIŞMAN

Doç. Dr. SEMA USLU

Proje Desteği: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Araştırma Fonu

Proje No: 2006 – 11031

KABUL VE ONAY SAYFASI

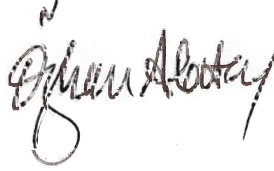
Mehmet KARA'nın **Yüksek Lisans Tezi** olarak hazırladığı "**Obez ve nonobez tip 2 diyabetli hastalarda serum adipositokin düzeylerinin karşılaştırılması**" başlıklı bu çalışma, jürimiz Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

22.04.2008

ÜYE: Prof. Dr. Ömer ÇOLAK



ÜYE: Prof. Dr. Özkan ALATAŞ



ÜYE: Doç. Dr. Sema USLU



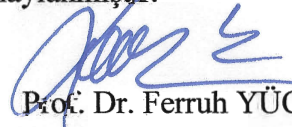
ÜYE: Yrd. Doç. Dr. Nur KEBAPÇI



ÜYE: Yrd. Doç. Dr. Emine SÜTKEN



Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ..29 /04 / 2008 gün ve ..740 /..242.. sayılı kararı ile onaylanmıştır.


Prof. Dr. Ferruh YÜCEL
Enstitü Müdürü

ÖZET

Son zamanlarda yapılan çalışmalar yağ dokusunun sadece bir enerji deposu değil aynı zamanda aktif endokrin bir organ olduğunu göstermiştir. Bu nedenle yağ dokusu hücreleri metabolik olarak aktif hücreler olup, metabolizmanın düzenlenmesinde önemli bir role sahiptirler. Yağ dokusu hücreleri metabolizmayı etkileyen çok sayıda yağ dokusu hormonları – adipositokinler – (Adiponektin, Leptin, Visfatin, Rezistin) üretmektedirler.

Bu tez çalışmasında, tip 2 diyabetik ve sağlıklı kontrol gruplarında serum adiponektin ve visfatin düzeylerini inceledik. Bu adipositokinler ile obezite ve diyabet parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırdık. Bu çalışmaya 80 tip 2 Diabetes Mellitus'lu hasta ve yaş ve cinsiyet uyumlu 20 sağlıklı kontrol grubu alındı. Ayrıca tip 2 DM'li hastalar VKİ değerlerine göre nonobez (n=27) ($VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$), preobez (n=28) ($25 \text{ kg/m}^2 < VKİ < 30 \text{ kg/m}^2$) ve obez (n=25) ($VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$) olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Çalışmamızda nonobez, preobez ve obez tip 2 diyabetik hastalarda adiponektin düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi. Serum adiponektin düzeyleri ile VKİ ($r = - .221$; $p = 0.049$), HOMA-IR ($r = - .346$; $p = 0.002$), HbA_{1c} ($r = - .433$; $p = 0.000$), glikoz ($r = - .272$; $p = 0.015$) ve diyabet yaşı ($r = - .264$; $p = 0.041$) arasında negatif korelasyon bulundu. Serum visfatin düzeyleri tip 2 diyabetik obez bireylerde kontrol grubuna göre yükselmişti. Visfatin düzeyleri ile VKİ ($r = .311$; $p = 0.005$) ve HOMA – IR ($r = .274$; $p = 0.014$) düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu.

Sonuç olarak tip 2 Diabetes Mellitus'lu hastalarda düşük adiponektin düzeyleri ve yüksek visfatin düzeylerinin hastalardaki obezite ve insülin rezistansı ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz

Anahtar Kelimeler: Adiponektin, Adipoz Doku, Diabetes Mellitus, Visfatin

SUMMARY

Recent studies indicated that adipose tissue is not only energy storage but also an active endocrine organ. Adipose tissue cells are metabolically active cells which has significant role in integration of metabolism. Adipose tissue cells secrete numerous hormones - adipocytokines (Adiponectin, Leptin, Visfatin, Resistin) - which affect metabolism.

In this study, we investigated the relationship between serum adiponectin and visfatin levels of type 2 diabetic and healthy control groups, and also studied the relationship between these adipocytokines and parameters of obesity and diabetes. 80 type 2 diabetic patients and 20 healthy control individuals whose age and gender parameters are close to each other were participated in this study. Also, patients with type 2 diabetes are grouped according to their body-mass index (BMI) as type 2 diabetic obese ($n= 25$; $BMI >30 \text{ kg/m}^2$), non-obese ($n=27$; $BMI <25 \text{ kg/m}^2$), pre-obese ($n= 28$; $25 < BMI < 30 \text{ kg/m}^2$) groups.

Our results showed decreased adiponectin levels in pre-obese and obese groups compared to control group. Negative correlation was found between serum adiponectin levels and BMI ($r= - .221$; $p= 0.049$), HOMA-IR ($r= - .346$; $p= 0.002$), HbA_{1C} ($r= - .433$; $p= 0.015$), glucose ($r= - .272$; $p= 0.015$) and period of diabetes presence ($r= - .264$; $p= 0.041$). Serum visfatin levels of type 2 diabetic obese individuals were elevated compared to control group. Positive correlation was found between visfatin levels and BMI ($r= .311$; $p= 0.005$) and HOMA-IR ($r= .274$; $p= 0.014$)

In conclusion, decreased serum adiponectin levels and elevated visfatin levels observed in patients with type 2 diabetes mellitus may be related to obesity and insulin resistance.

Key Words: Adiponectin, Adipose Tissue, Diabetes Mellitus, Visfatin

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
SUMMARY	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO DİZİNİ	ix
ŞEKİL DİZİNİ	x
GRAFİK DİZİNİ	xi
SİMGE VE KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Diabetes Mellitus	4
2.1.1. Tarihçe	5
2.1.2. Tanı	6
2.1.3. Sınıflandırma	7
2.1.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus.....	10
2.1.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus.....	11
2.1.3.2.1. Tip 2 Diyabet ve Obezite	12
2.1.3.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus ve İnsülin Direnci.....	14
2.1.3.2.2.1. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri	17
2.1.3.2.2.1.1. Homeostasis Model Assessment (HOMA).....	18
2.1.3.2.2.1.2. İnsülin, Glikoz ve C- peptit Oranlarına Göre İnsülin Direnci	19
2.2. Obezite	19
2.3. Adipoz Doku, Endokrin Fonksiyon ve Diyabet İlişkisi.....	24
2.3.1. Yağ Hücresi	26

2.3.2. Yağ Hücresi Fonksiyonları	26
2.3.3. Adipositokinler	29
2.3.3.1. Adiponektin	29
2.3.3.1.1. Adiponektin Reseptörleri ve Adiponektin Etki Mekanizması	32
2.3.3.2. Visfatin.....	39
2.3.3.3. Leptin	41
2.3.3.4. Rezistin	43
3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER.....	44
3.1. Yöntemler	45
3.1.1. Glikoz Düzeylerinin Ölçümü.....	45
3.1.2. İnsülin Ölçümü	45
3.1.3. İnsülin Direncinin Belirlenmesi.....	45
3.1.4. HbA _{1c} Düzeylerinin Belirlenmesi	45
3.1.5. Adiponektin Düzeylerinin Belirlenmesi	45
3.1.5.1. Prensiptir	46
3.1.5.2. Kullanılan Malzemeler ve Çözeltiler	46
3.1.5.3. Adiponektin Yöntemi	47
3.1.6. Visfatin Düzeylerinin Belirlenmesi	49
3.1.6.1. Prensiptir	49
3.1.6.2. Kullanılan Malzemeler ve Çözeltiler	50
3.1.6.3. Visfatin Yöntemi.....	51
4. BULGULAR.....	54
5. TARTIŞMA.....	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	69
7. KAYNAKLAR DİZİNİ.....	70

8. EKLER DİZİNİ	88
8. ÖZGEÇMİŞ	89

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Diabetes Mellitus'un tanı kriterleri.....	6
Tablo 2. Glikoz toleransının sınıflaması	7
Tablo 3. Diabetes Mellitus'un etiyolojik sınıflaması.....	8
Tablo 4. İnsülin salgılanmasında bozukluğa yol açan faktörler.....	16
Tablo 5. Dünya Sağlık Örgütü erişkin VKİ değerleri	20
Tablo 6. Visseral ve deri altı yağ dokusunun karşılaştırılması	25
Tablo 7. Beyaz yağ dokusu tarafından üretilen ve salgılanan protein ve protein Olmayan faktörler	28
Tablo 8. Çalışma gruplarının klinik ve biyokimyasal özellikleri.....	54
Tablo 9. Çalışma gruplarının yaş ve diyabet yaşlarının karşılaştırılması	55
Tablo 10. Çalışma gruplarının VKİ'nin karşılaştırılması	56
Tablo 11. Çalışma gruplarının glikoz düzeylerinin karşılaştırılması	56
Tablo 12. Çalışma gruplarının HbA ₁ C düzeylerinin karşılaştırılması	57
Tablo 13. Çalışma gruplarının HOMA-IR düzeylerinin karşılaştırılması	58
Tablo 14. Çalışma gruplarının visfatin düzeylerinin karşılaştırılması	58
Tablo 15. Çalışma gruplarının adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması	60
Tablo 16. Visfatin ile VKİ ve HOMA – IR düzeyleri arasındaki korelasyon.....	61
Tablo 17. Adiponektin ile VKİ, HOMA-IR, HbA ₁ C, Glikoz ve Diyabet Yaşı arasındaki korelasyon	61

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İnsülin ile glikoz ve yağ asitleri arasındaki etkileşim	23
Şekil 2. Obezite insülin rezistansı ilişkisi	23
Şekil 3. Adiponektinin primer yapısı.....	30
Şekil 4. Adiponektinin yapısı, multimerik formları ve SDS-PAGE elektroforezinde adiponektin formları	31
Şekil 5. Adiponektin Reseptörlerinin (AdipoR1 ve AdipoR2) Yapısı	32
Şekil 6. Adiponektin reseptörlerinin sinyal uyumu	33
Şekil 7. Adiponektinin iskelet kasında karbonhidrat ve yağ asidi metabolizması üzerine etkisi	34
Şekil 8. Kalp kasında adiponektinin karbonhidrat ve yağ asidi metabolizması üzerine etkileri	36
Şekil 9. Adiponektinin karaciğerde yağ ve karbonhidrat metabolizması üzerindeki etkileri	37
Şekil 10. Adiponektinin insülin duyarlılığı ve anti – aterosjenik etkisi	38
Şekil 11. Visseral yağ dokusundan salgılanan visfatinin insülin reseptörüne farklı bölgeden bağlanması	40

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Adiponektin standart grafiği.....	49
Grafik 2. Visfatin standart grafiği.....	52
Grafik 3. Gruplar arası visfatin düzeyleri.....	59
Grafik 4. Gruplar arası adiponektin düzeyleri	60

SİMGE VE KISALTMALAR

ACC	: Asetil KoA Karboksilaz
ACO	: Asetil KoA Oksidaz
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
AMPK	: Adenozin Monofosfat Kinaz Aktive Edici Protein
ASP	: Asilasyon Stimüle Edici Protein
BAT	: Brown Adipose Tissue
CGRP	: Kalsitonin – Geni İlişkili Peptit
CPT – 1	: Karnitin Palmitoil Transferaz 1
DM	: Diabetes Mellitus
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FAT/CD 36	: Yağ Asidi Translokaz
G6Paz	: Glukoz 6 Fosfataz
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GLUT	: Glukoz Taşıyıcı Molekül
HECT	: Hiperinsülinemik Klamp Testi
HNF	: Hepatosit Nükleer Faktör
HOMA	: Homeostasis Model Değerlendirme
HMW	: Yüksek Moleküler Ağırlıklı
HRP	: Horseradish Peroksidaz
IFG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
IGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
IL – 6	: İnterlökin 6
IR	: İnsülin Direnci
IRS	: İnsülin Reseptör Substrat
ITT	: İnsülin Tolerans Testi
LMW	: Düşük Moleküler Ağırlıklı
MMW	: Orta Moleküler Ağırlıklı
MODY	: Genç Yaşta Ortaya Çıkan Erişkin Tıp Diyabet

NDDG	: Ulusal Diyabet Veri Grubu
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PAI – 1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör
PBEF	: Pre – B Cell Enhancing Factor
PEPCK	: Fosfoenol Piruvat Karboksi Kinaz
PKC	: Protein Kinaz C
PPAR	: Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör
RBP – 4	: Retinol Bağlayıcı Protein 4
SYA	: Serbest Yağ Asitleri
TMB	: Tetrametilbenzidin
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
UCP – 1	: Uncoupling Protein 1
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WAT	: White Adipose Tissue
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
β	: Beta

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite ve tip 2 diyabet tüm dünyada giderek artma gösteren, epidemik olarak yayılan, sosyoekonomik problemlere yol açan ve insan sağlığını tehdit eden hastalıklardır (48,123,154).

Tip 2 Diabetes Mellitus (Tip 2 DM) bütün dünyada morbidite ve mortalitenin majör sebeplerinden biridir ve prevalansı son on yıldır dramatik bir şekilde artmaktadır. β hücre fonksiyon bozukluğu ve insülin direnci tip 2 diyabetin patogeneğinde rol oynayan iki anahtar parametredir (134). Modern toplumların pozitif enerji dengesi ile beslenmesi, yağ dokusu artışı ve obeziteye neden olur (123).

Son yıllarda, önceden beri enerji deposu olarak görülen yağ dokusunun vücudun önemli bir endokrin organı da olduğu gösterilmiştir. Yağ dokusu enerji metabolizması, nöroendokrin fonksiyon ve immün fonksiyonlarla ilgili biyolojik aktivitelere sahiptir. Yağ dokusunun hem eksikliği hem de fazlalığının önemli metabolik ve endokrinolojik sonuçları olmaktadır. Tüm dünyada obezite sıklığının ve eşlik eden hastalıkların sıklığının epidemik olarak artıyor olması, bir metabolik ve endokrin organ olan yağ dokusuna olan ilgiyi arttırmıştır. Yağ hücresinin endokrin ve metabolik fonksiyonlarını bilmek, gelecekte toplumun önemli bir sorununu oluşturacak olan obezitenin yaygınlaşmasının önlenmesi ve tedavisine yardımcı olacaktır.

Son 20 yıl içinde hücre kültür çalışmaları ve mikro analiz yöntemleri ile yağ hücresi fonksiyonlarının moleküller mekanizmaları yavaş yavaş aydınlatılmıştır. (92,132).

Yağ hücresi ve dokusu; pasif enerji deposu ve aktif metabolik bir endokrin organ olarak görev yapar. Yağ hücresine hormonlar ve sitokinler aracılığı ile endokrin, parakrin ve otokrin sinyaller gelir. Yağ hücresinde bu sinyaller ile trigliserit depolama veya depolanmış olan yağın yağ asidi şeklinde kana verilmesi sağlanır ve hücreden hormon, bir kısım büyüme faktörleri ve sitokinler salgılanır (44,92). Yağ dokusunda üretilen sitokinler (adipositokinler) arasındaki dengenin korunması glikoz ve lipid metabolizmalarının homeostazı açısından önemli rol oynamaktadır. Yağ hücresinden

adiponektin, leptin, rezistin, visfatin, tümör nekrozis faktör- α (TNF α), adipsin, interlökin-6 (IL-6), plazminojen aktivator inhibitör-1 (PAI-1), transforming büyüme faktörü α (TGF α), anjiotensinojen, asilasyon stimüle edici protein (ASP), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), prostaglandin gibi çok sayıda madde salgılanmaktadır.

Adiponektin, esas olarak farklılaşmış adipositlerde üretilip dolaşıma verilir. İnsan adiponektin geni kromozom 3q27'de olup bu alan metabolik sendrom ve tip 2 diyabetle de ilişkili bulunmuştur (119). İnsanda serum adiponektin düzeyi normal şartlarda 5 – 30 μ g/ml aralığındadır (8,29) ve total plazma proteinlerinin % 0,01'i kadardır (112).

Diyabet, metabolik sendrom, koroner arter hastalıklarında düşük adiponektin düzeyleri tespit edilmiştir ve insülin direncinin gelişiminde anahtar rol oynayabilir (54). Son çalışmalar dolaşımdaki adiponektin düzeylerinin insülin direnci, lipit profili ve vücut kitle indeksi (VKİ) gibi metabolik parametrelerle ilişkili olduğunu rapor etmektedirler (4). Bu çalışmalardan elde edilen bilgiler düşük adiponektin düzeylerinin obezite ile ilişkili olduğunu destekler niteliktedir.

Visfatin, visseral adipositlerden salgılanan yeni keşfedilmiş bir adipositokindir ve insülin direncini azaltır. Bu molekül insülin reseptörüne bağlanarak reseptörü aktive eder ancak bu aktivasyon insülinin etkisi kadar değildir ve bu iki molekül insülin reseptörüne farklı bölgelerden bağlanır. İlk zamanlarda “pre-B-cell colony enhancing factor-PBEF” olarak adlandırılan visfatin, daha çok visseral yağ dokusundan salgılanan 52 kDa ağırlığında bir adipositokin olarak tanımlanmıştır. İnsanlarda ve farelerde obezite gelişimi sırasında plazma düzeyinin arttığı, hücre kültürlerinde insülin – benzeri etki gösterdiği ve farelerde plazma glikoz düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. Visfatinin fizyolojik rolü üzerine hızlı yol alan çalışmalar, glikoz homeostazisi ve/veya diyabet gibi metabolik hastalıkların tedavileri üzerine yeni açılımlar getirmesi muhtemel ve umut vericidir (45).

Çalışmamızda adipoz dokudan salgılanan iki önemli adipositokin olan adiponektin ve visfatinin günümüzün önemli metabolik hastalıkları olan diyabet ve obeziteden nasıl etkilendiğini, diyabet ve obezite göstergesi parametrelerle ilişkilerini

incelemeyi amaçladık. Bu amaçla önceden tip 2 diyabet tanısı almış obez, nonobez ve preobez hastalarla kontrol grubu arasında adiponektin ve visfatin düzeylerinin ölçülmesi, insülin direncinin hesaplanması ve diğer laboratuvar bulgularıyla bu parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

Yaşam boyu süren, sürekli izlem ve tedavi gerektiren, akut ve kronik komplikasyonları nedeniyle hastanın yaşam kalitesini oldukça azaltan Diabetes Mellitus (DM) morbiditesi, mortalitesi ve topluma ekonomik yükü yüksek kronik metabolik bir hastalıktır (102).

İnsülinin kısmen veya tamamen eksik ve/veya etkisiz olması ve glikozun vücutta yetersiz kullanımına bağlı hipergliseminin olduğu bir grup metabolik bozukluk Diabetes Mellitus sendromu olarak adlandırılmaktadır. Hedef dokularda insülin eksikliği veya etkisindeki anormallikler karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açmaktadır (102).

Diabetes Mellitus klinik olarak polidipsi, poliüri, polifaji, ağırlık kaybı gibi klasik belirtiler ve hastalığa spesifik retinopati, nöropati, nefropati gibi komplikasyonlar ile şüphe edilebilir veya tanınabilir.

Batılı toplumlarda hesaplanan diyabet prevalansı % 6,0 ile % 7,6 arasındadır. Orta Doğu ve Batı Pasifik ülkeleri gibi bazı gelişmiş ülkelerde diyabet prevalansı % 6'dan daha fazladır. Amerikan yerlileri, Latin Amerikalı ve diğer bazı etnik gruplar arasında ortalama prevalans yüzdesi çeşitlilik gösterir. 1995-2025 yılları arasında dünya genelinde diyabet prevalansında % 35 artış olacağı tahmin edilmektedir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde diyabetli sayısında artış görülmekte ve 2025 yılına kadar dünya genelinde 300 milyondan fazla diyabetli olacağı öngörülmektedir. Şu anda diyabetli nüfusun % 50 kadarı teşhis edilmemiştir. Hastalığın komplikasyonlarının azaltılabilmesi için, diyabetin gidişatının erken teşhis edilmesi gerekir. Tip 2 DM gelişim riski yaş, obezite ve fiziksel aktivite azlığı ile artmaktadır (160).

Ülkemizde diyabet prevalansı 20 yaş üstü insanlarda %7,2 civarındadır, bozulmuş glikoz toleransı (IGT) prevalansı ise % 6,7 bulunmuştur (122). Bu oranlara bakılarak 2000 yılı nüfus sayımına göre ülkemizde 2,6 milyonun üzerinde tip 2 diyabetli ve 1,8

milyon civarında IGT'li hastanın yaşadığı tahmin edilmektedir. Çalışma, ülkemizde yaşayan diyabetlilerin % 32'sinin hastalığının farkında olmadıklarını ortaya koymuştur.

2.1.1. Tarihçe

Diabetes Mellitus hakkındaki bilgiler milattan önceki yıllara uzanmaktadır. M.Ö. 1500 yıllarında Mısır papirüslerinde aşırı idrarla seyreden bir hastalık tanımlanmıştır. M.Ö. V. yüzyılda Hintli hekim Susruta aşırı susama, ağır bir ağız kokusu, yorgunlukla birlikte ballı idrarla seyreden bir hastalıktan bahsetmiştir. Hastalığa ilk kez diyabet adını M.S. 130-200 yılları arasında yaşayan Kapadokyalı hekim, Aretheaus vermiştir. M.S. 1000 yıllarında İbn-i Sina, diyabetiklerde ilk kez kangreni tanımlamış, ayrıca diyabetin birbirinden farklı gidiş gösteren iki ayrı tipinin olduğunu belirtmiştir. 1674 yılında Willis, idrarın bal ve tatlı karışımı bir tadı olması nedeniyle hastalığa Diabetes Mellitus adını vermiştir. Bundan yüzyıl sonra Dobson bu tatlılığın şekere bağlı olduğunu kanıtlamıştır. 19. yüzyıl başlarında pankreas ile hastalık arasındaki ilişki belirlenmiştir. 1869'da Langerhans pankreas adacıklarını tanımlamıştır. 1893'te Laguesse, Langerhans tarafından tarif edilen adacıkların, endokrin pankreas dokusunu oluşturabileceğini düşünmüş ve bu dokulara 'Langerhans adacıkları' ismini vermiştir. 1921 yılında Banting ve Best'in, ekzokrin bölümü atrofiye edilmiş pankreas ekstrelerinin diyabetik köpeklerde yüksek glikoz düzeylerini düşürdüğünü göstermeleri, önemli bir dönüm noktası olmuştur. 1922 yılında diyabetli bir hastaya enjekte edilen pankreas ekstresinin, yüksek kan glikoz düzeyini düşürdüğü, glikozüri ve ketonüriyi kontrol altına aldığı gösterilmiştir. Meyer, kan glikozunu düşüren bu maddeye insülin adını vermiştir. 1955'te Sanger insülinin moleküler yapısını, 1969'ta Hodgkin, insülinin üç boyutlu yapısını göstermiştir (171). Collip, insülini ilk defa saflaştıran kişidir. Bu insülin kısa süreli idi. 1936 yılında Hagedorn kristalize insüline protamin ekleyerek ilk defa uzun etkili insülinlerden birini buldu ve böylece hiperglisemi ve glikozürinin kontrol altına alınması kolaylaşmıştır. Oral antidiyabetik ilaçlarla ilgili çalışmalar ise özellikle sülfonilüreler üzerinde yoğunlaşmıştır.

1980'li yıllardan sonra pankreas tedavileri, diyabetle immünite ilişkisinin bulunması ve immünsüpresif tedavilerin geliştirilmesi yeni bir çığır açtı. Çok kısa etkili

rekombinant insülin ve çok uzun etkili insülinin kullanıma girmesinden sonra günümüzde diyabet çalışmalarının ağırlık noktası oral insülin, immünoterapi ve pankreas transplantasyonu üzerinde yoğunlaşmaktadır.

2.1.2. Tanı

Diyabet tanı kriterleri 1997 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından yeniden düzenlenmiş ve ardından Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından da kabul edilmiştir (Tablo 1) (172).

Amerikan Diyabet Birliğine göre Diabetes Mellitus'un en basit tanısı açlık gliseminin venöz plazmada en az iki ardışık ölçümde 126 mg/dl veya daha yüksek olması ile konur. Yine günün herhangi bir saatinde açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın randomize venöz plazma gliseminin 200 mg/dl'in üzerinde olması ve polidipsi, poliüri, polifaji, zayıflama gibi diyabetik semptomların oluşu ile de tanı konulabilir.

Tablo 1. Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri (ADA)

-
1. Diyabet semptomları ve ≥ 200 mg/dl randomize plazma glikoz düzeyi:

Günün herhangi bir saatinde öğüne bakılmaksızın ölçülen plazma glisemi değeri.

Poliüri, Polidipsi, Polifaji, Açıklanamayan ağırlık kaybı

2. Açlık plazma glikoz düzeyi ≥ 126 mg/dl;

En az 8 saatlik açlık sonrası

3. Oral glikoz tolerans testi sırasında 2. saat plazma glikoz düzeyi ≥ 200 mg/dl
-

Açlık plazma glikoz düzeyi 110 mg/dl altında olan ve diyabet açısından yüksek risk taşıyan bireylerde belirli aralıklarla oral glikoz tolerans testi (OGTT) yapılarak bozulmuş glikoz toleransı veya diyabet aranmalıdır (162). Açlık kan glikoz düzeyi tek

başına tanı kriterlerini karşılıyorsa OGTT'ye gerek yoktur. Ayrıca bozulmuş glikoz toleransı tanısı varsa OGTT gerekir. Amerikan Diyabet Birliği, açlık plazma glikoz düzeyi 110 mg/dl ile 126 mg/dl arasındaki değerler için bozulmuş açlık glikozu adını verdiği yeni bir tanımlama önermiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Glikoz Toleransının sınıflaması (ADA 1997)

1. Açlık Plazma Glikozu
Normal < 110 mg/dl
Bozulmuş açlık glikozu (IFG) \geq 110 mg/dl ve < 126 mg/dl
Diyabet \geq 126 mg/dl
2. OGTT sırasında 2. saat plazma glikozu
Normal < 140 mg/dl
Bozulmuş açlık glikozu \geq 140 mg/dl ve < 200 mg/dl
Diyabet \geq 200 mg/dl

2.1.3. Sınıflandırma

İlk kez 1979 yılında Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) ve daha sonra da 1985 yılında WHO (161) tarafından diyabetin geniş bir sınıflandırılması yapılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı sınıflama kliniksel olup aynı zamanda diyabeti terminolojik olarak insüline bağımlı ve insüline bağımlı olmayan olarak da adlandırmıştı. İnsüline bağımlı ve insüline bağımlı olmayan DM heterojen olduğundan WHO sınıflamasının genel uygulanabilirliği sınırlıdır. Buna karşın, WHO ve NDDG sınıflamaları, epidemiyolojik çalışmalarda ve aynı derecede hastaların tedavisinde klinik araştırma ve terapötik ayrımı için önemli ve gerekli yönergeleri sağlamıştır. Diyabet heterojenitesiyle ilgili en önemli güncel konu tip 1 ve tip 2 DM arasındaki ve kendi içlerindeki olası etiyoloji ve fenotipik farklılıklardır. Daha sonra ADA tarafından 1998 yılında önerilen yeni sınıflama ise etiyolojik olup keza insüline bağımlı ve insüline bağımlı olmayan diyabet yerine tip 1 ve tip 2 diyabet terminolojisini de önermektedir (Tablo 3) (170).

Tablo 3. Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflandırılması (6,7,163)

-
- I- Tip 1 Diabetes Mellitus**
A- İmmünolojik
B- İdiyopatik
- II- Tip 2 Diabetes Mellitus**
İnsülin direnci veya insülin salgı bozukluğu ağırlıklı nedendir
- III- Diğer Spesifik Tipler**
A- β Hücre fonksiyonunda genetik bozukluk
1- Kromozom 12, HNF-1 α (MODY 3)
2- Kromozom 7, glukokinaz (MODY 2)
3- Kromozom 20, HNF-4 α (MODY 1)
4- Kromozom 13, İnsülin promoter Faktör – I (MODY 4)
5- Kromozom 17, HNF - 1 β (MODY 5)
6- Kromozom 2, *NeuroD1* (MODY6)
7- Mitokondriyal DNA
8- Diğerleri
- B- İnsülin etkisinde genetik bozukluk
1- Tip A insülin rezistansı
2- Leprechaunizm
3- Rabson-Mendenhall sendromu
4- Lipoatrofik diyabet
5- Diğerleri
- C- Egzokrin pankreas hastalıkları
1- Pankreatit
2- Travma/Pankreatektomi
3- Neoplazma
4- Kistik fibrozis
5- Hemakromatozis
6- Fibrokalkülöz pankreas
7- Diğerleri

D- Endokrinopati

- 1- Akromegali
- 2- Cushing sendromu
- 3- Glukagonoma
- 4- Feokromasitoma
- 5- Hipertiroidizm
- 6- Somatostatinoma
- 7- Aldesteronoma
- 8- Diğerleri

E- İlaç ya da kimyasallara bağlı

1. Vacor
2. Pentadimin
3. Nikotirik asit
4. Glukokortikoidler
5. Tiroid hormonu
6. Diazoksit
7. β -adrenerjik agonistler
8. Tiazidler
9. Dilantin
10. α -interferon
11. Diğerleri

F- Enfeksiyonlar

- 1- Konjenital Rubella
- 2- Sitomegalovirüs
- 3- Diğerleri

G- İmmün diyabetin bilinmeyen formları

- 1- Stiff-mann sendromu
- 2- Anti-insülin reseptör antikoru
- 3- Diğerleri

H- Diyabetle bazen birlikteliği olan genetik sendromlar

- 1- Down Sendromu
- 2- Klinefelter Sendromu

- 3- Turner Sendromu
- 4- Wolfram Sendromu
- 5- Friedreich Ataksisi
- 6- Huntington Koresi
- 7- Laurence-Moon-Biedl Sendromu
- 8- Miyotonik Distrofi
- 9- Porfiria
- 10- Prader-Willi Sendromu
- 11- Diğerleri

IV- Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

2.1.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus (İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus)

Pankreas beta hücrelerinin zedelenmesi veya total kaybına bağlı olarak gelişen mutlak insülin eksikliği ile ortaya çıkan ve insüline bağımlı olarak sürüp giden diyabettir (171). Her yaşta görülebilse de, ağırlıklı olarak 30 yaşın altında ortaya çıkar. Çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıklardan biridir (104) ve 10-15 yaş grubunda görülme oranı daha yüksektir. Etiyolojisi ve doğal seyri tam olarak bilinmemekle birlikte, tip 1 diyabetin ortaya çıkmasında genetik ve çevresel faktörlerin ortak etkisi olduğu bilinmektedir. Etiyolojisinde HLA genetiği majör rol oynasa da diğer genler de etkiler ve kalıtsal geçiş şekli henüz aydınlanmamıştır. Çevresel faktörler (virüsler, toksinler veya bazı besinler) genetik zeminde beta hücrelerinin hasarını ve diyabetin ortaya çıkmasını başlatır veya süreci tetikler (61). Olguların % 90'dan fazlası otoimmün etiyojili olup genellikle tip 1 diyabet başlığı immün aracılı tip 1 diyabet için kullanılır. Klinik semptomlar, ancak geç faz inflamatuvar dönemin sonunda, sağlam beta hücre oranı % 20 civarına indikten sonra başlar. Başlangıçta polidipsi, poliüri, kilo kaybı yakınmaları, bitkinlik veya ketoasidoz ilk bulgu olabilir. Hastalığın tanısı ilk konulduğunda kronik komplikasyonlar yoktur. Başlangıçta insülinle yapılan intensif tedavi sonrası hiperglisemi, metabolik asidoz ve ketozun düzeltilmesiyle 1 yıl veya daha fazla insüline gereksinim olmayan dönem oluşur. Fakat

ilerleyen dönemlerde beta hücre rezervi giderek azalır ve klinik başlangıçtan 10 yıl sonra beta hücre harabiyeti tamamlanır (170).

2.1.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus (İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus)

Diyabetin bu formu, diyabetlilerin % 90-95'ni oluşturmaktadır (6). Tip 2 DM'lerin de %80'den fazlası obezdir (61).

Tip 2 DM heterojen bir hastalıktır ve periferik dokularda insülinin duyarlılığında, beta hücre fonksiyon bozukluğuna bağlı insülin salgılanmasında ya da her ikisindeki bir bozuklukla karakterizedir. Klinik açıdan her iki durumda aynı anda görülebilir. Tip 2 diyabet ile HLA tipleri arasında bir ilişki gösterilememiştir. Bu açıdan tip 2 diyabet heterojen birçok genin sorumlu olduğu bir metabolik hastalıktır. Diyabetin bu formunun etiyojisi tam olarak bilinmemesine rağmen beta hücrelerinin otoimmün bir yıkımı söz konusu değildir. Hastalar genellikle rölatif insülin rezistansı ve insülin eksikliğine sahiptirler. Hastalığın teşhisinde ve hastaların yaşamları boyunca birçoğu glisemik kontrole ihtiyaç duysa da hayatta kalmak için insülin tedavisine gerek yoktur. Diyabetin bu formu ilerleyen diyabet süresiyle birlikte progresif beta hücre hasarı gösterir. Ketoasidoz koması nadiren kendiliğinden oluşur fakat enfeksiyon gibi başka hastalıklarla ilişkili olarak riski yükselebilir. Bu hastalarda daha sık görülen koma, yeterli sıvı alınmamasına bağlı gelişen hiperglisemik hiperosmolar non-ketotik komadır. Diyabetin gelişimi sırasında tip 2 DM'li çoğu hasta obezdir ve obezite insülin rezistansını şiddetlendirir. Hiperglisemi dereceli olarak geliştiğinden ve erken dönemde diyabetin klasik semptomları yeteri kadar ağır olmadığı için tip 2 DM yıllar boyu teşhis almadan devam eder ancak hastalar mikro ve makrovasküler komplikasyon gelişimi açısından risk altındadırlar.

Tip 2 diyabet genel olarak orta yaş grubu ve yaşlıların hastalığıdır (25). Bununla beraber bazı etnik gruplarda genç erişkin ve adolesan gruplarda da sıklığı artmaktadır (32,83,98). Ancak, bu son bahsedilen grubun erişkin yaşlarda görülen yavaş seyirli tip 1 diyabet olgularından ayrımının iyi yapılması gerekir (10).

Tip 2 diyabette belirli risk faktörleri mevcuttur: İlk olarak tip 2 diyabet sıklığının yaşlanma ile paralel artış gösterdiği bilinmektedir. Diyabet, yaşlanma ilişkisi toplumdaki kümülâtif insidansa ve mortalite oranına bağlıdır. İkinci olarak monozigot ikizlerde tip 2 diyabetin % 90'a varan çok yüksek oranda konkordans göstermesi, hastalığın gelişmesinde genetik faktörlerin önemli ölçüde rolü olduğunu düşündürmektedir. Amerika'da Pima yerlilerindeki diyabet sıklığının bu etnik grupların normal Amerikan toplumu ile karışmış olduğu topluluklara nazaran daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Yine bir ailede birinci derece akrabalarda diyabet bulunması, diyabet riskini 2- 6 misli arttırır. Ailedeki diyabetli birey sayısı arttıkça diyabet riski yükselir. Obezite, tip 2 diyabete sıklıkla eşlik eden bir metabolizma bozukluğu olmanın yanı sıra, kişide diyabet gelişeceğini belirleyen önemli bir risk faktörüdür. Pima yerlilerini inceleyen bir çalışmada vücut kitle indeksi (VKİ), $VKİ < 20 \text{ kg/m}^2$ ile $VKİ > 40 \text{ kg/m}^2$ olan insanlar karşılaştırıldığında her bin kişi için yıllık diyabet insidansının 0,8'den 72'ye yükseldiği saptanmıştır. Toplumsal araştırmalar diyabet gelişme riskinin VKİ'den başka vücut yağ kitlesi artışı ile de paralel olarak arttığını ortaya koymuştur. Obezitenin yanı sıra sedanter yaşam biçiminin de tip 2 diyabet gelişmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (170). Gözlemsel çalışmaların bazıları fiziksel aktivitenin diyabet gelişme riskini azaltabileceğini desteklemektedir. İleriye yönelik yapılan çalışmalarda, diyet ve egzersiz gibi yaşam koşullarındaki modifikasyonların bozulmuş glikoz toleransı yüksek toplumlarda tip 2 diyabet riskini azalttığı gösterilmiştir.

Tip 2 Diabetes Mellitus 4 büyük metabolik anormallikle karakterizedir: obezite, bozulmuş insülin etkisi, insülin salgılanma bozukluğu ve artmış endojen glikoz çıkışı (152).

2.1.3.2.1. Tip 2 Diyabet ve Obezite

Şişmanlıkla Diabetes Mellitus'un (özellikle tip 2) arasında çok belirgin bir ilişki mevcuttur. Belirgin tip 2 diyabetli şahısların %60 fazlasının şişman olması ve diyabetik olmayan şişman insanların % 25'inde ya DM ya da glikoz intoleransının OGTT ile tespiti diyabet ve şişmanlık arasındaki ilişkiyi kanıtlayan verilerdir. Ancak bu ilişkinin patofizyolojik ilişkisi yeterince aydınlatılamamıştır. Tip 2 diyabetin gelişiminde

şişmanlık önemli bir risk faktörüdür. İnsülin direnci her iki sendromun ortak bulgusudur. İnsanlardaki obezitenin daha çok yağ hücrelerinde artış (hipertrofik) ile seyreden ve daha çok yağ hücrelerinin sayısında artış ile (hiperplastik) seyreden şeklinde iki gruba ayrılabilceği önerilmiştir.

Hipertrofik kilo fazlalığı göbek çevresi yağ dağılımı ile korelasyon gösterme eğilimindedir ve sıklıkla glikoz intoleransı, hiperlipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi metabolik bozukluklarla ilişkilidir.

Abdominal yağ oranı artmış olan erkek ve kadınlarda sıklıkla hipertansiyon, kan glikoz konsantrasyonlarında düzelme, plazma insülini ve çok düşük dansiteli lipoproteinlerde yükselme ve yüksek dansiteli lipoproteinlerin konsantrasyonlarında azalma vardır. Buna karşın gluteofemoral kilo fazlalığı daha az sorun oluşturur.

Şişmanlık ile tip 2 diyabet arasındaki ilişkiler 5 devrede incelenebilir (170):

1. D0: Normal glikoz toleransı ile birlikte olan şişmanlık
2. D1: Glikoz intoleransı ile birlikte olan şişmanlık (insülin direnci devresi)
3. D2: Maksimum beden ağırlığına ulaşılmasını izleyen 1–2 yıl içinde gelişen 2–4 kilo kaybı ile başlayan manifest diyabet ile birlikte olan şişmanlık
4. D3: Kilo kaybı ve tip 2 DM ile birlikte olan şişmanlık
5. D4: Kendiliğinden ama geç olarak gelişen kilo kaybı ile karakterize tip 2 DM. Sıklığı şişmanlarda gözlenen manifest diyabetin % 15'i civarında olup, dejeneratif komplikasyonlar sonucu ölüm daha sık görülür.

Obezitede insülin direncinin nasıl oluştuğu bilinmemektedir, ancak öne sürülen bazı mekanizmalar şunlardır (14):

1. Kas kapiller dansitesinde azalma sonucu insülinin iskelet kasındaki etki noktalarına ulaşmasındaki bozukluk,

2. Serbest yağ asidi ve tümör nekrozis faktör- α düzeylerindeki artış sonucu iskelet kası glikoz alımında bozukluk
3. Hücre membran fosfolipidlerinde değişiklikler sonucu ortaya çıkan glikoz alım bozuklukları
4. Tirozin kinaz fosforilasyonu, insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) fosforilasyonunda bozukluklar, glikoz transporter GLUT 4, glikojen sentezi ve heksokinaz enzim defektleri sonucu ortaya çıkan postreseptör defektler.

Obez bireylerde glikoz toleransı normal olsa bile insülin rezistansı olabilir. Bu durum karşısında beta hücreleri aşırı uyarılır. Sonuçta hiperinsülinemi gelişse bile glikojen yıkımını önleyemez ve şişman bireylerde kalıcı hipergliseminin daha kolay gelişmesine zemin hazırlar. Önceleri hiperglisemi ataklarıyla görülen klinik tablo uzun süreli hiperglisemiyle yerleşir. İnsülin salgılanma defekti beraberinde hipergliseminin ağırlaşmasına neden olur.

2.1.3.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus ve İnsülin Direnci

İnsülin direnci, tip 2 diyabet patogenezinde anahtar bir parametredir (17). İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması, glikoz kullanımını uyarma etkisinin azalmasıdır. İn vivo ortamda, plazma insülini belirli kan şekeri düzeyine göre bulunması gereken konsantrasyonun çok üzerinde (hiperinsülinemi) ise insülin direncinden bahsedilir. Metabolik açıdan ise insülin direnci, insülinin hücre düzeyindeki metabolik olaylara etkisinin veya insüline karşı hücre düzeyindeki normaldeki duyarlılığın azalması olarak ifade edilebilir. Klinik açıdan insülin direnci, kişinin günlük metabolik faaliyetlerini optimal düzeyde sürdürebilmesi için pankreas adacık sisteminin salgılamak zorunda olduğu insülin miktarını aşan düzeyde insülin üretiminin olduğu durum olarak ifade edilebilir (33).

Normalde insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glikoz üretimini baskılar. Ayrıca glikozu kas ve yağ dokusu gibi periferik

dokulara taşıyarak bu dokularda glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glikoz supresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile olan glikoz kullanımı azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilir. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını arttırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normallere göre 1,5–2 kat yüksek bir seviye oluşur (57). Bu hiperinsülinemik kompensasyon sürecindeki beta hücrelerinde başlangıçta herhangi bir bozukluk yoktur. Fakat beta hücresinde fonksiyon kaybı başladığında insülin salgısı da giderek azalmakta ve diyabet ortaya çıkmaktadır. Diyabet sürecinde insülin direncinin gelişimi 4 dönemde incelenebilir. Birinci dönem prelinik diyabet dönemidir (Normoglisemik hiperinsülinemik dönem). Tip 2 diyabetin henüz klinik belirti vermediği bu dönemde beta hücre fonksiyonları nispeten normaldir. Fakat mevcut olan periferik insülin direnci normale göre daha fazla insülin salınarak aşılmaya çalışılır ve bu şekilde açlık ve tokluk kan şekerleri normal sınırlar içerisinde tutulur. İkinci dönem glikoz intoleransı olarak adlandırılır (postprandiyal hiperglisemik hiperinsülinemik dönem). Diyabet açısından genetik yüklülük ve de şişmanlık gibi yüksek risk grubunda olan bireylerde periferik insülin direncini aşmak için pankreas beta hücreleri üzerinde oluşan aşırı yük zamanla beta hücrelerinde bitkinliğe ve insülin salgısında azalmaya neden olunca glikoz intoleransı başlar ve bu durumda açlık glisemisi normal olduğu halde postprandiyal glisemi yükselir. Bu dönemde genellikle hiperinsülinemi devam etmekle birlikte periferdeki direnci aşabilecek düzeyde insülin salgılanamamaktadır. Bu dönemde tokluk insülin düzeyleri sağlıklı bireylere göre hala yüksek olsa bile birinci döneme göre bir hayli azalmıştır. Üçüncü dönem erken klinik diyabet dönemidir (hiperglisemik hiperinsülinemik dönem). Birinci ve ikinci dönemdeki kompensasyon mekanizması bozulmaya başlar ve karaciğerde glikoz yapımı artarak açlık plazma glisemisine yol açar. Tokluk hiperglisemi yanında açlık glisemisinin henüz 140 mg/dl'in altında olduğu bu dönemde insülin salgısı daha fazla artmamaktadır. Son dönem ise klinik diyabet dönemidir (hiperglisemik hipoinsülinemik dönem). Açlık plazma glisemisi 140 mg/dl geçince insülin salgısı azalmaya başlar. Fakat yine de

insülin direnci devam eder. İnsülin direncinin zirvede olduğu bu dönemde giderek artan hiperglisemi insülin salgısı artışı ile kompanse edilmediği gibi glikoz toksisitesi nedeni ile beta hücreleri insülin salgısını daha da az salgılamaya başlar. Bu dönemdeki insülin direncinin ağırlaşmasında serbest yağ asitleri (SYA) artışının da yani lipotoksitenin de payı vardır.

İnsülinin glikoz metabolizması üzerinde etki gösterebilmesi için öncelikle hedef dokularda reseptörlerine bağlanması gerekir. Bağlanmadan sonra reseptörlerdeki tirozin kinaz aktive olur ve bu esnada oluşan ikinci haberciler fosforilasyon – defosforilasyon olaylarını başlatarak hücre içi glikoz metabolizmasının uyarılmasına yol açar. İnsülin direnci hücrel olarak prereseptör, reseptör ve postreseptör olmak üzere üç yerde görülür. İnsülin direncinin oluşmasında reseptör özellikle post reseptör düzeyindeki defektler daha önemli olup prereseptör düzeyindeki defektler daha az rol oynar.

Tablo 4. İnsülin salgılanmasında bozukluğu yol açan faktörler

1. İnsülin salgılanmasında kantitatif bozukluklar
1.a. İnsülin salgılanmasında kalitatif bozukluklar
1.b. Birinci faz insülin salgısının bozulması
2. Pulsatil insülin salgılanmasının bozulması
3. Proinsülin salgılanmasında anormallikler
4. Düşük doğum ağırlığı
5. Glikoz toksisitesi
6. Amilin (Adacık amiloid polipeptit)
7. Calcitonin-Gen-Related-Peptit (CGRP)
8. İnkretinler (Glucagon Like Peptit-1, GİP, Galanin)
9. Lipotoksiste
10. İnsülin salgılanma bozukluğunda genetik nedenler

Birçok kalıtsal ve edinilmiş faktörler insülin duyarlılığını etkileyebilmektedir. Bunlardan bazıları örneğin cinsiyet kaçınılmazdır. Bölgesel adipozite, iskelet kas kitlesi ve fizik kondisyon durumu ile bağlantılı bazı faktörler potansiyel olarak modifiye edilebilecek özelliklerdir.

Tip 2 diyabetin oluşumunda diğer bir anomali ise insülin salgılanmasındaki bozuluktur. Pankreasın beta hücrelerinin fonksiyonunda çeşitli faktörlere bağlı olarak ortaya çıkan bu tablo diyabet gelişimini tetiklemektedir. İnsülin salgılanmasında bozukluğa yol açan etiyolojik faktörler Tablo 4’te sıralanmıştır.

Tip 2 diyabetin oluşumundan sorumlu diğer majör metabolik bozukluk ise artmış hepatik glikoz üretimidir. Hepatik glikoz üretimindeki artış açlık kan şekerinin artmasına yol açar. Hatta açlık hiperglisemisinin tamamının karaciğer glikoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Artmış hepatik glikoz üretimi açlık glikoz düzeyi ile pozitif ilişkilidir (26). Karaciğerden glikoz yapımı glikojenoliz ve glukoneogenez yoluyla. Hepatik glukoneogenezdeki artışın kesin mekanizması bilinmemekle beraber insülin eksikliği, hepatik insülin direnci, hiperglukogonemi, laktat, amin, gliserol gibi glukoneojenik prekürsörlerin artışı glukoneogenezi artırır.

Tip 2 diyabetin sebepleri içerisinde karaciğerde glikoz üretim artışının primer bozukluk olduğunu gösteren bulgular azdır. İnsülin eksikliği ve/veya insülin direnci ise asıl nedeni oluşturur ve tip 2 DM'in oluşmasında en önemli iki patogenetik faktördür. Fakat tip 2 DM'nin ortaya çıkışında insülin eksikliği ile seyreden beta hücre fonksiyon bozukluğundan (88) veya insülin direncinden (115,117) hangisinin primer olarak sorumlu olduğu güncel bir tartışma konusudur.

2.1.3.2.2.1. İnsülin Rezistansı Ölçüm Yöntemleri

İnsülin ve C-Peptit düzeylerinin hassas ölçümü insülin direncinin hassas olarak ölçülmesine imkân tanır. Çalışmalarda insülin direncini değerlendirmek için kullanılan yöntemler şunlardır (40).

1. İnsülin duyarlılık indeksleri
2. İnsülin/glikoz-C-Peptit oranları

3. Oral glikoz tolerans testi (OGTT)
4. İnsülin tolerans testi (ITT)
5. Homeostasis Model Assessment (HOMA)
6. Continuous Infusion of Glucose with Model Assessment (CIGMA)
7. Minimal Model
8. Hiperinsülinemik- Öglisemik Klamp Testi (HECT)

2.1.3.2.2.1.1. Homeostasis Model Assessment (HOMA)

İnsülin rezistansının belirlenmesinde öglisemik hiperinsülinemik klamp tekniği (HECT) “gold standart” olarak yaygın bir şekilde kullanılan testtir. Testin temel prensibi hiperinsülinemik bir ortam oluşturularak, bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glikozun kullanım hızını saptamaya dayanır. Ancak bu testin prosedürünün pahalı ve karmaşık olması, klinik denemeler ve geniş popülasyonlu çalışmalarda kullanımının doğru sonuçlar vermemesi klamp çalışmalarının laboratuvar araştırmalarındaki kullanımı ile sınırlı kalmasına neden olmuştur (17).

Homeostasis Model Assessment – HOMA, bireyden alınan glisemi ve insülinemi değerlerinin kullanımıyla beta hücre sekresyon fonksiyonunu (%β) ve insülin direncini (IR) değerlendirebilen (148) özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkânı sağlayan bir testtir. HOMA, HECT ile normal bireylerde ve diyabetik hastalarda güçlü korelasyon gösterir. Testin en önemli dezavantajı, varyasyon katsayısının yüksek oluşudur. (%B için 32; R için %31).

Bu formülün kullanılabilmesi için ülkemizde genellikle mg/dl cinsinden ifade edilen glikoz değerinin mmol/L’ye çevrilmesi gerekir.

$$HOMA - IR = [Açlık serum insülini (\mu U/ml)] \times [Açlık plazma glikozu (mmol/L)] / 22,5$$

$$HOMA - \% \beta = [20 \times Açlık serum insülini (\mu U/ml)] / [Açlık plazma glikozu (mmol/L) - 3,5]$$

2.1.3.2.2.1.2. İnsülin, Glikoz ve C-Peptit Oranlarına Göre İnsülin Direnci:

Klinikte, pratik günlük kullanımda, geniş vaka gruplarını içeren toplum çalışmalarında, hastalardan elde edilen açlık insülin, C-Peptit ve glikoz değerlerini birbirleri ile oranlayarak, insülin direnci varlığı hakkında fikir edinilebilir. Oranlar, periferik insülin direnci ölçümünde, altın standart olan hiperinsülinemik öglisemik klamp testi ile karşılaştırıldıklarında güçlü bir korelasyon gösterirler ($p < 0.01$).

İnsülin (pM)/glisemi (pM) oranı > 22 veya

Glisemi (mg/dl)/ insülin (mU/ml) oranı < 6 veya

İnsülin (pM) / c Peptit (pM) oranı > 0,1 bulunması, hastada periferik insülin direnci olduğunu göstermektedir (170).

2.2. OBEZİTE

Obezite tip 2 diyabet başta olmak üzere, hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalığı, solunum sistemi problemleri, serebrovasküler hastalıklar, bazı kanser çeşitleri ve daha birçok problemler neden olabilen sistemik bir hastalık olarak değerlendirilmektedir (129,130,159). Birden çok sistemi ilgilendiren sorunlara yol açarak yaşam kalitesini bozan, yaşam süresini kısaltarak ekonomik yükü ağırlaştırır obezite, WHO tarafından tedavi edilmesi zorunlu hastalıklar arasına alınmıştır (159).

Diabetes Mellitus ve obezite giderek artan bir sıklıkla, tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır. En basit tanımıyla vücut yağ oranının artması olan obezite ile DM arasında çok yakın bir bağlantı vardır. Normal ağırlığından % 20 daha şişman olanlarda diyabet görülme sıklığı % 8 iken normal ağırlığının % 20 altında olanlarda % 2'dir. Yetişkin tip 2 diyabetiklerin % 60-90'ı şişmandır (61,111). 40 yaş üzerindeki şişmanlarda diyabet görülme oranı % 24,4, 20-40 yaş arasında ise % 8,7'dir (111).

Yapılan çalışmalarda vücuttaki yağ birikiminin vücudun farklı iki bölgesinde olduğu gösterilmiştir. Daha sonraları obezite komplikasyonlarının ortaya çıkması ile vücutta yağ dağılımı arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur. Vücuttaki yağ birikimine göre iki tip obezite tanımlanmıştır:

Jinoid tip obezite, gluteal ve femur üzerinde yağ toplanması jinoid tip, kadın tipi, periferik tip, armut tipi veya femoral obezite denilmektedir. Bu obezite tipi hiperplastik yani yağ hücre sayısı artışı ile birlikte olan obezitedir (74). Jinoid obezite ile venöz dolaşım bozuklukları arasında anlamlı bir ilişki varken, obeziteden kaynaklanan diğer komplikasyonlar ile arasında herhangi bir anlamlılık yoktur (28).

Android tip obezite, her iki cinste de batın bölgesinde yağ toplanması (göbeklenme); android tip, erkek tipi, santral, abdominal, sentripedal, elma tipi veya visseral obezite olarak adlandırılır. Android obezitede yağ hücreleri büyümüştür. Yani hipertrofik bir obezite tipidir (143).

Aşırı vücut yağının varlığı çoğunlukla (kural olmamakla beraber) yüksek vücut ağırlığı ile birlikte. Klinik uygulamada vücut yağı çoğunlukla kilo ve boyu kombine eden bir formülle hesaplanır. Altta yatan varsayım aynı boydaki kişilerdeki kilo değişiminin büyük bölümünün yağ kitlesine bağlı olduğudur. Epidemiyolojik çalışmaların çoğunda, obezite sınıflandırmasında, vücut ağırlığının boyun metre cinsinden karesine bölünmesi ile elde edilen vücut kitle indeksi kullanılmaktadır. Vücut kitle indeksi, vücut yağ dokusu miktarı ile iyi korele olan bir parametredir fakat vücut yağ dağılımı hakkında bilgi vermez (76). Dünya Sağlık Örgütü, obezite tanısında vücut kitle indeksi'nin kullanılmasını önermektedir. Vücut kitle indeksi düzeyinin 30 kg/m²'nin üzerinde olması obezite olarak kabul edilmektedir (Tablo 5) (157). **Vücut Kitle İndeksi (VKİ) = Vücut ağırlığı (kg) / Boy (m²)** formülüyle hesaplanır.

Tablo 5. Dünya Sağlık Örgütü Erişkin VKİ Değerleri (157,158)

Sınıflama	VKİ (kg/m ²)	Eşzamanlı Hastalık Riski
Düşük Kilolu (Zayıf)	< 18.50	Düşük (fakat diğer klinik problemler açısından riskli)
Normal	18.50 – 24.99	Ortalama
Fazla Kilolu		
Preobez	25.00 – 29.99	Artmış
Obez sınıf I	30.00 – 34.99	Orta
Obez sınıf II	35.00 – 39.99	Şiddetli
Obez sınıf III (Morbid Obez)	> 40.00	Çok şiddetli

Obezite, özellikle subkutan obeziteden ziyade visseral obezite (77,78) ile tip 2 DM bağlantısının moleküler temelinde çok çeşitli faktörler söz konusudur. Bunlar arasında kortizol, serbest yağ asitleri, TNF- α , IL-6, rezistin, adiponektin, leptin, β 3 adrenerjik reseptöründeki genetik bozukluklar vs yer almaktadır. Bütün bu faktörlerin diyabet gelişimindeki ortak etkileri insülin direnciyle ilgilidir.

Obezitede özellikle visseral obezitede hiperandrojenizm ve kortizol hipersekresyonu vardır. Bu durum karaciğer ve kaslarda insülin duyarlılığının azalmasına katkıda bulunur. Visseral yağ dokusunda adrenerjik reseptörlerin yüksek oranda bulunduğu saptanmıştır. O nedenle bu hastalarda plazma serbest yağ asiti, yağ asit yıkımı ve hepatik glikoz üretimi yüksektir (61).

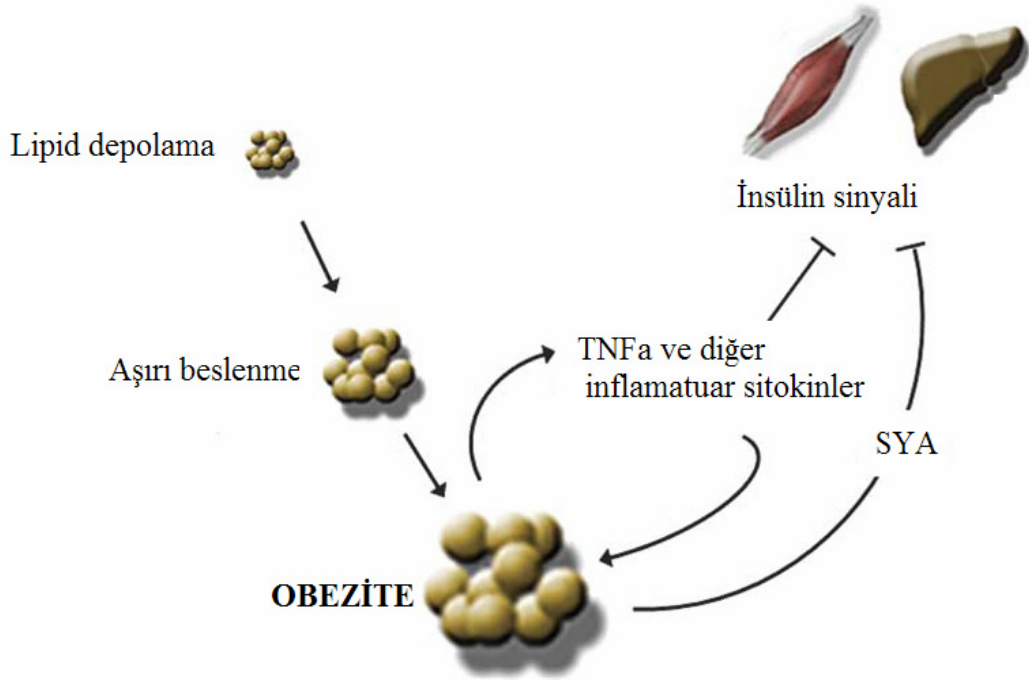
Obezlerde plazma serbest yağ asitleri düzeyi artmıştır. Bu artış karaciğerde glukoneogenezi ve glikoz yapımını artırır, β hücrelerinden insülin salgılanması azaltır. Serbest yağ asitlerinin yüksekliği ve obezite süresinin insülin direnci ile pozitif ilişkisi vardır. Gelişen insülin direncini yenmek için daha fazla salgılanan insülin sekresyonu azalmaya başlar. Yağ dokusunda, trigliserit depoları artmaya başladıkça obezite gelişir ve periferik dokuların insüline cevabı ve insüline bağımlı glikoz transportu azalır (Şekil 1). Yağ asitleri plazmada arttıkça periferik dokuların insüline cevabı daha da azalır. Bu azalmış regülasyon olayında insülin reseptör sayısının azalması veya hücre membran yüzeylerinin genişlemesi sorumlu tutulmuştur. Diğer bir görüş ise lipotoksisite olayıdır. Bu olayda serbest yağ asitleri, yağ asidi bağlayıcı protein 2 aracılığıyla β hücrelerine taşınarak sitozolde yağ açıl-CoA ürünlerine çevrilirler. Bu ürünler insülin salgılanmasında tetikleyici görev üstlenirler. Daha sonra sitozolik bu ürünler krebs siklusu üzerinden beta oksidasyona uğrarlar. Kan glikoz değerleri yüksek olduğu durumlarda bu süreç inhibe edilir ve sitozolik uzun zincirli yağ açıl – CoA konsantrasyonu yükselir. Açıl-CoA ürünleri protein kinaz C'yi (PKC) aktive eden fosfatidik asit ve diaçilgliserol oluşumunu artırır. Protein kinaz C aktivasyonu ise serin/treonin fosforilasyonunu düzenleyerek IRS-1'in normal tirozin fosforilasyonunu azaltır (35). Aynı zamanda uzun zincirli yağ açıl-CoA ürünleri K-ATPaz kanallarının kapanmasını da uyararak insülin salgılanmasını artırır. Yüksek düzeyde serbest yağ asitleri konsantrasyonuna maruz kalan beta hücrelerinde trigliserit birikmesi sonucu

apoptoz olayı görülür. Sonuç olarak glikoz ve SYA insülin salgılanmasını artırmakta fakat bir süre sonra down – regülasyona yol açarak insülin salgılanmasını inhibe etmektedir (Şekil 2). Bu şekilde beta hücrelerinde trigliserit birikimi hücre fonksiyonunu bozar. Bu durum lipotoksisite olarak adlandırılır. Bu olay obezitede tip 2 diyabet gelişmesine neden olur.

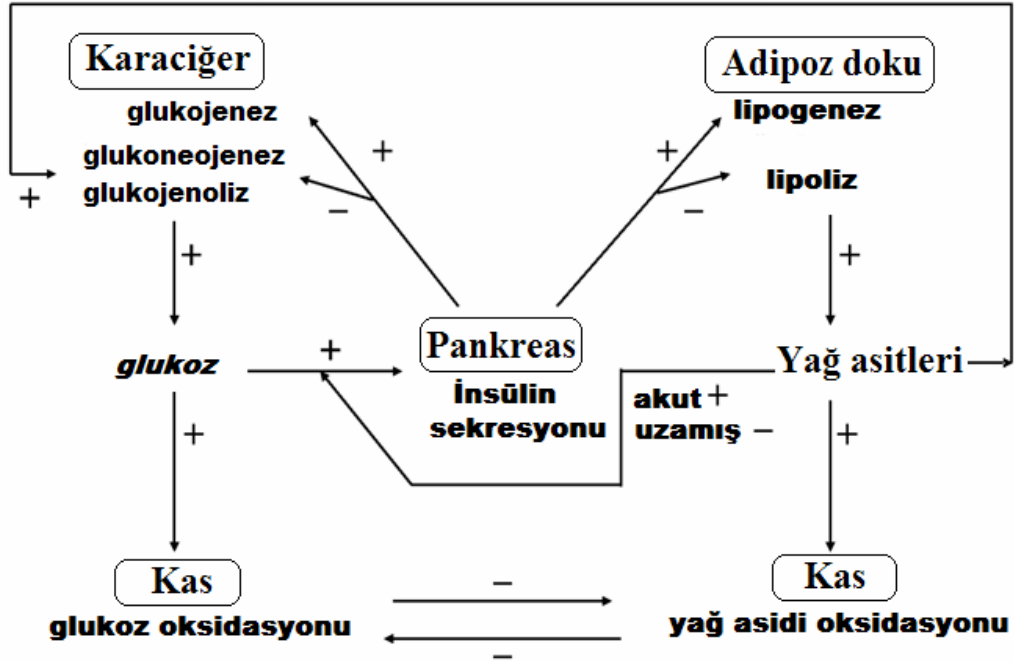
Yağ dokusu hücrelerinden metabolizmayı etkileyen çok sayıda madde vardır. Bunların bazıları sitokin yapısında olup, bunlar arasında leptin, TNF- α , interlökin-6, rezistin, adiponektin, yağ asidi bağlayıcı proteinler vs yer almaktadır. TNF- α 'nın obezlerde artmış düzeyleri insülin reseptörüne bağlandıktan sonraki sinyal ileti sistemine etki ederek insülin direnci oluşturur.

Bunun dışında TNF- α adipoz dokuda adiponektin üretimini inhibe eder. Adiponektin insülin rezistansı üzerinde düzeltici etki gösteren, yağ asidi oksidasyonunu artıran, glukoneogenez enzimlerini inhibe etmek suretiyle hepatik glikoz üretimini azaltan bir adipositokindir (56). Bu şekilde yağ dokusundan salgılanan birçok adipositokin benzer veya farklı mekanizmalarla obezite, diyabet gibi hastalıklarla ilgilidirler.

Obezite ile diyabet gelişimi rol oynayan başka mekanizmalarında olması muhtemeldir ve bu konu sürekli araştırılmaktadır.



Şekil 1. İnsülin ile glikoz ve yağ asitleri arasındaki etkileşim (136)



Şekil 2. Obezite insülin rezistansı ilişkisi (149)

2.3. ADİPOZ DOKU, ENDOKRİN FONKSİYONU VE DİYABET İLİŞKİSİ

Yağ dokusu hücre sayısı ve büyüklüğü bakımından yaşam boyu, enerji ihtiyacı ve tüketimine bağlı, sürekli hacim değişkenliği gösteren bir dokudur (35,39,48,123,132,154,). Yağ hücreleri enerji depolama ve salgılama sürecinde bu fonksiyonlar için çok karışık sistemler tarafından idare edilir (35,44,123). Son zamanlarda yapılan çalışmalar yağ dokusunun sadece bir enerji deposu değil aynı zamanda aktif endokrin organ olduğunu göstermiştir. Yağ hücresi ekstrasellüler sıvıya sitokin, hormon salgılayan bir hücredir. Bu salgı ürünleri ile yağ hücresi endokrin, parakrin ve otokrin yolla diğer hücrelerle haberleşir, hormonlar ve sitokinlere membran reseptörleri aracılığıyla yağ asidini kana vererek, yağ asitlerini hücre içine alarak depolama ve hormon, sitokin salgılayarak cevap verir.

Yetişkin memelilerde yağ dokusu kitlesi büyük oranda adiposit olarak adlandırılan lipid dolu hücrelerin gevşek olarak bağlanmasıyla oluşur. Ayrıca yağ dokusu fibroblast, lökosit, makrofaj ve preadiposit (henüz yağ ile dolmamış) gibi bazı yapısal hücreler de içerebilir. Yağ dokusu hücrelerinin içerdiği lipid damlacıklarına göre uniloküler (beyaz) ve multiloküler (kahverengi) yağ dokusu olarak sınıflandırılır (5). Bu dokular anatomik yerleşimleri, morfolojik yapıları, fonksiyonları ve düzenlenmeleri bakımından farklılıklar gösterirler. Her iki hücre tipinde de yağ depolandığı için adipoz olarak adlandırılırlar. Kahverengi yağ dokusu (BAT-Brown adipose tissue), damarlanma ve sitokromların sıklığından kaynaklanan karakteristik renginden dolayı bu şekilde adlandırılır. Her iki hücre tipi trigliseritleri depolasa da beyaz yağ dokusu (WAT-White adipose tissue) organizmanın ihtiyacı doğrultusunda bu depoları enerji eldesi için, kahverengi yağ dokusu ise depolarını ısı elde etmek için kullanır. Beyaz yağ dokusu organizmanın ana enerji deposudur. Kahverengi yağ dokusu özellikle kış uykusuna yatan canlılarda vücut sıcaklığının regülasyonunda önemli bir görevi vardır. Kahverengi yağ dokusunun termogenik fonksiyonunda sahip olduğu çok sayıda mitokondri ve mitokondriyal protein UCP1 (uncoupling protein 1)'in önemi büyüktür. Uncoupling protein 1 özellikle bu hücrelerde eksprese edilir ve mitokondri iç membranında lokalize olmuştur. Uncoupling protein 1 mitokondriden ayrılabilir ve ısı üretimini gerçekleştirir. Birçok memelide kahverengi yağ dokusu gebelik döneminde ve

perinatal yaşamda gelişir. Genellikle arteriyel damarlar ve vital organların çevresinde lokalizedir. Beyaz yağ dokusu yağ kütlesi içerisinde en çok bulunanıdır ve şiddetli obezitede vücut ağırlığının yarısından fazlasını oluşturabilir. Kahverengi yağ dokusuna göre daha az damarlanma ve sinir dokusuna sahiptir. Beyaz yağ dokusunun enerji dengesindeki önemi iyi bilinmekte ve birçok araştırma bu dokunun metabolizması ile ilgilenmektedir. Beyaz yağ dokusundaki adipositlerde çekirdek kenara itilmiştir ve çekirdeğin yakınında organelleri de içeren ince bir sitoplazmik bölüm bulunur. Bu hücreler tek ve büyük bir lipid damlacığı taşıdıklarından “taşlı yüzük” manzarası oluştururlar. Lipit damlacığı herhangi bir hücre içi organeli içermez (5).

Beyaz yağ dokusu, visseral yağ (karın boşluğunda iç organlar etrafında yerleşmiş olan yağ, omental yağ) ve deri altı (subkutan) yağ olmak üzere iki kısımda incelenir (Tablo 6). Visseral yağ total vücut yağının % 10 kadarını oluşturur ve yaşlanma ile bu oran % 20'lere kadar artabilir (151). Deri altı ve visseral yağ arasında hücre büyüklüğü, membran reseptörleri, kana yağ asidi salgılama ve yağ depolama bakımından farklılıklar vardır.

Tablo 6. Visseral ve deri altı yağ dokusunun karşılaştırılması (92)

	Visseral yağ	Deri altı yağ
Hücre büyüklüğü		Daha büyük
Adrenalin ve Noradrenaline bağlı lipolitik etki	Daha yüksek	
Adrenerjik $\beta 1$ ve $\beta 2$ reseptör mRNA'sı	Daha fazla	
Adrenerjik $\alpha 2$ reseptör sayısı		Daha fazla
Lipolitik aktivite	Daha aktif	
İnsülin reseptör affinitesi		Daha fazla
İnsülin reseptör sayısı	Daha fazla	
Glukokortikoid reseptörü	Daha fazla	
IL-6 reseptör sayısı	2-3 kat daha fazla	
Leptin mRNA düzeyi		Daha fazla
IRS-1 protein düzeyi		Daha fazla
Depolanan yağ miktarı	Daha fazla	
PAI-1 Protein	Daha fazla	

2.3.1. Yağ Hücresi

Yağ hücresi ve dokusu pasif enerji deposu, aktif metabolik endokrin organ olarak görev yapar (92). Yağ hücreleri hamileliğin 15. haftasından sonra, fibroblastlardan preadipositlere ve mitoz ile çoğalarak dönüşüm olur. Yaşamın ilk iki yılında preadipositlerden yağ hücreleri oluşur, büyüklük ve sayı olarak en çok bu yıllarda değişime uğrarlar (44,132). Puberteye kadar yağ hücre sayısı çoğalarak artmaya devam eder. Ergenlikten itibaren mitoz bölünme olmaz, sadece hücre büyüklüğünde değişim görülür. Bu nedenle puberte öncesi obezite hiperplastik (hücre sayısı ve büyüklüğünde artış), puberte sonrası hipertrofik (hücre çapı ve hacminde artış)'tir. Yağ hücrelerinin çapı 20 – 200 µm arasındadır. Yağ hücresi çap olarak 20 kata kadar gelişebilirken, hacim olarak 1000 kata kadar ulaşabilir.

2.3.2. Yağ Hücresi Fonksiyonları

Son 20 yıl içinde hücre kültür çalışmaları ve mikro analiz yöntemleri ile yağ hücresi fonksiyonlarının moleküller mekanizmaları yavaş yavaş aydınlatılmıştır. Preadipositlerden yağ hücresinin farklılaşması invitro ortamlarda çalışılmış ve yağ hücresinin fonksiyonları incelenebilmiştir. Bu amaçla geliştirilen model hücre 3T3-L1 hücresidir. 3T3-L1 yağ hücresi, insülin ile stimüle edildiğinde, glikoz alımı belirlenebilen model hücre olarak adlandırılır. Bu hücrelerin, insülinle stimüle edilmeden önce ve edildikten sonra 2-deoksiglikoz alımı ölçümleri yapılarak fonksiyonu ölçülür (36).

Yağ hücresine hormonlar ve sitokinler aracılığı ile endokrin, parakrin ve otokrin sinyaller gelir. Yağ hücresi membranında ve sitoplazmasında çeşitli hormon ve sitokinlere ait reseptörler bulunur. Yağ hücresi membranında bulunan reseptörler; hormon sitokin reseptörler (leptin, insülin, TSH, Anjiotensin II gibi), adrenerjik reseptörler (β_1 ve β_2 , α_1 , α_2 reseptör gibi), lipoprotein reseptörler (örneğin VLDL, LDL, HDL gibi), sitoplazmada bulunan nükleer reseptörler olmak üzere sınıflandırılabilir (44). Bu reseptörlerin uyarılması ile oluşan sinyaller hücre fonksiyonlarını stimüle veya inhibe ederek düzenlerler. Yağ hücresinde bu sinyaller ile trigliserit depolama veya depolanmış olan yağın yağ asidi şeklinde kana verilmesi

sağlanır ve hücreden hormon, bir kısım büyüme faktörleri ve sitokinler salgılanır (44,92). Yağ hücresinde, tiroid stimulan hormon, tümör nekrozis faktör- α , Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör γ (PPAR γ), tiroksin ve glukokortikoid gibi maddeler proliferasyona neden olurlar.

Yağ hücresinde ve diğer hücrelerde transkripsiyon faktörü olarak bulunan PPAR γ , yağ hücresi için önemlidir ve nükleer reseptör ailesindedir (48). Bu reseptör hücrede yağ asitleri, prostanoitler ve thiazolidinedion gibi ilaçlar tarafından aktive edilir (44,48,92). Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör γ yağ hücresinin farklılaşması ve vücut yağ kitlesinin oluşmasında anahtar rol oynar ve insüline hassasiyeti düzenler. Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör γ tip 2 diyabetin güçlü belirleyicisidir. Obezlerde PPAR γ visseral yağ dokusunda deri altı yağ dokusuna göre artmıştır. DNA'nın PPAR γ 'ya cevap veren bölümünden birçok gen transkripsiyonuna neden olur. Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör γ 'un izoformları PPAR γ 1 birçok dokuda bulunurken PPAR γ 2 yalnızca yağ hücrelerinde bulunur ve yağ hücrelerinin farklılaşmasının düzenlenmesinde rol oynar. PPAR γ geni kromozom 3 de yerleşmiştir (133). Yağ hücresinden salgılanan TNF α , rezistin ve adiponektin, PPAR α 'ın transkripsiyonal olarak kontrolü altındadır ve beslenme ve obezite arasındaki ilişkiyi düzenler.

Yağ hücresi membranında, diğer hücrelere göre daha fazla miktarda bulunan lipoproteinlipaz (LPL), Apolipoprotein-E ve Kolesterol ester transfer protein enzimleri sayesinde dolaşımdan şilomikronlar ve çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerden (VLDL) yağ asitlerini kopararak hücre içine girmesini kolaylaştırır. Obezlerde yağ hücresi LPL aktivitesi, obez olmayanlara göre çok yüksektir. Bu yüzden yağ asitlerinin trigliserit halinde depolanması artmıştır (44).

Yağ hücresinin 3 ana görevi vardır:

1. Metabolizma fazlası enerjiyi, trigliseritlere çevirerek depolamak
2. İhtiyaç durumunda depo trigliseritleri yağ asidine dönüştürerek kana vermek

3. Sinirsel ve hormonal yolla metabolik kontrolü sağlamak

Adiposit kökenli tokluk faktörü olan leptinin keşfedilmesinin başlangıcı, adipoz dokunun aktif bir endokrin organ olarak gittikçe daha çok tanınmasını sağlamıştır (69,56,96). Yağ dokusu fizyolojik olarak aktif, sitokinler ile benzer özellikleri taşıyan ve bundan dolayı “adipositokin” olarak adlandırılan çok sayıda peptid salgılar (Tablo 7) (97). Bu maddelerin vücut dengesinde, immün cevapta, kan dolaşımında ve steroid metabolizmasında rol oynadığı bilinmektedir. Bilinen adipositokinler arasında leptin, tümör nekrozis faktör- α , interlökin-6, plazminojen aktivatör inhibitör (PAI)-1, adipsin, rezistin ve adiponektin yer almaktadır. Son zamanlarda visseral adipoz doku tarafından üretilen visfatin ve retinol binding protein – 4 (RBP - 4) bu gruba dahil olmuştur (100). Bu salgı ürünleri obezitede tip 2 diyabet patogenezinin belirlenmesinde önemli faktörler olarak görev yaparlar.

Tablo 7. Beyaz yağ dokusu tarafından üretilen ve salgılanan protein ve protein olmayan faktörler (41)

Salgı Ürünleri	Biyolojik Etkileri
Leptin	Vücudun enerji stokları hakkında santral sinir sistemini bilgilendirir
Adiponektin	İnsüline duyarlılığı artırır, anti inflamatuardır ve atheroskleroz progresyonunu hafifletir
Rezistin	İnsülin rezistansını artırır
TNF - α	Lipolitik aktivite gösterir, enerji harcamını artırır ve insülin duyarlılığını azaltır
İnterlökin - 6	Proinflamatuvar, lipolitik etkiye sahiptir ve insülin duyarlılığını azaltır
Adipsin	Alternatif kompleman metabolik yollarını aktive eder
Asilasyon Stimulating Protein (ASP)	Beyaz yağ dokusunda triaçilgliserol sentezini stimüle eder
Anjitensojen	Anjiotensin - II' nin prekürsörüdür, arteriyel kan basıncının düzenlenmesini sağlar
Plazminojen Aktivasyon İnhibitör - 1 (PAI1)	Plazminojen aktivasyonunu durdurur, fibrinolizi bloke eder
Visfatin	Öncelikli olarak visseral yağ dokusundan üretilerek insülinin etkilerini taklit eder
Doku Faktörü	Koagülasyon kaskadını başlatır
VEGF	Beyaz adipoz dokuda vasküler proliferasyonu stimüle eder
Monobutirin*	Vazodilatör ve yeniden vasküler yapılanmaya indükleyici eder
Transforming Growth Factor - β	Preadiposit proliferasyonu ve farklılaşması, adiposit apoptozu gibi prosesleri düzenler,
Insulin Like Growth Factor - 1	Yağ hücrelerinin proliferasyonu ve farklılaşmasının uyarır
HGF (Hepatocyte growth factor)	Yağ hücrelerinin proliferasyonu ve farklılaşmasının uyarır
MIF (Macrophage migration inhibitory factor)	Parakrin etki yoluyla immünite düzenleyici etki gösterir
LLP (Lipoprotein Lipaz)†	Lipoprotein triaçilgliserollerinde hidroliz etkili enzimatik aktivite gösterir
CETP(Cholesterol ester transfer protein)†	Lipoproteinler arasında kolesterol esterlerini transfer eder
Apo - E †	Lipoproteinlerin protein komponenti
Prostaglandinler*	Birçok hücresel işlemi düzenlerler (kan pıhtılaşması, gastrik asit salgılanması vb)
Östrojenler*	Erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda östrojenin birincil kaynağıdır
Apelin	Biyolojik etkisi açık değil ancak enerji depolanması üzerinde kontrol özelliği vardır

* Protein olmayan salgı ürünleri † Hormonal etkileri olmayan proteinler

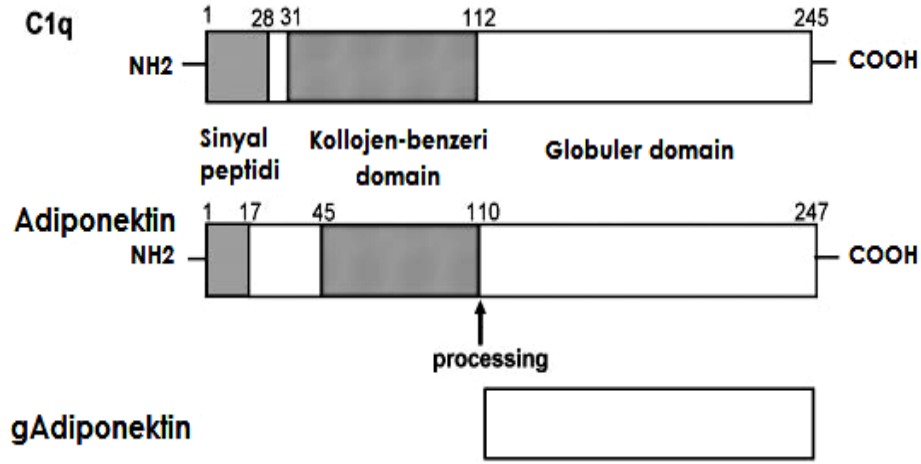
2.3.3. ADİPOSİTOKİNLER

2.3.3.1. Adiponektin

1995 ve 1996 yıllarında farklı gruplar tarafından bulunan ve bu nedenle de farklı adlandırılan adiponektinin diğer sinonimleri şunlardır: “adipose most abundant gene transcript 1 (apM1)”, “adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30)”, adipoQ ve “gelatin binding protein of 28 kDa (GBP28)” (18,34). İnsan adiponektini 17 kb’lik ADIPOQ geni tarafından kodlanır ve bu gen 3q27 kromozomu üzerinde lokalize olmuştur (119,137). İlginçtir ki 3q27 insan kromozomu tip 2 diyabet ve metabolik sendrom açısından da duyarlılık taşıyan gen bölgesi olarak tanımlanmıştır (72,146). İnsan adiponektin geni 2 ekzon başlangıç kodonu ve bir ekzon stop kodonu olmak üzere 3 ekzon bölgesi içerir (119,137).

Adiponektin büyük ölçüde ve özellikle farklılaşmış adipositlerden eksprese edilir ve kan dolaşımında yüksek düzeylerde bulunur (18). İnsanda serum adiponektin düzeyi normal şartlarda 5–30 µg/ml aralığındadır (8,29) ve total plazma proteinlerinin % 0,01’i kadardır (112). Plazma adiponektin düzeyleri erkeklerde kadınlardan daha düşüktür (99).

Adiponektin, kompleman faktör C1q alt ünitesi ile hemen hemen benzer homolojiyi paylaşan (%43) globular domain C-terminal ve kollojen yapının hakim olduğu bir N-terminal kısımdan oluşan 247 aminoasitlik bir proteindir (Şekil 3). Adiponektin, C-terminale yakın globular domain, N-terminalde bir sinyal dizi ve kollojen – benzeri domain olmak üzere üç domain içerir (81). Globular kısmın 3 boyutlu yapısı TNF-α ile benzerlik göstermektedir.

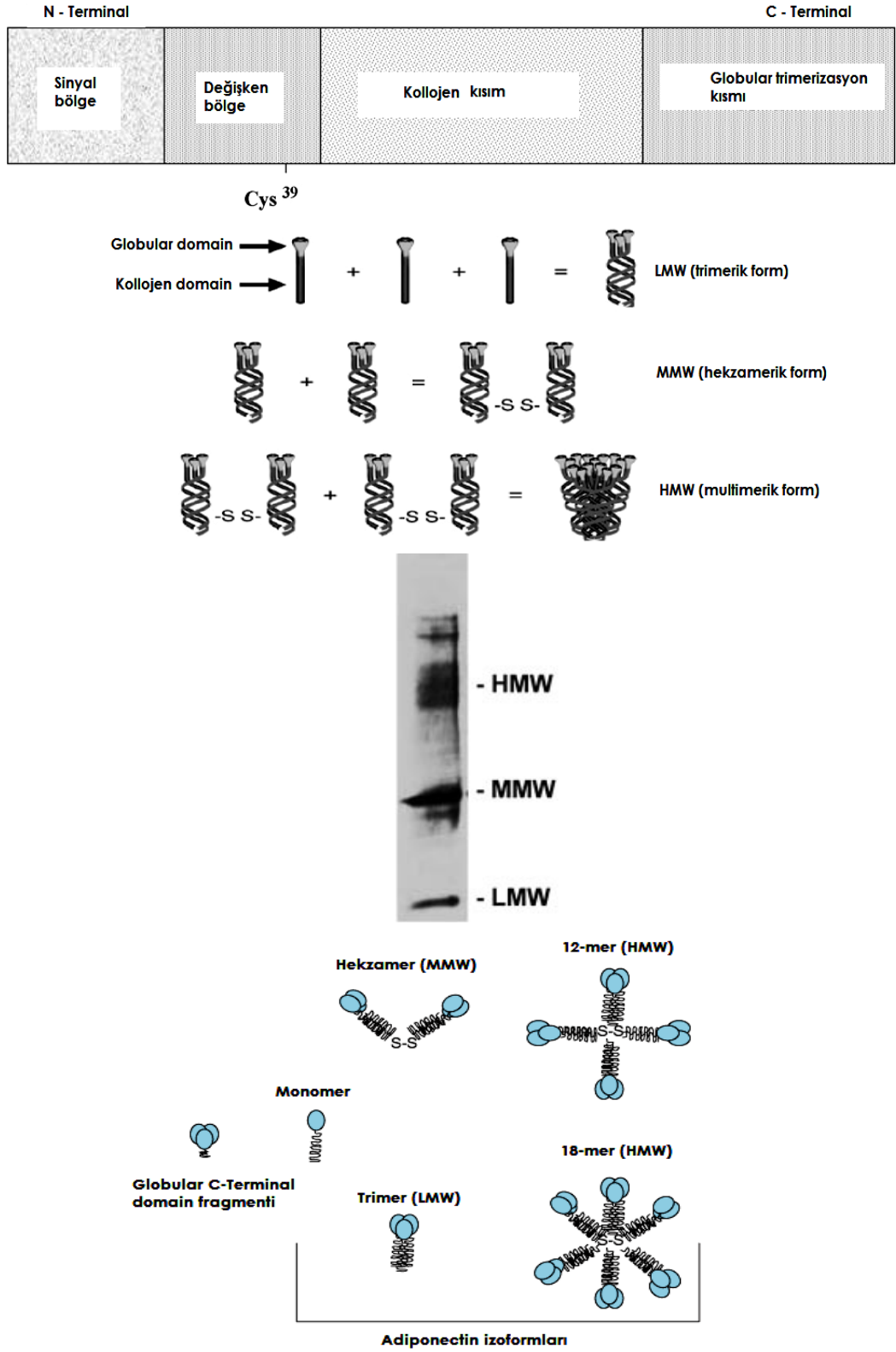


Şekil 3. Adiponektinin primer yapısı (65)

İnsan plazmasında adiponektin kollojen kısmının aracılığıyla oluşturduğu 3 majör oligomerik form şeklinde bulunur (109): düşük moleküler ağırlıklı (LMW) trimer, orta moleküler ağırlıklı (MMW) heksamer ve yüksek moleküler ağırlıklı oligomer(4–6 trimer) form (HMW) (103,109,147). Adiponektinin globular kısmı homotrimer formdadır (86,95). Adiponektinin monomerik formu plazmada bulunmaz (109).

Adiponektinin oligomerik formasyonu, Cys–39 aracılı disülfid köprüleriyle şekillenir ve 39. kodonda Cys'nin Ser ile yer değiştirmesi yüksek sıralı yapı formasyonunda bozuklukla sonuçlanır. Benzer şekilde adiponektinin ısı ile denatürasyonu sadece monomerik formunda gözlenir. Bu da göstermektedir ki disülfid köprüsü multimerizasyon için gereklidir (Şekil 4) (46,65). Adiponektinin kollojen kısmındaki 4 lizin kalıntısının hidrosilasyonu ve glikolizasyonunun, insülinin daha düşük konsantrasyonlarda, hepatositerde, glukoneogenezi inhibe etme yeteneğini artırması üzerinde önemli rol oynadığını göstermektedir (Şekil 4) (150).

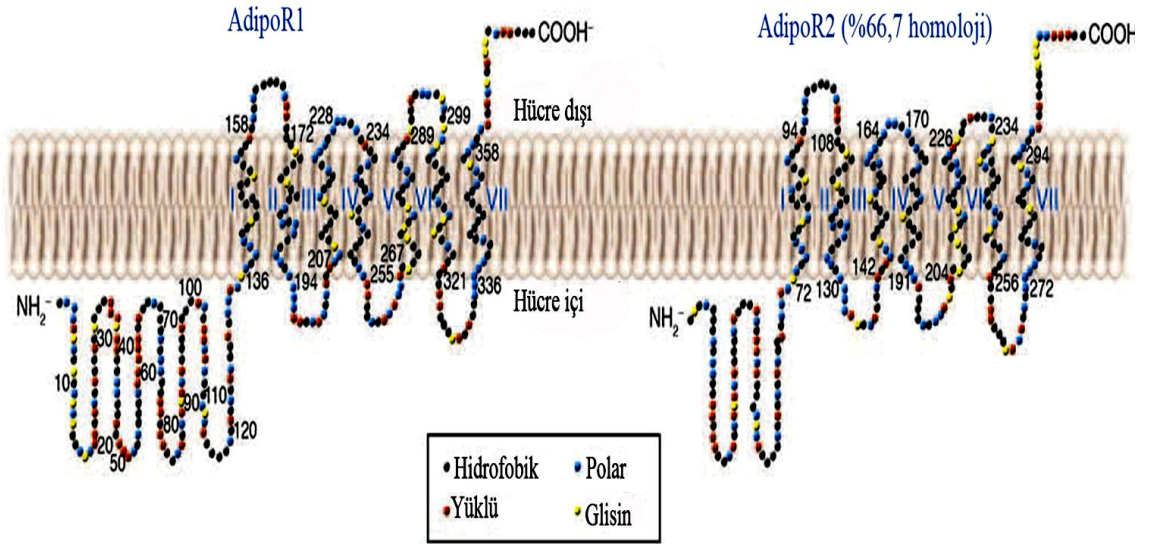
Son bulgular bu değişken formların dokularda farklı etkilere sahip olduğunu desteklemektedir. Adiponektinin, bu multimerik formlar arasında rölatif dağılımı insülin sensitivitesiyle ilişkili olabilir (110,113).



Şekil 4. Adiponektinin yapısı, multimerik formları ve SDS-PAGE elektroforezinde adiponektin formları (46,155,147)

2.3.3.1.1. Adiponektin Reseptörleri ve Adiponektin Etki mekanizması

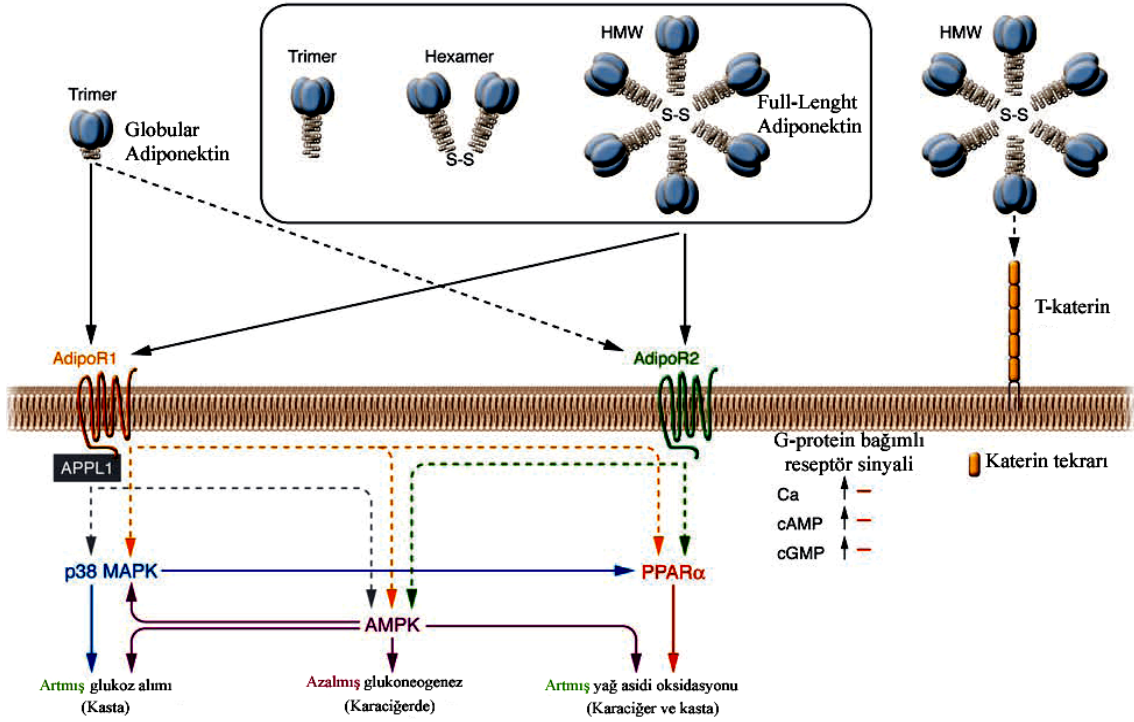
Birkaç yıl önce Yamauchi ve arkadaşları tarafından AdipoR1 ve AdipoR2 olmak üzere iki farklı adiponektin reseptör izoformu klonlanmıştır (Şekil 5) (165). Her iki izoform da adipositler dahil birçok hücre tipinde eksprese edilir (38,67,165). Yağ hücrelerinde adiponektin reseptörlerinin keşfedilmesinden itibaren, adiponektinin otokrin ve/veya parakrin yolla adipoz doku metabolizmasında düzenleyici rol oynayabileceği düşünülmüştür. İnsan dokuları içerisinde AdipoR1 başlıca iskelet kasında eksprese edilirken, AdipoR2 ağırlıklı olarak karaciğerde eksprese edilir. Diğer taraftan her iki adiponektin reseptörü globular ve full-length adiponektin için farklı afinite gösterirler. AdipoR1 globular adiponektin için yüksek afiniteli reseptör iken full-length adiponektin için çok düşük bir afinite gösterir. Oysa AdipoR2 globular ve full-length adiponektin için orta düzeyde afinite gösteren reseptördür. İn vitro çalışmalar adiponektinin her iki reseptörün bağlanmasıyla PPAR γ ve AMP – aktive protein kinaz (AMPK) aktivitesinde artışa sebep olduğunu göstermektedir (165).



Şekil 5. Adiponektin Reseptörlerinin (AdipoR1 ve AdipoR2) Yapısı (64)

AdipoR1 ve AdipoR2, 7 transmembran domaini içeren yüzey membran proteinidir (15); N terminalleri integral, C terminalleri ise eksternaldir (Şekil 5) ve bildirilen tüm G protein – bağlantılı reseptörlerin topolojisine zıttır. Adiponektin,

AdipoR1 reseptörün eksternal C-terminal domaine bağlanır, N-terminal sitoplazmik domain ise bir adaptör protein ile - APPL (adaptor protein containing pleckstrin homology domain, fosfotirozin bağlayıcı domain ve bir lözin fermuar motifi) - etkileşir. AMPK ve PPAR γ aktivasyonunun kesin mekanizması bilinmemektedir. 2004 yılında Lodish ve çalışma grubu T – Cadherin’in adiponektinin HMW formu için (globular ya da trimerik formu için değil) reseptör olduğunu ileri sürmüşlerdir. Adiponektinin posttranslasyonel modifikasyonu, T-Cadherin’e bağlanmasında kritik öneme sahiptir (59).



Şekil 6. Adiponektin reseptörlerinin sinyal uyumu (64)

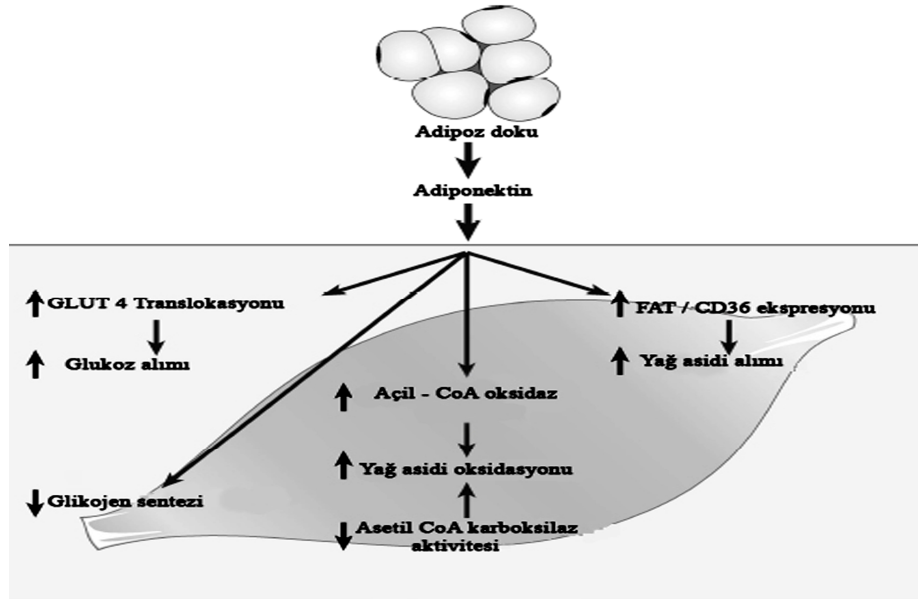
İki reseptör sinyal yolları açısından birbirinden açık bir şekilde farklı yol izlerler. AdipoR2, çoğunlukla yağ asidi oksidasyonunu artırıp, inflamasyon ve oksidatif stresi inhibe ederek enerji dağılımını uyararak PPAR α metabolik yolunun aktivasyonu ile bağlantılı iken, AdipoR1, AMPK metabolik yolunun aktivasyonu ile sıkı bir şekilde bağlantılı olup artmış yağ asidi oksidasyonu ile birlikte hepatik glikoz üretiminin

inhibisyonunu düzenler (15). AdipoR1/R2 aşırı ekspresyonu cAMP, cGMP ve hücre içi kalsiyum düzeyleri üzerinde çok küçük etkileri olduğu için G proteinler ile bağlantılı oldukları görülmez (Şekil 6).

Adiponektin reseptörlerini kodlayan genlerin transkripsiyonal regülasyonu henüz aydınlatılamamıştır. Şimdiye kadar adiponektin gen ekspresyonunun insan makrofajlarında PPAR ile düzenlendiği gösterilmiştir (21) ve beyaz adipoz dokuda AdipoR1 ve PPAR γ gen ekspresyonu arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (67).

AdipoR1 ve AdipoR2 reseptörlerinin her ikisinin ekspresyonu, insülin rezistanslı *ob/ob* farelerin kas ve adipoz dokusunda azalmıştır ve bu farelerde kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında hiperglisemi ve hiperinsülinemi görülmektedir (140).

Adiponektinin iskelet kasında karbonhidrat ve yağ metabolizması üzerinde potansiyel etkisi vardır. Çeşitli çalışmalarda globular adiponektin tedavisinin hem iskelet kası hücre kültürlerinde hem de izole kasta yağ asidi yararlanımını düzelttiği gösterilmiştir (43,139,167). Globular ve full – length adiponektinin adiponektin reseptörüne bağlanması PPAR α aktivitesini artırır ve miyositlerde yağ asidi oksidasyonunu ve glikoz alımını uyarır (Şekil 7) (68).



Şekil 7. Adiponektinin iskelet kasında karbonhidrat ve yağ asidi metabolizması üzerine etkisi (68)

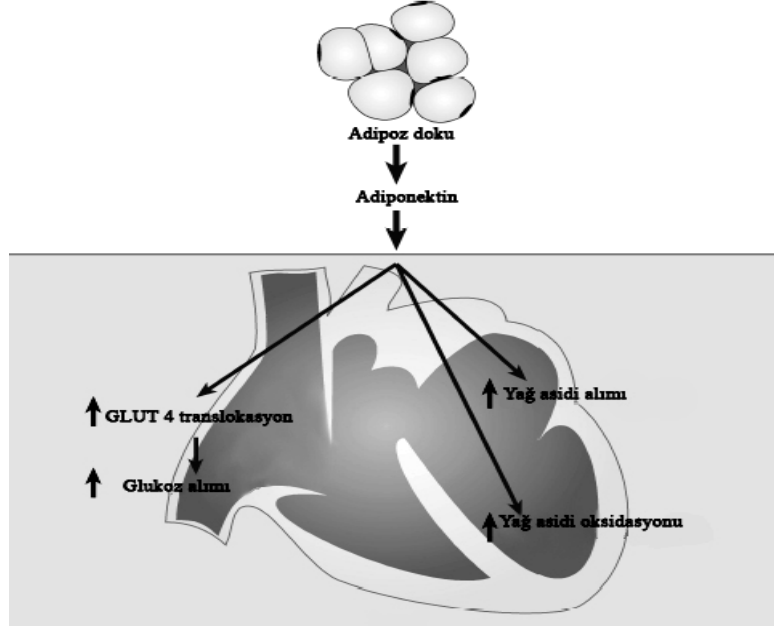
Adiponektin bağımlı temel moleküler mekanizmalar, kas lipit metabolizmasıyla ilişkili belirli genlerin düzenlenmesiyle, peroksizomlarda β oksidasyonu yolunun hız kısıtlayıcı enzimleri; yağ asiti translokaz (FAT/CD36), Açıl CoA oksidaz (ACO) ekspresyonu ve PPAR α gen ekspresyonunun uyarılması ve PPAR α aktivitesindeki artış ile kasta yağ asidi oksidasyonunu artırır (165,167). Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör α nükleer reseptörü yağ asidi oksidasyonunda birçok genin transkripsiyonu için gereklidir ve bu şekilde adiponektin tarafından aktivasyonu kasta yağ asidi kullanımını iyileştirir (139,165).

Adiponektin iskelet kasında bir diğer etkisi ise AMP-aktive protein kinaz (AMPK) fosforilasyonunu artırmasıdır. AMP-aktive protein kinaz aktivasyonu kasta yağ asidi oksidasyonu üzerinde adiponektinin etkisi için gereklidir (43,139,166). AMP-aktive protein kinaz yoluyla yağ asidi oksidasyonunun regülasyonu Asetil Coa Karboksilaz'ın (ACC) fosforilasyonunu gerektirir ki bu durum ACC'nin inhibisyonuna neden olur ve takiben malonil CoA düzeyleri düşer (100). Adiponektinin AMPK'ı aktive etmesi ACC fosforilasyonunu artırma ve malonil Coa düzeylerinde düşüş ile ilişkilidir (165,139). Malonil CoA, yağ asidi oksidasyonunun meydana geldiği mitokondri içerisine yağ asitlerini transfer eden karnitin palmitoil transferaz-1 (CPT-1) enziminin allosterik inhibitörüdür (118). Adiponektin tedavisinden sonra malonil CoA düzeylerindeki düşüş kasta yağ asidi oksidasyonundaki artışın bir nedeni olabilir (139).

Adiponektinin globular kısmı kasta, AMPK'nın uyarılması ile asetil CoA karboksilaz inhibisyonu üzerinden glikoz alımı ve kas yağ oksidasyonunu artırabilir (139).

Son yıllarda, kardiyomiyositlerde de adiponektin reseptörleri bulunmuştur. Adiponektin tedavisinin kardiyomiyositlerde glikoz ve yağ asidi alımını önemli derecede artırdığı belirtilmiştir (114). Diğer taraftan adiponektin kültüre kardiyak miyositlerde AMPK fosforilasyonunu indükler (114,126). Adiponektin eksikliği insülin direnci, glikoz metabolizması bozukluğu ve daha sonraki kalp yetmezliğinin şiddeti ile ilişkilidir. Aynı zamanda adiponektinin globular kısmı ile tedavi kalpte yağ asidi

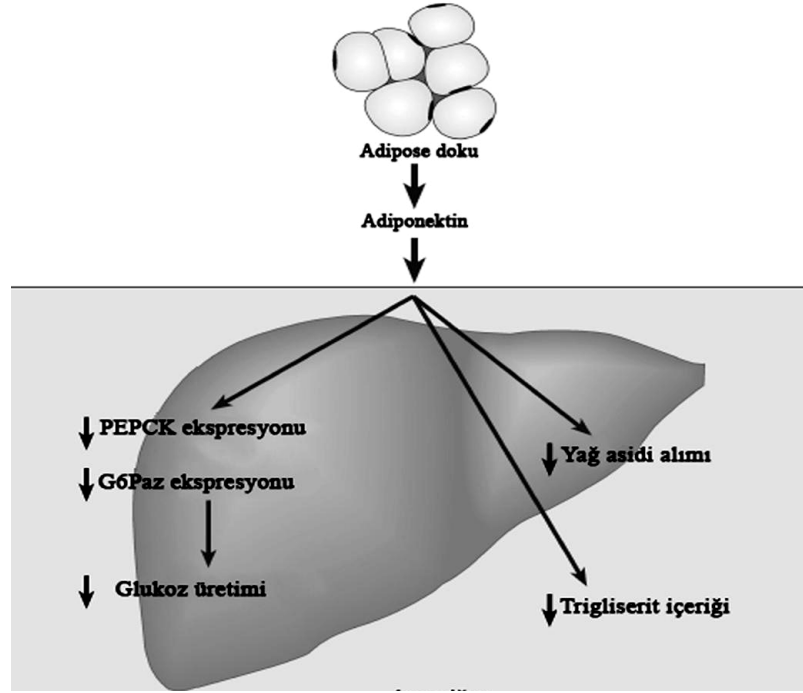
oksidasyonunu, AMPK aktivasyonundan bağımsız olarak, önemli derecede artırır (Şekil 8) (68).



Şekil 8. Kalp kasında adiponektinin karbonhidrat ve yağ asidi metabolizması üzerine etkileri (68)

Adiponektin reseptörü AdipoR2'nin eksprese edildiği karaciğer, adiponektinin hedef organlarından birisidir (165). Birçok çalışma adiponektinin hepatik karbonhidrat ve lipit metabolizmasını düzenlediğini göstermektedir. Uzun süreli adiponektin tedavisi karaciğerde insülin duyarlılığını artırır ve trigliserit içeriğini azaltır (167).

Adiponektin, glikoz-6-fosfataz (G6Paz) gen ekspresyonu ve fosfoenolpirüvat karboksikinazın (PEPCK) aktivitesini azaltarak hepatik glikoz üretimini baskılar ve bu şekilde plazma glikoz düzeyini düşürür (11,23,166). Adiponektinin glukoneogenez üzerindeki baskılayıcı etkisinde AMPK fosforilasyonu aracılık eder. Karaciğerde PEPCK ve G6Paz gen ekspresyonu ve glikoz üretiminin inhibisyonu için AMPK aktivasyonu gereklidir (Şekil 9) (166). Adiponektinin, karaciğerde glikoliz, glikojen içeriği ve sentezi üzerinde etkisi yoktur (11,23).



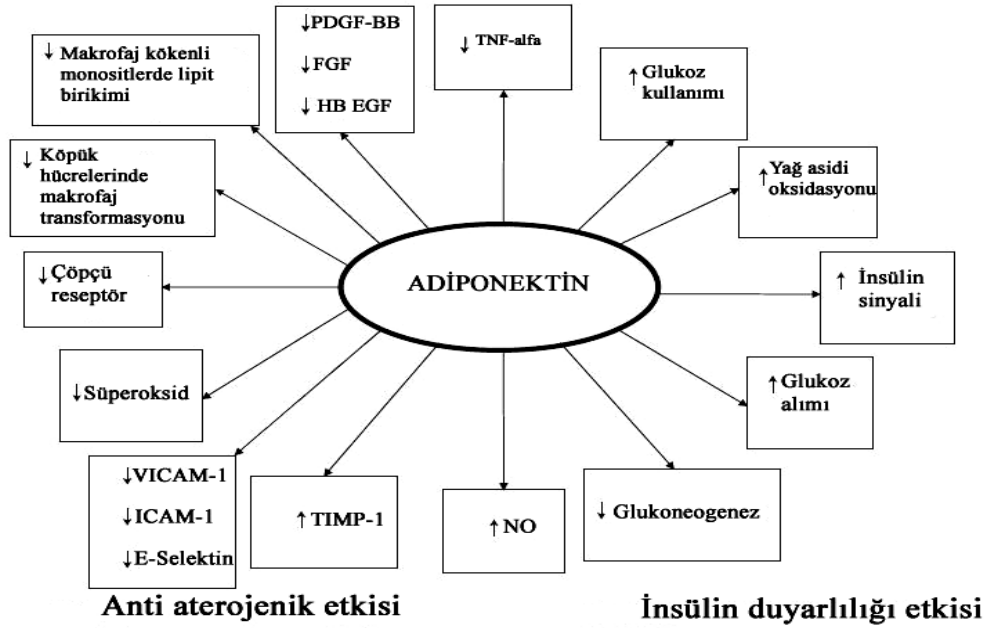
Şekil 9. Adiponektinin karaciğerde yağ ve karbonhidrat metabolizması üzerindeki etkileri (68)

Adiponektin ekspresyonu subkutan yağ dokusunda visseral yağ dokusundan daha fazladır. Obezitede dolaşımdaki düzeyi azalırken kilo verildiğinde düzeyleri artar. İnsülin adiponektin üretimini artırır. Kronik böbrek yetersizliğine bağlı hemodiyaliz hastalarında da sağlıklı bireylere göre adiponektin düzeylerinin 2,5 misli daha yüksek olduğu bulunmuştur. Adiponektinin diyetle ilgili obezitenin erken safhasında henüz küçük adipositler aktifken arttığı, adipositlerin hipertrofik hale geldiği uzun süreli obezite durumunda ve tip 2 diyabette ise azaldığı bildirilmiştir (34).

Adiponektin düzeyleri vücut yağı oranı, bel-kalça oranı ve intraabdominal yağ miktarıyla negatif korelasyon gösterir. Yine adiponektin düzeyleri açlık plazma insülin konsantrasyonu, açlık glikoz konsantrasyonu, glikoz tolerans testinin 2. saatindeki glikoz konsantrasyonu, sistolik ve diastolik kan basıncı, total ve LDL-kolesterol konsantrasyonları, trigliserit ve ürik asit düzeyleriyle negatif, insülin duyarlılığı ve HDL - kolesterol düzeyiyle pozitif korelasyon gösterir (58,152,164). Üstelik diyabetik olup da koroner arter hastalığı bulunan olguların adiponektin düzeyleri diyabetik olup da

koroner arter hastalığı olmayan olgulardan daha düşük bulunmuştur (58). Azalmış adiponektin düzeyleri obezite, tip 2 diyabet, koroner kalp hastalığını predikte eder (106).

Damar duvarında, TNF- α üretimini baskılayarak adezyon moleküllerinde azalmaya yol açar ve monosit adezyonunu inhibe eder (34), çöpçü reseptörlerin ekspresyonunu azaltarak makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü önler (106) ve büyüme faktörlerinin uyardığı düz kas hücrelerinin bu bölgeye göçü ve proliferasyonlarını azaltır (34). Nitekim adiponektin düzeyleri ile karotis intima media kalınlığı arasında ters bir ilişki tespit edilmiştir (62). Adiponektin vasküler intimada kollojen I, III ve V'e özgün olarak bağlanır ve özellikle hasara uğramış damar duvarında birikir. Bu açıdan zedelenmiş damarın tamiri sürecinde rol aldığı düşünülmektedir. Ayrıca adiponektin endotel hücrelerinde nitrik oksit üretimini artırır ve anjiyogenezi uyarır. Bu etkilerine insülin reseptörlerinin fosforilasyonunda artış, AMP'ye bağlı artan protein kinazların aktive oluşu ve nükleer faktör kappa B yolağının modülasyonu aracılık etmektedir. Sonuç olarak adiponektin yağ dokusunda üretilen anti diyabetik, anti inflamatuvar ve anti aterojenik bir hormondur (Şekil 10) (34).



Şekil 10. Adiponektinin insülin duyarlılığı ve anti – aterojenik etkisi (155)

2.3.3.2. Visfatin

Visfatin (pre –B cell colony enhancing factor -PBEF) son yıllarda adiposit kökenli faktörler listesine eklenmiş olan 52 kDa'luk bir proteindir. Visfatin geniş bir şekilde sekrete edildiği halde adipoz visfatini, visseral depolara spesifiktir ve serum visfatin düzeyleri visseral adiposite ile pozitif koreledir (47).

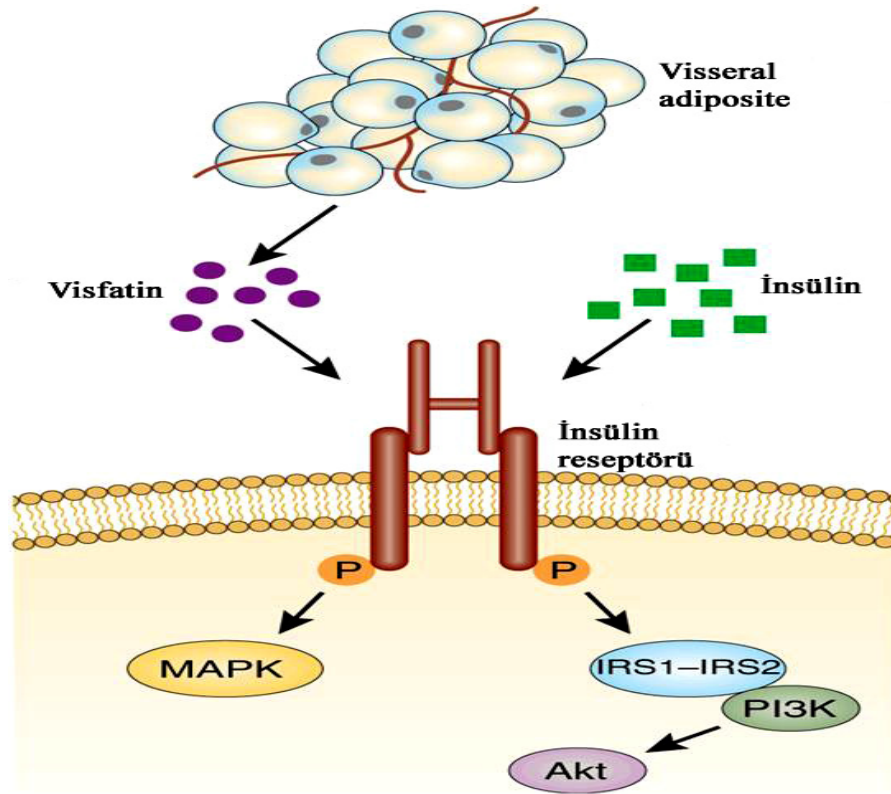
Visfatin, Fukuhara ve arkadaşları tarafından son zamanlarda keşfedilmiş yeni bir adipositokindir (45). Farelerde yapılan çalışmalarda visfatinin insüline benzer etki gösterdiği ve kan şekerini düşürdüğü gözlenmiştir. Visfatinin insülini taklit edici etkilerini detaylı incelemek için, araştırmacılar hücre kültürü çalışmalarında, 3T3-L1 adipositlerde, L6 miyositlerde ve glikoz salınımı suprese olan H4IIEC3 hepatositlerde glikoz alımının arttığını, bu etkinin insülininkine benzer olduğunu bildirdiler. Bu çalışmalar neticesinde özet olarak visfatinin adipoz dokunun yeni bir sitokini olduğu, insülin mimetik etkisiyle plazma glikoz düzeylerini düşürdüğü bunun metabolik hastalıklar patogenezinde yerini alması gerektiği vurgulandı. Ancak çalışma içerisinde her ne kadar visfatinin insülin ile benzer etkileri vurgulansa da farklılıklardan da söz edilmektedir. Plazma visfatin düzeyleri insülin gibi açlık ve tokluk durumlarında anlamlı değişiklik göstermemekteydi. Visfatinin plazma konsantrasyonları açlık durumunda insülinin %10'u, toklukta sadece %3'ü idi. Bu düşük konsantrasyonlar, plazma glikoz düzeyi için insüline göre daha ılımlı katkı sağlamaktaydı. Yapılan bu çalışma visfatinin metabolik hastalıkların patogenezindeki rolünün araştırılması çalışmalarına temel teşkil etmektedir.

Visfatin, hem in vitro hem de in vivo insülin-mimetik etkilerini güçlendiren insülin reseptörlerine bağlanır ve aktive eder (Şekil 11) (45). Visfatin, pre-B hücre koloni-arttırıcı faktöre (PBEF) benzemektedir. Bu sitokin, hayvan örneklerinde akut akciğer yaralanmalarında bronkoalveoler lavaj sıvısında ve septik hastaların nötrofillerinde artmıştır (63,169).

Visfatin/PBEF in vitro, farklı insülin duyarlılığa sahip hücrelerde ve in vivo rekombinant visfatin ile tedavi edilen farelerde insülin reseptörüne bağlanarak aktive

eder. Pre-B hücre koloni-arttırıcı faktör erken dönem B hücreleri için büyütücü bir faktördür ve çoğunlukla kemik iliği, karaciğer ve kaslarda salgılanan bir proteindir (45).

Morbid obezlerde artmış plazma visfatin konsantrasyonları kilo kaybından sonra düşer (52). Diğer taraftan visfatin/PBEF, glisemik kontrol ve lipit profili düzeltilmiş obez ratlarda PPAR- α ve PPAR- γ agonistleri tarafından artırılır (108). Visfatinin dolaşımdaki düzeyleri insülin reseptörü için insülinin afinitesinden önemli derecede düşük olduğundan, visfatin endokrin fonksiyonundan daha çok otokrin veya parakrin rol oynayabilir (63).



Şekil 11. Visseral yağ dokusundan salgılanan visfatinin insülin reseptörüne farklı bölgeden bağlanması (94)

2.3.3.3. Leptin

Leptin, yağ hücresinden salgılanan ve negatif geri bildirim mekanizma ile hipotalamusa etki ederek besin alımını baskılayan ve enerji harcanmasını artıran hormondur. Enerji homeostasisindeki görevini hipotalamus nükleus arkuatus(ARN), ventromedial (VMN) ve dorsomedial (DMN) hipotalamusta bulunan reseptörü (Ob-Rb) aracılığı ile yapar ve nöropeptit-Y (NPY) sentez ve salgılamasını inhibe eder ve enerji harcanmasını artırırken besin alımını azaltır (35,56,156).

Leptin, *Ob* geni tarafından kodlanan (55) 16 kD ağırlığında, 167 aminoasitlik, bir dolaşım proteinidir. Leptin nöro endokrin fonksiyonlar ile vücut ağırlığının anahtar düzenleyicisidir. Adiposit kütle artışında plazma leptin seviyesi de artar. Plazmadaki düzeyi daha çok deri altı yağ miktarı hakkında bilgi verir (44). İnsanlarda plazma leptin seviyeleri birkaç ng/ml (1–10 ng/ml) düzeyindedir (42). Düzeyleri en iyi beden kitle indeksi ve vücut yağ oranıyla pozitif korelasyon içindedir (37). Kadınlarda leptin düzeyleri erkeklerden daha yüksektir (86).

Leptin, tümör nekrozis faktör- α , interlökin-6, lökemi inhibitör faktör (LIF), granülosit – koloni stimüle edici faktör (GCSF), glikoprotein 130 (gp130) ve diğer sitokin familyasına ait proteinler ile yapısal homoloji gösterir, o nedenle sitokin benzeri madde olarak tanımlanır. Leptin reseptörlerinin Ob - Ra, Ob – Rb, Ob – Rc, Ob – Rd, Ob – Re ve Ob – Rf olmak üzere 6 izoformu bulunmaktadır. Leptin reseptörleri santral sinir sistemi ve periferde yerleşmiş olup santral sinir sisteminde daha çok hipotalamusun arkuat nükleusundadır (31). Ob – Rb reseptörleri sinyal transduksiyonu kapasitesine sahiptirler ve en çok hipotalamusta (nükleus arkuatus) bulunurlar. Ob – Ra ise hücre içi sinyal için gerekli olan segmentlerin tümünü taşımazlar ve bu nedenle sinyal iletiminde rolleri çok az veya yoktur. Beyin kapilleri ve plexus koroideusta Ob – Ra reseptörlerinin bol olarak bulunması Ob – Ra'nın leptinin merkezi sinir sistemine transportunda önemli görevleri olduğunu düşündürmektedir (9).

Leptin vücut yağ kitlesi ile orantılı olarak dolaşımda bulunur ve santral sinir sistemine de plazma seviyeleri ile orantılı olarak geçer. Leptinin ana etki mekanizması birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan

nöropeptid-Y'nin nükleus arkuatustan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektedir. Bununla birlikte yapılan çalışmalar leptinin diğer birtakım mediyatörler ile de etkileşim içinde olduğunu ve kompleks bir iletişim ağı olduğunu göstermiştir. Bu mediyatörler başlıca anabolik ve katabolik olarak ikiye ayrılabilirler. Anabolik olanlar (nöropeptid-Y gibi) günlük gıda alımını artırdığı gibi enerji harcanmasını da azaltarak pozitif enerji dengesine neden olurlar. Katabolik olanlar ise gıda alımını azaltırlar ve enerji harcanmasını artırırlar. Katabolik mediyatörlerden ilk tanımlanan ve en önemli olanı bir melanokortin ailesi üyesi olan α -melanosit stimulan hormon (α - MSH) dur. α -melanosit stimulan hormon, pro-opiomelanokortin (POMC) prekürsöründen oluşan bir moleküldür ve melanokortin reseptör ailesinin birçok üyesi için ligandır. Bu üyelerden en önemlileri primer olarak beyinde sentezlenen melanokortin 3 reseptörü (MC3R) ve melanokortin 4 reseptörü (MC4R) dür. Genetik olarak MC4R defektli farelerin obez olduğu ve bu reseptörün sentetik agonistinin verilmesi ile gıda alımının baskılandığının gösterilmesi, MC4R üzerinden sinyallerin gıda alımını ve yağ dokusundaki artışı sınırlandırdığını göstermiştir. Melanokortin 3 reseptöründeki genetik eksiklik vücutta fazla yağ depolanmasına neden olsa da bu etki ılımlı bir etkidir ve artmış gıda alımı söz konusu değildir. POMC nöronları nükleus arkuatus'da nöropeptid-Y'ye oldukça yakın bulunurlar ve leptin tarafından regüle edilirler. Son zamanlarda tanımlanan bir diğer molekül de "Agouti-Related Peptide" (AgRP)'dir. Agouti-Related Peptide hem MC3R hem de MC4R'ün endojen antagonistidir ve özellikle nükleus arkuatustaki nöropeptid-Y içeren nöronlarda sentezlenir. Nükleus arkuatus'daki POMC nöronları aynı zamanda "Cocaine-Amphetamine-Regulated Transcript (CART) adında yeni tanımlanmış bir transmitter daha salgırlar. Cocaine-Amphetamine-Regulated Transcript hem normal hem de açlıkla indüklenmiş beslenmeyi inhibe eder. Cocaine-Amphetamine-Regulated Transcript ayrıca nöropeptid- Y'ye bağlı gelişen gıda alımını kompetitif olarak bloke eder. Tıpkı POMC mRNA'da olduğu gibi CART mRNA'nın da nükleus arkuatus'daki ekspresyonunun, leptin eksikliği veya leptin sinyalinde defekt olan farelerde (obez fareler) belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir (9).

Leptinin insan ve memelilerdeki başlıca fonksiyonları şunlardır: 1) Beslenme davranışının düzenlenmesi, 2) Metabolizma hızının ayarlanması, 3) Sempatik sinir sisteminin aktive edilmesi, 4) Anjiyogenezin uyarılması, 5) Termoregülasyon, 6)

Büyüme ve gelişmeye etki, 7) Cinsel gelişim, 8) Üreme, 9) Hematopoez, 10) İmmünite, 11) Gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, 12) Osteogenez (9,51).

2.3.3.4. Rezistin

Rezistin son yıllarda keşfedilen, yağ hücresinden salgılanan hormondur. Rezistin in vivo ve in vitro uygulanması ile insülin direnci oluşur. Obezite ve tip 2 diyabet ile bağlantılı bir hormondur, periferik sinyal molekülü olan yeni bir polipeptit olarak tanınmaktadır (132,44). Memeli kan serumunda ölçülebilecek düzeyde bulunmuştur. Diyete bağlı obez farelerde, 8 hafta da resistin düzeyi belirgin şekilde artmıştır. Obezite ve insülin direnci gelişmiş farelerde *ob/ob* ve *db/db* resistin düzeyi yüksektir. Resistin negatif feedback ile periferik etki ederek vücut yağ kitlesini düzenliyor olabilir (132).

Resistin iki bağımsız grubun aynı zamanda çalışmaları sonucu elde edilmiştir (132):

1. Steppan ve gurubu, 1998'de, FIZZ1 olarak resistin benzeri proteinin ayırımını yapmıştır.

2. 2000 yılında Holcomb ve arkadaşları rezistin FIZZ3 olarak akciğer inflamasyonu ile ilgili bir protein olarak saptamışlardır. Uluslararası komite tarafından resistin adı; resistin, FIZZ3, ADSF, RELM-, FIZZ1, Retn1, adipofilin adları arasından, insülin direncindeki rolü nedeniyle, seçilmiştir.

Rezistin 12 kDa ağırlığında, poli peptit yapısında, sisteinden zengin bir proteindir. İnsanda rezistinin geninin 19. kromozomda olduğu tespit edilmiştir (34).

3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı ve Klinik Laboratuvarında yapıldı. Çalışmaya, Ocak 2007 ve Aralık 2007 ayları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve İç Hastalıkları polikliniğine başvuran tip 2 diyabet teşhisi almış; 80 hasta ile diyabet ve diğer kronik hastalıkları olmayan, yaş ve cinsiyet uyumlu 20 gönüllü kişiden oluşan kontrol grubu dahil edildi.

Bu çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı. Bu çalışma ayrıca Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Rektörlüğü Araştırma Fonu tarafından desteklendi.

Tüm hasta ve kontrol grubundaki bireylere çalışma hakkında bilgi verildi, EK-1'deki anket formu uygulandı ve imzalı onayları alındı.

Hasta ve kontrol grubunda bulunan bireylere test sonuçlarını etkilememesi için kan verecekleri gün öncesi ağır egzersiz yapmamaları, sigara ve alkol içmemeleri ve akşamdan itibaren hiçbir şey yememeleri önerildi. Gece boyu açlık sonrası sabah saat 08.00 – 09.00 arası bireylerden venöz kan örnekleri alındı.

Kan örnekleri jel separatörlü biyokimya tüpüne ve HbA₁C çalışmak için heparinli tüpe aktarıldı. 30 dakika bekleme süresinden sonra 2000x g'de 10 dakika santrifüj edildi. Açlık kan şekeri ve HbA₁C düzeyleri hemen çalışıldı. Serum adiponektin, insülin ve visfatin düzeyleri için serum örnekleri – 20 ° C'de çalışma anına kadar saklandı.

Tüm çalışma gruplarının Vücut Kitle İndeksleri, boy ve kilo değerleri kullanılarak hesaplandı (157).

$$\text{Vücut Kitle İndeksi (VKİ)} = \frac{\text{kg}}{\text{m}^2} = \text{Vücut ağırlığı (kg)} / \text{Boy (m}^2\text{)}$$

Tip 2 DM'li hastaların 24'ü antidiyabetik tedavi alıyordu ve 36'sı hipertansifti ve antidiyabetik tedavi ile birlikte antihipertansif tedavi almaktaydı. 20 hasta yeni tanı

almıştı ve hiçbir tedavi almıyordu. Hasta ve kontrol grubunun hiçbiri alkol kullanmıyordu. Hastaların 10'u ve kontrol grubunun 3'ü sigara içmekteydi. Çalışma grubundaki bireylerin hiçbiri vitamin ve hormon replasman tedavisi almıyordu.

3.1. YÖNTEMLER

Biyokimyasal parametreler hastanemiz biyokimya laboratuvarlarında çalışıldı.

3.1.1. Glikoz düzeylerinin ölçümü:

Enzimatik kolorimetrik ölçüm yöntemiyle Roche orijinal kitleri kullanılarak Hitachi 917 cihazında ölçüldü.

3.1.2. İnsülin ölçümü:

Kemiluminesans yöntemiyle alışan DPC (Diagnostic Products Corporation Los Angeles, CA USA) orijinal kitleri kullanılarak IMMULITE- I analizörüyle ölçüldü.

3.1.3. İnsülin direncinin belirlenmesi:

İnsülin direnci varlığının gösterilmesi amacıyla Homeostasis Model Assessment (HOMA) kullanılmıştır. HOMA aşağıdaki formüle göre değerlendirildi (85):

$$HOMA - IR = [Açlık serum insülini (\mu U/ml)] \times [Açlık plazma glikozu (mmol/L)] / 22,5$$

3.1.4. HbA_{1C} düzeylerinin belirlenmesi:

Türbidimetrik inhibisyon immunoassay yöntemiyle orijinal Roche Diagnostic kitleri kullanılarak Hitachi 917 cihazında ölçüldü.

3.1.5. Adiponektin Düzeylerinin Belirlenmesi:

Adiponektin (Acrp30) serum düzeylerinin kantitatif düzeyleri, ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle, AviBion Human Adiponektin (Orgenium Laboratories, Helsinki) ELISA test kiti kullanılarak ölçüldü. Ölçüm aralığı 1,56 – 100

ng/ml ve duyarlılığı 3 ng/ml idi. Intra – assay sensivity % 10, Inter – assay sensivity % 12’idi.

3.1.5.1. Prensip

Ölçüm yöntemi, insan adiponektinine spesifik antikor ile kaplı 96 – kuyucuklu playt üzerinde çalışır. Standartlar, örnekler ve biotinle işaretli insan adiponektin antikoru kuyucuklara pipetlenir ve örneklerin içinde bulunan adiponektin kuyucuklardaki immobilize antikorlar ve biotinle işaretli adiponektine spesifik dedeksiyon antikoru tarafından yakalanır. Bağlanmayan biotinli antikorlar yıkama ile uzaklaştırıldıktan sonra, Horseradish Peroksidase (HRP) – konjuge streptavidin kuyucuklara pipetlenir. Kuyucuklar tekrar yıkanır. İkinci yıkama basamağını takiben Tetrametilbenzidine (TMB) substrat solüsyonu kuyucuklara eklenir. Bağlanan adiponektin miktarıyla orantılı olarak renk değişimi gözlenir. Stop solüsyonu mavi rengi sarıya dönüştürür ve oluşan renk şiddeti 450 nm’de ölçülür.

3.1.5.2. Kullanılan Malzemeler ve Çözeltiler

96 kuyucuklu playt

Her bir kuyucuk insan adiponektinine karşı antikor ile kaplıdır.

Adiponektin standardı

1,5 ml 100 ng/ml kullanıma hazır insan adiponektini. Çalışma öncesi standart seri dilüsyonu hazırlandı. Dilüsyon için stok standart solüsyonundan 300 µl bir tüpe konuldu. Sonra diğer 7 tüpe 150 µl örnek dilüenti eklendi. Stok standart tüpünden sonraki ilk tüpe 150 µl standart solüsyonu aktarıldı ve karıştırıldı. Sırayla diğer tüplere bir önceki tüpten 150 µl standart solüsyonu aktarıldı. En son tüp kör olarak kullanıldı, standart solüsyonu ilave edilmedi. Bu şekilde 100 – 50 – 25 – 12,5 – 6,25 – 3,12 – 1,56 – 0 ng/ml standart serisi hazırlandı.

Biotinli Antikor

10 ml, biotin ile işaretli adiponektin antikoru, kullanıma hazır.

Horseradish Peroksidaz – Konjuge Avidin

12 ml, Horseradish peroksidaz enzimi ile işaretli avidin solüsyonu, kullanıma hazır.

Sample Dilüent

2x100 ml örnek ve standart sulandırması için gerekli kullanıma hazır solüsyon.

Yıkama solüsyonu

50 ml, 20 kat konsantre yıkama solüsyonu. Çalışma öncesi 1:20 oranında distile su ile sulandırıldı.

Stop solüsyonu

8 ml, 2 N Sülfürik Asit (H_2SO_4) solüsyonu

Substrat Solüsyonu

8 ml Tetrametilbenzidine (TMB) solüsyonu

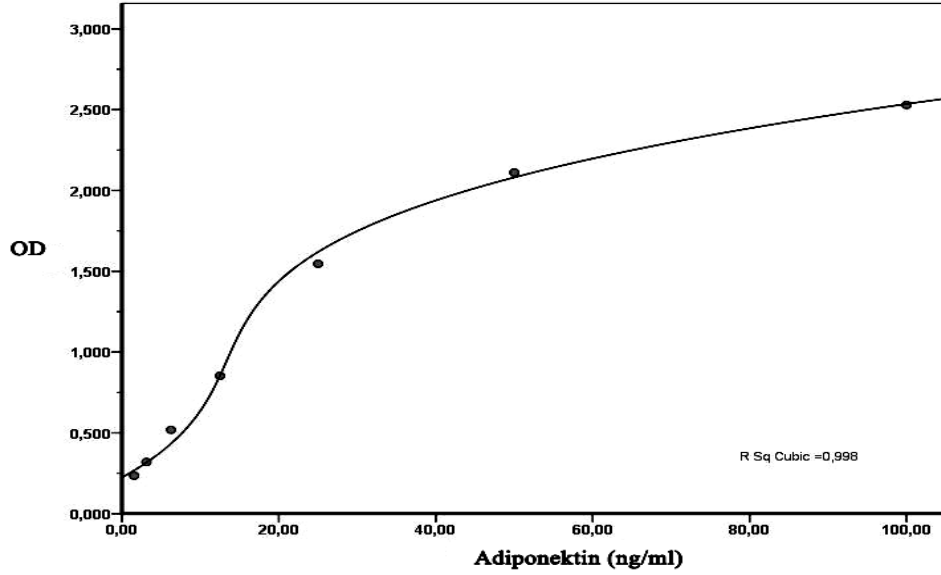
3.1.5.3. Adiponektin Yöntemi

- Çalışma öncesi tüm reaktifler, standartlar ve numunelerin hazırlanması.
- Serum örneklerinin 1:501 oranında sulandırılması (5µl serum + 500µl dilüent).
- 50 µl sulandırılmış numuneler, standartlar ve kör olarak örnek dilüentinin gereken miktarda uygun kuyucuklara pipetlenmesi.
- Tüm kuyucuklara kullanıma hazır 50 µl biotin bağlı antikor ilave edilmesi.
- Oda sıcaklığında, karıştırmadan 1 saat 30 dakika inkübasyona bırakılması.

- Bağlanmayan adiponektinin ortamdan uzaklaştırılması için her bir kuyucuğun 300 µl dilüe yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkanması.
- Yıkama işleminden sonra her bir kuyucuğa 100 µl kullanıma hazır streptavidin – Horseradish peroksidaz solüsyonunun ilave edilmesi. Konjugat solüsyonu içindeki antikorlar enzim olarak enzimi ile işaretlenmiş olup, enzim işaretli bu antikor ilk inkübasyon aşamasında oluşan antijen – antikor kompleksine bağlanır. Bu şekilde bir sandviç kompleksi oluşturulur.
- Oda sıcaklığında 30 dakika inkübasyon.
- Her bir kuyucuğun tampon özelliğindeki 300 µl yıkama solüsyonu ile tekrar 5 kez yıkanması ve ortamda bağlanmayan moleküllerin uzaklaştırılması.
- Tüm kuyucuklara HRP enzimi için substrat özelliği gösteren Tetrametilbenzidine (TMB) solüsyonundan 50 µl ilave edilmesi.
- Tetrametilbenzidine (TMB) substratı ışıklı ortamdan etkilendiğinden playtin karanlık bir ortamda enzim substrat reaksiyonunun geręekleřmesi için 20 dakika inkübasyona bırakılması.
- Enzim-substrat reaksiyonunun durdurulması için her bir kuyucuğa 2N 20 µl stop solüsyonunun ilave edilmesi.
- Oluşan renk reaksiyonunun optik dansitesinin, 15 dakika içerisinde 450 nm dalga boyunda okunması.
- Dilüsyon faktörünün göz önünde bulundurularak serum örnekleri için adiponektin değerlerinin µg/ml cinsinden hesaplanması (şekil 12).

Yukarıda belirtilen ęalıřma protokolü biyokimya laboratuvarında bulunan Alpha – Prime Mikro ELISA cihazına yüklenerek, otomatik olarak ęalıřılmıřtır. Cihazdan alınan

sonuçlar ile SPSS 15 istatistik programında hesaplanan standart eğri denklemine göre elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır.



Grafik 1. Adiponektin Standart Grafiği

3.1.6. Visfatin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Visfatin serum düzeyleri, ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle, Biosource Immunoassay test (Biosource International, Inc., USA) Human Visfatin ELISA kiti kullanılarak ölçüldü. Duyarlılığı 602 pg/ml idi. Intra – assay sensivity % 7.7 ve Inter – assay sensivity ise % 7.97 idi.

3.1.6.1. Prensi

Human Visfatin ELISA Kiti, visfatinin serum, plazma, çeşitli doku ve hücre kültürü süpernatantlarında kantitatif belirlenmesi için tasarlanmış ELISA yöntem kitidir. Bu yöntemde insan visfatini için spesifik monoklonal antikor 96 kuyucuklu mikroyayta kaplanmışır. Standart ve örnekler kuyucuklara pipetlenir ve serum örnekleri içinde visfatin bulunuyorsa immobilize antikorlara bağlanır. Bağlı visfatin anti-human visfatin poliklonal antikoruna ile yakalanır. HRP ile konjuge IgG ilave edilir. Yıkamadan sonra

substrat solüsyonu eklenir. Bağlı visfatin miktarıyla orantılı olarak renk değişimi gözlenir. Bu renk değişimi durdurulur ve renk şiddeti ölçülür.

3.1.6.2. Kullanılan Malzemeler ve Çözeltiler

Antikor kaplı 96 kuyucuklu playt

12 adet 8 sıralı kuyucuklu, insan visfatinine karşı monoklonal antikor ile kaplı çalışma ortamıdır.

Yıkama Tamponu

5 kat yoğun deterjan solüsyonu ile tamponlanmış yıkama solüsyonu. Çalışma öncesi 1:5 oranında distile su ile sulandırıldı.

Dilüent

Örnekler ve reaktiflerin seyreltilmesi için 5 kat yoğun solüsyondur.

İkincil Antikor

İnsan visfatinine karşı poliklonal antikordur.

Dedektör

HorseRadish peroksidaz enzimi ile konjuge 100 kat yoğun anti – rabbit IgG solüsyonudur.

Standartlar

İçerisinde 32 ng rekombinant insan visfatini bulunan 1 şişe visfatin standardı. Stok standart çözeltisine 1 ml distile su ilave edilerek 32 ng/ml stok standart hazırlandı. Sonra 7 adet mikro santrifüj tüpüne 300 µl dilüent ilave edildi. Stok standarttan 300 µl alıp bir sonraki tüpe ilave edildi. Böylece 32 ng/ml standart çözeltisi hazırlandı. Aynı şekilde 32 ng/ml’lik standart çözeltisinden 300 µl alıp diğer tüpe aktarıldı. Böylece 16 ng/ml standart çözeltisi hazırlandı. Aynı işlem diğer tüpler için de tekrarlandı En son

tüpe kör amacıyla standart çözeltisi ilave edilmedi. Bu şekilde 32 – 16 – 8 – 4 – 2 – 1 ng /ml seri standart çözeltisi hazırlandı.

Substrat I ve II

Renklenme özelliğine sahip reaktif.

Stop solüsyonu

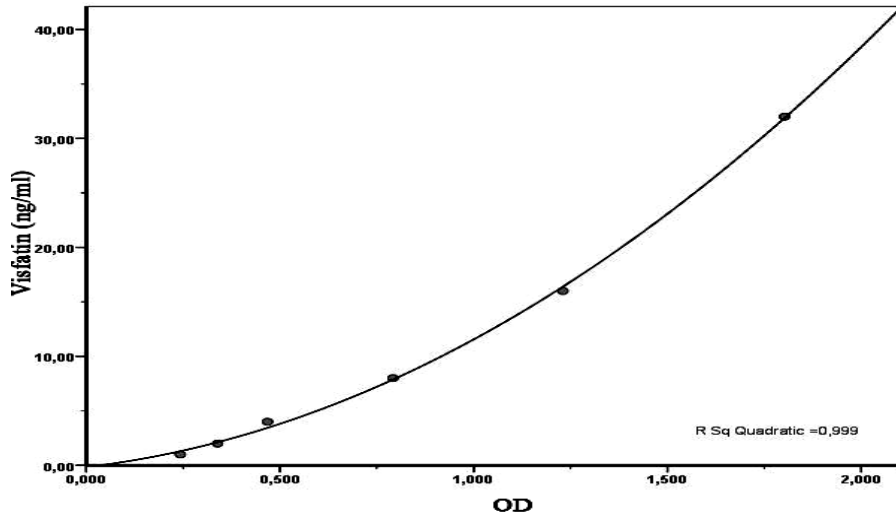
1 M H₃PO₄ çözeltisi.

3.1.6.3. Visfatin Yöntemi

- Çalışma öncesi tüm kit reaktiflerinin oda sıcaklığına getirilmesi.
- Her bir kuyucuğa 75 µl Assay Buffer ilave edilmesi.
- Her bir kuyucuğa, yerleri belirlendiği şekilde 25 µl standart serileri, serum örnekleri ve kalite kontrol örneklerinin pipetlenmesi.
- Playt içeriğinin iyice karışması sağlandıktan sonra 37°C’de 3 saat inkübasyon.
- İnkübasyon süresi bitiminde her bir kuyucuğun 250 µl yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkanması.
- Tüm kuyucuklara 100 µl ikincil antikor ilave edilmesi.
- 37°C’de 1 saat inkübasyon.
- Süre bitiminde ikinci yıkama işlemi için tüm kuyucukların 250 µl yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkanması.
- 100 µl detektör ilave edilmesi (HRP konjuge anti – rabbit IgG)
- 37°C’de 1 saat inkübasyon.

- Tüm kuyucukların birinci ve ikinci yıkama işlemlerinde olduğu gibi üçüncü kez yıkanması.
- Tüm kuyucuklara 100µl substrat solüsyonu eklenmesi ve HRP enzim konjugatının substrat reaktifi ile enzim – substrat kompleksi oluşturması.
- Oda ısısında 20 dakika inkübasyon.
- İnkübasyon süresi sonunda enzimatik aktivitenin durdurulması için 100µl stop çözeltisi ilave edilerek testin sonlandırılması.
- 450 nm’de tüm kuyucukların içindeki renk değişimi ölçülmesi.
- Standart eğri grafiği üzerinde serum visfatinin değerlerinin hesaplanması

Yukarıda belirtilen çalışma protokolü biyokimya laboratuvarında bulunan Alpha – Prime Mikro ELISA cihazına yüklenerek, otomatik olarak çalışılmıştır. Cihazdan alınan sonuçlar ile SPSS 15 istatistik programında hesaplanan standart eğri denkleminde göre elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır.



Grafik 2. Visfatin standart grafiği

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama \pm standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (Oneway ANOVA) testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde POSTHOC testlerinden Tukey HSD testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmalarında Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde normal dağılım gösteren parametreler için Pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermeyen parametreler için Spearman korelasyon testi kullanıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma şeklinde verildi.

4. BULGULAR

Endokrinoloji ve İç hastalıkları polikliniğine, Ocak 2007 – Aralık 2007 ayları içerisinde başvuran, daha önce tip 2 diyabet tanısı almış 60 hasta ve 20 yeni tanı hasta ve diyabeti olmayan 20 sağlıklı kontrol grubunda gerçekleştirilmiştir.

Çalışma gruplarının klinik ve biyokimyasal özellikleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Çalışma gruplarının klinik ve biyokimyasal özellikleri

	Kontrol	Tip 2 Diyabetik	P
n	20	80	
Cinsiyet (E/K)	11 / 9	40 / 40	
Yaş (yıl)	57.55 ± 11.31	59.41 ± 11.83	> 0.05
DM Yaşı (yıl)	-----	10.80 ± 7.69	
VKİ (kg/m²)	25.60 ± 2.82	28.88 ± 6.11	< 0.01
Glikoz (mg/dl)	82.70 ± 6.91	173.95 ± 57.49	< 0.001
HOMA - IR	1.55 ± 0.68	5.20 ± 4.31	< 0.001
HbA_{1C} (%)	4.58 ± 0.85	9.20 ± 2.47	< 0.001
Visfatin (ng/ml)	5.58 ± 1.29	7.96 ± 3.66	< 0.05
Adiponektin (µg/ml)	29.42 ± 8.75	17.94 ± 9.76	< 0.001

Veriler ortalama ±SD olarak verilmiştir.

Tablo 8’de görüldüğü gibi kontrol ve DM gruplarının yaşları arasında istatistiksel fark bulunamamıştır ($p > 0.05$). DM grubunda kontrol grubuna göre VKİ düzeyleri ($p < 0.05$), glikoz, HOMA, HbA_{1C} düzeyleri ($p < 0.05$) yüksek, adiponektin düzeyleri düşük ($p < 0.05$) ve visfatin düzeyleri yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

Obezitenin değişkenler üzerine etkisini incelemek amacıyla tip 2 DM’li hastalar VKİ düzeylerine göre nonobez (VKİ < 25 kg/m²), preobez (25 – 29,99 kg/m²) ve obez

(kg/m²) gruba ayrılmış, veriler kendi aralarında ve kontrol grubuyla istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Çalışma gruplarının yaş ve diyabet yaşlarının istatistiksel karşılaştırılması Tablo 9.'da verilmiştir.

Tablo 9. Çalışma gruplarının yaş ve diyabet yaşlarının karşılaştırılması

Gruplar	n	Yaş (yıl)	DM yaş(yıl)	P
Kontrol	20	57.55 ± 11.32	----	<i>Gruplar arasında fark bulunamamıştır</i>
Tip 2 Diyabetik				
Nonobez	25	61.96 ± 9.61	10.80 ± 8.03	
Preobez	27	57.37 ± 13.52	12.85 ± 9.07	
Obez	28	59.11 ± 11.88	8.75 ± 5.29	

Kontrol grubu ile nonobez, preobez ve obez diyabetiklerde, nonobez ile preobez ve obez diyabetiklerin ve preobez ve obez diyabetiklerin yaşları arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Diyabet yaşları nonobez, preobez ve obez diyabetiklerde istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Çalışma gruplarının Vücut Kitle İndekslerinin (VKİ) istatistiksel karşılaştırılması Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Çalışma gruplarının Vücut Kitle İndekslerinin (VKİ) karşılaştırılması

Gruplar	n	VKİ (kg/m ²)	P			
Kontrol	20	25.61 ± 2.82				
Tip 2 Diyabetik			Nonobez	Preobez	Obez	
Nonobez	25	23.32 ± 0.99	Kontrol	ns	ns	*
Preobez	27	28.06 ± 1.42	Nonobez		*	*
Obez	28	34.64 ± 6.53	Preobez	*		*

ns: önemli farklılık yok ($P > 0.05$)

*: $p < 0.05$

Vücut kitle indeksi düzeyleri, kontrol grubuna göre nonobez ve preobez diyabetik gruplarda farksızdı ($p > 0.05$). Preobezlerde nonobezlerden ve obez grupta kontrol, pre ve nonobezlerden yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Çalışma gruplarının glikoz düzeylerinin istatistiksel karşılaştırılması Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Çalışma gruplarının glikoz düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	n	Glikoz (mg/dl)	p			
Kontrol	20	82.70 ± 6.91				
Tip 2 Diyabetik			Nonobez	Preobez	Obez	
Nonobez	25	199.12 ± 62.62	Kontrol	*	*	*
Preobez	27	154.33 ± 39.28	Nonobez		*	*
Obez	28	170.39 ± 60.96	Preobez	*		*

ns: önemli farklılık yok ($P > 0.05$)

* $p < 0.05$

Glikoz düzeyleri, kontrol grubuna göre nonobez, preobez ve obez gruplarda, nonobezlerde preobezlerden ve obezlerden, obezlerde preobezlerden yüksek bulundu ($p < 0.05$)

Çalışma gruplarının HbA₁C düzeylerinin istatistiksel karşılaştırılması Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Çalışma gruplarının HbA₁C düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	n	HbA ₁ C	<i>p</i>		
Kontrol	20	4.58 ± 0.85			
Tip 2 Diyabetik			Nonobez	Preobez	Obez
Nonobez	25	9.63 ± 2.83	Kontrol	*	*
Preobez	27	8.53 ± 2.08	Nonobez		<i>ns</i>
Obez	28	9.44 ± 2.48	Preobez	<i>ns</i>	<i>ns</i>

ns: önemli farklılık yok ($P > 0.05$)

* $p < 0.05$

HbA₁C düzeyleri, kontrol grubuna göre nonobez, preobez ve obez gruplarda yüksekti ($p < 0.05$). nonobez, preobez ve obez gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p > 0.05$).

Çalışma gruplarının HOMA-IR düzeylerinin istatistiksel karşılaştırılması Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13. Çalışma gruplarının HOMA-IR düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	n	HOMA - IR	<i>p</i>			
Kontrol	20	1.55 ± 0.47				
Tip 2 Diyabetik			Nonobez	Preobez	Obez	
Nonobez	25	4.09 ± 2.47	Kontrol	*	*	*
Preobez	27	4.48 ± 2.96	Nonobez		ns	*
Obez	28	6.89 ± 5.97	Preobez	ns		ns

ns: önemli farklılık yok ($p > 0.05$)

* : $p < 0.05$

HOMA – IR düzeyleri, kontrol grubuna göre nonobez, preobez ve obez diyabetiklerde yüksekti ($p < 0.05$). Nonobez ve preobez arasında preobez ve obez gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p > 0.05$). Nonobez ve obez gruplar arasındaki fark anlamlıydı ($p < 0.05$).

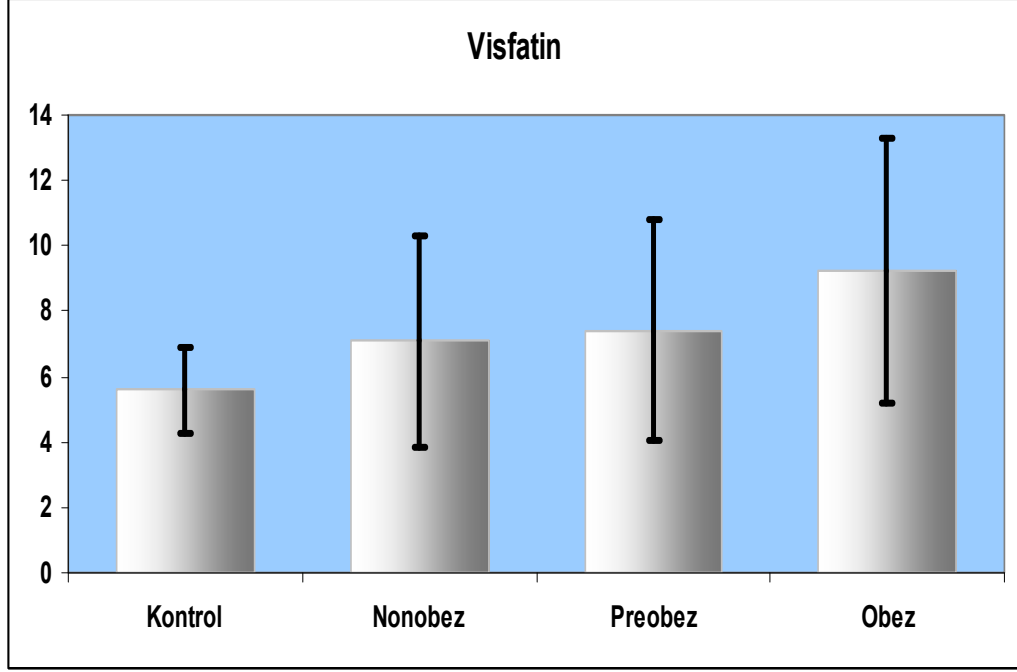
Çalışma gruplarının visfatin düzeylerinin istatistiksel karşılaştırılması Tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14. Çalışma gruplarının visfatin düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	n	Visfatin (ng/ml)	<i>p</i>			
Kontrol	20	5.58 ± 1.29				
Tip 2 Diyabetik			Nonobez	Preobez	Obez	
Nonobez	25	7.08 ± 3.21	Kontrol	ns	ns	*
Preobez	27	7.41 ± 3.36	Nonobez		ns	*
Obez	28	9.28 ± 4.06	Preobez	ns		ns

ns: önemli farklılık yok ($P > 0.05$) * : $p < 0.05$

Serum visfatin düzeyleri, obez diyabetiklerde kontrol grubundan ve nonobez gruptan yüksekti ($p < 0.05$). Kontrol grubu ile nonobez ve preobez gruplar arasında ve nonobezler ile preobezler ve preobezler ile obezler arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p > 0.05$).



Grafik 3. Gruplar arası visfatin düzeyleri

Çalışma gruplarının Adiponektin düzeylerinin istatistiksel karşılaştırılması Tablo 15'de gösterilmiştir.

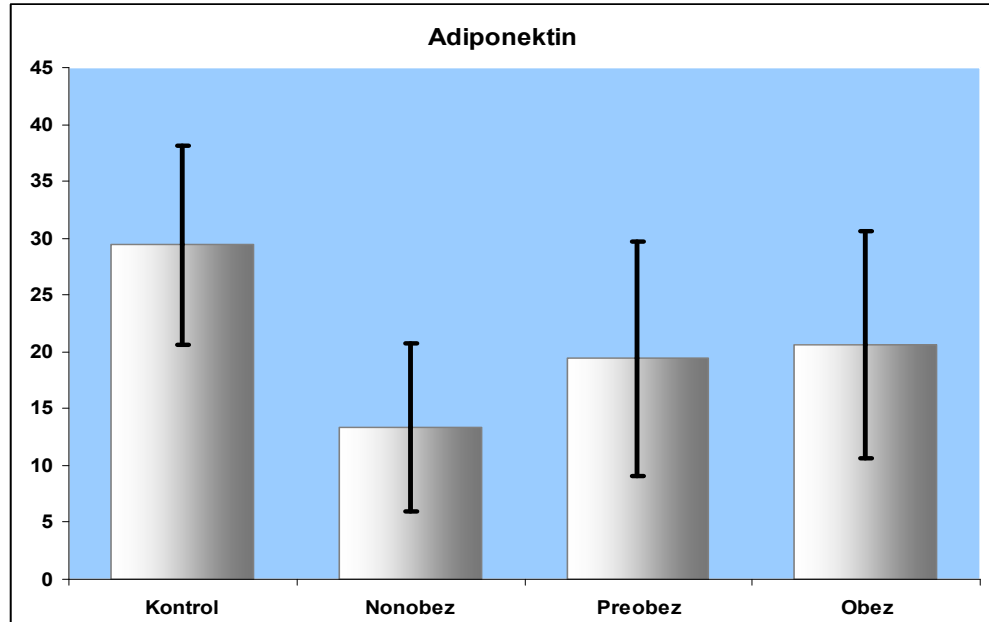
Tablo 15. Çalışma gruplarının adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	n	Adiponektin (µg/ml)	<i>p</i>		
Kontrol	20	29.42 ± 8.75			
Tip 2 Diyabetik			Nonobez	Preobez	Obez
Nonobez	25	13.35 ± 7.37	*	*	*
Preobez	27	19.43 ± 10.29	---	*	*
Obez	28	20.59 ± 9.96	*	---	<i>ns</i>

ns: önemli farklılık yok ($P > 0.05$)

*: $p < 0.05$

Serum adiponektin düzeyleri kontrol grubuna göre nonobez, preobez ve obez gruplarda düşüktü ($p < 0.05$). Nonobez grupta preobez ve obez gruba göre düşük bulundu ($p < 0.05$). Preobez grup ile obez grup arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$).



Grafik 4. Gruplar arası Adiponektin düzeyleri

Tablo 16. Visfatin ile VKİ ve HOMA – IR düzeyleri arasındaki korelasyon

	VKİ		HOMA - IR	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Visfatin	.311	0.005	.274	0.014

Tip 2 DM’li grupta visfatin düzeyleri ile VKİ ve HOMA – IR düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.

Tablo 17. Adiponektin ile VKİ, HOMA-IR, HbA₁C, Glikoz ve Diyabet Yaşı arasındaki korelasyon

	VKİ		HOMA - IR		HbA ₁ C		Glikoz		Diyabet Yaşı	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Adiponektin	- .221	0.049	- .346	0.002	- .433	0.000	- .272	0.015	- .264	0.041

Tip 2 DM’li hastalarda serum adiponektin düzeyleri ile VKİ, HOMA-IR, HbA₁C glikoz ve diyabet yaşı arasında negatif korelasyon bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Obezite ve tip 2 diyabet tüm dünyada giderek artma gösteren, epidemik olarak yayılan, sosyoekonomik problemlere yol açan ve insan sağlığını tehdit eden hastalıklardır. Obezitede yağ dokusu artışı ile birlikte vücut ağırlığının artmasına bağlı sorunlar oluşur. Tip 2 diyabet ise insüline direnç nedeniyle hiperinsülinemi ile seyreden bir hastalıktır (48,123). Son zamanlarda yapılan çalışmalar yağ dokusunun sadece bir enerji deposu değil aynı zamanda aktif endokrin organ olduğunu göstermiştir. Yağ hücresinin endokrin ve metabolik fonksiyonlarını bilmek, gelecekte toplumun önemli bir sorununu oluşturacak olan obezitenin ve tip 2 diyabetin yaygınlaşmasının önlenmesi ve tedavisine yardımcı olacağı ümit edilmektedir.

Bu çalışmada obezitenin tip 2 Diabetes Mellitus'lu hastalardaki rolünü serum adiponektin ve visfatin düzeylerini ölçerek incelemeyi amaçladık.

Adiponektin yağ dokusundan salınan bir adipositokindir. Adipoz doku tarafından salgılanan ve birçok işlevi son birkaç yılda anlaşılmaya başlanan fizyolojik olarak aktif polipeptitlerden biri olan adiponektin son zamanlarda adından sıkça söz ettiren bir adipositokin olmuş ve üzerinde çalışılmaya başlanmıştır. Yağ hücrelerinden sekrete edilen diğer adipositokinlerin aksine adiponektin serum düzeyi obezlerde azalmıştır (75,79). Obezlerde kilo kaybının sağlanmasıyla serum adiponektin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (70).

Çalışmamızda adiponektin düzeyleri diyabetik grupta kontrol grubuna göre önemli düzeyde düşük bulunmuştur. **Hotta ve arkadaşları** tip 2 diyabetik hastalarda serum adiponektin düzeylerini diyabetik olmayanlara göre düşük bulmuşlardır (58). Aynı yaklaşım içerisinde yapılan bir başka çalışma da ise **Snehalatha ve arkadaşları** adiponektin düzeylerini diyabetik grupta diyabetik olmayan gruptan daha düşük bulmuşlardır (128). Yine **Daimon ve arkadaşlarının** yaptığı bir çalışmada ise diyabetik örneklerde azalmış serum adiponektin düzeylerinin olduğunu tespit etmişlerdir (24). Yapılan bu çalışmalar neticesinde adiponektinin tip 2 diyabet gelişiminde ve önceden belirlenmesinde önemli bir rol oynayabileceği vurgulanmaktadır.

Adiponektinin obeziteyle yakından alakalı olduğunu belirten çalışmalarda; ortalama plazma adiponektin düzeylerinin obez hastalarda obez olmayanlara göre düşük düzeylerde olduğu gösterilmiştir (8,73). Bu bilgiden yola çıkarak yapılan çalışmalarda **Lu ve arkadaşları** plazma adiponektin düzeylerinin, antidiyabetik tedavi dahil hiçbir ilaç almayan tip 2 diyabetik hastalarda ve özellikle obez diyabetiklerde önemle düzeyde azaldığını buldular (82).

Yamamoto ve arkadaşlarının sağlıklı 967 Japon grupta yaptığı çalışmada, serum adiponektin konsantrasyonunun vücut kitle indeksi, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, açlık plazma glikozu, insülin, HOMA-IR, total kolesterol, triaçilgliseroller, LDL kolesterol ve ürik asit düzeyleriyle negatif korele olduğunu, HDL kolesterol ile pozitif korele olduğunu saptamışlardır (164). Çalışmamızda tip 2 diyabetik hastalarda serum adiponektin düzeyleri ile VKİ ($r = -.221$; $p = 0.049$), HOMA-IR ($r = -.346$; $p = 0.002$), HbA_{1c} ($r = -.433$; $p = 0.000$), glikoz ($r = -.272$; $p = 0.015$) ve diyabet yaşı ($r = -.264$; $p = 0.041$) arasında negatif korelasyon bulunmuştur. **Weyer ve arkadaşları** tarafından obezite ve tip 2 diyabette hipoadiponektinemi, insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilişkilerini inceledikleri bir çalışmada Pima yerlileri ve beyaz ırka ait etnik gruplar arasında plazma adiponektin düzeylerinin VKİ ile negatif korele olduğu sonucuna varmışlardır (153). Yine **Ouchi ve arkadaşları**, **Arita ve arkadaşları** ve **Hotta ve arkadaşları** tarafından yapılan çalışmalarda da bu yönde bir korelasyonun olduğu gösterilmiştir (8,58,105).

Altınova ve arkadaşlarının düşük plazma adiponektin düzeylerinin insülin direnciyle ilişkisini inceledikleri bir çalışmada, plazma ortalama adiponektin düzeylerinin HOMA – IR düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (4). Diğer taraftan **Silha ve arkadaşları** ise adiponektin ile HOMA – IR indeksiyle ölçülen insülin direnci arasında önemli bir korelasyonun olmadığını rapor etmişler ve bu durumun hasta sayısının yeterli olmayışının bir sonucu olabileceğini vurgulamışlardır. (127).

Abbasi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada adiponektin düzeyleri ile vücut kitle indeksi arasında bir korelasyon olmadığını, bununla birlikte serum adiponektin düzeylerinin insülin rezistansı ya da insülin duyarlılığı düzeyleriyle korele

olduğunu, obez insülin rezistanslı ve obez insülin duyarlılığı olan gruplar arasında adiponektin düzeylerinin önemli derecede farklılık gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu sonuç araştırmacılar tarafından adiponektin düzeylerinin obezitenin derecesinden ziyade insülin rezistansı veya duyarlılığı ile sıkı bağlantılı olduğu şeklinde yorumlanmıştır (1). Yinede düşük adiponektin düzeylerinin artan insülin rezistansının bir sonucu mu yoksa insülin rezistansının etiyolojik bir faktörü mü olduğu şimdilik bilinmemektedir.

Sakuta ve arkadaşları tip 2 diyabetli Japon erkeklerde adiponektin düzeylerinin HbA_{1c} düzeyleri ile negatif korele olduğu sonucuna varmışlardır (120). **Schulze ve arkadaşlarının** tip 2 diyabetik erkeklerde, adiponektin ile inflamatuvar belirteçler, kan lipitleri ve glisemik kontrol arasındaki ilişkiyi inceledikleri bir çalışmada adiponektin düzeylerinin HbA_{1c} düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdiğini rapor etmişlerdir (124). Bizim bulgularımız araştırmacıların bulgularıyla uyumlu olup kötü metabolik kontrolün ve hipergliseminin düşük adiponektin düzeylerinden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda serum adiponektin ve visfatin düzeyleri ile obezite arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla tip 2 diyabetik hastalar, VKİ değerlerine göre nonobez (VKİ < 25 kg/m²), preobez (25 kg/m² < VKİ < 29,99 kg/m²) ve obez olmak üzere (VKİ > 30 kg/m²) üç gruba ayrıldı. Nonobez, preobez ve obez gruplarda adiponektin düzeyleri kontrol grubuna göre düşüktü. Bu durum daha önceki literatür bilgileriyle paralellik göstermektedir (8,22,168). Obez grupta adiponektin düzeyleri preobez gruptan farksız ve nonobez gruptan yüksekti. Bu durum çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir. Bunun birinci nedeni diyet veya egzersiz olabilir. Bu görüşü destekleyen bir çalışmada **Monzilla ve arkadaşları** kombine düşük kalorili diyet ve fiziksel aktivitenin düzeltilmesinin plazma adiponektin düzeylerini artırdığını belirtmişlerdir (93). Bir diğer nedeni tip 2 diyabetik hastalara uygulanan medikal tedavinin sonucu olabilir. **Philips ve arkadaşları** metforminin plazma adiponektin düzeylerini etkilemediğini (113), **Tsunekawa ve arkadaşları** ise tip 2 diyabetli yaşlı hastalarda glimepiridin plazma adiponektin düzeylerini artırdığını bildirmişlerdir (141).

Son zamanlarda yapılan genom taramalarında, adiponektin geninin (apM1) yer aldığı kromozom 3q27'de diyabet-duyarlılık lokusu belirlenmiştir (72,87,135). Tip 2

diyabet ile 45 ve 276 pozisyonlarındaki tek nükleotid polimorfizmleri ve proksimal promoter ile adiponektin geninin 3.eksonu arasında ilişki olduğu kanıtlanmıştır. Globüler bölgede bazı mutasyonlar da düşük adiponektin düzeyleri ve tip 2 diyabet ile ilişkili bulunmuştur (145). Bununla birlikte adiponektin gen ekspresyonunun düzenlenmesi henüz açıklanamamıştır. Yapılan bu çalışmalar ışığında adiponektinin tip 2 diyabet, obezite gibi metabolik hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceği sonucu çikartılabilir. Ancak bu hastalıklarla ilişkilerinin tam olarak belirlenebilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızın diğer araştırma konusu da dikkatleri üzerine çeken yeni bir adipositokin olan visfatinin tip 2 diyabetik obez, nonobez ve kontrol gruplarında düzeylerini araştırmaktır.

Son 10 yıl içinde lenfositlerden salgılanan yeni bir proteinin, aynı zamanda adipoz dokudan da salgılandığı gösterildi. Bu keşiften önce “pre – B cell enhancing factor” – PBEF olarak adlandırılan visfatin erken dönem B hücreleri için büyüme faktörü olup, esas olarak kemik iliği, karaciğer ve kastan salgılanan 52 kD ağırlığında bir proteindir (45).

Pre - B Cell Enhancing Factor’ü başka bir açıdan değerlendiren, adipoz dokunun diyabet, obezite gibi metabolik hastalıkların patogenezindeki bir katkısını da bu proteinin üzerinden yapabileceğini düşündüren ilk çalışma 2005 yılında **Fukuhara ve arkadaşları** tarafından yayınlandı (45). Araştırmacılar adiposite ve PBEF serum düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak için insan ve fareleri karşılaştırmışlardır. İnsanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarda, plazma PBEF konsantrasyonlarının bilgisayarlı tomografi verilerine göre visseral yağ miktarıyla güçlü bir şekilde korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir. Obez tip 2 diyabetik KKAY fareler üzerinde yaptıkları deneylerde ise farelerin obez yapılma süreçleri içerisinde, artan kiloları ile birlikte plazma PBEF ve PBEF mRNA düzeyinin arttığı gösterildi. Deri altı yağ ve karaciğer dokusunda PBEF mRNA düzeylerinin çok az değişim gösterdiği tespit edildi. Bununla birlikte normal diyet ve yüksek yağ/ yüksek sukroz diyeti uygulanan c57BL/6J farelerde plazma PBEF konsantrasyonları yüksek yağlı diyet uygulanan farelerde

yüksekti. Bu sonuçlar neticesinde PBEF'in visseral yağ dokusundan salgılanan sekretuar bir faktördür yorumu getirildi ve bu nedenle visfatin olarak anılmaya başlandı.

Çalışma verileri, araştırmacıları yeni keşfedilen bu adipositokinin biyolojik fonksiyonunun ne olduğu konusuna yöneltti. İntravenöz rekombinant visfatin verilen c57BL/6J farelerde 30 dakika içerisinde plazma glikoz düzeylerinin istatistiksel açıdan önemli derecede düştüğünü tespit ettiler. Bu düşüşün plazma insülin düzeylerinde bir değişikliğe yol açmadan doza bağımlı olduğu şeklinde açıkladılar. Çalışmanın diğer basamağında insülin rezistanslı obez KKAY farelere enjekte edilen visfatinin, insülin enjektesiyle indüklendiği gibi benzer şekilde plazma glikoz konsantrasyonunu azalttığı tespit edildi.

Bu çekirdek çalışmanın ardından klinik çalışmalar ve obezite - insülin direnci - visfatin düzeyleri ilişkisini sorgulayan çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Çalışmalarla visfatinin metabolik hastalıkların patogenezindeki yeri farklı sonuçlar ışığında değerlendirilmiştir.

Çalışma sonuçlarımıza göre serum visfatin düzeyleri tip 2 diyabetik grupta kontrol grubuna göre obez bireylerde yüksek bulundu. Bulgularımız, **Sandeep ve arkadaşları, Chen ve arkadaşları, Doğru ve arkadaşları** çalışma sonuçlarıyla aynı doğrultuydaydı (121,19,30).

Visfatinin tip 2 diyabetli hastalarda düzeylerini inceleyen **Chen ve çalışma grubunun** sonuçlarına göre, serum visfatin düzeylerinin tip 2 diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edilmiştir (19). Bu çalışmayla birlikte **Sandeep ve arkadaşları, Doğru ve arkadaşları** da tip 2 diyabetik hastalarda serum visfatin düzeylerinin yükseldiğini belirtmişlerdir (30,121). **Doğru ve arkadaşlarının** çalışması tedavi edilmemiş yeni teşhis almış tip 2 diyabetik grupta gerçekleştirmiştir (30). **Sandeep ve arkadaşları, Chen ve arkadaşları** ile **Alghasham ve arkadaşları** ise çalışmalarını farklı diyabetik tedavi alan gruplar üzerinde gerçekleştirmiş, sonuç olarak farklı hipoglisemik tedavi alan diyabetik gruplar arasında serum visfatin düzeylerinin değişmediği sonucuna varmışlardır (3,19,121). Bu çalışmaların sonuçları dikkate alındığında serum visfatin düzeyleri üzerinde tedavinin etkinliğinin olmadığı ve tip 2

diyabette visfatin düzeylerinin yükseldiği görülmektedir. Doğrudan ilaç tedavisinin incelendiği bir çalışmada **Hammarstedt ve arkadaşları**, visfatinin bir adipositokin olduğu ve 3 – 4 hafta TZD grubu antidiyabetik ile tedavi edilen gruplarda visfatinin bu grup ilaçlarla düzenlenmediği ve bu grup ilaçların insülin sensitivitesinin düzenlenmesi üzerine bu yolla katkı sağlamadığı yorumunu yapmışlardır (53).

Çalışma bulgularımız içerisinde visfatin düzeyleri ile VKİ ($r= .311$; $p=0.005$) ve HOMA – IR ($r= .274$; $p= 0.014$) düzeyleri arasında korelasyon bulunmaktaydı. Bu korelasyon **Sandeep ve arkadaşları**, serum visfatin düzeyleri ile VKİ arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirdikleri çalışma sonuçlarıyla aynıydı (121). Yapılan başka bir çalışmada ise visseral yağ dokusundaki visfatin mRNA'sı ile VKİ arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (144). Fakat bunun tersini gösteren çalışmalarda vardır. **Doğru ve arkadaşları** visfatin düzeyleri ile VKİ, kan basıncı, insülin, h-CRP, kan şekeri, lipid parametreleri ve HOMA-IR ile korelasyon bulunmadığını rapor etmişlerdir (30). **Chen ve arkadaşları** (19) ise visfatinin VKİ ile korele olmadığı fakat HOMA – IR ile korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir.

Pagano ve arkadaşları yalnızca obez hastalarda visfatin ile visfatin mRNA düzeylerinin deri altı adipoz dokuda, VKİ ile negatif korelasyon gösterdiğini ve HOMA – IR ile korelasyon olmadığını tespit etmişlerdir. Ayrıca deri altı adipoz dokuya sahip obez grupta visfatin düzeylerinin normal kilolu gruba göre düşük olduğunu bildirmişlerdir. Fakat visseral adipoz dokuda visfatin mRNA'nın VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir (108). **Haider ve arkadaşları** ise visfatin düzeylerinin morbid obezlerde arttığını ve kilo kaybından sonra dolaşımdaki visfatin düzeylerini azalttığını rapor etmişlerdir (52). Bir diğer çalışmada **Berndt ve çalışma grubu**, plazma visfatin konsantrasyonunun visseral dokudaki visfatin mRNA ekspresyonu ile pozitif korele, deri altı visfatin mRNA ekspresyonu ile negatif korele olduğunu tespit etmişlerdir (13).

Nitekim **Ingelsson ve arkadaşları** tarafından yapılan bir çalışmada plazma visfatin düzeyleri ile diyabet, obezite, dislipidemi gibi metabolik hastalıklar arasında önemli bir ilişkinin olmadığını ve bu nedenle visfatinin klinik bir belirteç olamayacağını vurgulamaktadırlar (60). **Zhang ve arkadaşları** yaptıkları çalışmada plazma visfatin

düzeyleri ile VKİ, bel çevresi, açlık kan şekeri ve insülin düzeyi arasında bir ilişki bulunmadığı tip 2 DM gelişimindeki rolünün şüpheli olduğu fakat CRP ve fibrinojen ile anlamlı ilişkisi nedeniyle düşük dereceli kronik inflamasyonla muhtemel etkisi olabileceğini göstermişlerdir (173).

İncelenen çalışmalar doğrultusunda, visfatinin obez olgularda visseral yağ dokusundan salgılanarak yüksek plazma düzeyleri ile seyrettiği sabit olmakla birlikte; obezite, tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıklarla ilişkisi üzerine destekleyici çalışmaların varlığına rağmen henüz tam açıklayıcı ifadeler yetersiz görünmektedir.

Visfatinin keşfinden itibaren fonksiyonu ile ilgili literatürleri göz önüne aldığımızda, visfatinin visseral adipoz dokudan fazla sekrete edilen bir adipositokin olduğu kesin gibi görünse de obezite temelli metabolik hastalıkların tanı ve tedavisinde katkısının boyutunun ne ölçüde olduğu konusunda kesin kanıya varabilmek için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak yapılan çalışmalardan anlaşılmaktadır ki visfatinin şimdilik elde edilen veriler ışığında belirtilen insülin direnci ve metabolik hastalıkların patogeneze katkısının az olduğudur. İnsülin reseptörleri için visfatinin afinitesi insüline benzer gibi görünmesine rağmen, fizyolojik koşullar altında plazma konsantrasyonu insülininden daha düşüktür (%3–10). Ayrıca visfatin açlık ve doygunlukla regüle edilememektedir (45).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada serum adiponektin düzeylerinin nonobez, preobez ve obez tip 2 Diabetes Mellitus'lu hastaların her birinde kontrol grubuna göre düşük olduğunu, VKİ, HOMA – IR düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdiğini, serum visfatin düzeylerinin ise sadece obez grupta yüksek olduğunu, VKİ ve HOMA – IR ile pozitif korelasyon gösterdiğini gözlemledik. Buna rağmen visfatin ve adiponektin arasında korelasyon bulamadık.

Sonuç olarak tip 2 Diabetes Mellitus'lu hastalarda düşük adiponektin düzeyleri ve yüksek visfatin düzeylerinin hastalardaki obezite ve insülin rezistansı ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Abbasi F., Chu J.W., Lamendola C., McLaughlin T., Hayden J., Reaven G.M., Reaven P.D., 2004, Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin, *Diabetes*, 53, 585-590 p.
2. Ahima R.S., 2006, Adipose Tissue as an Endocrine Organ, *Obesity*, 14 (Suppl 5), 242-249 p.
3. Alghasham A.A., Barakat Y.A., 2008, Serum visfatin and its relation to insulin resistance and inflammation in type 2 diabetic patients with and without macroangiopathy, *Saud Med J*, 29 (2), 185-192 p.
4. Altınova A.E., Toruner F., Bukan N., Yaşar D.G., Aktürk M., Çakır N., Arslan M., 2007, Decreased plasma adiponectin is associated with insulin resistance and HDL cholesterol in overweight subjects, *Endocr J*, 54 (2), 221-6 s.
5. Altunkaynak B.Z., Özbek E., 2005, Yağ Dokusu Endokrin Bir Organ mıdır?, *Dicle Tıp Dergisi*, 32 (4), 211-217 s.
6. American Diabetes Association, 2006, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care* 29, Suppl 1, 43-8 p.
7. American Diabetes Association, 2007, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care*, 30, Suppl 1, 42-7 p.
8. Arita Y., Kihara S., Ouchi N., Takahashi M., Maeda K., Miyagawa J., Hotta K., Shimomura I., Nakamura T., Miyaoka K., Kuriyama H., Nishida M., Yamashita S., Okubo K., Matsubara K., Muraguchi M., Ohmoto Y., Funahashi T., Matsuzawa Y., 1999, Paradoxical decrease of an adipose specific protein, adiponectin, in obesity, *Biochem Biophys Res Commun*, 257, 79-83 p.
9. Aslan K., Serdar Z., Tokullugil H.A., 2004, Multifonksiyonel Hormon: Leptin, *Uludağ Ünv. Tıp Fak. Dergisi*, 30 (2), 113-118 s.

10. Bennett P.H., Rewers M., Knowler W.C., 1998, Epidemiology of diabetes mellitus H.Rifkin (ed), Textbook of Diabetes, Fifth Ed., London Appleton Lange, 1998, 373-400 p.
11. Berg A.H., Combs T.P., Du X., Brownlee M., Scherer P.E., 2001, The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action, Nat Med, 7, 947-953 p.
12. Berger A., 2001, Resistin: A new hormone that links obesity with type 2 diabetes, BMJ, 322, 193 p.
13. Berndt J., Klötting N., Kralisch S., Kovacs P., Fasshauer M., Schön M.R., Stumvoll M., Blüher M., 2005, Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans, Diabetes, 54 (10), 2911-6 p.
14. Bonora E., Bonadonna R.C., Del Prato S., Gulli G., Solini A., Matsuda M., DeFronzo R.A., 1993, In vivo glucose metabolism in obese and type II diabetic subjects with or without hypertension, Diabetes, 42 (5), 764-772 p.
15. Capeau J., 2007, The story of adiponectin and its receptors AdipoR1 and R2: to follow, J Hepatol, 47 (5), 736-8 p.
16. Castro C.L., Luo N., Wallace P., Klein R., Garvey W.T., 2006, Adiponectin Multimeric Complexes and the Metabolic Syndrome Trait Cluster, Diabetes, 55, 249-259 p.
17. Cefalu W.T., 2001, Insulin Resistance: Cellular and Clinical Concepts, Exp Biol Med, 226,13-26 p.
18. Chandran M., Phillips S.A., Ciaraldi T., Henry R.R., 2003, Adiponectin: more than just another fat cell hormone?, Diabetes Care, 26 (8), 2442–2450 p.
19. Chen M.P., Chung F.M., Chang D.M., Tsai C.R., Huang H.F., Shin S.J., Lee Y.J., 2006, Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes Mellitus, J Clin Endocrinol Metab, 91, 295-299 p.
20. Chiasson J.L., Rabasa – Lhoret R., 2004, Prevention of type 2 diabetes: Insulin resistance and β cell Function, Diabetes, 53 (Suppl 3), 34-38 p.

21. Chinetti G., Zawadzki C., Fruchart J.C., Staels B., 2004, Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptors PPAR α , PPAR γ , and LXR, *Biochem Biophys Res Commun*, 314, 151–158 p.
22. Cnop M., Havel P.J., Utzschneider K.M., Carr D.B., Sinha M.K., Boyko E.J., Retzlaff B.M., Knopp R.H., Brunzell J.D., Kahn S.E., 2003, Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: Evidence for independent roles of age and sex, *Diabetologia*, 46, 459-69 p.
23. Combs T.P., Berg A.H., Obici S., Scherer P.E., Rossetti L., 2001, Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30, *J Clin Invest*, 108, 1875-1881 p.
24. Daimon M., Oizumi T., Saitoh T., Kameda W., Hirata A., Yamaguchi H., Ohnuma H., Igarashi M., Tominaga M., Kato T., 2003, Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese Population. The Funagata study, *Diabetes Care*, 26, 2015–2020 p.
25. Davidson M.B.(ed), 1998, *Diabetes Mellitus Diagnosis and treatment*, 4th ed, WB Saunders Company
26. DeFronzo R.A., Ferrannini E., Simonson D.C., 1989, Fasting hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake, *Metabolism*, 38, 387- 95 p.
27. Delporte M.L., Funahashi T., Takahashi M., Matsuzawa Y., Brichard S.M., 2002, Pre- and post-translational negative effect of beta-adrenoceptor agonists on adiponectin secretion: in vitro and in vivo studies, *Biochem J*, 367 (Pt 3), 677-85 p.
28. Despres J.P., 1992, Obesity and lipid metabolism. Relevance of body fat distribution, *Current Opinion Lipidol* 2, 5–15 p.
29. Díez J.J., Iglesias P., 2003, The role of the novel adipocyte –derived hormone adiponectin in human disease, *Eur J Endocrinol*, 148, 293–300 p.
30. Dogru T., Sonmez A., Tasci I., Bozoglu E., Yilmaz M.I., Genc H., Erdem G., Gok M., Bingol N., Kilic S., Ozgurtas T., Bingol S., 2007, Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance, *Diabetes Res Clin Pract*, 76 (1), 24-9 p.

31. Dursun N., 2005, Leptinin kardiyovasküler Etkileri: Cardiovascular effects of Leptin, *Erciyes Tıp Dergisi*, 27 (4), 167-176 s.
32. Eastman R.C., Cowie C.C., Harris M.I., 1997, Undiagnosed diabetes or impaired glucose tolerance and cardiovascular risk, *Diabetes Care*, 20, 127-128 p.
33. Elikara Y., 2006, Birinci Derece Yakınlarında Diabetes Mellitus Bulunan ve Bulunmayan Sağlıklı Bireylerde İnsülin Direncinin Değerlendirilmesi, *Uzmanlık Tezi*, F. Sultan Mehmet Eğit. ve Araş. H., İç Hastalıkları Kliniği, 83 s.
34. Emral R., 2006, Adiponektin ve Diğer Sitokinler, *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 26, 409-420 s.
35. Ergün A., 1999, Leptin (ob Protein), *Türkiye Klinikleri J Med Sei.*, 19, 130-6 s.
36. Ergün A., 2005, Yağ dokusu ve yağ hücreleri, *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 25, 412-420 s.
37. Faraj M., Havel P.J., Phelis S., Blank D., Sniderman A.D., Cianflone K., 2003, Plasma Acylation stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects, *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 1594–1602 p.
38. Fasshauer M., Klein J., Kralisch S., Klier M., Lössner U., Blüher M., Paschke R., 2004, Growth hormone is a positive regulator of adiponectin receptor 2 in 3T3-L1 adipocytes, *FEBS Lett*, 558 (1-3), 27-32 p.
39. Fernández-López J.A., Remesar X., Foz M., Alemany M., 2002, Pharmacological approaches for the treatment of obesity, *Drugs*, 62 (6), 915-44 p.
40. Ferrannini E., Mari A., 1998, How to measure insulin sensitivity, *J Hypertens* 16, 895–906 p.
41. Fonseca-Alaniz M.H., Takada J., Cardoso Alonso-Vale M.I., Lima F.B., 2007, Adipose tissue as an endocrin organ: from theory to practice, *J Pediatr (Rio J)*, 83 (Suppl 5), 192-203 p.
42. Friedman J.M., 2002, The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr Rev*, 60 (10 Pt 2), 1–14 p.

43. Fruebis J., Tsao T.S., Javorschi S., Ebbets-Reed D., Erickson M.R., Yen F.T., Bihain B.E., Lodish H.F., 2001, Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice, *Proc Natl Acad Sci USA*, 98 (4), 2005-2010 p.
44. Frühbeck G., Gómez-Ambrosi J., Muruzábal F.J., Burrell M.A., 2001, The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 280, 827-847 p.
45. 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., 2005, Visfatin: A protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin, *Science*, 307 (5708), 426-30 p.
46. Giannessi D., Maltinti M., Del Ry S., 2007, Adiponectin circulating levels: A new emerging biomarker of cardiovascular risk, *Pharmacol Res*, 56 (6), 459-67 p.
47. Gimeno R.E., Klamon L.D., 2005, Adipose tissue as an active endocrine organ: recent advances, *Curr Opin Pharmacol*, 5 (2), 122-8 p.
48. Goldstein B.J., 2002, Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus, *Am J Cardiol*, 90 (5A), 3-10 p.
49. Greenfield J.R., Campbell L.V., 2004, Insulin resistance and obesity, *Clin Dermatol*, 22 (4), 289-95 p.
50. Guzik T.J., Mangalat D., Korbut R., 2006, Adipocytokines – Novel Link Between Inflammation and Vascular Function?, *J Physiol Pharma*, 57 (4), 505-528 p.
51. Gültürk S, Demirkazık A., 2007, Leptin ve Diyabet, *Cumhuriyet Üniv. Tıp Fak. Dergisi*, 29 (1), 35–40 s.
52. Haider D.G., Schindler K., Schaller G., Prager G., Wolzt M., Ludvik B., 2006, Increased Plasma Visfatin Concentrations in Morbidly Obese Subjects Are Reduced after Gastric Banding, *J Clin Endocrinol Metab*, 91 (4), 1578-81 p.

53. Hammarstedt A., Pihlajamäki J., Rotter Sopasakis V., Gogg S., Jansson P.A., Laakso M., Smith U., 2006, Visfatin is an adipokine, but it is not regulated by thiazolidinediones, *J Clin Endocrinol Metab*, 91 (3), 1181-4 p.
54. Han S.H., Quon M.J., Kim J., Kon Koh K., 2007, Adiponectin and cardiovascular disease: Response to therapeutic interventions, *J Am Coll Cardiol*, 49, 531-538 p.
55. Harvey J., 2007, Leptin: a diverse regulator of neuronal function, *J Neurochem*, 100, 307–313 p.
56. Havel P.J., 2004, Update on adipocyte hormones. Regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes*, 53, 143–151 p.
57. Hollenbeck C., Reaven G.M., 1987, Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance, *J Clin Endocrinol Metab*, 64, 1169-73 p.
58. Hotta K., Funahashi T., Arita Y., Takahashi M., Matsuda M., Okamoto Y., Iwahashi H., Kuriyama H., Ouchi N., Maeda K., Nishida M., Kihara S., Sakai N., Nakajima T., Hasegawa K., Muraguchi M., Ohmoto Y., Nakamura T., Yamashita S., Hanafusa T., Matsuzawa Y., 2000, Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20, 1595–1599 p.
59. Hug C., Wang J., Ahmad N.S., Bogan J.S., Tsao T.S., Lodish H.F., 2004, T-Cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin, *Proc Natl Acad Sci USA*, 101, 10308–10313 p.
60. Ingelsson E., Larson M.G., Fox C.S., Yin X., Wang T.J., Lipinska I., Pou K.M., Hoffman U., Benjamin E.J., Keaney J.F., Vasan R.S., 2007, Clinical correlates of circulating Visfatin levels in a community-based sample, *Diabetes Care*, 30 (5), 1278-1280 p.
61. İmamoğlu Ş., 2006, *Diabetes Mellitus 2006*, İstanbul, 27-48, 101-118 s.
62. Jansson P., Pellme F., Hammarstedt A., Sandqvist M., Brekke H., Caidahl K., Forsberg M., Volkman R., Carvalho E., Funahashi T., Matsuzawa Y., Wiklund O., Yang X., Taskinen M., Smith U., 2003, A novel cellular marker of insulin resistance and early atherosclerosis in humans is related to impaired fat cell differentiation and low adiponectin, *FASEB J*, 17, 1434-1440 p.

63. Jia S.H., Li Y., Parodo J., Kapus A., Fan L., Rotstein O.D., Marshall J.C., 2004, Pre-B cell colony enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis, *J Clin Invest*, 113, 1318-27 p.
64. Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N., Hara K., Ueki K., Tobe K., 2006, Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome, *J Clin Invest*, 116 (7), 1784-92 p.
65. Kadowaki T., Yamauchi T., 2005, Adiponectin and Adiponectin Receptors, *Endocrine Reviews*, 26, 439-451 p.
66. Kahn B.B., Alquier T., Carling D., Hardie D.G., 2005, AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism, *Cell Metab*, 1, 15-25 p.
67. Karbowska J., Kochan Z., 2005, Effect of DHEA on endocrine functions of adipose tissue, the involvement of PPAR gamma, *Biochem Pharmacol*, 70 (2), 249-57 p.
68. Karbowska J., Kochan Z., 2006, Role of Adiponectin in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism, *J Physiol Pharmacol*, 57, Supp 6, 103-113 p.
69. Kershaw E.E., Flier J.S., 2004, Adipose tissue as an endocrine organ, *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 2548-2556 p.
70. Kharroubi I., Ladrière L., Cardozo A.K., Dogusan Z., Cnop M., Eizirik D.L., 2004, Free fatty acids and cytokines induce pancreatic beta-cell apoptosis by different mechanisms: role of nuclear factor-kappaB and endoplasmic reticulum stress, *Endocrinology* 145 (11), 5087-96 p.
71. Kilaru S., Frangos S.G., Chen A.H., Gortler D., Dhadwal A.K., Aram O., Sumpio B.E., 2001, Nicotine: a review of its role in atherosclerosis, *J Am Coll Surg*, 193 (5), 538-46 p.
72. Kissebah A.H., Sonnenberg G.E., Myklebust J., Goldstein M., Broman K., James R.G., Marks J.A., Krakower G.R., Jacob H.J., Weber J., Martin L., Blangero J., Comuzzie A.G., 2000, Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome, *Proc Natl Acad Sci USA*, 97 (26), 14478-14483 p.

73. Koca S.S., Özkan Y., Akbulut H., Günay İ., Dönder E., 2006, Obezitede Azalmış Serum Adiponektin Düzeyi Ve Orlistat Tedavisinin Etkisi, *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 26, 126-131 s.
74. Kopelman P.G., 1994, Investigation of obesity, *Clin Endocrinol*, 41, 703–708 p.
75. Lam T.K., van de Werve G., Giacca A., 2003, Free fatty acids increase basal hepatic glucose production and induce hepatic insulin resistance at different sites, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 284 (2), 281–90 p.
76. Lean M.E., Han T.S., Seidell J.C., 1998, Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference, *Lancet*, 351, 853-6 p.
77. Lebovitz H.E., 1999, Type 2 diabetes: An overview, *Clin Chem*, 458, 1339-1345 p.
78. Lebovitz H.E., 2006, Insulin resistance – a common link between type 2 diabetes and cardiovascular disease, *Diabetes Obes Metab*, 8 (3), 237-49 p.
79. Lewis G.F., Carpentier A., Adeli K., Giacca A., 2002, Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of Insulin resistance and type 2 diabetes, *Endocrin Rev* 23(2), 201-229 p.
80. Li J., Yu X., Pan W., Unger R.H., 2002, Gene expression profile of rat adipose tissue at the onset of high-fat-diet obesity, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 282, 1334-41 p.
81. Lihn A.S., Pederson S.B., Richelson B., 2005, Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity, *Obesity*, 6, 13-21 p.
82. Lu H.L., Wang H.W., Wen Y., Zhang M.X., Lin H.H., 2006, Roles of adipocyte derived hormone adiponectin and resistin in insulin resistance of type 2 diabetes, *World J Gastroenterol*, 12 (11), 1747-1751 p.
83. Lwanga S.K., Lemeshow S., (eds), 1991, Sample size determination in health studies. A practical manual, World Health Organisation, Geneva p.
84. Maeda N., Takahashi M., Funahashi T., Kihara S., Nishizawa H., Kishida K., Nagaretani H., Matsuda M., Komuro R., Ouchi N., Kuriyama H., Hotta K., Nakamura T., Shimomura I., Matsuzawa Y., 2001, PPARgamma ligands increase

expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*, 50 (9), 2094–9 p.

85. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C., 1985, Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man, *Diabetologia* 28, 412–419 p.
86. McConway M.G., Johnson D., Kelly A., Griffin D., Smith J., Wallace A.M., 2000, Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans, *Ann Clin Biochem*, 37 (Pt 5), 717–23 p.
87. Menzaghi C., Ercolino T., Di Paola R., Berg A.H., Warram J.H., Scherer P.E., Trischitta V., Doria A., 2002, A haplotype at the adiponectin locus is associated with obesity and other features of the insulin resistance syndrome, *Diabetes*, 51(7), 2306-12 p.
88. Mitrakou A., Kelley D., Mokan M., Veneman T., Pangburn T., Reilly J., Gerich J., 1992, Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance, *N Engl J Med*, 326 (1), 22-9 p.
89. Miyazaki T., Shimada K., Mokuno H., Daida H., 2003, Adipocyte derived plasma protein, adiponectin, is associated with smoking status in patients with coronary artery disease, *Heart*, 89 (6), 663 p.
90. Mlinar B., Marc J., Janež A., Pfeifer M., 2007, Molecular mechanism of insulin resistance and associated disease, *Clin Chim Acta*, 375, 20-35 p.
91. Mohamed-Ali V., Goodrick S., Rawesh A., Katz D.R., Miles J.M., Yudkin J.S., Klein S., Coppel S.W., 1997, Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6 but not tumor necrosis factor- α , in vivo, *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 4196-200 p.
92. Montague C.T., O'Rahilly S., 2000, The Perils of Portliness: Causes and Consequences of Visceral Adiposity, *Diabetes*, 49, 883–888 p.
93. Monzillo L.U., Hamdy O., Horton E.S., Ledbury S., Mullooly C., Jarema C., Porter S., Ovalle K., Moussa A., Mantzoros C.S., 2003, Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance, *Obes Res*, 11 (9), 1048-54 p.

94. Murphy K.G., Bloom S.R., 2006, Are all fats created equal?, *Nat Med*, 12 (1), 32-33 p.
95. Nakatani K., Noma K., Nishioka J., Kasai Y., Morioka K., Katsuki A., Hori Y., Yano Y., Sumida Y., Wada A., Nobori T., 2005, Adiponectin gene variation associates with the increasing risk of type 2 diabetes in non-diabetic Japanese subjects, *Int J Molecular Med*, 15, 173-177 p.
96. Nawrocki A.R., Scherer P.E., 2004, The delicate balance between fat and muscle: adipokines in metabolic disease and musculoskeletal inflammation, *Curr Opin Pharmacol*, 4, 281-289 p.
97. Nedvídková J., Smitka K., Kopský V., Hainer V., 2005, Adiponectin, an Adipocyte – Derived Protein, *Physiol Res*, 54, 133-140 p.
98. Neufeld N.D., Raffel L.J., Landon C., Ida Chen Y-D., Vadhem C.M., 1998, Early presentation of type 2 diabetes in Mexican-American youth, *Diabetes Care*, 21, 80-86 p.
99. Nishizawa H., Shimomura I., Kishida K., Maeda N., Kuriyama H., Nagaretani H., Matsuda M., Kondo H., Furuyama N., Kihara S., Nakamura T., Tochino Y., Funahashi T., Matsuzawa Y., 2002, Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein, *Diabetes*, 51, 2734-2741 p.
100. Oh D.K., Ciaraldi T., Henry R.R., 2007, Adiponectin in health and disease *Diabetes Obes Metab*, 9 (3), 282-9 p.
101. Okamoto Y., Kihara S., Funahashi T., Matsuzawa Y., Libby P., 2006, Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome, *Clin Sci*, 110, 267-278 p.
102. Onat T., Emerk K., Sözmen E.Y., 2006, *İnsan Biyokimyası*, Palme Yayıncılık, Ankara, 280-285 s.
103. Onay-Besikci A., Altarejos J.Y., Lopaschuk G.D., 2004, gAd-globular head domain of adiponectin increases fatty acid oxidation in newborn rabbit hearts, *J Biol Chem*, 279 (43), 44320-6 p.
104. Onkarno P., Vaananen S., Karvonen M., Tuomilehto J., 1999, Worldwide increase in incidence of type 1 diabetes – the analysis of the data on published incidence trends, *Diabetologia*, 42 (12), 1395-1403 p.

105. Ouchi N., Kihara S., Arita Y., Maeda K., Kuriyama H., Okamoto Y., Hotta K., Nishida M., Takahashi M., Nakamura T., Yamashita S., Funahashi T., Matsuzawa Y., 1999, Novel modulator of endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin, *Circulation*, 100, 2473-2476 p.
106. Ouchi N., Kihara S., Arita Y., Nishida M., Matsuyama A., Okamoto Y., Ishigami M., Kuriyama H., Kishida K., Nishizawa H., Hotta K., Muraguchi M., Ohmoto Y., Shizuya Y., Funahashi T., Matsuzawa Y., 2001, Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*, 103, 1057–1063 p.
107. Özkan Y., Koca S.S., Gencer V., Özalp G., Dönder E., 2005, Hipertansif olgularda azalmış serum adiponektin düzeyleri, *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 25, 519-524 s.
108. Pagano C., Pilon C., Olivieri M., Mason P., Fabris R., Serra R., Milan G., Rossato M., Federspil G., Vettor R., 2006, Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans, *J Clin Endocrinol Metab*, 91 (8), 3165-70 p.
109. Pajvani U.B., Du X., Combs T.P., Berg A.H., Rajala M.W., Schulthess T., Engel J., Brownlee M., Scherer P.E., 2003, Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity, *J Biol Chem*, 278, 9073–9085 p.
110. Pajvani U.B., Hawkins M., Combs T.B., Rajala M.W., Doebber T., Berger J.P., Wagner J.A., Wu M., Knopps A., Xiang A.H., Utzschneider K.M., Kahn S.E., Olefsky J.M., Buchanan T.A., Scherer P.E., 2004, Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity, *J Biol Chem*, 279 (13), 12152–12162 p.
111. Peker İ., Çiloğlu F., Buruk Ş., Bulca Z., 2000, Egzersiz Biyokimyası ve Obezite, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 83 – 141 s.
112. Pellme' F., Smith U., Funahashi T., Matsuzawa Y., Brekke H., Wiklund O., Taskinen M. R., Jansson P.A., 2003, Circulating Adiponectin Levels Are Reduced in Nonobese but Insulin-Resistant First-Degree Relatives of Type 2 Diabetic Patients, *Diabetes* 52, 1182–1186 p.

113. Phillips S.A., Ciaraldi T.P., Kong A.P., Bandukwala R., Aroda V., Carter L., Baxi S., Mudaliar S.R., Henry R.R., 2003, Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy, *Diabetes*, 52 (3), 667-674 p.
114. Piñeiro R., Iglesias M.J., Gallego R., Raghay K., Eiras S., Rubio J., Diéguez C., Gualillo O., González-Juanatey J.R., Lago F., 2005, Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes, *FEBS Lett*, 579, 5163-5169 p.
115. Porte D Jr., 1991, Beta cells in type 2 diabetes Mellitus, *Diabetes*, 40, 166-80 p.
116. Rajala M.W., Scherer P.E., 2003, Minireview: The adipocyte at the crossroads of energy Homeostasis, inflammation and atherosclerosis, *Endocrinology*, 144, 3765–73 p.
117. Reaven G.M., 1988, Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease, *Diabetes*, 37, 1595–1607 p.
118. Roepstorff C., Halberg N., Hillig T., Saha A.K., Ruderman N.B., Wojtaszewski J.F., Richter E.A., Kiens B., 2005, Malonyl-CoA and carnitine in regulation of fat oxidation in human skeletal muscle during exercise, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 288 (1), 133-142 p.
119. Saito K., Tobe T., Minoshima S., Asakawa S., Sumiya J., Yoda M., Nakano Y., Shimizu N., Tomita M., 1999, Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28), *Gene*, 229, 67–73 p.
120. Sakuta H., Suzuki T., Yasuda H., Ito T., 2005, Adiponectin levels and cardiovascular risk factors in Japanese men with type 2 diabetes, *Endocrine Journal*, 52 (2), 241-244 p.
121. Sandeep S., Velmurugan K., Deepa R., Mohan V., 2007, Serum Visfatin in relation to visceral fat, obesity and type 2 diabetes mellitus in Asian Indians, *Metab Clin Exper*, 56, 565-570 p.
122. Satman I., Yılmaz T., Şengül A., Salman S., Salman F., Uygur S., Bastar İ., Tütüncü Y., Sargın M., Dinççağ N., Karşıdağ K., Kalaça S., Özcan C., King H., The TURDEP Group, 2002, Population – Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP), *Diabetes Care*, 25, 1551-1556 p.

- 123.Schling P, Löffler G., 2002, Cross talk between adipose tissue cell, impact on pathophysiology, *News Physiol Sei*, 17, 99-104 p.
- 124.Schulze M.B., Rimm E.B., Shai I., Rifai N., Hu F.B., 2004, Relationship between adiponectin and glycemic control, blood lipids and inflammatory markers in men with type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 27 (7), 1680-1687 p.
- 125.Shapiro L., Scherer P.E., 1998, The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor, *Curr Biol*, 8 (6), 335-8 p.
- 126.Shibata R., Ouchi N., Ito M., Kihara S., Shiojima I., Pimentel D.R., Kumada M., Sato K., Schiekofer S., Ohashi K., Funahashi T., Colucci W.S., Walsh K., 2004, Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart, *Nat Med*, 10, 1384-1389 p.
- 127.Silha J.V., Skrha J.V., Sucharda P., Nyomba B.L., Murphy L.J., 2003, Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance, *Eur J Endocrinol*, 149, 331-335 p.
- 128.Snehalatha C., Mukesh B., Simon M., Viswanathan V., Haffner S.M., Ramachandran A., 2003, Plasma adiponectin is an independent predictor of type 2 diabetes in Asian Indians, *Diabetes Care*, 26, 3226-3229 p.
- 129.Sowers J.R., 1998, Obesity and cardiovascular disease, *Clin Chem* 44, 1821-1825 p.
- 130.Sowers J.R., 2003, Obesity as a cardiovascular risk factor, *Am J Med*, 115 (Suppl 8A), 37-41 p.
- 131.Steppan C.M., Bailey S.T., Bhat S., Brown E.J., Banerjee R.R., Wright C.M., Patel H.R., Ahima R.S., Lazar M.A., 2001, The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 409, 307-12 p.
- 132.Steppan C.M., Lazar M.A., 2002, Resistin and obesity-associated insulin resistance, *Tren Endoc & Metab.*, 13, 18-23 p.
- 133.Stumvoll M., Häring H., 2002, The Peroxisome Proliferator - Activated Receptor- γ 2 Pro12Ala Polymorphism, *Diabetes*, 51, 2341-2347 p.

134. Stumvoll M., Goldstein B.J., Hafsten T.W., 2005, Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy, *Lancet*, 365, 1333-46 p.
135. Stumvoll M., Tschrirter O., Fritsche A., Staiger H., Renn W., Weisser M., Machicao F., Häring H., 2002, Association of the T-G polymorphism in adiponectin (exon 2) with obesity and insulin sensitivity: interaction with family history of type 2 diabetes, *Diabetes*, 51 (1), 37-41 p.
136. Summers S.A., 2006, Ceramides in insulin resistance and lipotoxicity, *Prog Lipid Res*, 45 (1), 42-72 p.
137. Takahashi M., Arita Y., Yamagata K., Matsukawa Y., Okutomi K., Horie M., Shimomura I., Hotta K., Kuriyama H., Kihara S., Nakamura T., Yamashita S., Funahashi T., Matsuzawa Y., 2000, Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 24 (7), 861-868 p.
138. Terry R.B., Page W.F., Haskell W.L., 1992, Waist/hip ratio, body mass index and premature cardiovascular disease mortality in US army Veterans during a twenty-three year follow-up study, *Int J Obes* 16, 417-423 p.
139. Tomas E., Tsao T.S., Saha A.K., Murrey H.E., Zhang Cc C., Itani S.I., Lodish H.F., Ruderman N.B., 2002, Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation, *Proc Natl Acad Sci USA*, 99 (25), 16309-13 p.
140. Tsuchida A., Yamauchi T., Ito Y., Hada Y., Maki T., Takekawa S., Kamon J., Kobayashi M., Suzuki R., Hara K., Kubota N., Terauchi Y., Froguel P., Nakae J., Kasuga M., Accili D., Tobe K., Ueki K., Nagai R., Kadowaki T., 2004, Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity, *J Biol Chem*, 279, 30817-30822 p.
141. Tsunekawa T., Hayashi T., Suzuki Y., Matsui-Hirai H., Kano H., Fukatsu A., Nomura N., Miyazaki A., Iguchi A., 2003, Plasma adiponectin plays an important role in improving insulin resistance with glimepiride in elderly type 2 diabetic subjects, *Diabetes Care*, 26 (2), 285-9 p.
142. Turner R.C., Cull C.A., Frighi V., Holman R.R., 1999, Glycemic Control with Diet, Sulfonylurea, Metformin, or Insulin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Progressive Requirement for Multiple Therapies (UKPDS 49), UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, *JAMA*, 281 (21), 2005-12 p.

143. Van der Kooy K., Seidell J.C., 1993, Techniques for the measurement of visceral fat. A practical guide, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 17 (4), 187-96 p.
144. Varma V., Yao-Borengasser A., Rasouli N., Bodles A.M., Phanavanh B., Lee M.J., Starks T., Kern L.M., Spencer H.J., McGehee R.E., Fried S.K., Kern P.A., 2006, Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipid and inflammation, *J Clin Endocrinol Metab*, 92 (2), 666-72 p.
145. Vasseur F., Helbecque N., Dina C., Lobbens S., Delannoy V., Gaget S., Boutin P., Vaxillaire M., Leprêtre F., Dupont S., Hara K., Clément K., Bihain B., Kadowaki T., Froguel P., 2002, Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians, *Hum Mol Genet*, 11 (21), 2607-14 p.
146. Vionnet N., Hani E.H., Dupont S., Francke S., Dotte S., De Matos F., Durand E., Leprette F., Lecoœur C., Gallina P., Zekiri L., Dina C., Froguel P., 2000, Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24, *Am J Hum Genet*, 67, 1470-1480 p.
147. Waki H., Yamauchi T., Kamon J., Ito Y., Uchida S., Kita S., Hara K., Hada Y., Vasseur F., Froguel P., Kimura S., Nagai R., Kadowaki T., 2003, Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin, *J Biol Chem*, 278 (41), 40352–40363 p.
148. Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R., 2004, Use and Abuse of HOMA modeling, *Diabetes Care*, 27, 1487 – 1495 p.
149. Wang P., Mariman C.M., 2007, Insulin resistance in an energy-centered perspective. *Physiol Behav.* (yayın aşamasında)
150. Wang Y., Xu A., Knight C., Xu L.Y., Cooper G.J., 2002, Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity, *J Biol Chem*, 277, 19521-19529 p.
151. Warden N.A., Warden C.H., 2001, Biological influences on obesity, *Pediatr Clin North Am*, 48 (4), 879-91 p.

152. Weyer C., Bogardus C., Mott D.M., Pratley R.E., 1999, The Natural History of Insulin Secretory Dysfunction and Insulin Resistance in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus, *J Clin Invest*, 104, 787-794 p.
153. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S., Hotta K., Matsuzawa Y., Pratley R.E., Tataranni P.A., 2001, Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 1930–1935 p.
154. Wickelgren I., 1998, Obesity: How big a problem?, *Science*, 29, 280 (5368), 1364-7 p.
155. Wiecek A., Adamczak M., Chudek J., 2007, Adiponectin—an adipokine with unique metabolic properties, *Nephrol Dial Transplant*, 22 (4), 981-8 p.
156. Wiecek A., F Kokot, J Chudek, M Adamczak., 2002, The adipose tissue a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant*, 17, 191–195 p.
157. World Health Organisation (WHO) 1995, Expert Committee: Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry, *World Health Organ Tech Rep Ser*, 854, 1-452 p., Geneva.
158. World Health Organisation (WHO), 2000, Obesity: preventing and managing the global epidemic, Report of a WHO Consultation, *World Health Organ Tech Rep Ser*, 894, i-xii, 1-253 p.
159. World Health Organisation, 1997, Obesity: preventing and managing the global epidemic, Geneva, 3-5 p.
160. World Health Organisation, 2002, Laboratory Diagnosis and Monitoring of Diabetes Mellitus, 1-24p, Geneva
161. World Health Organization, 1985, Diabetes Mellitus, Report of a WHO Study Group, *Tech Rep Ser*, 727, 1–113 p., Geneva
162. World Health Organization, 1994, WHO Study Group on Prevention of Diabetes Mellitus, *Tech Rep Ser*, 844, Geneva

163. World Health Organization, 1999, Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications, Report of a WHO Consultation, Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Geneva, 1-59 p.
164. Yamamoto Y., Hirose H., Saito I., Tomita M., Taniyama M., Matsubara K., Okazaki Y., Ishii T., Nishikai K., Saruta T., 2002, Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci*, 103, 137-142 p.
165. Yamauchi T., Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T., 2003, Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects., *Nature*, 423 (6941), 762-9 p.
166. Yamauchi T., Kamon J., Minokoshi Y., Ito Y., Waki H., Uchida S., Yamashita S., Noda M., Kita S., Ueki K., Eto K., Akanuma Y., Froguel P., Foufelle F., Ferre P., Carling D., Kimura S., Nagai R., Kahn B.B., Kadowaki T., 2002, Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase, *Nat Med*, 8 (11), 1288-1295 p.
167. Yamauchi T., Kamon J., Waki H., Terauchi Y., Kubota N., Hara K., Mori Y., Ide T, Murakami K., Tsuboyama-Kasaoka N., Ezaki O., Akanuma Y., Gavrilova O., Vinson C., Reitman M.L., Kagechika H., Shudo K., Yoda M., Nakano Y., Tobe K., Nagai R., Kimura S., Tomita M., Froguel P., Kadowaki T., 2001, The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity, *Nat Med*, 7 (8), 941-946 p.
168. Yang W.S., Lee W.J., Funahashi T., Tanaka S., Matsuzawa Y., Chao C.L., Chen C.L., Tai T.Y., Chuang L.M., 2001, Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin, *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 3815-3819 p.
169. Ye S.Q., Simon B.A., Maloney J.P., Zambelli-Weiner A., Gao L., Grant A., Easley R.B., McVerry B.J., Tuder R.M., Standiford T., Brower R.G., Barnes K.C., Garcia J.G., 2005, PreB- cell colony-enhancing factor as a potential novel biomarker in acute lung injury, *Am J Respir Crit Care Med*, 171, 361-70 p.
170. Yenigün M., 2001, Her Yönüyle Diabetes Mellitus, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi İstanbul, 51- 849 s.

- 171.Yılmaz C., Yılmaz M.T., İmamoğlu Ş., 2000, Diabetes Mellitus 2000, İstanbul
- 172.Yılmaz T., Bahçeci M., Büyükbeşe M.A., 2004, Diabetes Mellitus'un Modern Tedavisi, Türk Diyabet Vakfı Yayınları, İstanbul, 1- 9 s.
- 173.Zhang Y.Y., Gottardo L., Thompson R., Powers C., Nolan D., Duffy J., Marescotti M.C., Avogaro A., Doria A., 2006, A visfatin promoter polymorphism is associated with low-grade inflammation and type 2 diabetes, Obesity (Silver Spring), 14 (12), 2119-26 p.
- 174.Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G., Benedetto F.A., Cutrupi S., Parlongo S., Malatino L.S., Bonanno G., Seminara G., Rapisarda F., Fatuzzo P., Buemi M., Nicocia G., Tanaka S., Ouchi N., Kihara S., Funahashi T., Matsuzawa Y., 2002, Adiponectin, metabolic risk factors and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease, J Am Soc Nephrol, 13, 134-141 p.

EKLER DİZİNİ

HASTA ANKET FORMU

FORM NO:

TARİH:...../...../20...

POLİKLİNİK DOSYA NO:

HASTA KİŞİSEL BİLGİLERİ

ADI:	SOYADI:	DOĞUM TARİHİ / YAŞ	CİNSİYET

HASTA BİLGİLERİ

KİLO	BOY	BMI	DM YAŞI

SOY GEÇMİŞ	ALİŞKANLIKLAR	DİĞER HASTALIKLAR

TEDAVİ

KULLANILAN İLAÇLAR

HASTANIN ONAYI

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı : **MEHMET KARA**
Doğum Tarihi ve Yeri : **13.08.1982 / ULUS**
Uyruğu : **T.C.**
Medeni Hali : **BEKÂR**
İletişim Adresleri : **KURTULUŞ MAH. FİLİZ SOK. NO: 8 KARABÜK**
E – mail: **mkara_78@yahoo.com.tr**
Tel: **0 542 730 1730**

Eğitim Durumu

Lise : **KARABÜK DEMİR ÇELİK LİSESİ (Y.D.A.L) (1996 – 2000)**
Üniversite : **ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ FEN – EDEBİYAT FAKÜLTESİ BİYOLOJİ BÖLÜMÜ (2000 – 2004)**
Yüksek Lisans : **ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ SAğLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ BİYOKİMYA A.B.D. (2005 – 2008)**
Yabancı Dil : **İNGİLİZCE**