



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**POSTPRANDİYAL LİPEMİDE
ADİPOKİNLERİN SEVİYELERİ**

Nurçin KÜÇÜK

DOKTORA TEZİ

Doç Dr. Birgül KURAL

TRABZON-2012



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**POSTPRANDİYAL LİPEMİDE
ADİPOKİNLERİN SEVİYELERİ**

Nurçin KÜÇÜK

DOKTORA TEZİ

Doç Dr. Birgül KURAL

TRABZON-2012

Bu çalışma KTÜ Bilimsel Araştırma Komisyonu tarafından 2010.114.001.4 nolu Hızlı Destek projesi ile desteklenmiştir, kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir.

ONAY

Bu tez Doktora Tezi Standartlarına Uygun Bulunmuştur

Prof. Dr. Asım ÖREM

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

.....

Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Nurçin KÜÇÜK 'ün hazırladığı “**Postprandiyal Lipemide Adipokinlerin Seviyeleri**” başlıklı tez KTÜ Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman Doç. Dr. Birgül KURAL _____

Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Edip KEHA _____

Prof. Dr. Asım ÖREM _____

Prof. Dr. Hasan EFE _____

Doç Dr. İlknur TOSUN _____

Doç. Dr. Birgül KURAL _____

Tarih: .../.../2012

Bu tez KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .../.../.... tarih ve ... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

.....

Prof. Dr. Ahmet KALKAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım klavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağılı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışması ve yazımı aşamalarında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

21.05.2012

Nurçin KÜÇÜK

TEŞEKKÜR

Bu çalışmada;

Başta tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Birgül KURAL olmak üzere, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki öğretim üyeleri; Sayın Prof. Dr. E. Edip KEHA'ya, Sayın Prof. Dr. Orhan DEĞER'e, Sayın Prof. Dr. Asım ÖREM'e, Sayın Prof. Dr. Yüksel ALİYAZICIOĞLU'na, Sayın Doç. Dr. Ahmet ALVER'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. Fulya BALABAN YÜCESAN'a, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Sayın Doç. Dr. İlknur TOSUN'a, tez savunmama katılan Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Hasan EFE'ye katkılarından ve fikir ve tecrübelerini aktardıklarından dolayı şükranlarımı sunuyorum.

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki Araştırma görevlilerine, doktora ve yüksek lisans öğrencilerine, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Klinik Biyokimya Laboratuvarı ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü çalışanlarına,

Çalışmaya katılan tüm gönüllülere,

Bu tez çalışmasını gerçekleştirmemde; her zaman yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme ve tüm sevdiklerime teşekkür ederim.

Nurçin KÜÇÜK

Bu çalışma KTÜ Bilimsel Araştırma Komisyonu tarafından 2010.114.001.4 nolu Hızlı Destek projesi ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
BEYAN	iv
TEŞEKKÜR	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
SİMGELER, KISALTMALAR ve FORMÜLLER DİZİNİ	viii
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Postprandiyal Lipemi	5
4.2. Oral Trigliserid Tolerans Testi	7
4.3. Adipokinler	9
4.3.1. Adipoz Doku	9
4.3.2. Adipokin Çeşitleri	11
4.3.2.1. Leptin	11
4.3.2.2. Adiponektin	13
4.3.2.3. Açılasyonu Uyarıcı Protein (ASP)	14
4.3.2.4. Rezistin	16
4.3.2.5. Apelin-13	16
4.3.2.6. Kemerin	18
4.3.2.7. İnsulin Direnci ve Duyarlılığı İndeksleri	20
4.3.2.8. Postprandiyal Lipeminin Hastalıklarla İlişkisi	21
4.3.2.9. Adipokinlerin Hastalıklarla İlişkisi	23
5. GEREÇ VE YÖNTEM	27
5.1. Gereç	27
5.1.2. Kullanılan Cihazlar, Aletler, Kimyasallar ve Malzemeler	27
5.2. Yöntem	28
5.2.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması	28

5.2.2. Oral Trigliserid Tolerans Testi Uygulaması	29
5.2.3. Glukoz, İnsülin ve Lipid Parametrelerinin Ölçülmesi	30
5.2.4. Adipokinlerin Seviyelerinin Ölçümü	31
5.2.5. Biyokimyasal Parametrelere Ait indekslerin ve Oranların Hesaplanması	33
5.3. İstatistiksel Analizler	35
6. BULGULAR	36
6.1. Açlık Saatinde Ölçülen Parametreler	36
6.2. Trigliserid Seviyelerinin Zamana Bağlı Kinetik Değişimi	37
6.3. AUC _{TG} Sınıflandırmasına Göre Parametrelerin Değerlendirilmesi	39
6.4. AUC _{TG} Bağımlı Gruplandırmada Adipokinlerin Seviyeleri	41
6.5. Adipokinlerin Zamana Bağlı Kinetik Değişimleri	44
6.6. Parametreler Arasındaki Korelasyonlar	51
6.7. Adipokin Seviyelerinin Birbiri ile Korelasyonları	56
7. TARTIŞMA ve SONUÇ	57
8. KAYNAKLAR	66
9. EKLER	78
9.1. Ek1. Bilgi Formu	78
9.2. Ek2. Onam Formu Örneği	79
10. ETİK KURUL ONAYI	80
11. ÖZGEÇMİŞ	81

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1. Oral Trigliserid Tolerans Testi Örnekleri	9
Tablo 2. Adipokin Kitlerinin Özellikleri	32
Tablo 3. Değerlendirilen İndeks ve Oranların Formülleri	34
Tablo 4. Antropometrik Değerler	36
Tablo 5. Biyokimyasal Parametrelerin ve Adipokinlerin Seviyeleri, Oran ve İndeks Değerleri	37
Tablo 6. Kadın ve Erkek Gruplarına ait AUC _{TG} Değerleri	38
Tablo 7. Kadınlarda AUC _{TG} Bağımlı Gruplandırmada Antropometrik Ölçümler ve 0. Saatteki Biyokimyasal Parametrelerin Seviyeleri	39
Tablo 8. Erkeklerde AUC _{TG} Bağımlı Gruplandırmada Antropometrik Ölçümler ve 0. Saatteki Biyokimyasal Parametrelerin Seviyeleri	40
Tablo 9. Kadınların AUC _{TG} Bağımlı Gruplarında Adipokinlerin Açlık ve Postprandiyal Seviyeleri	42
Tablo 10. Erkeklerin AUC _{TG} Bağımlı Gruplarında Adipokinlerin Açlık ve Postprandiyal Seviyeleri	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
Şekil 1.	TG Metabolizması	6
Şekil 2.	Beyaz Yağ Dokusundan Salınan Moleküller	10
Şekil 3.	Adiponektinin Üç Farklı Multimer Yapısı	14
Şekil 4.	ASP'nin Adipsin ve C3'den Oluşum Basamakları	15
Şekil 5.	Apelinin Sentez ve Posttranslasyonel Aşamaları	17
Şekil 6.	Kemerinin Aktif ve İnaktif Formlarının Sentezi	19
Şekil 7.	Trigliserid Klirensinin Bozulmasının Etkileri	22
Şekil 8.	Adipokinler ile Kardiyovasküler Koruma İlişkisi	26
Şekil 9.	OTTT Öncesi ve Sonrası İş Özet Akış Şeması	30
Şekil 10.	Adipokinlerin Ölçümünde Kullanılan Standart Grafikler	33
Şekil 11.	TG Seviyelerinin Zamana Bağlı Değişimi	38
Şekil 12.	AUC_{TG} ile Leptin, ASP ve Kemerin Arasındaki İlişki	44
Şekil 13.	Leptin Seviyelerinin Zamana Bağlı Değişimi	46
Şekil 14.	Adiponektin Seviyelerinin Zamana Bağlı Değişimi	47
Şekil 15.	ASP Seviyelerinin Zamana Bağlı Değişimi	48
Şekil 16.	Rezistin Seviyelerinin Zamana Bağlı Değişimi	49
Şekil 17.	Apelin-13 Seviyelerinin Zamana Bağlı Değişimi	50
Şekil 18.	Kemerin Seviyelerinin Zamana Bağlı Değişimi	51
Şekil 19.	Kadın Grubu ile AUC_{TG} Arasındaki Korelasyon Grafikleri	53
Şekil 20.	Erkek Grubu ile AUC_{TG} Arasındaki Korelasyon Grafikleri	54
Şekil 21.	Kadınlarda Adiponektin ile Kemerin Arasında Gözlenen Korelasyon Grafığı	56

KISALTMALAR, SİMGE ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

ADipoR	Adiponektin Reseptörü
AMPK	Kardiyokoruyucu kinaz
APJ	Apelin reseptörü
ASP	Açilasyonu Uyarıcı Protein
AUC_{TG}	Trigliserid Seviyesi Eğrisi Altında Kalan Alan Değerleri
CETP	Kolesterol Ester Transfer Proteini
CpB	Karboksipeptidaz B
C3	Kompleman 3
dPPL	Düşük Düzeyde Postprandiyal Lipemi
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HL	Hepatik Lipaz
HOMA	The Homeostasis Model Assesment
ISI	İnsülin Sensivite İndeksi
KIU	Kallikrein İnhibitör Unit
LCAT	Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LPL	Lipoprotein Lipaz
OB-R	Leptin Reseptörü
oPPL	Orta Düzeyde Postprandiyal Lipemi
OTTT	Oral Trigliserid Tolerans Testi
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
STAT-3	Transkripsiyonda Sinyal İletici ve Aktivatör-3
ŞM	Şilomikron
TG	Trigliserid
TNF-α	Tümör nekroz faktör
VKİ	Vücut Kütle İndeksi
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
yPPL	Yüksek Düzeyde Postprandiyal Lipemi

ÖZET

POSTPRANDİYAL LİPEMİDE ADİPOKİNLERİN SEVİYELERİ

Postprandiyal lipemi (PPL), yağlı bir yemek sonrasında plazmada trigliseridce (TG) zengin lipoproteinlerin artışı ile karakterizedir ve aterosjenik etkileri de beraberinde getirmektedir. Bu çalışmanın amacı; düşük, orta ve yüksek PPL'li kişilerdeki, adipokinlerin [leptin, adiponektin, açilasyonu uyarıcı protein (ASP), rezistin, apelin-13 ve kemerin] seviyelerini belirlemek, postprandiyal süreçte kinetik farklılıklarını göstermek ve parametreler arasındaki ilişkileri değerlendirmektir.

Bu çalışmaya sağlıklı 48 (24 K/24 E, 18-45 yaş aralığında) gönüllü dahil edildi. Açlık ve yüksek yağlı diyet sonrasında 2., 4. ve 6. saatlerdeki TG seviyeleri kullanılarak hesaplanan eğrinin altındaki alan (AUC_{TG}) değerlerine göre; düşük (n=8), orta (n=8) ve yüksek (n=8) PPL'li üç gruba bölündü. Açlıkta ve postprandiyal 4. ve 6. saatlerde adipokin seviyeleri ELISA yöntemiyle belirlendi ve kinetikleri takip edildi.

Kadın ve erkeklerde, adipokinlerin seviyeleri birbirinden anlamlı farklı olmasına rağmen kinetikleri benzer seyir gösterdi. Diğer taraftan, PPL gruplarına göre ise;adipokin seviyelerinde anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Erkeklerde adiponektin, ASP, rezistin ve kemerin seviyelerinin vücut yağ yüzdelere oranları, AUC_{TG} değerleri ile negatif ilişki gösterdi ($p<0.05$).

Sonuçta, kadın ve erkeklerde farklı postprandiyal lipemi düzeylerinden dolayı postprandiyal süreçte adipokin seviyelerinin ve kinetik takiplerinin ayrı ayrı değerlendirilmesinin gerekli olduğu kaanatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Açilasyonu Uyarıcı Protein, Adiponektin, Apelin-13, Kemerin, Leptin, Postprandiyal Peryot, Rezistin, Yüksek Yağlı Diyet

SUMMARY

THE LEVELS OF ADIPOKINES IN POSTPRANDIAL LIPEMIA

Postprandial lipemia (PPL), is characterized by increasing of the triglycerides (TG) rich lipoproteins after a fatty meal, and also brings atherogenic effects. The aims of the study were to determine the levels of adipokines [leptin, adiponectin, acylation stimulating protein (ASP), resistin, apelin-13 and chemerin] in subjects with low, medium and high PPL, to demonstrate the kinetic differences of them at postprandial period, and to evaluate the correlations among the parameters.

Healthy 48 (24 female/24 male, age range of 18-45 years) volunteers were included in this study. Women and men were divided into three groups as with low (n=8), medium (n=8) and high (n=8) PPL, according to the tertile values of area under curve (AUC_{TG}) calculated by using TG levels at the fasting state and at 2nd, 4th and 6th hours after the high fat diet. Adipokines levels at fasting state and at postprandial 4th and 6th hours were determined by ELISA method and thereby followed kinetically.

Although the levels of adipokines were seen significantly different in women and men, the kinetics of them showed similarity. On the other hand, the levels of adipokines did not show any significant difference according to PPL groups. The ratios of adiponectin, ASP, resistin and chemerin levels to body fat percentages were negatively correlated with AUC_{TG} in men ($p < 0.05$).

In conclusion, it was suggested that in postprandial period, the separate evaluation of the adipokine levels and kinetics were necessary because of the fact that different levels of adipokines in men and women.

Key Words: Acylation Stimulating Protein, Adiponectin, Apelin-13, Chemerin, Leptin, Postprandial Period, Resistin, High Fat Diet

3.GİRİŞ ve AMAÇ

Postprandiyal lipemi (PPL), yemek sonrası plazmada trigliseridden zengin lipoproteinlerin artışı ile karakterizedir (1). Yemek sonrası trigliserid (TG) değerlerinin 8-12 saatlik süre sonunda açlık seviyesine geldiği ve toplumumuzdaki kişilerin gün içinde üç veya daha fazla günlük öğün tükettiği düşünüldüğünde, günün büyük bir kısmı PPL düzeylerinde geçer (2). PPL ile gözlenen geçici TGartışıyenilen yemeğin muhtevassından etkilenir (3,4). Akut veya kronik hiperlipemi (5) ile birlikte dislipidemi, hipertansiyon, hiperinsülinemi, insülin rezistansı, endotel disfonksiyonu oluşmakta ve aterojenik denge bozulmaktadır (2,6). Ekzojen lipidleri taşıyan şilomikronlar ve endojen lipidleri taşıyan VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein), lipoprotein lipazın substratı olmak için yarışır (7). Bunların yeterince katabolize olamamaları sonucu kandaki miktarları artar. Normal lipoproteinler endotel altı tabakaya giremezken, bunların yıkım ürünleri olan çok daha küçük yapıdaki TG'ce zengin kalıntıları endotel altı tabakaya girebilir ve aterosklerotik lezyonu başlatabilir. Bu nedenle, küçük ve TG'ce zengin olanlar daha aterojeniktir (8) ve aterojenik etkilerinin yanında insülin sensitivitesini azaltmakta, insülin rezistansını yükseltmektedir (6).

Adipoz dokudan salınan adipokinler; glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde, insülin duyarlılığında, kardiyovasküler homeostazda düzenleyici rol oynarlar (9,10). Yağlı bir yemekle birlikte plazmaki adipokin seviyesinde meydana gelecek değişim; akut veya kronik hastalıkların gelişimi ve ilerlemesinde etki gösterebilir (1). Yüksek yağlı diyet ile oluşturulan postprandiyal lipemide; leptin, adiponektin ve ASP adipokinleri ile ilgili sınırlı ancak çelişkili çalışmalar mevcut olmasına rağmen rezistin, kemerin ve apelin adipokinleri ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ayrıca düşük, orta ve yüksek postprandiyal lipemi sınıflandırmasına göre adipokinlerle ilgili herhangi bir çalışma mevcut değildir.

Bu çalışmada, sağlıklı kişilerde kadın ve erkeklerde yüksek yağlı diyetten hemen önce ve sonra 2. 4 ve 6. saatlerde TG seviyeleri ile (Oral trigliserid tolerans testi=OTTT ile) çizilen eğrinin altındaki alan (AUC=Area Under Curve) değerlerine göre düşük,

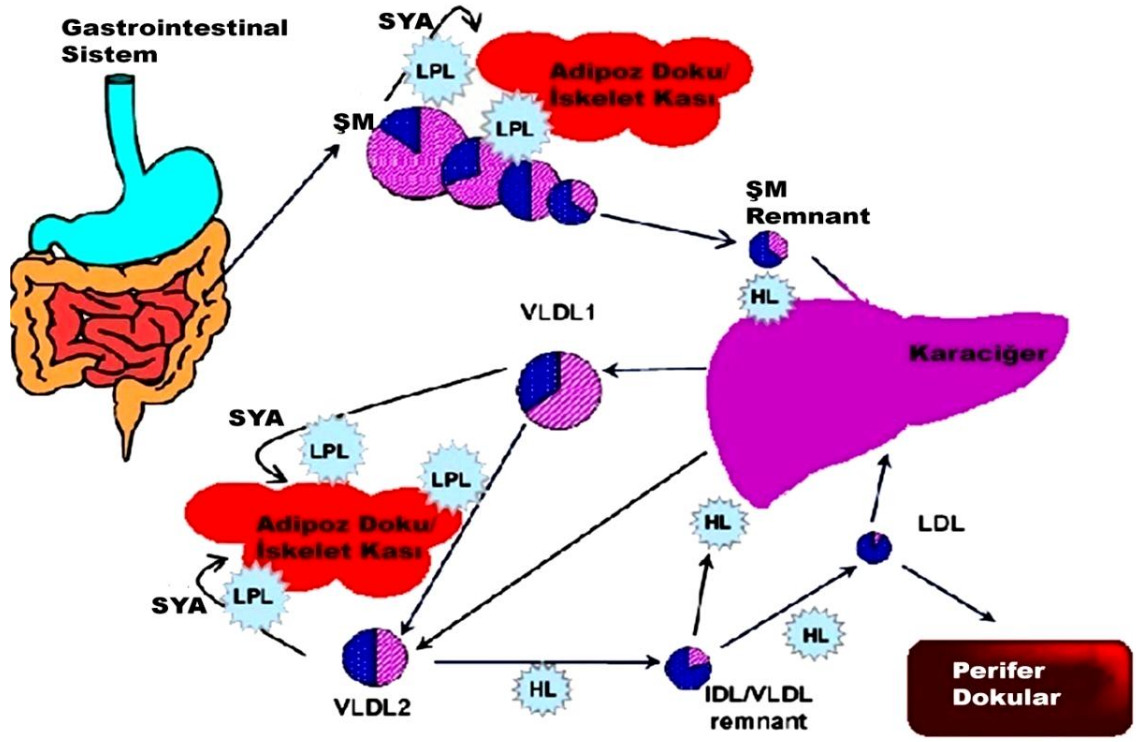
orta ve yüksek PPL grupları oluşturularak; 1) bu gruplarda adipokin (leptin, adiponektin, rezistin, ASP, kemerin ve apelin-13) seviyelerinin, 2) postprandiyal süreçte kinetik olarak adipokin düzeylerinin değişimlerinin ve 3) adipokinlerin birbiriyle ve lipid parametreleri ile olan ilişkisinin incelenmesi amaçlandı. Böylelikle gelişen teknoloji ile birlikte yüksek yağlı diyet ve hareketsiz yaşamın etkilerinin obeziteve kardiyovasküler hastalıklarla ilgili çalışmalara katkı sağlanması hedeflenmiştir.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Postprandiyal Lipemi

Postprandiyal lipemi (PPL), yağlı yemek sonrasında sindirilen lipidlerin yüksekliğinin gözleendiği fizyolojik bir dönemdir. Yemek sonrasında plazmada gözlenen trigliseridlerin (TG) çoğu diyet kaynaklı olduğundan; PPL çoğunlukla geçici TG artışıyla karakterizedir ve yenilen yemeğin muhtevassından etkilenir (1-4). İnsanların zamanının büyük bir kısmını geçirdikleri postprandiyal lipemi durumu, yağ alımından sonra görülen trigliseridce zengin şilomikronlar ve kalıntıları ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve kalıntılarının konsantrasyonlarında artış ile ilişkili bir seri metabolik olaydır(1). 30-60 g yağ ihtiva eden bir yemekle; postprandiyal 5-8 saat boyunca yüksek kalabilen TG seviyesi gözlenebilir (1,11). Yemek sonrası TG değerlerinin 8-12 saatlik süre sonunda açlık seviyesine geldiği ve toplumumuzdaki kişilerin gün içinde üç veya daha fazla günlük öğün tükettiği düşünülduğünde, günün büyük bir kısmını postprandiyal lipemi düzeylerinde geçirilir (6).

Yağlı bir yemek sonrasında şilomikronlar ince barsakta sentezlenip salınır. TG'ler lipoprotein lipazla (LPL) hidrolize edilerek kolesterolesterlerince zengin şilomikron kalıntılara dönüşür (Şekil 1). Bu kalıntıların, dolaşımdan temizlenmesinde hepatik reseptörler (ekzojen lipid taşınımı) rol alır (3). Dolaşımdaki TG çoğunluğu şilomikron veya şilomikron kalıntıları; geri kalanı ise karaciğerden periferik lipid taşımında rol alan VLDL (endojen lipid taşınımı) çeşitleri veya IDL (orta dansiteli lipoprotein) kalıntıları yapısında yer alır. Beyaz yağ dokusuna lipoprotein lipaz tarafından hidrolizlenen yağ asitlerinin alınımında adiposit taşıyıcıları rol alır (10,12).



Şekil 1. TG Metabolizması (Jackson'dan, 12). :TG, : Serbest Kolesterol, fosfolipid, protein, kolesterol esterini simgelemektedir. HL: Hepatik lipaz, LPL: lipoprotein lipaz, ŞM: şilomikronlar, ŞM remnant: Şilomikron kalıntıları, SYA: Serbest yağ asitlerini ifade etmektedir.

PPL seviyesinin en önemli belirleyicileri; emilen yağın türü, miktarı ve metabolik temizlenme sürecidir (13). Postprandiyal hipertrigliresidemi durumunda, fizyolojik koşullarda TG temizlenme kapasitesi kişiye göre farklılık gösterir (1). Postprandiyal lipemide, ekzojen lipidleri taşıyan şilomikronlar ve endojen lipidleri taşıyan VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein), lipoprotein lipazın substratı olmak için yarışır (7). Bunların yeterince katabolize olamamaları sonucu kandaki miktarları artar. PPL süresince birçok molekülün salınımının; interlökin-6 (IL-6), çözünür interselüler adhezyon molekül (sICAM) ve çözünür interselüler vasküler molekül (VCAM-1) gibi moleküllerin artışına neden olabilir. Böylece PPL sürecinde, proinflamatuvar, proaterojenik ve protrombotik özellikler görülür. Ancak diyet yağları, fibrinolitik antagonist olan C-reaktif protein (CRP) ve plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) gibi moleküllerin seviyelerine etkili olabilir/olmayabilir (14).

Sağlıklı kişilerde beyaz ekmek ve pasta gibi nişastalı besinler belirgin olarak postprandiyal TG cevabını indüklemese de apoB48 ihtiva eden şilomikronların birikimini indükler. Yağlı bir yemeğe ilave edilen (50-1000 g glukoz) karbohidrat sağlıklı bireylerde postprandiyal lipemiyi arttırır/(maya)bilir. Ancak çay şekeri-sükroz veya meyve şekeri-fruktozun belirgin olarak postprandiyal trigliseridemiye arttırdığı tespit edilmiştir (1,4). İnsülin rezistanslı kişilerde ise; yüksek karbohidratlı bir yemeğin sindirimi sonrasında apoB100 ve apoB48 içeren lipoproteinlerin birikimi ile postprandiyal hipertrigliseridemi artar. Diğer yandan uzun süreli karbohidratlı besin tüketimi sonucu karaciğerde yağ asitlerinin oluşumu ile uzun süreli lipogenez başlar. Böylelikle hepatic TG sentezi, VLDL' nin oluşumunu ve salgılanmasını uyarır (1). İnsanda fazla karbohidratın yağa dönüşümünden karaciğer sorumludur. Diğer yandan TG'in bir kısmı adipositlerde karbohidratlardan sentezlenir (9).

4.2. OralTrigliserid Tolerans Testi

PPL üzerine yapılan çalışmalar arttıkça tokluk TG metabolizmasının değerlendirilmesinin önemi her geçen gün artmaktadır. Tokluk TG düzeyi veya yağ yükleme testine (OTTT) trigliserid cevabı rutin bir işlem değildir.Uygulamaları ve yöntemi uygun standardize etmek için arayışlar sürmektedir(7). Genelde postprandiyal lipemi hakkındaki bilgiler arttıkça açlık TG ölçümünün tam etkiyi göstermediği düşünülse de hala klinik olarak (kardiyovasküler hastalıklar gibi...) tokluk TG konsantrasyonuna göre önceliklidir ve klinik değerlendirmelerde açlık TG konsantrasyonu tek geçerli ön belirteç olarak kullanılmaktadır. TG metabolizması çoğunlukla postprandiyal bir durum olduğundan dolayı, toklukta herhangi bir zamanda TG ölçümü klinik olarak TG metabolizmasını değerlendirmede daha yararlı olabilecektir (7,15,16). OTTT, PPL durumunda gözlenen metabolik olayların klinik değerlendirilmesine imkan sağlayan ve hastalıklar için belirteç bir yöntemdir. Yöntem kısaca; yağlı (çoğunda 60 g veya daha fazla) bir yemek sonrası, belirli zaman aralıklarında kan numunesi alınarak gerçekleştirilir ve PPL sonrası TG değerleri takip edilir (7,17). Bu test glukoz tolerans testine benzerdir. Yağ yükleme sonrası metabolik cevabın incelenmesinde standardizasyon sağlamaktadır. OTTT testinin avantajı; öğünün içeriğinde çoğunlukla yüksek miktarda yağ içerdiğinden dolayı postprandiyal TG ve

postprandiyal inflamatuvar cevabın incelenmesi için özel ve kolay bir şekilde TG temizlenme sürecinin değerlendirilebilmesidir. Ancak uzun zaman alışı, hem hasta hem çalışan açısından zahmetli olması, masraflı bir yöntem olması dezavantaj teşkil etmektedir (17).

Farklı yağlı öğünlerle hazırlanmış OTTT yöntemleri mevcuttur (Tablo 1) (5,7,11,18). Bu yöntemlerde, farklı besin içeriği olabilmesine karşın; yüksek yağ içerikli ve kalorili besin uygulanmıştır. Tablo 1' de gösterildiği farklı OTTT süreleri kullanılabilir. Sık aralıklarla (1-10 saat süresince her saat) olabileceği gibi belirli nokta zamanlarda (0.,2.,4.,6. saatlerde veya 0.,3.,6. saatlerde) kan alınarak değerlendirilebilir. Bir gün veya tekrarlayan gün veya ay aralığındaki yağların sindirimi sonrasındaki metabolik süreçler takip edilebilir (19-21). Çok sayıda yağ yükleme çalışmaları olmasına rağmen rutin haline getirilmiş standart ve basit bir test henüz oluşturulamamıştır. Sabah ve gün boyu süren çalışma nedeniyle sınırlı sayıda kişilerle çalışmalar yapılabilir (17).

Tablo 1. Oral Trigliserid Tolerans Testi Örnekleri

Besin Çeşidi	Besin Değeri	Protein	KH*	Yağ	Açlık Süresi	Kan Alınım Zamanları
Yağlı test yemeği ^a	729 kcal	5.3	24.75 g	6.2 g	14 saat	0,2,4,6,8. saatlerde
Yağlı yemek: %3.5 kurutulmuş kaymaksız süt, %19.25 tereyağ, %23.75 fıstık yağı, %22 çikolata, %30.25 su, %0.75 jelatin, %0.25 sorbik asit, %0.25 potasyum sorbür ^b	889 kcal	%2	%13	%85	10 saat	0-10. saat arasında
Yağlı yemek: 44 g peynir, 100 g biftek, 118 g haşlanmış yumurta, Hindistan cevizi ile kızartılmış sebze, 12.5 g kraker bisküvi, %48> yağlı krema ^c	-	47	19 g	~80 g	10 saat	0-6. saat arasında
Test yemeği: çırpma krema, dondurma, aspir yağı, çikolata şurubu, protein tozu, 100000IU vitamin A ^d	1265 kcal	32 g	48 g	105 g/2 m ²	12 saat	3,5 ve 8. saatlerinde
Ticari olarak hazırlanmış kahvaltılık sos, yumurta, peynir, tavada pişirilmiş kahverengi patates, 1.2 g yağ/kg ^e	1218 kcal	32 g	13.8 g	89 g	12 saat	0-6. saatleri arasında
Standart yağlı yiyecek ^f	1493 kcal	21.6 g	56.3 g	65.5 g	12	0,2,3,4,6. saatlerde
Karışık yemek: 200 mL süt, 100 mL kahve, 16 g şeker, 50 çırpılmış yumurta, 15 g sosis, 10 mL soyayağı, 50 g ekme, 10 g margarin, 30 g jambon, 25 g peynir, 100 g avakado ^g	1000 kcal	%15	%27	%58 (64 g)	12	0,4,6. saatlerde
Ticari hazırlanmış yağlı krema ^h	-	%7	%16	%77	12	30, 60, 120, 240 dakikalarda
Test yemeği: 350 mL çırpma krema, 10 g kakao tozu, 1 mL tatlandırıcı ⁱ	1080 kcal	11 g	12 g	106 g trigliserid, 0.315 g kolesterol	12 saat	0,2,4,6. saatlerde

^A: (Patsch'den, 19), ^B: (Hadjadj'dan, 20), ^C: (Peake'den, 21), ^D: (Sharrett'den, 22), ^E: (Petitt'den, 23), ^F: (Martin'den, 24), ^G: (De Ugarte'den, 25), ^H: (Ogita'dan, 26), ^I: (Ciardi'den, 27).*: Karbohidrat simgelemektedir.

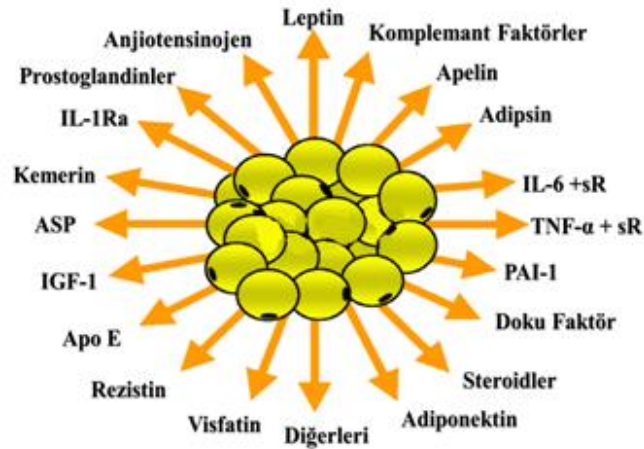
4.3. Adipokinler

4.3.1. Adipoz Doku

Adipoz doku (yağ dokusu), vücutta en büyük enerji kaynağı olan ve adipositlerden oluşan özel bir bağ dokusudur (28). Hücre sayısı ve büyüklüğü bakımından yaşam boyu enerji üretimi ve tüketimine bağlı olarak sürekli hacim değişikliği göstermektedir. Bu hücreler tek ve büyük bir lipid damlacığı taşıdıklarından

“taşlı yüzük manzarası” oluştururlar ve herhangi bir hücre içi organel içermez (29). Adipoz doku, erkeklerde vücut ağırlığının %15-20, kadınlarda ise vücut ağırlığının %20-25’ini oluşturur. Adipoz dokusunda enerji, TG halinde depolanmıştır (29-30).

Adipoz doku beyaz ve kahverengi yağ dokusu olarak ikiye ayrılır.Çok sayıda lipid damlacığı (multioküler) ihtiva eden kahverengi yağ dokusu, vücudun belli yerlerine depolanmış olup bolca kan damarları ve mitokondri bulundurur. Bu dokunun hücreleri bol miktarda küresel, oval ya da ipliksi formda ve sıkı paketkenmiş mitokondri taşıdığından, çıplak gözle bakıldığında kahverengi olarak görünür (29,30). Erişkinlerde çok az bulunması ve termoregülasyonda rol oynaması ile beyaz yağ hücrelerinden ayrılır (9,29). Beyaz yağ dokusu vücudun her tarafına yayılmış ve tek yağ damlacığı (unioküler) ihtiva etmektedir. Beyaz yağ dokusu; viseral yağ dokusu (karın boşluğun iç organları etrafına yerleşmiş olan) ve deri altı yağ doku olmak üzere iki kısımda incelenir.Beyaz yağ dokusunun; %50’si adipositler, %10 makrofajlar ve geri kalanı ise preadipositler, endotel, epitelyum hücrelerden oluşur (9,30). Beyaz yağ dokusunun; enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma ve ısı üretimi fonksiyonlarına ek olarak, lipid ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde de rolü vardır. Endokrin/immun organ olarak (inflamatuvar sitokinleri, kemokinleri, akut faz proteinleri, komplemant benzeri faktörleri gibi...) birçok önemli fonksiyonları üstlenir ve otokrin, parakrin ve endokrin etkileri (Şekil 2) ile birçok metabolik olayı düzenler (10,31,32).



Şekil 2. Beyaz Yağ Dokusundan Salınan Moleküller(Karastergiou, 30; Calabro, 31;Frühbeck'den, 33 'den düzenlendi).

4.3.2. Adipokin Çeşitleri

Çoğunlukla beyaz yağ dokusu tarafından üretilen ve salınan biyoaktif çoğu molekül “adipokin” olarak tanımlanmaktadır (32,34). Beyaz adipoz dokudan salınan leptin, adiponektin... gibi başlıca adipokinlerin keşfi ve önemi hakkında bilgi sahibi olunmasıyla beraber adipoz dokunun (beyaz adipoz doku) lipid ve karbohidrat metabolizmalarındaki düzenleyici etkileri yanında endokrin özelliği de ön plana çıkmıştır (10). Adipokinler; karbohidrat ve lipid metabolizmasında, inflamatuvar cevapta, anjiogenezde, kan basıncı ve inflamasyon, enerji dengesi ve açlığın düzenlenmesi, insulin duyarlılığı, vasküler hemostaz, anjiogenez (9) ve rejenerasyon gibi birçok olayda endokrin bir düzenleyeci fonksiyon üstlenirler. Hem adipositler hem de adiposit olmayan hücreler adipokinleri salgılamasındada rol alabilir: örneğin ASP sadece adipositlerden salınırken; rezistin makrofajlar tarafından salınır ve bazı adipokinler sadece adipoz dokudan salınırken (ASP), bazıları farklı organlardan (apelin, kemerin...) da salınabilir (30,35,36).

Çoğu önemli adipokin, (leptin, adiponektin...) 90’lı yılların ortalarında keşfedildi ve liste devam ederek adipoz dokudan salınan; resistin, visfatin, apelin, omentin, kemerin, ve diğer sistemlerle de ilgili olarak interlökin-6(IL-6), monositkemoatant protein-1 (MCP-1), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) veya tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi birçok molekül bu gruba dahil edildi (37).

Bu tez projesinde, beyaz adipoz dokudan salınan ve postprandiyal seviyeleri incelenecek olan adipokinlerden sadece; leptin, adiponektin, açılışu uyarıcı protein (ASP), resistin, apelin-13 ve kemerin daha ayrıntılı olarak açıklanacaktır.

4.3.2.1. Leptin

Leptin; obez (ob) gen ile kodlanan ve yapısında 167 aminoasitlik 16 kDa molekül ağırlığında aglikozillenmiş sitokin sınıfı bir peptittir. Başlıca adipositlerde olmak üzere plesantada, midenin epitelyum hücrelerinde, iskelet kasında, hipofiz ve

meme bezinde de sentezlenir ve serum konsantrasyonu insanda adipoz doku kütlesiyle ilişkilidir (34,38).

Leptin yağ hücresinden salgılanan negatif-feedback ile hipotalamusu etkileyerek enerji alınmasını baskılayan hormondur. Hipotalamusta nöropeptid Y sentez ve salgılanmasını inhibe ederek, enerji harcanmasını arttırarak ve besin alınımını azaltarak etkisini gösterir. Leptin biyolojik olarak etkisini sitokin reseptör süper ailesi sınıfına ait ve diyabet genlerde kodlanan (db) farklı kökene ait reseptörlerin aktivasyonu ve bu sinyal iletimi JAK/STAT yolağı ve AMPK ile sağlamaktadır (34). Leptin, sadece merkezi sinir sisteminde değil, TG depolayan dokularda da enerji homeostazının dengelenmesinde otokrin ve parakrin etkiler gösterir. Ayrıca, karbohidratların uzun zincirli yağ asitlerine dönüşümünde rol alan asetil CoA karboksilaz (ACC) enziminin sentezini inhibe eder ve yağ asidi ve TG sentezini azaltır, lipidlerin yıkımını arttırır (34). Pankreas adacıklarının leptinle tedavi edilmesi ile yağ asidi oksidasyonunun arttığı, esterifikasyonun azaldığı ve böylece intraselüler TG miktarının azaldığı bildirilmiştir. Tersine leptince eksik adiposit hücrelerine insulin ilave edildiğinde ACC sentezinin, yağ asidi ve TG sentezinin arttığı ifade edilmektedir. Lipid metabolizmasının leptinle kontrolü adipoz doku ve TG depolayan diğer organlarda da görülmüştür. Leptinin lipid metabolizmasına dolaylı etkisi insulinin lipojenik etkisini azaltmasıyla olmaktadır. Yüksek doz leptin pankreasın beta hücrelerinden insulin salınımı üzerinde inhibitör etki göstererek glukoz oksidasyonunu inhibe eder (34). Devamlı leptin salınımıyla yükselen leptin seviyesi leptin rezistansına neden olur. Kronik leptinin uygulanması ob/ob farelerin (bu fareler ob geni mutasyona uğradığından leptince yoksundur) kilo kaybetmelerine sebep olsa da leptin etkisine direnci de oluşabilir (39). Dört hafta uzun süreli yağlı diyet ile beslenen farelerde leptin seviyesinin azaldığı gözlenmiştir (40).

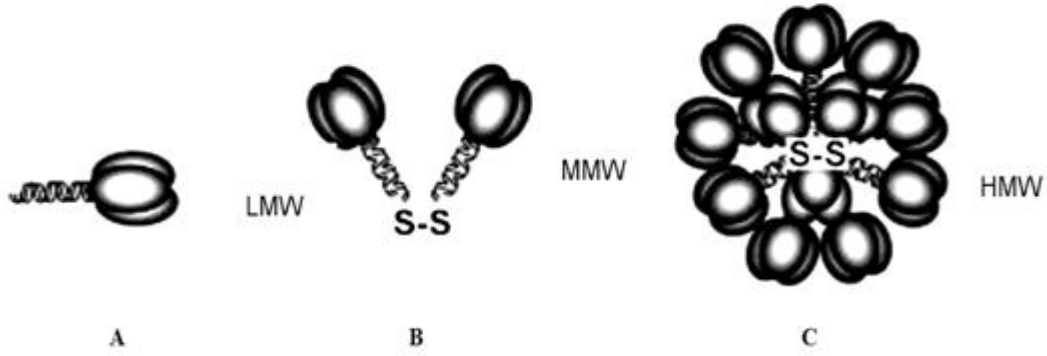
Serumdaki leptin artışı, adipoz doku hücrelerinin sayısı ve hücrelerdeki ob mRNA sının indüklenmesiyle ilişkilidir (38). Plazmada leptin miktarı artarsa; besin alınımı, lipogenez azalır; enerji harcanması, lipoliz artar. Leptinin salınımı sirkadiyan değişim gösterir; gece (nokturnal) salınımı gündüze (diurnal) göre daha fazladır. Leptinin plazma konsantrasyonu öğle saatlerinde düşüktür ve öğleden sonra saat 15:⁰⁰ civarında artar ve akşam en yüksek değere ulaşır. Bu da plazma leptin

konsantrasyonunu etkiler (38,41). Cinsiyet; plazma leptin konsantrasyonunu belirleyen en önemli faktördür. Bayanlarda erkeklere göre yağ kütesinin göstergesi olan leptin konsantrasyonu belirgin olarak daha yüksektir (42). Plazma leptin konsantrasyonu menstruel döngünün luteal fazı boyunca artar. Sempatik sinir sisteminin uyarılması veya dolaşımdaki epinefrinin adipoz dokuda intraselüler cAMP seviyelerini artırması ile ob mRNA' nın ekspresyonu inhibe olur (38).

Leptinin yemek ile indüklenen dolaşımdaki insülin konsantrasyonundan etkilenmediği rapor edilmiştir. Besin alınımındaki akut değişiklik kısa sürede ekspresyonu artırırken plazma leptin seviyesini etkilemez (38,41). Tek bir öğündeki sindirim, akut leptin salınımını düzenlenmezken, farklı ve devamlı azalan veya artan kronik yemek yeme uyarıları leptin salınımını etkiler. Örneğin; birkaç günden fazla aç kalmak serum leptin seviyesinin % 53, vücut ağırlığının ise %10 oranında azalmasına neden olur. Bu nedenle enerji alınımının azalması (düşük açlık plazma insülin konsantrasyonu ile birlikte), kilo kaybı ve yemek kısıtlaması sonucu leptin salınımı azalır (34,38). Beslenme yetersizliğinde, kısa süreli adaptasyon için leptinin plazma seviyesindeki keskin azalış önemli rol oynar. Aslında leptin aşırı kilo alınımında sınırlayıcı bir hormon olmaktan daha çok kıtlık durumuna maruz kalındığında canlılık için gerekli olaylarda yer alan bir hormondur (38).

4.3.2.2. Adiponektin

Adiponektin; ACRP30, AdipoQ, apM1 ve GBP28 olarak da adlandırılan (43)247 aminoasitlik ve 30 kDa'lık kollajen VIII ve kompleman-I benzeri bir plazma proteindir (44-46). Adiponektin hücrel aktivitesi adiposit reseptörleri olan AdoR1 (iskelet kasında), AdoR2 (karaciğerde) ile düzenlenir. Plazmada dolaşımdaki total plazma proteinlerinin %0.001 'ini oluşturur. Adiponektin plazmada normal aralığı 8.3-13.9 µg/mL bulunur. Adiponektin, serumda trimer globular protein formunda veya tam uzunluktaki düşük molekül ağırlıklı (LMW) trimer, orta molekül ağırlıklı (MMW) heksamer, yüksek molekül ağırlıklı (HMW) 12-13-mer formları halinde bulunabilir(Şekil 3)(47,48).



Şekil 3. Adiponektinin Üç Farklı Multimer Yapısı (Smith'den, 48).LMW: tam uzunluktaki düşük molekül ağırlıklı, MMW:orta molekül ağırlıklı, yüksek molekül ağırlıklı multimer yapılarını simgelemektedir.

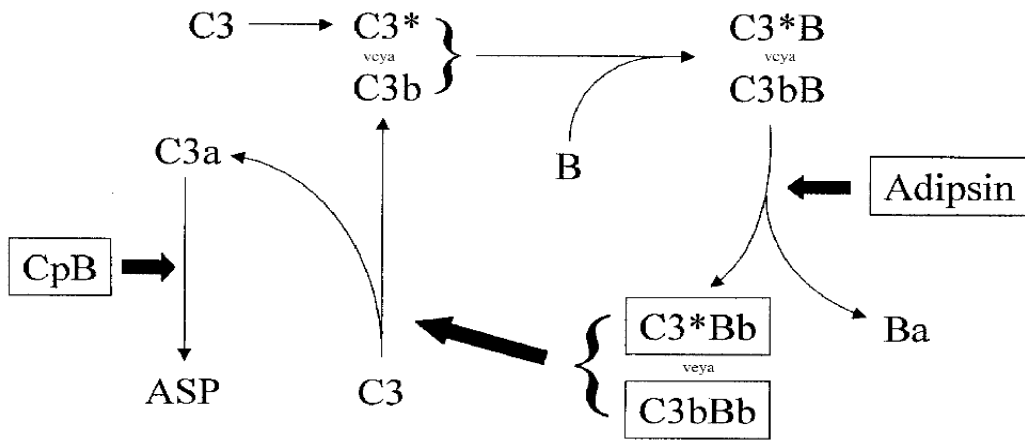
Adiponektin yağlı bir öğün sonrasında sağlıklı kişilerde yükselerek koruyucu bir rol üstlenir. Ancak adiponektin seviyesi yaş ve cinsiyete göre farklılık gösterir (49). Adiponektin metabolizmada; hepatik glukoneogenezi baskılar, kas ve karaciğerde yağ asidi oksidasyonunu, iskelet kasına glukoz alınımını ve insülin salınımını uyararak, gıda ve enerji alınımını düzenler. Serbest yağ asitlerinin alımındaki artış ve oksidasyondaki azalış bazı lipidlerin birikimine neden olur ve bu da insulin sinyalini bozar. Adiponektin plazmada; glukoz, TG ve serbest yağ asitlerinin temizlenmesini kolaylaştırır (50).

Adiponektin etkilerini; adipoz dokuda; otokrin, parakrin ve uzak dokularda ise endokrin olarak göstermektedir. Adiponektin adipogenez için kullanılabilir moleküler bir belirteçtir. Antiaterojenik ve antinflamatuar etkileri vardır. Adiponektin, AMP ile aktive olan protein kinazın aktivasyonuna, dolayısı ile ACC inaktivasyonuna neden olurlar. Böylece malonil-CoA sentezinin inhibe olmasını, yağ asitlerinin mitokondriye girişini ve oksidasyonunu sağlar (34). Adiponektin leptine benzer olarak ekspresyonu insandaki olgun yağ hücrelerinde kısıtlıdır ve seviyesi leptinin salınımını etkiler (45,46).

4.3.2.3. Açılması Uyarıcı Protein (ASP)

ASP (Açılması Uyarıcı Protein) veya C3adesArg, sadece adipoz dokudan salınan (51) 14 kDa molekül ağırlığında, arginine zengin kompleman türevi bir

adipokindir (51,52). Kompleman 3 (C3), ASP'nin öncülüdür ve factor B'ye bağlanır (Şekil 4). Adipsin, enzimin aktif merkezini oluşturur. Karboksipeptidaz, C3a'nın karboksi ucundaki arginini uzaklaştırarak, ASP'yi oluşturur. ASP'nin arjinlenmiş formu (örneğin C3a) insan granüositleri, mast hücreleri, kemirgen trombositleri ve makrofajlarında immünolojik cevapları uyarır. Bu cevaplar uyarılırken ASP inaktiftir (53). ASP insan ve kemirgen adiposit ve fibroblastlarında lipogenik faktör potansiyelindedir. Ancak ASP ve C3a'nın türler arası fonksiyonu tam olarak aydınlatılamamıştır (54).



Şekil 4. ASP'nin Adipsin ve C3'den Oluşum Basamakları (Cianflone'dan, 53). C3: Kompleman 3, C3*: Kompleman 3 aktif formu, B: Faktör B, CpB: Karboksipeptidaz B, C3a: Arginlenmiş Kompleman 3 simgelemektedir.

ASP, immün düzenleyici olarak inaktif olmasına rağmen bilinen en iyi biyoaktivitesi, adipositlerde TG depolamasını uyarmasıdır. Hücresele seviyede, bu etki; i) glukoz taşınımının uyarılmasıyla, ii) yağ asidi reesterifikasyonun artırılmasıyla ve iii) lipolizin inhibe edilmesiyle başırlır (55). ASP, adipositlerde TG sentezini ve depolanmasını (56) plazmada TG temizlenmesini, adipositlere glukoz girişini ve insulin sensitivitesini artırır. ASP glukoz taşıyıcı veziküllerin yağ dokusu ve kas hücrelerinin membranlarına geçişini sağlayarak yağ asidi ve TG sentezinde kullanılan gliserol-3-fosfat sentezi için gerekli olan glukozu sağlar. Ayrıca TG sentezinin kontrol enzimi olan diaçilgliserol açiltransferaz enziminin aktivitesini artırır (Adipsin ve ASP birlikte yağ hücre büyüklüğünü düzenler) (29). Hormona duyarlı lipazın seviyesini ve etkisini düşürerek lipolizi inhibe eder (34).

ASP eksikliği, dolaşımdaki yağ asitlerinin ve TG sentezinin artmasına, kilo artışına, insüline hassasiyetin gelişmesine neden olur (29,34). ASP, adipositlerde yağ asitlerinin intraselüler TG şeklinde esterifikasyonunun uyarılmasında insulinden daha güçlü etki gösterir (29,57). Ancak bu mekanizmalarda ASP reseptörleri ve sinyal mekanizmaları hala bilinmemektedir. Obeziteyle birlikte plazma ASP seviyesi artar (55). Kadınlardaki seviyesi erkeklerden daha yüksektir (58). Plazma ASP seviyesi 92-518 ng/mL civarındadır (59).

4.3.2.4. Rezistin

Rezistin, 12.5 kDa'lık 108 amino asitlik sisteince zengin dimerik bir adipokindir (34,60). Rezistin-benzeri molekül ailesinin bir üyesidir (28). “Adipoz dokuya spesifik salgılayıcı faktör”, “FIZZ3”, “inflamatuvar alanda bulunan protein” olarak bilinir (61-63).

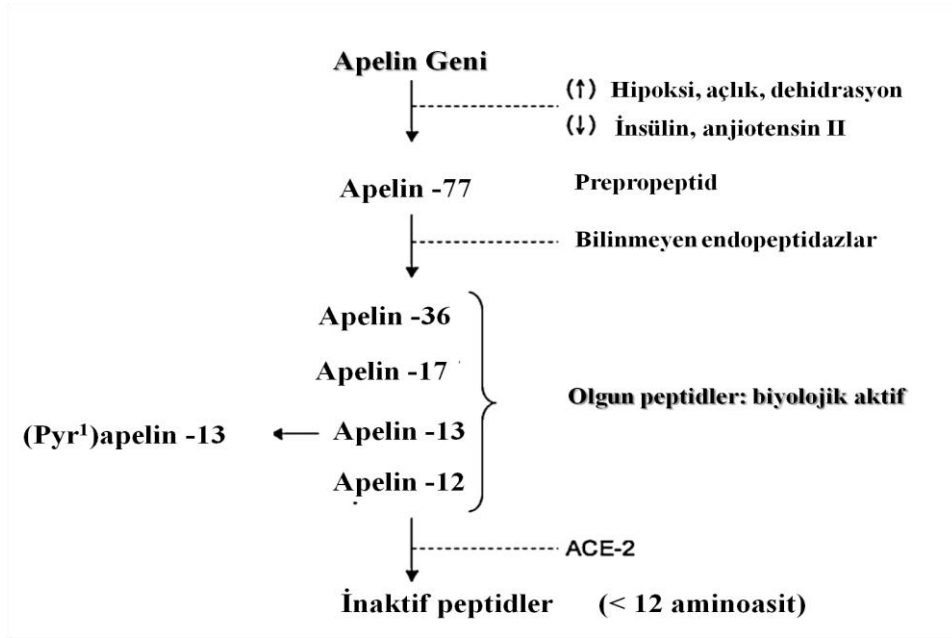
Rezistin, glukoz ve lipid metabolizmasında önemli rollere sahiptir. Yağlanma ile ilişkili adipoz kaynaklı makrofaj hücrelerinden salınan bir hormon olarak da varsayılmaktadır (64). Ayrıca kahverengi yağ dokusunda da az miktarda sentezlenmektedir. Açlıkta rezistinin sentezi ve plazma seviyesi azalır (60). Serum rezistin seviyesi yağlanmanın artması ile artar. Ancak yağlı bir diyet sonrasında rezistin seviyesinde değişim gözlenmeyebilir (65). Obezlerde rezistinin adipoz dokudaki mRNA ekspresyonu daha yüksektir (29).

Rezistin, adipoz doku türevli bir adipokin olarak vücut veya bölgesel yağlanmada önemli olduğu düşünülse de çalışma sonuçlarında bu ilgi gözlenmemektedir (63).

4.3.2.5. Apelin-13

Apelin, ilk olarak orphan G proteini bağımlı reseptör APJ'nin endojen ligandı olarak buzağı mide ekstraktında tespit edilmiş biyoaktif bir peptittir (37). Başlıca beyin, akciğer, kalp, adipoz dokuda sentezlenir (66-68). Apelin 77 amino asitlik preproprotein

halinde sentezlenir ve 55 aminoasitlik ürünlere dönüşür. Proteolitik olarak yıkımla biyolojik aktif formları apelin-36 (66,67) apelin-17 ve apelin-13 şeklini alır (Şekil 5) (69).



Şekil 5. Apelinin Sentez ve Postranslasyonel Aşamaları (Japp'dan, 69).

Adipoz dokuda apelin sentezi, beslenme durumu ile düzenlenir. Apelinin, açlığı, gıda alımından sonra sindirimi ve metabolizmayı düzenlediği ileri sürülmüştür. Apelin/APJ, sıvı homeostazının, kardiyak kasılabilirliğinin ve kan basıncının düzenlenmesinde yer alır (70). Apelin, kahverengi yağ dokusunda UCP1 (uncoupling protein 1) sentezini artırır (71).

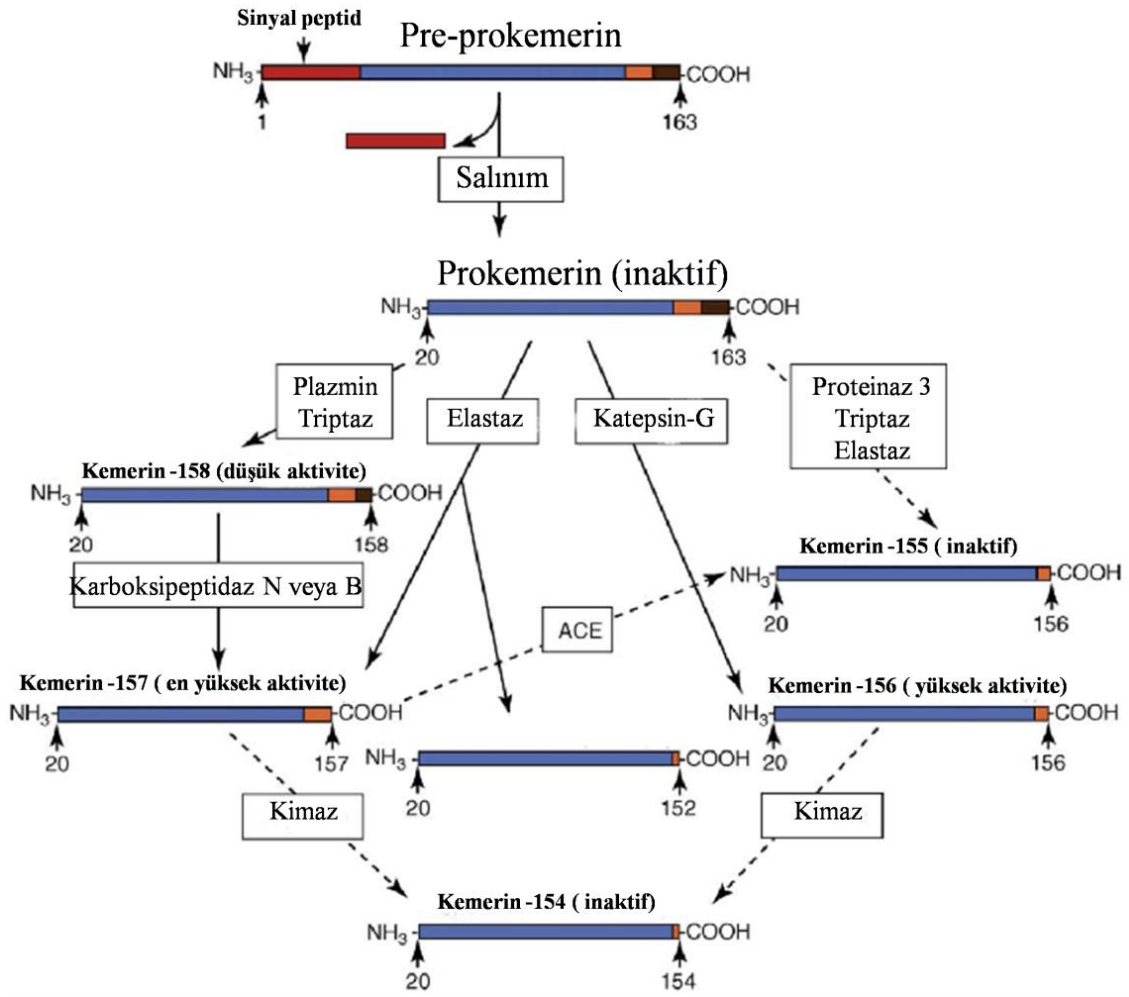
Apelinin insan adiposit hücrelerinde ve adipoz dokuda düzenlenmesinin; insülin ve tümör nekroz faktör (TNF- α) ile olduğu ifade edilmektedir. TNF- α , büyüme hormonu, insülin ve glukokortikoidler adipositlerde apelin sentezini artırır. Ayrıca TNF- α 'nın intraperitoneal enjeksiyonu sonucunda adipoz dokuda apelin sentezi ve plazma apelin seviyesi artar (70). Apelin serumdaki seviyesi 0.2-1.5 ng/mL arasında değişir (48). Obez kişilerde plazma apelin seviyesi normal kontrollere göre daha yüksektir (66,72).

4.3.2.6. Kemerin

2007 yılında keşfedilmiş olan kemerin, 18 kDa'luk inaktif preproprotein olarak sentezlenen ve plazmada serin proteazlarla 16 kDa'luk aktif ürün haline gelen bir adipokindir (32,73).

Kemerin adipoz doku yanında; karaciğer, böbrek, dalak gibi organlarda da sentezlenir (36). Yapısında sistatin benzeri katlanma domaini bulunur. Kemerin aynı zamanda “tazarotene,-induced gene 2 (TIG2)” ve “retinoic acid receptor responder 2 (RARRES2)” olarak da bilinir (74).

İlk olarak 163 aminoasitlik olarak sentezlenen preprokemerin formu, 143 aminoasitlik ve inaktif prekemerin formuna dönüşerek salınır ve tekrar çeşitli proteolitik yıkımlara uğrayarak, 157 ve 156 aminoasitlik aktif formlarına dönüştürülür (Şekil 6). Bu formları ise; kimaz ile 154 aminoasitlik formuna dönüştürüldüğünde inaktif hale gelir. 143 aminoasitlik prokemerin plazmaya salınmasıyla 157 amino asitlik aktif kemerin formuna dönüşümü; koagülasyon, fibrinolitik ve inflamasyon yollarının serin proteazları tarafından ve 6 amino asitlik peptid kısmı uzaklaştırılmasıyla sağlanır (74).



Şekil 6. Kemerinin Aktif ve İnaktif Formlarının Sentezi (Ernst'dan,75). ACE: Anjiotensin dönüştürücü proteini simgelenmektedir.

Kemerin etkilerini üç farklı reseptör vasıtasıyla gerçekleştirir: i) CMKLR/Chem23/chemerinR, ii) Kemokin (C-C motif)/reseptör benzeri (CCRL)2, iii) G protein-bağımlı reseptör (GPR)1 orphan G protein ilişkili reseptörü (34).CMKLR1 ve kemerinin hasarlı dokularda ve lenfoid organda hücreleri kurtarıcı kemoatraktan olarak fonksiyonu vardır. Karboksil ucundaki 6 aminoasitin ayrılmasıyla kemoatraktan olarak görev yapar (74).Kemerinin, genelde inflamatuvar durumlarda yükselerek çeşitli hücre tiplerinde CMKLR1 immün sistem fonksiyonlarını düzenlediği gözlemlenmiştir.

Kemerin; adiposit farklılaşması, lipolizin indüklenmesi, insülin sinyalinin artışı, glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesi, glukoz taşıyıcısı-4 (GLUT-4) ve yağ asidi sentaz genlerinin ekspresyonunun düzenlenmesi gibi roller üstlenir

(50,76).Kemerin, adiposit fonksiyonunu parakrin/otokrin mekanizmalarla düzenler (77). Roh ve ark. (2007) kemerin ve kemerinR'nin adipoz dokuda oldukça yüksek miktarda sentezlendiğini ve yüksek yağlı beslenen farelerde ekspresyonun arttığını ifade etmişlerdir. Hem kemerin hem kemerinR mRNA ekspresyonu, 3T3-L1 ve preadipositlerin adipositlere farklılaşması sırasında artmaktadır. Rekombinant kemerin; 3T3-L1'den elde edilmiş adipositlerde lipolizi ve ekstraselüler sinyal düzenleyici fosforilasyon 1/2 (ERK 1/2) kinazı uyarır (77). Kemerin seviyesi sağlıklı kişilerin serumlarında 217 ± 72.3 ng/mL (78) civarındadır. Adiposit hacmi ve VKİ ile orantılıdır (76).

4.3.2.7. İnsülin Direnci ve Duyarlılığı İndeksleri

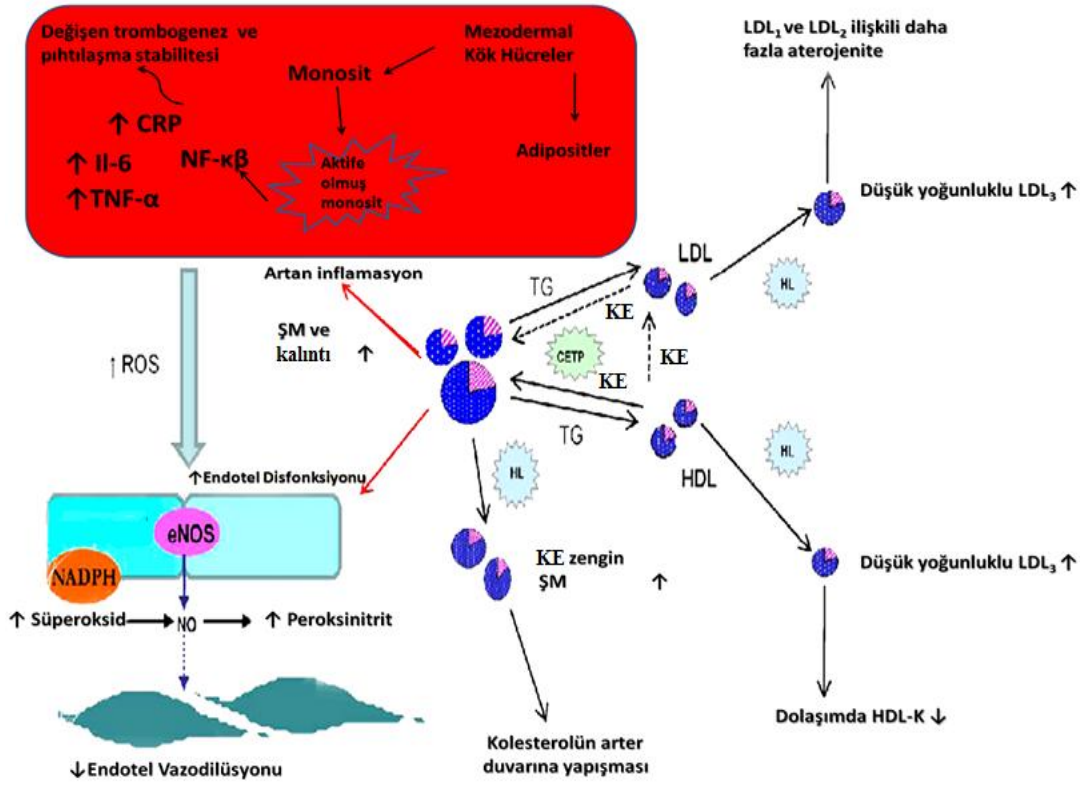
İnsülin rezistansında artış postprandiyal trigliseridemi artışına neden olur ve hem hepatik hem de barsaktan emilen TG içerikli lipoproteinleri etkiler (1). İnsülin rezistansının artışı veya duyarlılığın azalışı Tip 2 diyabetin gelişiminde ön bir belirteçtir. İnsülin rezistansının değerlendirilmesinde, HOMA-IR, HOMA- β ve glukoz/insülin, $ISI_{a,b}$ veya MacAuley indeksi, TG/HDL-Kdeğerleri, AR ve IR_{AR} indeksleri kullanılabilir (79-86).



HOMA, "Homestasis Model Assesment", modelleri açlık saatindeki insülin ve glukoz değerlerine göre insülin duyarlılığının ve rezistansının ölçülmesinde kullanılan metodlardır. HOMA-IR, insülin rezistansını ve HOMA- β , β -hücrelerinin fonksiyonunu gösterir (87).Sağlıklı kişilerde HOMA-IR'nin >2.0 , HOMA- β 'nın (84) düşük olması direncini gösterir (85). HOMA modelleri dışında; İnsülin duyarlılığı indeksi (ISI) veya MacAuley indeksleri kullanılabilir ve ISI_a indeksi; açlık insülin, vücut kütle indeksi ve TG değerlerinden ve ISI_b indeksi ise; açlık insülin ve TG değerlerinden hesaplanarak elde edilir. ISI_a 'nınve ISI_b 'nin artması insülin duyarlılığını (80) gösterir.Açlık glukozun insülin seviyesine oranı, insülin rezistansının değerlendirmesinde kullanılan başka bir belirteçtir.Glukoz/insülin oranının <4.5 duyarlılığı ve bu değer artışı insülin rezistansının artışı gösterir (80,88,89).Diğer bir belirteç olarak TG/HDL değerleri, TG değerlerinin HDL oranının artışı insülin rezistansı ile ilişkilidir (81). Bu değerler; yaş, TG seviyesi ve vücut yağ kütlesinden

etkilenerik değişir. TG/HDL-K oranının yüksek olması ise; insülin rezistansı göstermesi yanında asıl olarak kardiyovasküler hastalıkların değerlendirmesinde n belirteç olarak kullanılır (81,82). Açlık rezistin ve adiponektin seviyelerinden hesaplanan adiponektin–rezistin (AR) indeksi ile açlık saatinde insülin, glukoz, insülin, adiponektin ve rezistin değerlerinden hesaplanarak elde edilen insülin-rezistin (IR_{AR}) indeksleri; metabolik sendrom, insülin rezistansı ve tip 2 diyabet durumunda daha yüksektir(86). Yükselen VKİ değerleri obezitenin belirlenmesi yanında bozulmuş glukoz toleransını ve artan insülin rezistansı gösterir (90,91) ve erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir. HOMA-IR, bel çevresi, yağ kütlesi ve dağılımı, ASP ve C3 formu postprandiyal cevabı yansıtır (92).

4.3.2.8. Postprandiyal Lipeminin Hastalıklarla İlişkisi

Lipid metabolizması bozuklukları koroner kalp hastalıkları için risk oluşturmaktadır. TEKHARF’ın yaptığı çalışmaya göre 1990-2008 yılları arasında insanların % 48’i koroner kalp hastalıklarından lmştir. Bu oranın, gereğinden ve evre ülkelerden her iki cinsiyette de, ama özellikle kadınlarda, fazla yüksek olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir. Ülkemizde koroner hastalıktan koruyucu önlemlerinin daha fazla etkinleştirilmesi gerekmektedir (93).



Şekil 7. Trigliserid Klirensinin Bozulmasının Etkileri (Jackson'dan,12). :TG, : Serbest kolesterol, fosfolipid, protein, kolesterol esterini, HL: Hepatik lipaz, KE: Kolesterol esterini, LPL: lipoprotein lipaz, ŞM: Şilomikronlar, ŞM kalıntı: Şilomikron kalıntı, SYA: serbest yağ asitlerini ifade etmektedir.

“Asia Pacific Cohort Studies Collaboration”ın yaptığı 26 kohort çalışmaya göre tokluk TG seviyeleri açlık TG seviyelerine göre vasküler olaylarda daha güçlü bir belirleyicidir (94). Yüksek miktarda yağlı diyetle beslenme sonucunda pozitif enerji dengesi ve obezite gözlenmiştir (10). Adipoz dokuda TG metabolizması, insülin tarafından kontrol edilmektedir. Diyetteki doymuş yağ asitleri, insülinin rezistansına neden olur (95). Tek seanslı egzersiz ve düşük yağlı diyet ile postprandiyal lipemik cevabı azalmaktadır (3,13). Bu azalış lipoprotein lipaz aktivitesinin artışıyla ilişkili olabilir (3). yPPL; hiperglisemi, metabolik sendrom, obezite, tip 2 diyabet ve özellikle kardiyovasküler hastalıklar ile alakalı bir metabolik anormalliktir (1). Cinsiyet, yaş, açlık TG seviyeleri, sigara ve insulin rezistansı gibi faktörlere bağlı olarak değişim gösterebilir. Postprandiyal TG seviyeleri kadınlarda erkeklere oranla daha düşüktür ve bunda cinsiyet farklılığıyla değişen fizyolojik mekanizmaların da etkisi vardır. Erkek ve kadında plazma glukoz-insülin homeostazı farklılık gösterir. Bu yüzden artan adipoz doku kütlesi erkeklerde kadımla karşılaştırıldığında daha önemli bir faktördür (96).

Devamlı yüksek postprandiyal lipemi (yPPL) ve TG temizlenmesindeki bozulma ile birlikte; monositlerin aktivasyonu, aterosjenik etkiler, inflamasyon artışı, endotel disfonksiyonu/vazodülasyonunda azalma, trombogenez ve pıhtı stabilitesinde değişim gözlenir (12) (Şekil 7). Aterosklerotik plakta yer almayan nötrofiller, postprandiyal dönemde, inflamatuvar sürece katılarak ateroskleroz gelişimine katılırlar (97). TG'lerin artması ve küçük-yoğun TG'ce zengin ürünlerinin oluşması, HDL'nin kolayca katabolize olmasına neden olur ve dolaşımdaki miktarını azaltır. Böylece arteriyel HDL ile ters kolesterol taşınımını inhibe ederek aterosklerotik lezyon oluşumuna neden olabilir (98). Normal lipoproteinler endotel altı tabakaya giremezken, bunların yıkım ürüleri olan çok daha küçük yapıdaki TG'ce zengin kalıntıları endotel altı tabakaya girebilir ve aterosklerotik lezyonu başlatabilir ve bu nedenle daha aterosjeniktirler. Buna ilaveten kolestetrolce zengin lipoproteinlerin (özellikle küçük ve yoğun LDL) bolluğu riski daha da artırır (8).

Postprandiyal TG konsantrasyonunun 443 mg/dL' den büyük olması kardiyovasküler hastalıklar (7) için yüksek risk oluşturmaktadır. 221 mg/dL' den büyük olduğunda günlük yaşam şartlarındaki besin alımının da dahil olduğu ve/ya TG seviyesini düşürücü ilaç takviyesine gerek duyulabilir. Postprandiyal TG konsantrasyonunun 89-180 mg/dL arasında olması OTTT önerilmektedir (16). PPL değerlendirilmesinde; AUC_{TG} değerleri yanında, LPL seviyeleri, hepatic trigliserid lipaz aktivitesi, HDL-K konsantrasyonu, apo B, apo E, apo CII ve apo CIII değerleri kullanılmaktadır (92).

4.3.2.9. Adipokinlerin Hastalıklarla İlişkisi

Adipoz doku, salgıladığı birçok biyoaktif moleküllerle inflamasyonu, koagülasyonu, fibrinolizi, insülin rezistansını, ateroskleroza ve birçok hastalığın gelişimini de etkiler. Adipoz doku ürünleri, doğrudan veya karaciğer yoluyla dolaşımdaki lipoproteinlerin bileşimini ve seviyelerini, sistemik inflamatuvarların ve pıhtılaşma sistemi bileşenlerinin seviyelerini ve damar duvarının aterosjenitesini, endotelial, arterial düz kas ve makrofaj hücrelerinin fonksiyonlarını düzenlerler (9). Obeziteyle, ASP, rezistin TNF- α , IL-6 üretimindeki artış kas ve karaciğerde insülin

aktivitesini etkiler (55). Artan anjiotensinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 salınımıyla hipertansiyon ve fibrinolizde bozulma gözlenir (Şekil 8).

Leptin vücut ağırlığının düzenlenmesinde negatif bir düzenleyicidir (99). Gen düzeyindeki leptin veya reseptörü eksikliği diyabet ve obeziteyi tetikler. Obezitede sinyal reseptörü inhibitörü olan sitokin sinyal 3 supressör seviyesinde bir artış, leptin düzeyini artırır. Diyabetle indüklenmiş obez kemirgenlerde, hiperleptinemia adipoz doku dışındaki perifer dokularda lipid oksidasyonunu uyararak koruyucu fonksiyon gösterir. Obez bireyler leptin aktivasyonuna dirençli olduklarından, besin artışı olduğunda leptin obeziteyi önleyemez (38). Ancak yüksek yağlı besin almış hayvanlarda; artan plazma leptin seviyesi, kısa dönemde kardiyolojik ve iskemik hasara karşı koruyucudur. Kronik intravenöz leptin enjeksiyonu ortalama arteriyel kan basıncını artırır. Ancak akut leptin artışı hipertansiyonu etkilemez (48).

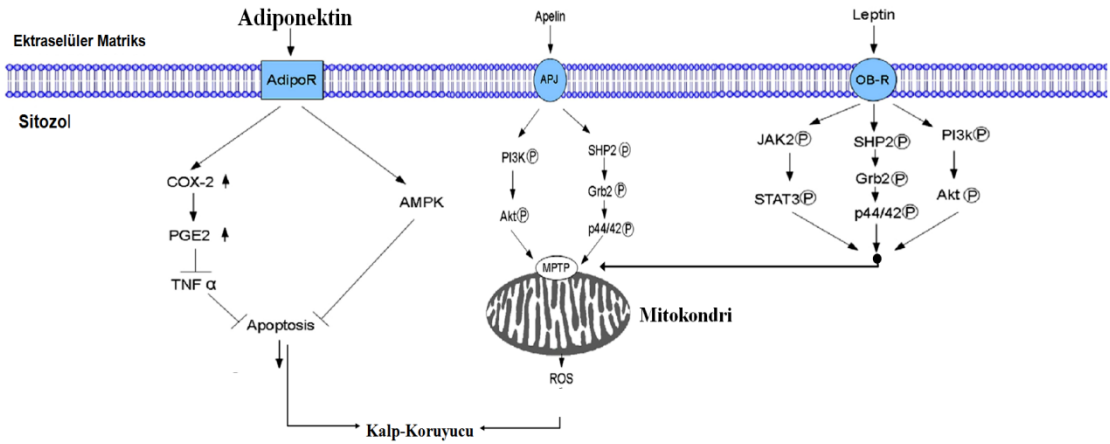
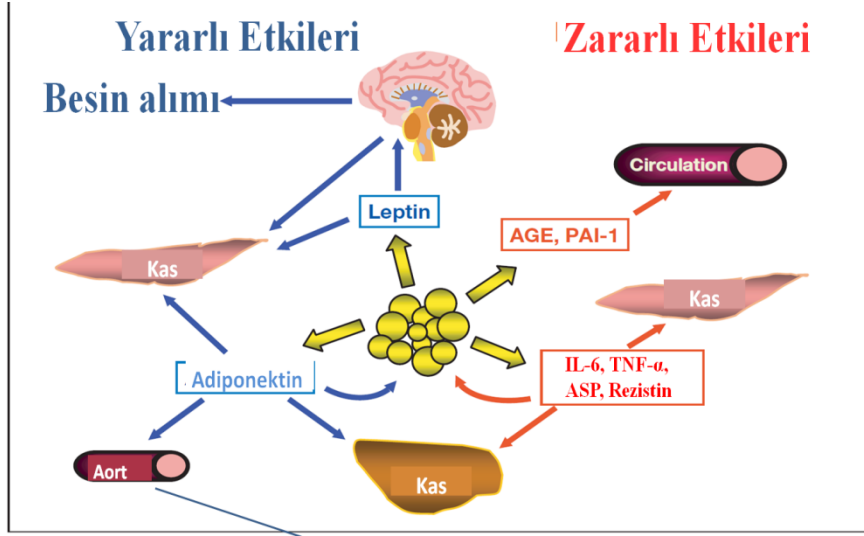
Adiponektin, antiaterojenik, antiinflamatuvar, kardiyokoruyucu ve obezite ile ilişkili metabolik hastalıklara karşı insülin sensitivite edici adipokindir (43). Adiponektin seviyesindeki genetik kusur ya da yüksek yağlı diyet gibi obeziteye neden olan çevresel faktörler, hipoadiponektinemiye neden olur. Hipoadiponektinemi, insülin rezistansı, metabolik sendrom ve ateroskleroz ile ilişkilidir. Adiponektin kas ve karaciğerde insülin aktivitesini artırır (55). Vasküler hücrelerde köpük hücre oluşumuna katılmasına ve nükleer faktör kappa-B inflamatuvar yolu üzerine inhibisyonu ile atero-koruyucu etkileri yönetebilir (99). Adiponektin, aterosklerozu ve plak oluşumunu engellemesi iki yolla olur; 1) inflamatuvar sitokinlerin ve adhezyon moleküllerinin sentezlenip salgılanmasını inhibe ederek neointimal oluşumu ve 2) makrofajlarda çöpçü reseptörlerinin oluşumunu inhibe ederek kolesterolün alınımını baskılar. Monositlerin endotele yapışmasını da engelleyebileceği ileri sürülmektedir (43). Globuler adiponektinin miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarına karşı kardiyomyositlerdeki adipokin reseptörlerine (AdipoR) bağlanarak ve AMPK yolu veya ara basamakların siklooksijenaz-2 ve prostaglandin E₂' yollarının da yer aldığı TNF- α 'nın inhibisyonuyla korur(48) (Şekil 8) Thiazolidinedion içerikli anti diyabetik ilaçlar plazmada adiponektin seviyesini artırır (55).

ASP; adipositlerde yağ asitlerinin intraselüler TG şeklinde esterifikasyonunun uyarılmasında insulinden daha güçlü etki gösterir (57). ASP, kontrolde olduğu gibi obez hayvanlarda da postpandiyal TG temizlenmesini arttırır (56). VLDL aşırı üretildiği durumda, C3/ASP sisteminin bozulması, esterleşmemiş yağ asitlerinin karaciğer akışını arttırır. ASP seviyesi, obezitede, tip 2 diyette ve kardiyovasküler hastalıklarda artar, egzersiz ve kilo verme ile azalır (100).

Rezistin; hücrelerin glukoz alımını ve insüline duyarlılığı azaltarak insülin direnci gelişimine neden olur (34, 101). Rezistin, hepatik apo B ekspresyonunu arttırdığı ve obezitede VLDL ve LDL artışından sorumlu olabilecek aday bir molekül olduğu rapor edilmiştir (102). Ayrıca makrofajlarda kolesterol ve TG birikimine, arteriyal inflamasyona, endotel disfonksiyonuna ve anjiogeneze yol açabileceği ve bu nedenle koroner ateroskleroz için bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür (101). Rezistin, endotelin-1 ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırarak, endotelyuma zarar verir. Aortta ise düz kas hücre proliferasyonunu uyarır (102).

Plazma apelin konsantrasyonu, obezitede, tip 2 diyabette yükselir (66,71) ve vücut kütle indeksi ile pozitif ilişkilidir. Metabolik ve kardiyovasküler değişimlerde önemli role sahiptir (70). Apelin glukozun hızlı insülin cevabını inhibe eder (71). Obezlerde apelinin aşırı üretimi; hafif kronik inflamasyon, hipertansiyon ve kardiyovasküler disfonksiyonlar gibi obezite ilişkili bozuklukları önleyici bir adaptasyon cevabı olabilir (37). Apelin tedavisinin karbohidrat kullanımını düşürdüğünü, yağ kullanımını arttırarak vücut yağında azalmaya yol açabileceğini ileri sürülmüştür (104).

Yüksek yağlı diyet ile kemerin ve reseptörünün sentezinin arttırdığı bilinmektedir (77). Obezlerde serum kemerin seviyeleri yükseldiğinden metabolik sendromla da ilişkilidir. Kemerin, insülin rezistansını arttırır (76). Normal glukoz toleransına sahip kişilerde, kemerin seviyesi, VKİ, TG ve kan basıncı ile orantılıdır (50). İnflamasyonda da rolü bulunan kemerin, makrofajların kolesterol alımında ve köpük hücre oluşumunda rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (105).



Şekil 8. Adipokinler ile Kardiyovasküler Koruma İlişkisi (Guerre-Millo'dan, 55 ve Smith'den, 48).OB-R: Leptin Reseptör, APJ: Apelin reseptör, ADipoR: Adiponektin Reseptör, Grb2: Growth faktör reseptör bağlı protein-2, SHP2: srchomolog fosfotaz 2, STAT-3: Transkripsiyonda sinyal iletici ve aktivatör-3, CoX-2: Siklooksijenaz-2, PGE 2: Prostaglandin E-2, Akt: Akt/proteinkinaz B, MTPP: Mitokondri geçiş tansport poru, p44/42: p44/42 MAP kinaz, AMPK: kardiyokoruyucu kinaz' AGE: Anjiotensinojeni simgelemektedir.

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Gereç

5.1.2. Kullanılan Cihazlar, Aletler, Kimyasallar ve Malzemeler

Otomatik pipetler	(Socorex, Isolab)
Santrifüj	(Ependorf, Centrifuge 5810, Beckman Coulter, Allegra 64R)
Otoanalizör	(Rochea, Simens)
Plate Yıkayıcı	(Biotek)
Elisa Okuyucusu	(Molecular Devices, Versamax Mikroplate Reader)
Hassas Terazî	(Electronic Balance, MP300)
Saf Su Arıtma Cihazı	(Kros)
Buzdolabı (+4°C),	(Arçelik, Vestel)
Derin Dondurucu (-20, -80°C)	(Termo Electron Corporation, Forma ULT Freezer)
Vorteks	(IKA® Vortex, Genius 3)
Tartım Aleti	(Tanita Body Composition Analyzer, TBF-300)
Aprotinin	(Sigma, from Bovine Lung)

5.2. Yöntem

5.2.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması

Çalışma grubu; erişkin 18–55 yaş aralığında; 48 sağlıklı gönüllüden (24 kadın, 24 erkek) oluşmaktadır. Kronik veya akut koroner arter, karaciğer, böbrek ve endokrin hastalıkları olan, obez, yoğun egzersiz yapan, düzenli alkol tüketen ve lipid düzeyini etkileyebilecek ilaç kullananlar çalışmaya dahil edilmedi. Bu tez araştırması; 2011 Eylül - 2012 Ocak ayları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

Bu proje çalışmasının yürütülebilmesi için; öncelikle Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu'ndan 12.07.2010 tarihli ve 14 karar No'lu onay alındı (Bkz. Etik Kurul Kararı). Çalışma, KTÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Birimince (BAP-02 Hızlı Destek -Proje No: 2010.114.001.4) desteklendi.

Bu çalışmada, postprandiyal lipemide adipokinlerin değişiminin incelenmesi antropometrik ölçümlere dayalı olarak ele alındı. Açlık saatinde hem biyokimyasal (değer, oranlar ve indeksler) hem de adipokin seviyelerinin çoğunun cinsiyete göre anlamlı olarak farklılık gösterdiğinden; kadın ve erkek grupları oluşturuldu.

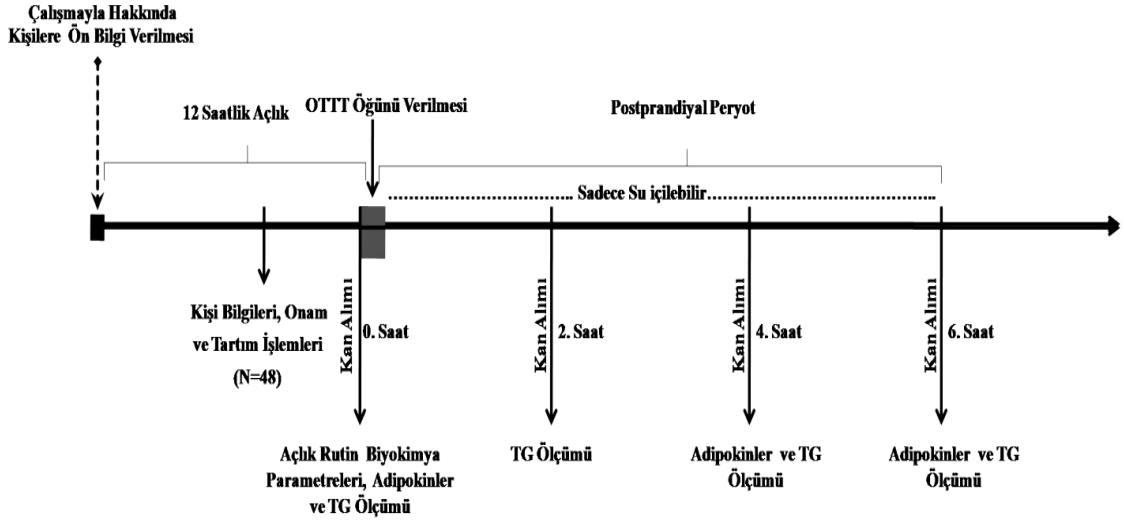
Çalışmaya katılan gönüllülere bu çalışma hakkında ön bilgi verildi. Ardından gönüllülerin; yaşam şartları, hastalık ve aile öykü bilgileri toplandı (Ek.1 Bilgi Formu Örneği). Çalışmaya katılmak üzere belirlenen 48 gönüllü kişinin; onamları alındı (Ek.2 Onam Form Örneği). Kişiler, OTTT uygulaması öncesinde antropometrik değerlendirmeleri biyoelektrikal impedanslı analiz özelliği taşıyan tartı (kişilerin üzerinde fazla ağırlık yapan kıyafet olmadan ve ayakkabısız olarak) kullanılarak; kilo, vücut yağ yüzdeleri, yağ kütleleri, vücut kütle indeksleri (VKİ) hesaplandı (106). Bel çevre değerleri; kişiler ayakta duruşunda iken, belin orta noktasından geçen çevresi mezür ile ölçülerek değerler “cm” cinsinde olacak şekilde kaydedildi. Kalça çevresi ise;

kişilerin yan tarafında durularak en yüksek noktada çevre ölçüleri mezür ile ölçülerek “cm” cinsinden kaydedildi (107).

5.2.2.Oral Trigliserid Tolerans Testi Uygulaması

Oral trigliserid tolerans testi/OTTT, yağlı bir öğün sonrasında metabolik olayların klinik değerlendirilmesine, açlık ve yağlı bir öğün sonrasında 3-5 kez kan alınarak tokluk TG seviyelerinin belirlenmesini sağlayan bir yöntemdir. Bu çalışmada yer alan OTTT öğünü; Cortes ve ark.(108) ile Patsch ve ark.’ın (19) önerdiği uygulamalar, toplumsal gıda tüketimi ve tolere edebilirlik göz önünde alınıp bazı değişiklikler yapılarak hazırlandı. OTTT yağlı öğünü; % 24.1 karbohidrat, % 62.5 yağ, % 13.4 protein ve toplamda ise; 1100 kcal olacak şekilde 80 g yağ içermekteydi. OTTT öğünün hazırlığı Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı’nda gerçekleştirildi.

OTTT öncesindeki akşam kişilere; saat 20:00’den sonra yemek yememeleri öğütlendi. Böylelikle OTTT uygulaması; 12 saat açlık sonrasında ve sabah, 8:30-9:30 saatlerinde başlatılarak altı saat boyunca devam etti. OTTT uygulaması sürecinde; kişilerden günlük sürdürdükleri aktivitelerinde herhangi bir değişiklik yapmamaları, yatarak istirahat ve aşırı egzersiz durumlarından kaçınmaları talep edildi ve sadece su tüketimlerine müsaade edildi. Gönüllülere uygulanan OTTT öncesi ve sonrası gerçekleştirilen aşamalar Şekil 9’da iş akış şeması olarak özetlenmektedir.



Şekil 9. OTTT Öncesi ve Sonrası İş Özet Akış Şeması

5.2.3. Glukoz, İnsülin ve Lipid Parametrelerinin Ölçülmesi

Açlıkta (0. saat), postprandiyal sürecin 2. (2. saat), 4. (4. saat), ve 6. (6. saat) saatlerinde olmak üzere toplamda dört defa kan örnekleri alındı ve 30 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonrasında 3000 rpm’de 15 dakika santrifüjlenerek serum kısımları toplandı. Parametrelerin ölçümü; KTÜ Farabi Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı’nda gerçekleştirildi. Kişilerden toplanan serum örneklerinde; glukoz oksidaz yöntemiyle glukoz, kimyasal presipitasyon metoduyla; total kolesterol, TG (trigliserid), HDL-K (yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol) ve LDL-K (düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol) seviyeleri; Roche/Hitachi Cobas 8000 Reagent, 701 modülünde orjinal Roche kitleri ile kolorimetrik olarak; enzim–kemilüminesans metodu ile insülin seviyeleri; Simens (Immulate 2000) immünometrik olarak otoanalizörler ile ölçüldü.

Glukoz, insülin, total kolesterol, HDL-K, LDL-K sadece 12 saat açlığı takiben (0. saatte); TG seviyeleri; 0. ve 2., 4. ve 6. saatlerde ölçüldü.

5.2.4. Adipokinlerin Seviyelerinin Ölçülmesi

Adipokin çeşitlerine göre aşağıda belirtildiği şekilde plazma veya serumlar elde edildi:

ASP seviyelerini belirlemek için; EDTA'lı tüplere alınan kanlar oda sıcaklığında 30 dakika beklemenin ardından 3000 rpm' de 15 dakika santrifüjlendi. Plazma kısımları toplanarak çalışma gününe kadar -80°C' de saklandı.

Apelin-13 seviyelerini belirlemek için; EDTA'lı tüplere alınan kanlara hemen proteaz inhibitörü olan aprotinin (500 KIU/ mL kan örneğine) ilave edildi ve +4°C' de 1600 g' de 15 dakika santrifüjlendi. Plazmaları alınarak çalışma gününe kadar -80°C' de muhafaza edildi.

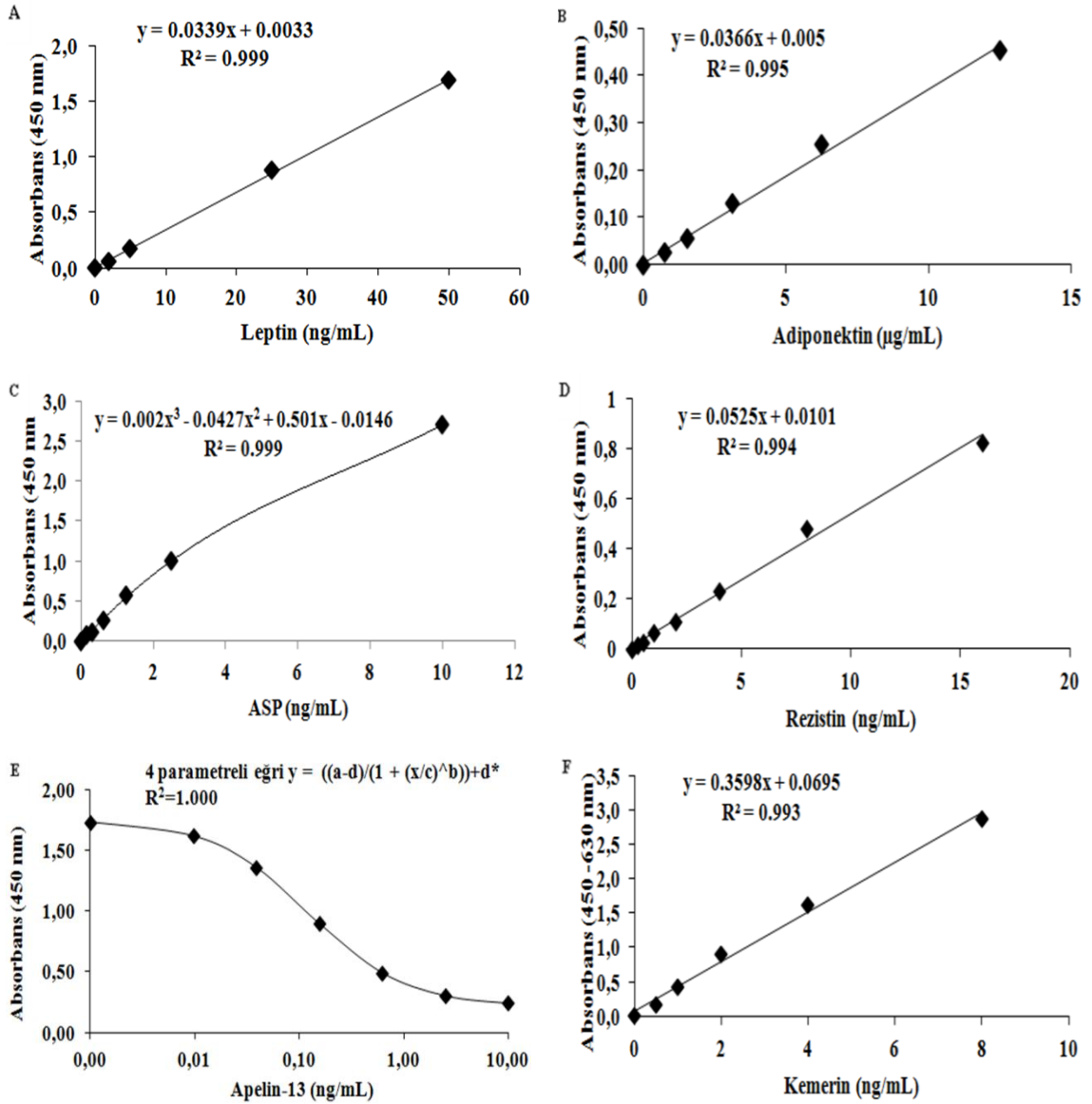
Leptin, adiponektin, rezistin ve kemerin seviyelerini belirlemek için; kan örnekleri antikoagülanlı biyokimya tüplerine alındı ve oda sıcaklığında 30 dakika bekleme sonrasında 3000 rpm' de 15 dakika santrifüjlendi. Serum kısımları toplanarak çalışma gününe kadar -80°C' de saklandı.

Kişilere ait adipokin seviyelerinin tespitinde ELISA yöntemi kullanıldı ve temin edilen ticari kitlerde yer alan protokollere göre her bir adipokinin [leptin, adiponektin (globuler ve multimerik formlarının tamamı), ASP, apelin-13 (apelinin plazmadaki aktif bir formu), kemerin (en aktif formu olan kemerin-157) seviyelerinin Tablo 2' de belirtilen ticari kitler kullanılarak yapıldı. Bu tabloda deney sonucunda elde edilen %CV değerleri de gösterilmektedir.

Tablo 2.Adipokin Kitlerinin Özellikleri

Adipokin Çeşidi	Marka, Ülke	Katalog No	%CV
Leptin	DRG, Intruments GmbH, Almanya	EIA 2395	5.9
Adiponektin	ASSAYPRO, Amerika	EA2500-1	8.5
Rezistin	ASSAYPRO, Amerika	ER1001-1	4.7
ASP	CUSABIO BIOTECH CO., LTD, Çin	CSB-E13474h	2.9
Apelin-13	Peninsula Laboratories, BACHEM, Amerika	S-1416	8.0
Kemerin	BioVendor –Laboratori Medicine, Çek Cumhuriyeti	RD191136200R	2.3

Şekil 10 'da adipokinlerin hesaplanmasında kullanılan standart grafikleri gösterilmektedir. Apelin-13 hesaplanmasında diğer adipokinlerden farklı olarak; data analiz programı kullanılarak dört parametrelili eğri denkleminde göre sonuçlar hesaplandı.



Şekil 10. Adipokinlerin Ölçümünde Kullanılan Standart Grafikler, A: Leptin, B:Adiponektin, C: ASP, D:Rezistin; E:Apelin-13, F:Kemerinin absorbans ve konsantrasyon grafiklerini simgelemektedir. *; Kemerin y denkleminde a:maksimum, b: eğim, c: IC₅₀ ve d:minimum değeri simgelemektedir.

5.2.5. Biyokimyasal Parametrelere Ait indekslerin ve Oranların Hesaplanması

Zamana karşı oluşturulan TG değişim grafiği üzerinden; grafik altındaki alan (Area Under Curve=AUC) değerleri yamuk alanı (trapezoid kuralına göre) hesaplanarak

bu AUC_{TG} değerlerine göre çalışma grubu üç alt gruba ayrıldı. Belirlenen düşük, orta ve yüksek AUC_{TG} değerlerine göre biyokimyasal parametre seviyeleri değerlendirildi.

Kişilerin AUC_{TG}, açlık saati; HOMA-IR, HOMA-β, AR İndeksi, IR_{AR} İndeksi, ISI_b, ISI_a, Glukoz/İnsülin, Bel/Kalça, toplam yağ yüzde değerine göre normalize edilen; leptin, adiponektin, ASP, rezistin, apelin-13 ve kemerin değerleri ve TG/HDL-K hesaplanmasında kullanılan formüller Tablo 3’de gösterilmektedir.

Tablo 3.Değerlendirilen İndeks ve Oranların Formülleri

İndeks ve Oranlar	Formülleri
AUC _{TG}	Açlık TG (mg/dL) + 2 x [TG _{2,saat} (mg/dL)+ TG _{4,saat} (mg/dL)] + TG _{6,saat} (mg/dL) ^a
VKİ	[Vücut ağırlığı (kg)]/[boy ² (m)] ^b
HOMA-IR	Açlık [Glukoz (mg/dL) x [Açlık İnsülin (mIU/L)] / 405 ^c
HOMA-β	[Açlık İnsülin (mIU/L) x 20 / [Açlık glukoz (mg/dL) x 0.0555] – 3.5 ^d
AR İndeksi	1 + Log ₁₀ [Açlık Rezistin (ng/mL)] – Log ₁₀ [Açlık Adiponektin (µg/mL)] ^e
IR _{AR} İndeksi	Log ₁₀ [Açlık İnsülin (mIU/L) x Açlık glukoz (mg/dL)] + Log ₁₀ [Açlık insülin x glukoz (mg/dL)] x Log ₁₀ [Açlık Rezistin /Açlık Adiponektin] ^e
ISI _b	exp [2.63 – 0.28 x ln(Açlık İnsülin (mIU/L)) – 0.31 x ln [Açlık TG (mg/dL) x 0.0112905] ^f
ISI _a	exp(3.29 – 0.25 x ln[Açlık İnsülin (mIU/L)] – 0.22 x ln(VKİ) – 0.28 x ln [Açlık TG (mg/dL) x 0.0112905] ^f
Glukoz/İnsülin	[Açlık glukoz (mg/dL)] x 0.0555 / [Açlık İnsülin (mIU/L)] ^g
Bel/Kalça	Bel (cm)/Kalça (cm) ^h
Leptin/Yağ Yüzdesi	[Açlık Leptin (ng/mL)]/ Yağ (%) ⁱ
Adiponektin/Yağ Yüzdesi	[Açlık Adiponektin (µg/mL)]/ Yağ (%)
ASP/Yağ Yüzdesi	[Açlık ASP (ng/mL)]/ Yağ (%)
Rezistin/Yağ Yüzdesi	[Açlık Rezistin (ng/mL)]/ Yağ (%)
Apelin/Yağ Yüzdesi	[Açlık Apelin (ng/mL)]/ Yağ (%)
Kemerin/Yağ Yüzdesi	[Açlık Kemerin (ng/mL)]/ Yağ (%)
TG/HDL-K	[Açlık TG (mg/dL)] / [Açlık HDL-K(mg/dL)] ^j

^a: Trigliserid eğri altındaki alan değeri, ^b:Vücut kütle indeksi (Thomas’dan, 109), ^c: “The Homestasis Model Assessment-Insulin Resistans”-insülin rezistans indeksi (Matthew’dan, 79) ,^d: “The Homestasis Model Assessment-Beta Cell Function”- beta hücre sekresyon indeksi (Yates’dan, 84),^e:Adiponektin-rezistin ve insülin rezistansı indeksleri (Lau’dan, 86)^f: “Insulin sensitivity indeks/MacAuley indeksi” - İnsülin duyarlılığı indeksleri (Mcauley’dan, 80), ^g:Glukozun insüline oranı (Legro’dan, 88), ^h: Bel değerinin kalça değerine oranı(Singh’dan, 90),ⁱ:Leptinin yağ yüzdesine oranı (Rosenbaum’dan, 110) , ^j: TG’lerin HDL değerlerine oranı, kardiyovasküler ve insülin rezistansı belirteci (Quijada’dan, 82).

5.3. İstatistiksel Analizler

Çalışma sonrasında elde edilen analiz sonuçları; aritmetik ortalama ve standart sapma ($X \pm \text{Standart Sapma}$) olarak ifade edildi. İstatistiksel olarak verilerin normal dağılıma uygunluğunu belirlemek için öncelikle “Kolmogorov-Simirnov” testleri uygulandı. Normal dağılıma uyan; bağımsız parametreler ikili karşılaştırmaları için Student t testi, parametrik olmayan ikili karşılaştırmalarda; Mann Whitney U testi uygulandı. Üçten fazla bağımsız grupların değerlendirilmesi; parametrik değerlerde; ANOVA testi ve grup içindeki posthoc değerlendirmeler; Turkey testi; parametrik olmayanlarda Kruskal Wallis testi ve grup içindeki posthoc değerlendirmelerde Mann Whitney U testi uygulandı. Üçten fazla bağımlı grupların karşılaştırılmasında; parametrik değerler için; tekrarlayan analizlerde kullanılan Multiple Varyans analizi ve posthoc olarak Bonferroni testi; parametrik olmayanlarda Friedman testi ve posthoc olarak Wilcoxon testleri ile gruplar arası ve grup içi değerler değerlendirildi. Parametreler arasındaki korelasyon karşılaştırmalarında; parametrik değerlerde Pearson, parametrik olmayan değerlerde ise; Spearman testleri kullanıldı. İstatistiksel testlerdeki sonuçların $p < 0.05$ olması durumunda anlamlı farklılık kabul edildi.

6. BULGULAR

6.1. Açlık Saatinde Ölçülen Parametreler

OTTT öncesi açlık saatindeki; kadın ve erkek gruplarına ait antropometrik değerler; kilo, bel/kalça, VKİ, VKR, yağ yüzdesi, yağ kütlesi verileri Tablo 4’de gösterilmektedir. İki grupta da antropometrik değer sonuçları normal sağlıklı kişilerde gözlenen değer aralığındaydı. Kadın ve erkek grupları arasında antropometrik ölçütlerden; yağ kütlesi dışında tümü anlamlı farklılık gösterdi ($p<0.05$). Erkek grubu kadın grubuyla karşılaştırıldığında; kilo, bel/kalça, VKİ değerleri daha yüksek iken, yağ yüzde değerleri anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$).

Tablo 4. Antropometrik Değerler

Parametreler		Kadın (N=24)	Erkek (N=24)	<i>P</i>
Kilo	(kg)	60 ± 12	79 ± 15	<0.001
Bel/Kalça	(cm/cm)	0.76 ± 0.07	0.90 ± 0.07	<0.001
VKİ	(kg/m ²)	22.9 ± 3.9	25.8 ± 3.9	0.008
Yağ Yüzdesi	(%)	24.9 ± 7.6	19.5 ± 6.1	0.009
Yağ Kütlesi	(kg)	15.9 ± 8.1	16.2 ± 7.8	0.902

Kadın ve erkek gruplarında açlık durumunda biyokimyasal parametrelerin seviyeleri ve indeks değerleri Tablo 5’de gösterilmektedir. Her iki grup kıyaslandığında, erkek grubunda TG, LDL-K, TG/HDL-K seviyeleri anlamlı yüksek, HDL-K, ISI_a ve ISI_b indeksi, leptin ve ASP seviyeleri değerleri ise anlamlı düşüktü. Adipokinler kişilerin yağ yüzdelere (yağ%) oranlandığında erkeklerde leptin seviyesi yine anlamlı düşük; apelin-13 ise anlamlı yüksek idi. Diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

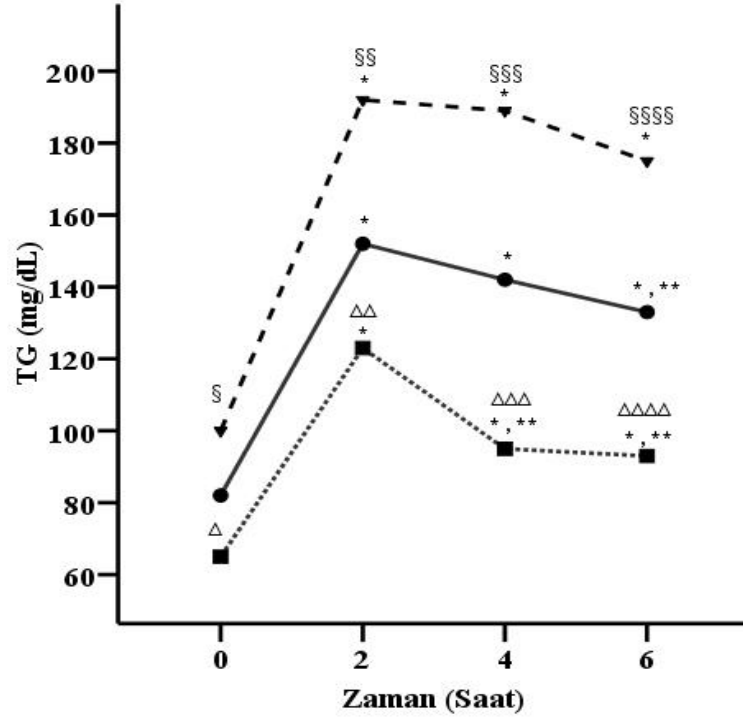
Tablo 5. Biyokimyasal Parametrelerin ve Adipokinlerin Seviyeleri, Oran ve İndeks değerleri

	Kadın (N=24)			Erkek (N=24)			P
Glukoz	84	±	7	87	±	8	0.164
Total kolesterol	164	±	29	181	±	33	0.054
TG	65	±	20	100	±	35	<0.001
HDL-K	63	±	15	45	±	7	<0.001
LDL-K	90	±	20	118	±	28	0.001
TG/HDL-K	1.11	±	0.48	2.33	±	1.06	<0.001
İnsülin	4.4	±	2.9	5.1	±	3.7	0.491
Glukoz/İnsülin	1.52	±	0.79	1.44	±	0.81	0.707
HOMA-IR	0.94	±	0.65	1.11	±	0.82	0.432
HOMA-β	15.3	±	11.8	17.52	±	15.03	0.567
ISI _a indeksi	11.1	±	2.3	9.3	±	2.0	0.008
ISI _b indeksi	11.1	±	2.5	9.4	±	2.1	0.018
Leptin	8.38	±	7.02	3.05	±	2.91	<0.001
Adiponektin	12.40	±	6.18	10.05	±	4.31	0.134
ASP	154	±	108	83	±	55	0.003
Rezistin	18.55	±	9.05	14.48	±	5.83	0.070
Apelin-13	0.60	±	0.33	0.68	±	0.33	0.399
Kemerin	234	±	70	212	±	69	0.278
Leptin/ Yağ (%)	0.31	±	0.20	0.14	±	0.09	<0.001
Adiponektin/ Yağ (%)	0.55	±	0.35	0.62	±	0.48	0.587
ASP/ Yağ (%)	6.90	±	5.55	5.12	±	4.49	0.229
Rezistin/ Yağ (%)	0.79	±	0.41	0.84	±	0.46	0.745
Apelin-13/ Yağ (%)	0.026	±	0.013	0.039	±	0.029	0.027
Kemerin/ Yağ (%)	9.9	±	3.4	11.7	±	5.6	0.176
AR indeksi	1.19	±	0.31	1.17	±	0.25	0.801
IR _{AR} indeksi	3.00	±	0.97	3.00	±	0.74	0.998

6.2. Trigliserid Seviyelerinin Zamana Bağlı Kinetik Değişimi

Kadın, erkek ve kadın+erkek gruplarında açlık ve postprandiyal saatlerde TG seviyelerinin zamana bağlı değişimleri Şekil 11'da gösterilmektedir. Erkek grubunda TG değerleri tüm saatlerde diğer gruplardan anlamlı yüksekti. Tüm gruplarda

postprandiyal zamanlarda TG seviyeleri açlık değerine göre anlamlı yüksekti ve 2. saatte ise TG maksimum seviyeye ulaştığı gözlemlendi.



Şekil 11. TG Seviyelerinin Zamana Bağlı Değişimi ■ : Kadın grubu, ▼ : Erkek grubu, ● : Kadın+erkek gruplarını göstermektedir. * : 0. saate, ** : 4. saate göre grup içinde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$), § : 0. saat, §§ : 2. saat, §§§ : 4. saat, §§§§ : 6. saat kadın grubu TG seviyeleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$), Δ : 0. saat, ΔΔ : 2. saat, ΔΔΔ : 4. saat, ΔΔΔΔ : 6. saat erkek grubu TG seviyeleri kadın+erkek grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$).

Yamuk alanı kuralına göre TG değerlerinden hesaplanan AUC_{TG} değerleri Tablo 6'da gösterilmektedir. Erkek grubunda AUC_{TG} değerleri kadın grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$).

Tablo 6. Kadın ve Erkek Gruplarına Ait AUC_{TG} Değerleri

	Kadın (N=24)	Erkek (N=24)	P
AUC_{TG} [(mg/dL) x saat]	594 ± 188	1 037 ± 376	<0.001

6.3. AUC_{TG} Sınıflandırmasına Göre Parametrelerin Değerlendirilmesi

Kadın ve erkek gruplarındaki AUC_{TG} değerlerinin düşükten yükseğe doğru sıralandırılmasıyla elde edilen eşit sayıda kişinin (n=8) yer aldığı üç grup; düşük, orta ve yüksek postprandiyal lipemili gruplar olarak ifade edildi.

Tablo 7. Kadınlarda AUC_{TG}Bağımlı Gruplandırılmada Antropometrik Ölçümler ve 0. Saatteki Biyokimyasal Parametrelerin Seviyeleri

	1.Grup (N=8) (402)			2.Grup (N=8) (565)			3.Grup (N=8) (814)			P
AUC _{TG} *										
Bel/kalça	0.77	±	0.09	0.77	±	0.07	0.75	±	0.04	0.760
Kilo	61	±	12	64	±	12	57	±	11	0.481
VKİ	23.3	±	3.6	24.1	±	4.9	21.4	±	3.1	0.386
Yağ yüzdesi	26.1	±	8.8	27.4	±	6.6	21.3	±	6.6 ^b	0.106
Yağ kütlesi	16.8	±	9.1	18.2	±	8.4	12.7	±	6.7	0.384
Glukoz	84	±	7	80	±	5	89	±	6 ^b	0.018
Total kolesterol	159	±	20	144	±	20	189	±	26 ^{a,b}	0.007
TG	44	±	6	69	±	17 ^a	83	±	12 ^a	<0.001
HDL-K	73	±	16	51	±	6 ^a	65	±	15 ^b	0.007
LDL-K	81	±	10	80	±	18	108	±	18 ^{a,b}	0.011
TG/HDL-K	0.62	±	0.16	1.35	±	0.36 ^a	1.35	±	0.45 ^a	<0.001
İnsülin	3.3	±	1.8	3.9	±	2.6	6.1	±	3.5	0.126
Glukoz/İnsülin	1.75	±	0.73	1.61	±	0.82	1.21	±	0.83	0.381
HOMA-IR	0.69	±	0.36	0.76	±	0.52	1.36	±	0.81	0.067
HOMA-β	10.83	±	8.25	14.15	±	11.97	20.83	±	13.58	0.231
ISI _a indeksi	12.65	±	1.59	11.07	±	2.38	9.54	±	1.99 ^a	0.020
ISI _b indeksi	12.92	±	1.86	11.16	±	2.31	9.24	±	2.03 ^a	0.012
Leptin/ Yağ (%)	0.28	±	0.19	0.32	±	0.26	0.35	±	0.15	0.773
Adiponektin/ Yağ (%)	0.64	±	0.50	0.50	±	0.22	0.51	±	0.28	0.702
ASP/ Yağ (%)	6.76	±	5.31	5.57	±	4.70	8.37	±	6.82	0.620
Rezistin/ Yağ (%)	0.82	±	0.48	0.74	±	0.45	0.83	±	0.32	0.894
Apelin-13/ Yağ (%)	0.03	±	0.01	0.02	±	0.01	0.03	±	0.02	0.078
Kemerin/ Yağ (%)	8.76	±	3.08	9.50	±	2.59	11.39	±	4.20	0.291
AR indeksi	1.16	±	0.34	1.17	±	0.36	1.25	±	0.25	0.823
IR _{AR} indeksi	2.76	±	0.72	2.88	±	1.16	3.36	±	0.99	0.439

^a: 1. gruptan , ^b: 2. gruptan anlamlı farklı (p<0.05) .*: Ortalama AUC_{TG} değerlerini göstermektedir.

Tablo 8. Erkeklerde AUC_{TG}Bağımlı Gruplandırmada Antropometrik Ölçümler ve 0. Saatteki Biyokimyasal Parametrelerin Seviyeleri

AUC _{TG} *	1.Grup	2.Grup	3.Grup	P
	(n=8) (649)	(n=8) (975)	(n=8) (1 486)	
Bel/kalça	0.87 ± 0.07	0.90 ± 0.05	0.93 ± 0.07	0.258
Kilo	73 ± 9	77 ± 14	89 ± 16	0.076
VKİ	23.7 ± 3.4	25.9 ± 3.5	27.9 ± 3.9	0.085
Yağ yüzdesi	15.7 ± 5.6	19.4 ± 4.7	23.4 ± 5.8 ^a	0.032
Yağ kütlesi	11.8 ± 5.6	15.4 ± 6.4	21.3 ± 8.6 ^a	0.040
Glukoz	88 ± 6	83 ± 7	91 ± 8	0.072
Total Kolesterol	156 ± 24	177 ± 21	210 ± 28 ^{a,b}	0.007
TG	64 ± 11	96 ± 14 ^a	141 ± 18 ^{a,b}	<0.001
HDL-K	50 ± 4	45 ± 6	41 ± 7 ^a	0.033
LDL-K	96 ± 19	115 ± 20	143 ± 22 ^{a,b}	<0.001
TG/HDL-K	1.29 ± 0.20	2.19 ± 0.49 ^a	3.52 ± 0.74 ^{a,b}	<0.001
İnsülin	4.0 ± 1.7	5.5 ± 4.4	5.8 ± 4.4	0.612
Glukoz/İnsülin	1.47 ± 0.70	1.41 ± 0.90	1.43 ± 0.93	0.990
HOMA-IR	0.86 ± 0.35	1.16 ± 1.0	1.29 ± 0.98	0.576
HOMA-β	13.22 ± 7.84	19.96 ± 17.70	19.38 ± 18.32	0.631
ISI _a indeksi	10.75 ± 1.67	9.24 ± 1.95	7.97 ± 1.55 ^a	0.015
ISI _b indeksi	10.82 ± 1.74	9.33 ± 2.00	8.08 ± 1.62 ^a	0.021
Leptin/ Yağ (%)	0.11 ± 0.09	0.14 ± 0.08	0.17 ± 0.09	0.429
Adiponektin/Yağ(%)	0.88 ± 0.71	0.55 ± 0.26	0.42 ± 0.20	0.123
ASP/ Yağ (%)	8.03 ± 5.86	5.22 ± 3.16	2.11 ± 1.37 ^a	0.023
Rezistin/ Yağ (%)	1.10 ± 0.62	0.80 ± 0.28	0.61 ± 0.28	0.090
Apelin-13/ Yağ (%)	0.05 ± 0.04	0.04 ± 0.02	0.03 ± 0.01	0.479
Kemerin/ Yağ (%)	16.19 ± 7.15	10.61 ± 3.19	8.39 ± 2.46 ^a	0.010
AR indeksi	1.16 ± 0.34	1.17 ± 0.36	1.25 ± 0.25	0.823
IR _{AR} indeksi	2.76 ± 0.72	2.88 ± 1.16	3.36 ± 0.99	0.439

^a: 1. gruptan , ^b: 2. gruptan anlamlı p<0.05 farklı. *: Ortalama AUC_{TG} değerlerini göstermektedir.

Tablo 7’ de gösterilen AUC_{TG} değerlerine göre kadın grubunda; düşük lipemili gruptan yüksek lipemili gruba doğru ortalama AUC_{TG} değerleri sırasıyla; 402 ± 33, 565 ± 82, 814 ± 100 [(mg/dL) x saat] olarak birbirinden oldukça anlamlı farklılık gösterdi (p< 0.001). Yüksek postprandiyal lipemili kadınlarda TG, total kolesterol, LDL-K,

TG/HDL-K değerleri düşük postprandiyal lipemili kadınlara göre anlamlı yüksek, ISI_a ve ISI_b değerleri ise anlamlı düşük bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 8’ de gösterilen AUC_{TG} değerlerine göre erkek grubunda; düşük lipemili gruptan yüksek lipemili gruba doğru ortalama AUC_{TG} alan değerleri sırasıyla; 649 ± 96 , 975 ± 112 , 1486 ± 187 (mg/dL x saat) olarak birbirinden oldukça anlamlı farklılık gösterdi ($p < 0.001$). Yüksek postprandiyal lipemili erkekler, düşük postprandiyal lipemili erkeklerle karşılaştırıldığında yağ yüzdesi (%), yağ kütlesi (kg), TG, total kolesterol, LDL-K, TG/HDL-K değerleri anlamlı yüksek iken, HDL-K, ISI_a ve ISI_b değerleri düşük bulundu ($p < 0.05$). ASP ve kemerinin yağ yüzdelere oranları yüksek lipemili erkeklerde düşük lipemili erkeklere göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.05$).

Düşük, orta ve yüksek postprandiyal lipemili kadın ve erkek gruplarında açlık saatindeki diğer parametreler bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p > 0.05$).

6.4. AUC_{TG} Bağımlı Gruplandırma Adipokinlerin Seviyeleri

AUC_{TG} gruplandırmasına göre kadın ve erkek gruplarındaki adipokinlerin açlık ve postprandiyal saatlerdeki seviyeleri Tablo 9’ ve 10’da gösterildi. Adipokin seviyelerinde, kadınlarda ve erkeklerde AUC_{TG} grupları arasında sadece erkek grubunda yüksek lipemili grupta ve 6. saatte düşük lipemili gruba göre adiponektin seviyesi anlamlı farklılık gösterirken ($p < 0.05$) diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p > 0.05$). Diğer yandan erkek grubunda ortalama AUC_{TG} değerleri ile ortalama leptin seviyeleri arasında lineer pozitif ilişki, ortalama ASP ve kemerin seviyeleri arasında ise negatif ilişki gözlendi (şekil 12).

Açlık ve postprandiyal zamanlar arasında zamana bağlı olarak adipokin seviyelerinde hem kadınlarda hem de erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p < 0.05$).

Tablo 9. Kadınların AUC_{TG}Bağımlı Gruplarında Adipokinlerin Açlık ve Postprandiyal Seviyeleri

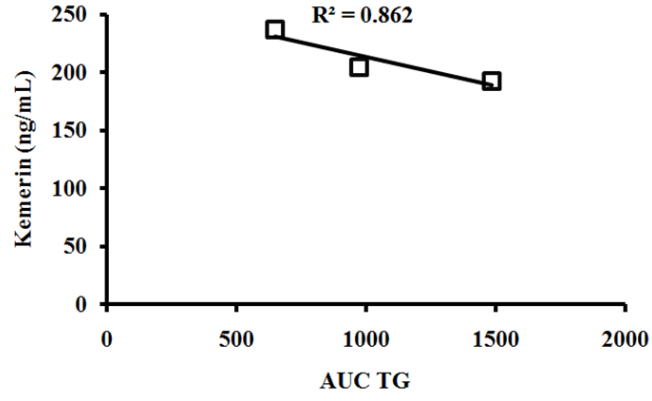
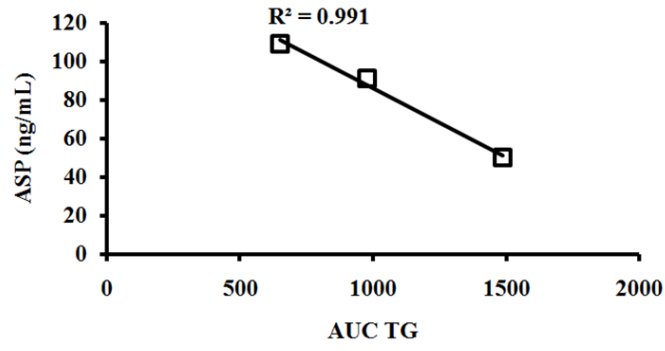
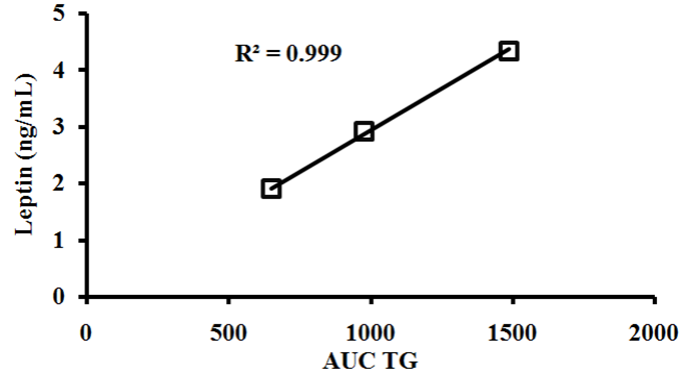
AUC _{TG} *		1.Grup (N=8) (402)	2.Grup (N=8) (565)	3.Grup (N=8) (814)	P
Leptin (ng/mL)	Saat				
	0.	7.62 ± 5.45	9.63 ± 9.76	7.89 ± 5.87	0.839
	4.	8.65 ± 6.51	9.62 ± 8.39	7.58 ± 6.77	0.963
Adiponektin (µg/mL)	6.	9.46 ± 7.29	8.76 ± 9.04	8.19 ± 6.99	0.949
	0.	13.75 ± 7.86	13.09 ± 5.32	10.36 ± 5.32	0.529
	4.	14.68 ± 4.92	13.01 ± 4.82	11.89 ± 3.51	0.465
ASP (ng/mL)	6.	16.33 ± 6.82	14.21 ± 5.00	14.03 ± 2.34	0.608
	0.	170 ± 128	135 ± 93	156 ± 114	0.986
	4.	188 ± 107	152 ± 127	255 ± 145	0.686
Rezistin (ng/mL)	6.	214 ± 151	172 ± 148	217 ± 142	0.729
	0.	18.62 ± 9.06	18.91 ± 9.02	18.12 ± 10.25	0.827
	4.	18.48 ± 6.70	18.64 ± 5.20	15.93 ± 8.53	0.277
Apelin-13 (ng/mL)	6.	15.51 ± 6.03	18.63 ± 7.50	16.37 ± 10.06	0.797
	0.	0.64 ± 0.39	0.48 ± 0.15	0.69 ± 0.39	0.429
	4.	0.58 ± 0.44	0.49 ± 0.18	0.68 ± 0.28	0.507
Kemerin (ng/mL)	6.	0.59 ± 0.27	0.58 ± 0.21	0.63 ± 0.27	0.908
	0.	225 ± 84	250 ± 48	225 ± 78	0.721
	4.	216 ± 108	195 ± 52	259 ± 64	0.278
	6.	273 ± 82	262 ± 48	287 ± 81	0.775

*: Ortalama AUC_{TG} değerleri.

Tablo 10. Erkeklerin AUC_{TG}Bağımlı Gruplarında Adipokinlerin Açlık ve Postprandiyal Seviyeleri

AUC TG *		1.Grup (N=8) (649)	2.Grup (N=8) (975)	3.Grup (N=8) (1 486)	P
Saat					
Leptin (ng/mL)	0.	1.90 ± 2.01	2.91 ± 2.28	4.34 ± 3.90	0.251
	4.	1.42 ± 1.57	2.28 ± 1.57	3.49 ± 3.01	0.181
	6.	1.62 ± 1.31	2.53 ± 1.85	3.66 ± 2.98	0.191
Adiponektin (µg/mL)	0.	11.20 ± 5.39	10.12 ± 4.67	8.84 ± 2.66	0.569
	4.	10.81 ± 2.71	8.21 ± 4.13	7.83 ± 2.65	0.160
	6.	12.39 ± 2.73	9.09 ± 4.33	7.80 ± 2.45 ^a	0.029
ASP (ng/mL)	0.	109 ± 68	91 ± 42	50 ± 35	0.078
	4.	148 ± 102	58 ± 38	94 ± 85	0.662
	6.	133 ± 86	98 ± 93	112 ± 147	0.744
Rezistin (ng/mL)	0.	15.05 ± 6.82	15.26 ± 6.67	13.12 ± 4.17	0.739
	4.	16.34 ± 7.17	15.62 ± 7.92	13.42 ± 4.19	0.662
	6.	14.18 ± 6.64	13.72 ± 6.20	12.10 ± 3.54	0.744
Apelin-13 (ng/mL)	0.	0.67 ± 0.46	0.65 ± 0.23	0.73 ± 0.29	0.886
	4.	0.96 ± 0.96	0.65 ± 0.35	0.74 ± 0.32	0.602
	6.	0.85 ± 0.64	0.63 ± 0.30	1.06 ± 0.69	0.336
Kemerin (ng/mL)	0.	237 ± 79	205 ± 67	193 ± 59	0.440
	4.	178 ± 77	145 ± 73	197 ± 55	0.324
	6.	206 ± 91	206 ± 62	191 ± 92	0.923

*: Ortalama AUC_{TG} değerleri.



Şekil 12. AUC_{TG} değerleri ile A: Leptin, B: ASP, C: Kemerin seviyeleri arasındaki ilişki. Erkek grubunda; □: sırasıyla 1.,2.,3. gruptaki ortalama AUC_{TG} seviyelerini simgelemektedir.

6.5. Adipokinlerin Zamana Bağlı Kinetik Değişimleri

Kadın, erkek ve kadın+erkek grupları olarak adipokinlerin zamana bağlı kinetik değişimleri Şekil 13-18 arasında gösterilmektedir.

Leptin seviyelerinde gruplar arasında 0.saatte anlamlı bir fark görüldü ($p < 0.05$). Postprandiyal saatlerde ise erkek grubunda diğer gruplardan anlamlı düşüktü. Zamana bağlı değişim incelendiğinde tüm gruplarda genel olarak 4. saatte azalma ve 6. saatte tekrar artış şeklinde seyir gösterdi. Kadın+erkek grubunda bu değişimler anlamlı idi. Erkeklerde ise 4. saatteki azalış 0. saate göre ve kadınlarda ise 6. saatteki artış 4. saate göre anlamlı bulundu ($p < 0.05$) (Şekil 13).

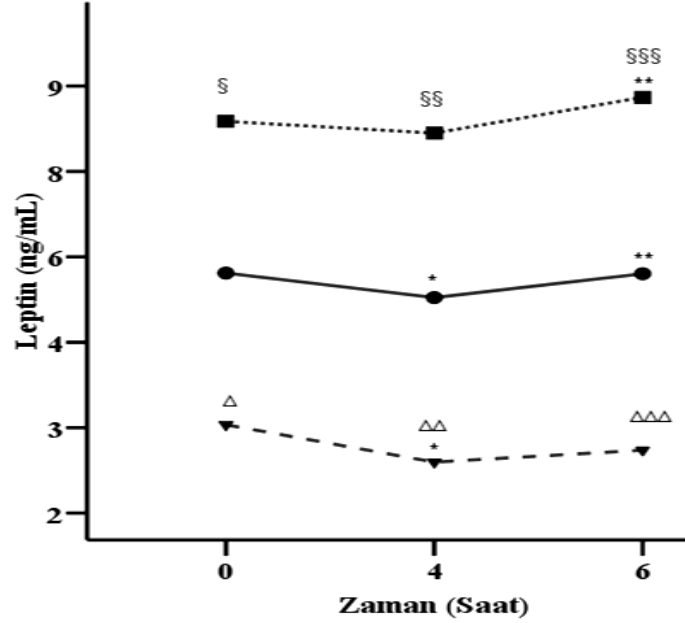
Adiponektin seviyelerinde gruplar arasında 0. saatte anlamlı bir fark görülmedi ($p > 0.05$). Postprandiyal 4. saatte ve 6. saatte kadın+erkek grubu ile karşılaştırıldığında erkek grubunda anlamlı düşük, kadın grubunda ise erkek grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Zamana bağlı değişim incelendiğinde erkek grubunda önce azalış sonra artış şeklinde kadın ve kadın+erkek grubunda ise sürekli artış şeklinde seyir gösterdi. Ancak bu değişim sadece kadın+erkek ve kadın grubunda ve sadece 6. saatteki değişim anlamlı idi ($p < 0.05$) (Şekil 14).

ASP seviyeleri tüm zamanlarda kadın grubunda diğer gruplardan yüksek bulundu. Genel olarak tüm gruplarda zamana bağlı artış gözlemlendi. Ancak kadın+erkek grubunda 4. ve 6. saat değerleri, kadın grubunda ise sadece 6. saat değerleri 0. saate göre anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Şekil 15).

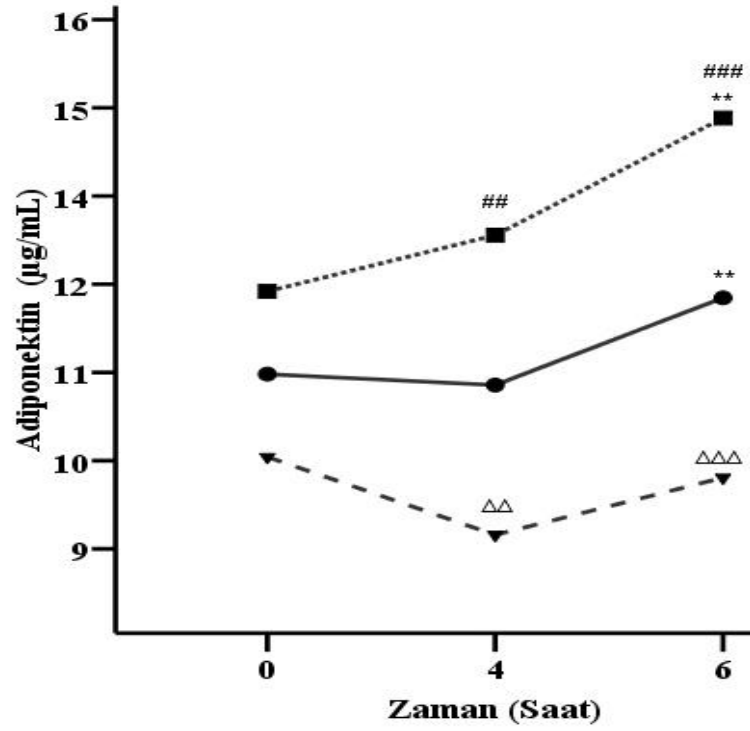
Rezistin seviyelerinde gruplar arasında kadınlarda yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$). Zamana bağlı değişim incelendiğinde kadın grubunda zamana bağlı lineer azalış, erkekte ise 4. saatte artış sonra azalış şeklinde seyir gösterdi. Ancak kadınlarda sadece 6. saat 0. saatten, erkekte ise 6. saat 4. saatten anlamlı farklı idi. Diğer taraftan kadın+erkek grubunda 6. saatte rezistin hem 4. saat hem de 0. saatten anlamlı farklı bulundu ($p < 0.05$) (Şekil 16).

Apelin seviyeleri gruplar arasında erkeklerde yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi. Ayrıca zamana bağlı değişimde ise kadınlarda önce azalış sonra artış, diğer gruplarda ise sürekli artış şeklinde seyir göstermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Şekil 17).

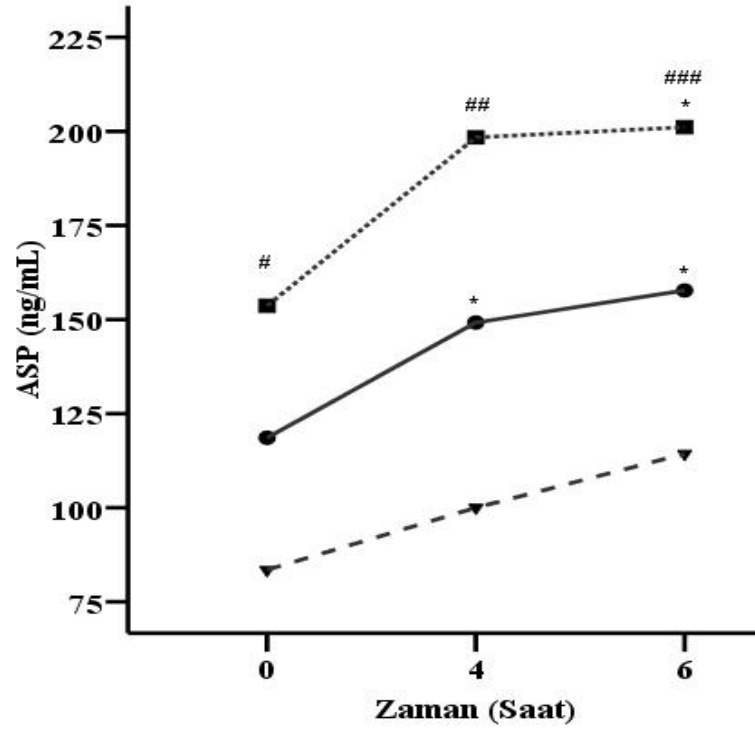
Kemerin seviyeleri 0. saatte gruplar arasında anlamlı bir fark göstermedi. Kadın grubunda erkek grubuna göre 4. ve 6. saatteki seviyeler anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Zamana bağlı değişimde ilk 4. saatte azalış ve sonra 6. saatte artış şeklinde seyir görülsede bu değişim kadınlarda 6. saat 4. saatten anlamlı yüksek, erkeklerde ise; 4. saat 0. saatten anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$) (Şekil 18).



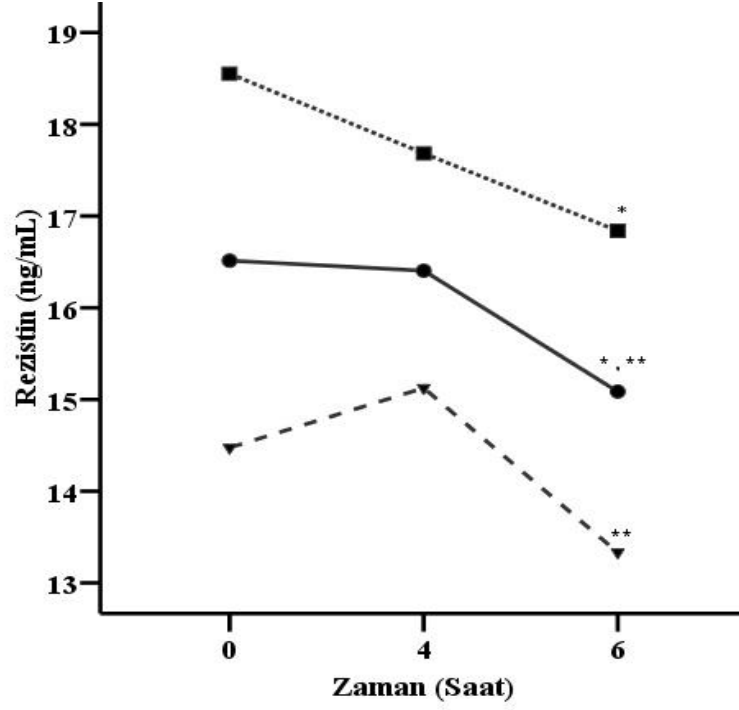
Şekil 13. Leptin Seviyelerinin Zamana Bağlı Değişimi. ■ : Kadın grubu, ▼ : Erkek grubu, • : Kadın+erkek grubu. * : 0. saate, ** : 4. saate göre grup içinde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$), § : 0. saat, §§ : 4. saat, §§§ : 6. saat kadın grubu leptin seviyeleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$), △ : 0. saat, △△ : 4. saat; △△△ : 6. saat erkek grubu leptin seviyeleri kadın+erkek grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$).



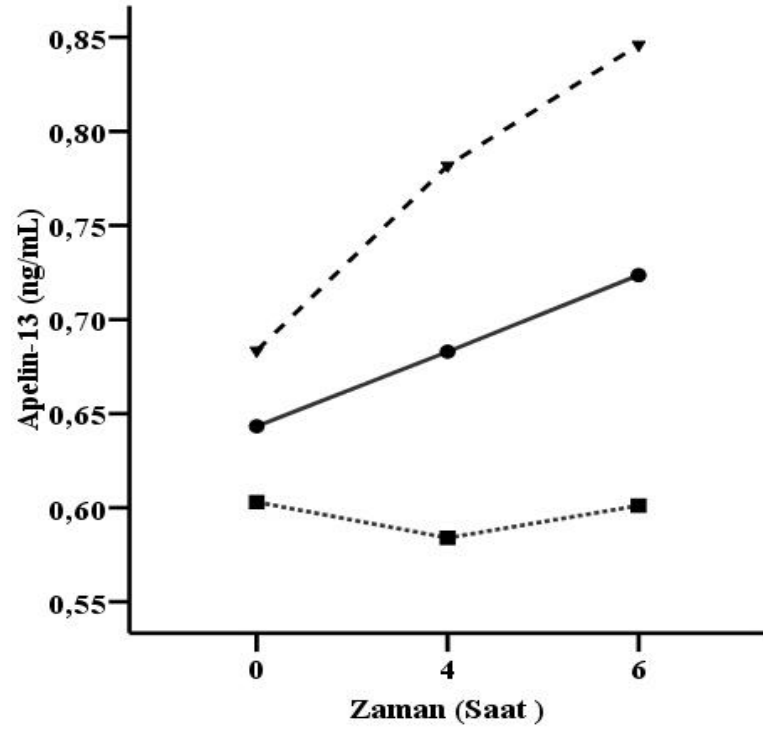
Şekil 14. Adiponektin Seviyelerinin Zamana Bağlı Değişimi. ■ : Kadın grubu, ▼ : Erkek grubu, • : Kadın+erkek grubu. * : 0. saate, ** : 4. saate göre grup içinde istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$). Kadın+erkek grup ile karşılaştırıldığında; #: 4. saatte, ###: 6. saatte göre anlamlı farklı ($p < 0.05$). ΔΔ: 4. saat; ΔΔΔ: 6. saat erkek grubu adiponektin seviyeleri kadın+erkek grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$).



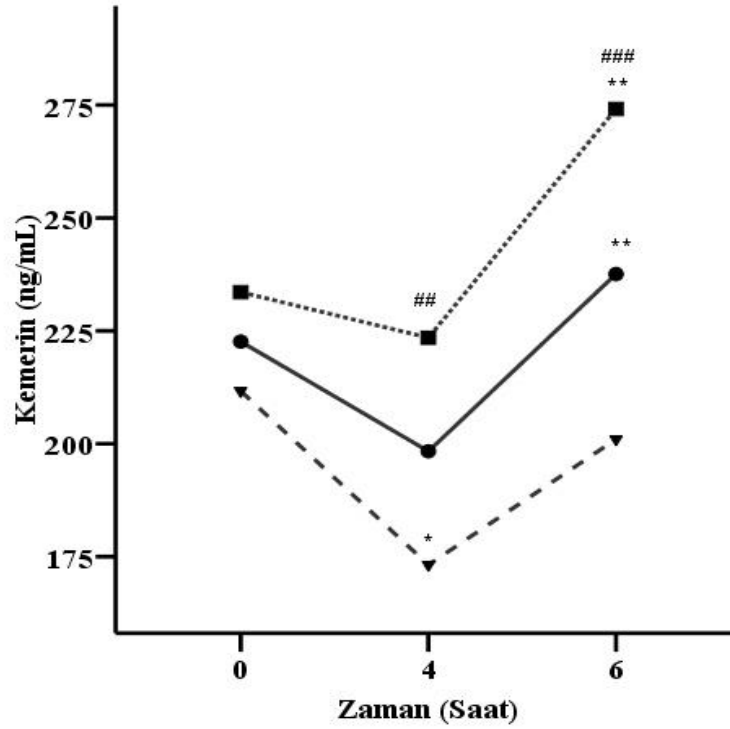
Şekil 15. ASP Seviyelerinin Zamana Bağlı Değişimi, ■ : Kadın grubu, ▼ : Erkek grubu, • : Kadın+erkek gruplarını göstermektedir. Gruplar içinde zamana bağlı karşılaştırıldıklarında; * : 0. saatte, ** : 4. saatte; kadın+erkek grup ile karşılaştırıldığında; # : 0. saatte, ## : 4. saatte, ### : 6. saatte göre anlamlı farklı ($p < 0.05$).



Şekil 16. Rezistin Seviyelerinin Zamana Bağlı Değişimi, ■: Kadın grubu, ▼: Erkek grubu, •: Kadın+erkek gruplarını göstermektedir. Gruplar içinde zamana bağlı karşılaştırıldıklarında; *: 0. saatte, **: 4. saatte göre anlamlı farklı ($p < 0.05$).



Şekil 17. Apelin-13 Seviyelerinin Zamana Bağlı Değişimi, ■ : Kadın grubu, ▼ : Erkek grubu, ● : Kadın+erkek gruplarını göstermektedir.



Şekil 18. Kemerin Seviyelerinin Zamana Bağlı Değişimi, ■: Kadın grubu, ▼: Erkek grubu, •: Kadın+erkek gruplarını göstermektedir. Gruplar içinde zamana bağlı karşılaştırıldıklarında; *: 0. saatte, **: 4. saatte; kadın grubu verileri erkek grubu verileri ile karşılaştırıldığında; #: 4. saatte, ###:6. saatte göre anlamlı farklı ($p<0.05$).

6.6. Parametreler Arasındaki Korelasyonlar

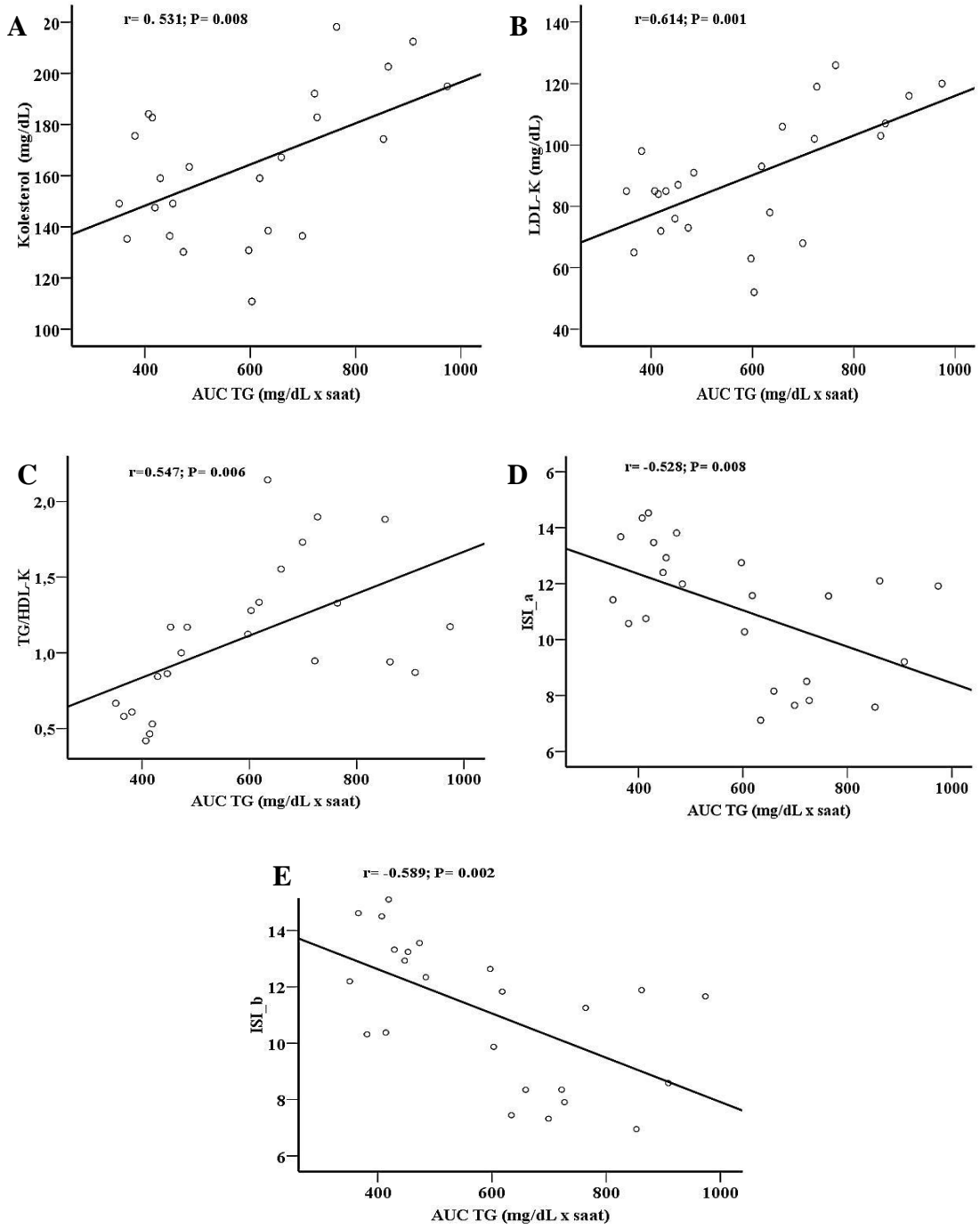
Kadınlarda ve erkeklerde AUC_{TG} değerleri ile parametrelerin açlık saatindeki seviyeleri arasındaki korelasyonlar değerlendirildi.

Kadınlarda; AUC_{TG} değeri ile total kolesterol, LDL-K, TG/HDL-K ile anlamlı pozitif, ISI_a ve ISI_b ile ise anlamlı negatif korelasyon gözlemlendi ($p<0.05$). Diğer taraftan erkeklerde; AUC_{TG} değerleri total kolesterol, TG/HDL-K, bel/kalça, kilo, VKİ, yağ yüzdesi ile anlamlı pozitif, HDL-K, ISI_a , ISI_b , adiponektin/yag yüzdesi, ASP, ASP/yag yüzdesi, rezistin/yag yüzdesi ve kemerin/yag yüzdesi ile anlamlı negatif korelasyon görüldü ($p<0.05$) (Şekil 19 ve 20).

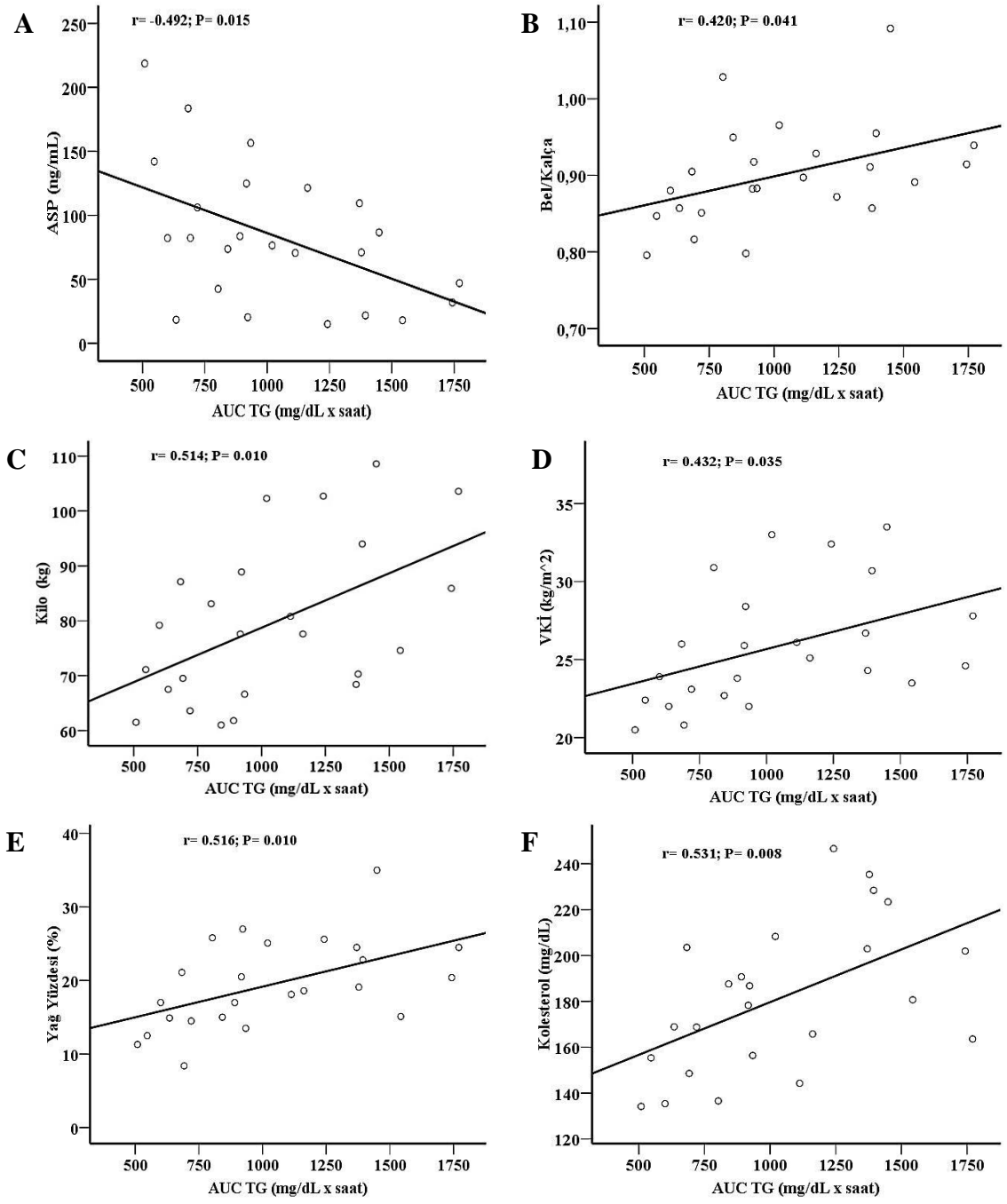
Ayrıca hem kadınlarda hem erkeklerde (kadınlar/erkekler) leptin seviyeleri ile sırasıyla; kilo ($r= 0.675$; $p< 0.001$)/($r= 0.634$; $p= 0.001$), VKİ ($r= 0.812$; $p< 0.001$)/($r= 0.677$; $p< 0.001$), VKR ($r= 0.556$; $p= 0.005$)/ ($r= 0.555$; $p= 0.005$), yağ yüzdesi ($r= 0.702$; $p< 0.001$)/($r= 0.823$; $p< 0.001$), yağ kütlesi ($r= 0.702$; $p< 0.001$)/($r= -0.815$; $p< 0.001$), bel/kalça ($r= 0.680$; $p< 0.001$)/ ($r= 0.741$; $p< 0.001$), insülin ($r= 0.426$; $p= 0.038$)/($r=0.611$; $p= 0.002$) arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlemlendi (Şekilleri gösterilmedi).

Kadınlarda adiponektin ile insülin ($r=-0.450$; $p= 0.027$) ve ASP/y yağ yüzdesi ile VKİ ($r=-0.485$; $p= 0.016$) arasında anlamlı negatif; leptin/y yağ yüzdesi ile IR_{AR} indeksi ($r=0.421$; $p= 0.041$), HOMA-IR ($r= 0.461$; $p= 0.023$) ve HOMA- β ($r= 0.582$; $p= 0.003$) arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlemlendi (Şekilleri gösterilmedi).

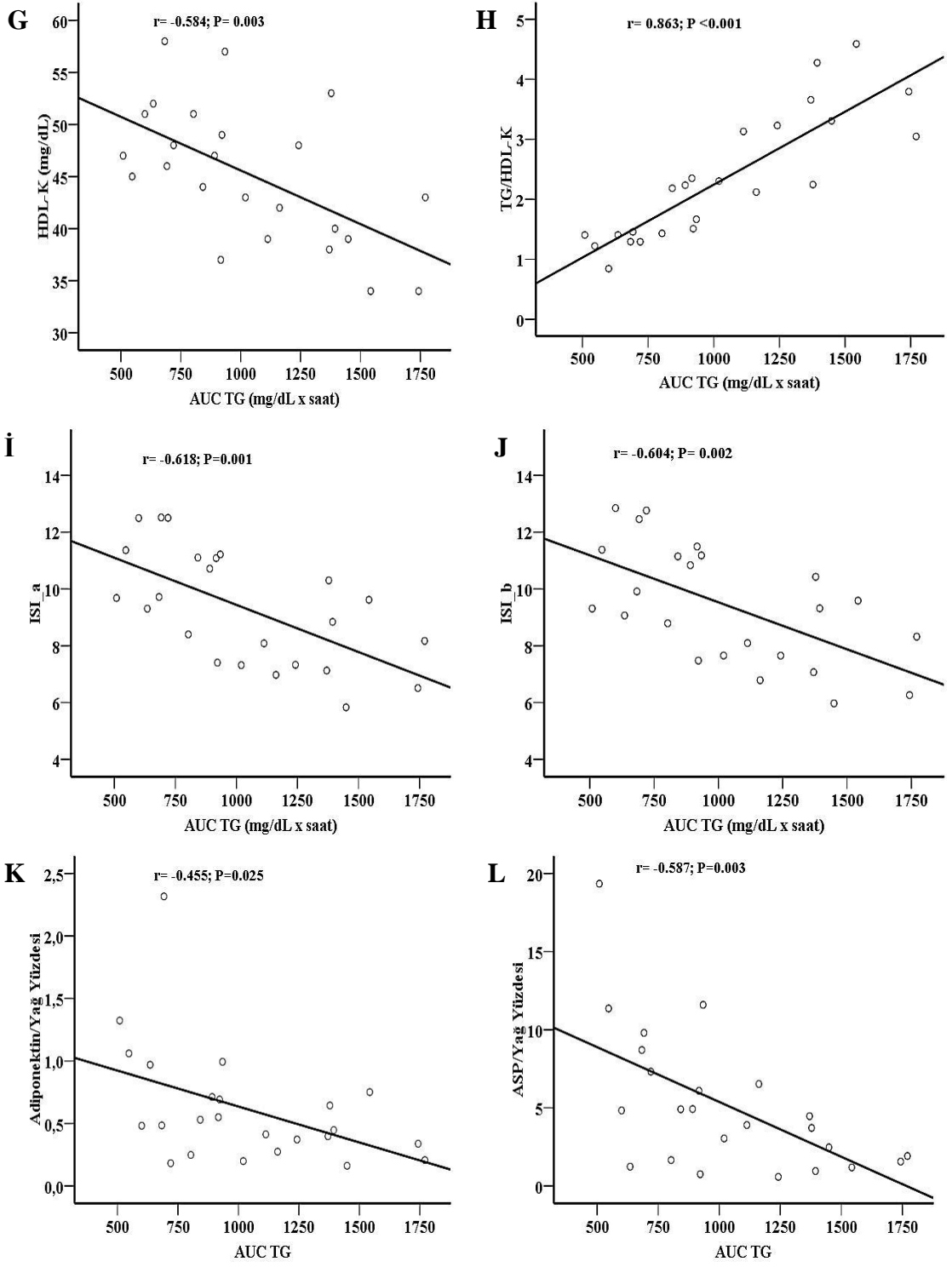
Erkeklerde leptin seviyeleri ile HOMA-IR ($r= 0.546$; $p=0.006$) ve HOMA- β ($r= 0.665$; $p< 0.001$) arasında anlamlı pozitif, glukoz/insülin ($r= -0.498$; $p= 0.013$), ISI_a ($r=-0.593$; $p= 0.002$) ve ISI_b ($r= -0.555$; $p= 0.005$) arasında anlamlı negatif; kemerin seviyesi ile glukoz/insülin ($r= -0.454$; $p= 0.026$) arasında anlamlı negatif; ASP seviyesi ile TG/HDL-K ($r= -0.488$; $p= 0.021$) arasında ise anlamlı negatif korelasyon gözlemlendi (Şekilleri gösterilmedi).



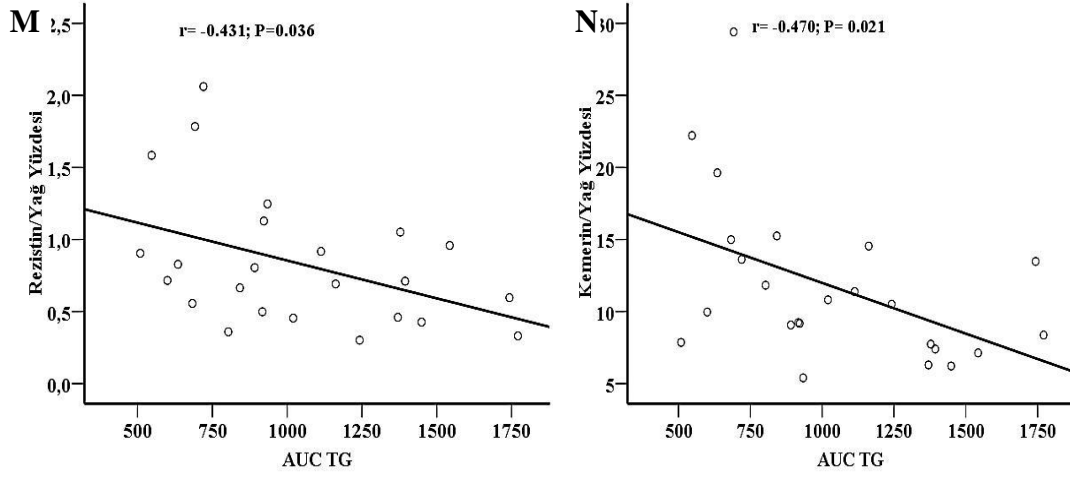
Şekil 19. Kadın Grubu ile AUC_{TG} Arasındaki Korelasyon Grafikleri, A:Total kolesterol, B: LDL-K, C: TG/HDL-K, D: ISI_a E: ISI_b değerleri arasındaki anlamlı korelasyon grafiklerini göstermektedir.



Şekil 20. Erkek Grubu ile AUC_{TG} Arasındaki Korelasyon Grafikleri, A: ASP, B: Bel/Kalça, C: Kilo, D: VKİ, E:Yağ Yüzdesi, F: Kolesterol ile AUC_{TG} arasındaki anlamlı korelasyon grafiklerini göstermektedir.



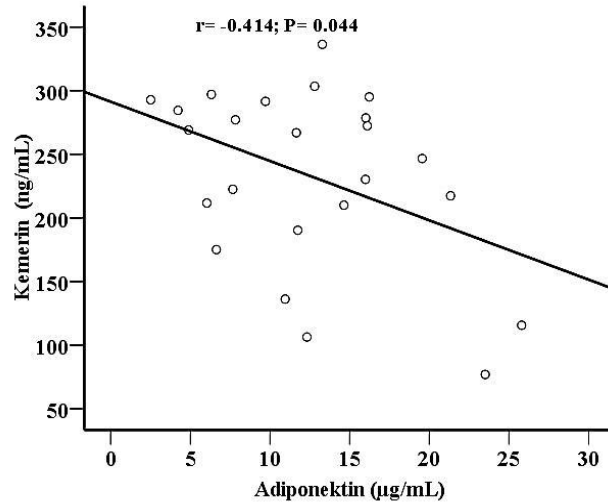
Şekil 20. Erkek Grubu ile AUC_{TG} Arasındaki Korelasyon Grafikleri (Devamı),G: HDL-K, H: TG/HDL-K, İ: ISI^a, J: ISI^b, K: Adiponektin/Yağ Yüzdesi, L: ASP/Yağ Yüzdesi ile AUC_{TG} arasındaki anlamlı korelasyon grafiklerini göstermektedir.



Şekil 20. Erkek Grubu ile AUC_{TG} Arasındaki Korelasyon Grafikleri (Devamı),M: Rezistin/Yağ Yüzdesi, N: Kemerin/Yağ Yüzdesi ile AUC_{TG} arasındaki anlamlı korelasyon grafiklerigrafiklerini göstermektedir.

6.7. Adipokin Seviyelerinin Birbiri ile Korelasyonları

Açlık saatindeki adipokin seviyeleri arasında sadece kadınlarda (Şekil 21) adiponektin ve kemerin arasında anlamlı negatif bir korelasyon gözlemlendi ($p < 0.05$). Erkeklerde ise açlık saatinde; adipokinler arasında herhangi bir anlamlı korelasyon gözlenmedi ($p > 0.05$).



Şekil 21. Kadınlarda Adiponektin ile Kemerin Arasında Gözlenen Korelasyon Grafiği

7. TARTIŞMAve SONUÇ

Bu çalışmada kadınlar ve erkekler, yağlı bir diyet ile oluşturulan PPL seviyelerine göre düşük, orta ve yüksek şeklinde sınıflandırılarak adipokin seviyeleri değerlendirildi. Postprandiyal sınıflandırmaya göre adipokin seviyelerinin değişmediği görüldü. Postprandiyal süreçte adipokinlerin zamana bağlı değişimi takip edildi. Adipokinlerin çoğunda kinetik değişimler; benzer seyir gösterse bile, kadın ve erkeklerde farklılık gösterdi.

Yemek sonrası TG değerlerinin 8-12 saatlik süre sonunda açlık seviyesine geldiği ve toplumumuzdaki kişilerin gün içinde üç veya daha fazla günlük öğün tükettiği düşünüldüğünde, günün büyük bir kısmı PPL düzeyinde geçmektedir denilebilir. Gün boyu yüksek TG seviyesine maruz kalmak, aterojenik etkileride beraberinde getirmektedir (3,13). Özellikle günümüz şartlarında fast-food tarzı yüksek yağlı gıdaların alınması bu riski daha da arttırmaktadır. Teknolojik gelişmelerin artışı ile hareketsiz yaşam biçimi ve yüksek kalorili diyet alımı sonucu oluşan aşırı kilo, özellikle karın bölgesinde yağlanma artışı, gerek iş, gerekse özel yaşamdan kaynaklanan psikososyal stress, çocukluktan başlayarak kardiyovasküler hastalıklar için bir risk oluşturmaktadır (1,7). Plazmada kronik veya akut seyreden postprandiyal hipertrigliseridemi ile lökosit aktivasyonu ve tromboz potansiyelinin artmasına bağlı endotel hücre fonksiyon bozukluğu ve vasküler hasarın meydana gelir (111). PPL’de, ekzojen lipidleri taşıyan şilomikronlar/kalıntıları ve endojen lipidleri taşıyan VLDL/kalıntıları, lipoprotein lipazın substratı olmak için yarışır ve yeterince katabolize olamamaları sonucunda ise kandaki miktarları artar. TG’ce zengin lipoproteinlerin yüksek seviyede olması, koroner arter hastalığı için risktir. Normalde lipoproteinler endotel altı tabakaya giremezken, bunların yıkım ürünleri olan bu çok daha küçük yapıdaki TG’ce zengin kalıntılar, endotel altı tabakaya girebilir ve aterosklerotik lezyonu başlatabilir. Neticesinde trigliserid yükselişi, atardamar duvarının aterojenik postprandiyal lipoproteinlere maruz kalır. Açlık saatinde; sağlıklı kişilerin lipoprotein kalıntılarının hızlı metabolizmalarından dolayı bu etki gözlenmeyebilir. “Adult Treatment Panel III” sınıflandırmasına göre; artık hiperlipemin; açlık saatinde TG ile %31 ve tokluk saatlerine %61 oranlarında ilişkili olduğu belirtildi ve tokluk TG

seviyesinin ≥ 200 mg/dL yüksek olması durumunda hem açlıkta hem de tokluk saatlerindeki TG takibinin hastalık risklerinin değerlendirilmesinde önemli olabileceği vurgulanmaktadır (5, 15).

Çalışmaya yaş aralığı 18-45 olan sağlıklı 24 erkek ve 24 kadın olmak üzere toplam 48 gönüllün onamları alındıktan sonra OTTT uygulamasına geçmeden önce antropometrik ölçümleri yapıldı. Değerlendirme sonuçlarında (Bkz. Tablo 4) obezite değerlendirmesinde kullanılan; bel/kalça (erkeklerde; ≤ 0.90 , kadınlarda; < 0.85), VKİ (< 0.30) değerleri normal erişkin kişilerde gözlenen değer aralığındaydı (90). Ayrıca bel/kalça, VKİ değerleri, erkek grubunda yüksek; yağ yüzde değerleri ise daha düşüktü ($p < 0.05$).

Kişilerden açlık (0. saatte) ve tokluğun (yağlık diyet sonrası/postprandiyal) 2., 4. ve 6. saatlerinde olmak üzere 4 kez kan alındı. Kan örneklerinde; glukoz, insulin, kolesterol, LDL-K ve HDL-K seviyeleri sadece 0. saatte; TG seviyeleri; 0., 2., 4. ve 6. saatlerde belirlendi. Açlık saatindeki biyokimyasal parametreleri; (Bkz Tablo 5) [glukoz < 100 mg/dL, insulin < 29.1 μ IU, glukoz/insulin < 4.5 , TG < 150 mg/dL, kolesterol < 200 , LDL-K < 160 mg/dL, HDL-K (erkeklerde > 35 , kadınlarda > 45 mg/dL)] olarak sağlıklı kişilerde gözlenen normal değer aralığında idi (90). Genelde sağlıklı erkeklerde; bu çalışmada da gözlendiği gibi TG, LDL-K, ve total kolesterol seviyeleri kadınlardan daha yüksek, HDL-K seviyeleri ise daha düşüktür. Bu çalışmaya paralel olarak Redard ve ark. hem düşük hem de yüksek lifli besin sonrasında postprandiyal glukoz seviyelerinin anlamlı bir farklılık olmazken TG seviyeleri açısından erkeklerde daha yüksek olduğu ve bununla düşük HDL₂ seviyesinden kaynaklı olabileceği belirtilmiştir (113). Buda erkeklerin daha yüksek kardiyovasküler ve iskemi risk taşıdığını ifadesini desteklemektedir.

Açlık saatlerinde TG değerlerinin normal değer aralığında olsa dahi, 89-177 mg/dL olması halinde, OTTT değerlendirilmesinin yapılması önerilir. Bu konuyla ilgili olarak Kolovou ve ark. tokluk TG seviyelerinin > 180 mg/dL olmasının miyokard ve iskemi riski taşıdığını rapor etmişlerdir (16). PPL çalışmalarında, tokluk TG değerlerinin zamana bağlı temizlenme kapasitesi PPL'nin değerlendirilmesinde bir ayırım kriteridir (17).

Oral trigliserid tolerans testi/OTTT, yüksek yağlı diyetten hemen önce ve sonra belirli saatlerde 3-5 kez kan alınıp TG ölçümü ile PPL'nin değerlendirilmesine imkan sağlayan bir yöntemdir. Literatürlerde (Bkz. Tablo 1) farklı yağlı öğünlerle hazırlanmış OTTT uygulama çeşitleri bulunmaktadır. Bu çalışmada kişilere uygulanan OTTT öğünü; Patsch ve ark.'ın ve Cortes ve ark.'ın önerdiği uygulamalar, toplumsal gıda tüketimi ve tolere edebilirlik göz önünde alınıp bazı değişiklikler yapılarak hazırlandı (19,108). OTTT yağlı öğünü; %24.1 karbohidrat, %62.5 yağ, %13.4 protein ve toplamda ise; 1100 kcal olacak şekilde 80 g yağ içermekteydi. Normal lipid dağılımı gösteren kişilerin 100 g'dan daha yüksek yağ tüketimi sonrasında TG değerlerinin bazı literatürlere göre yaklaşık 4-6. saatte (3), bazılarında göre ise 2. saatte tepe noktasına ulaştığı belirtilmiştir (1,17). Bu çalışmada kadın ve erkeklerde TG değerlerinin 2. saatte maksimum değerine ulaştığı görüldü (Bkz. Şekil 11). Daha sonra azalış yönünde seyir göstermesine rağmen 6. saatteki TG değerleri hala 0. saatteki değerlerinden daha yüksekti ($p<0.05$). Erkeklerde postprandiyal saatlerde (2.-6. saatler arasında) TG seviyelerinin > 180 mg/dL olduğu gözlemlendi. Diğer yandan erkeklerde tüm saatlerde TG seviyeleri kadınlardan daha yüksekti ($p<0.05$). Couillard ve ark., kadınlar ve erkeklerin cinsiyet farklılığına bağlı olarak farklı metabolik cevap verebildiğini ifade etmişlerdir (96). Bu nedenle PPL değerlendirilmesinin her iki cinsiyette de farklı yapılması gerekir.

PPL'de TG seviyelerinin takibinde; genellikle AUC_{TG} değerleri ölçüt kriteri olarak kullanılmaktadır (17). AUC_{TG} değerleri; 0., 2., 4. ve 6. saatlerdeki TG değerlerine göre değişim grafiği çizilerek eğri altında kalan alan yamuk alanı hesaplama kuralına göre hesaplandı. AUC_{TG} değerleri küçükten büyüğe doğru sıralanarak (Bkz. Tablo 3) kadın ve erkeklerde AUC_{TG} değerlerine göre düşük, orta ve yüksek PPL olmak üzere 8'er kişilik 3'er grup oluşturuldu. Kadın ve erkeklerde AUC_{TG} değerleri sırasıyla düşük lipemili (dPPL) grupta: 402 ± 33 ; 649 ± 96 , orta lipemili (oPPL) grupta: 565 ± 82 ; 975 ± 112 , yüksek lipemili (yPPL) grupta: 814 ± 100 ; 1486 ± 187 idi (Bkz. Tablo 6). yPPL grubu dPPL grubu ile karşılaştırıldığında (Bkz. Tablo 7 ve 8), kadın ve erkeklerde TG, kolesterol, LDL-K ve insülin rezistansı belirteci olan TG/HDL-K değerleri anlamlı yüksek; insülin duyarlılığı indeksi olan $ISI_{a,b}$ değerleri anlamlı düşük bulundu. Ayrıca yPPL'de HDL-K seviyesi düşük olmasına rağmen bu farklılık sadece erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Erkeklerde AUC_{TG} değerleri kadınlardan

anlamli olarak daha yuksekti. Erkeklerdeki yuksek gozlenen postprandiya cevabın nedeni; postprandiya saatlerde daha cok bozulmus yag asitleri metabolizması ve subkutan adipoz doku lipidlerinin depolanma yeteneğinin azalışıdır. AUC_{TG} değerleri kadınlarda (Şekil 19); total kolesterol, LDL-K, TG/HDL-K ile anlamli pozitif, ISI_a ve ISI_b , ASP seviyeleri ile ise anlamli negatif, erkeklerde (Şekil 20); total kolesterol, TG/HDL-K, bel/kalça, kilo, VKİ, yag yüzdesi ile anlamli pozitif, HDL-K, ISI_a , ISI_b ile anlamli olarak negatif korelasyon gösterdi ($p < 0.05$). Kadın ve erkeklerde viseral adipoz doku birikimi farklıdır. Vücut yag dağılımının sadece erkeklerdeki enerji harcaması ile ilişkili, kadınlarda yag dokusu ve enerji harcanması arasında herhangi bir ilişki olmadığı ifade edilmektedir(96,114). Bizim çalışmamızda da kadınlarda AUC_{TG} değerleri ile %vücut yagı ve adipokinler/%vücut yagı arasında herhangi bir ilişki bulunamadı. Ancak erkeklerde AUC_{TG} değerleri ile %vücut yagı arasında anlamli pozitif ve %vücut yagı başına adiponektin, ASP, rezistin ve kemerinin anlamli negatif ilişkili gozlendi.

Çalışmamızın temel konusunu teşkil eden adipokinler; glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde, insulin duyarlılığında, kardiyovasküler homeostazda önemli rollere sahiptirler. Adipokin seviyelerinde değişimler nedeniyle tip 2 diyabet, akut veya kronik kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalığın gelişimi ve ilerlemesi tetiklenebilir (3,9,30). Bu çalışmada, leptin, adiponektin, ASP, rezistin, apelin-13 ve kemerin seviyeleri değerlendirildi. Kadınlarda ve erkeklerde, açlık ve postprandiya zamanlarda adipokin seviyelerinde değişiklikler tespit edilmiştir. Leptin ve ASP seviyeleri kadınlarda anlamli düzeyde daha yuksek olduğu belirlendi (Bkz. Tablo 5). Leptin yükselişini kilo alımında, lipid hemostazında ve kilo verdirici etkileri gozlense de devamlı leptin yükselişinin leptin direncine neden olması, obezite tedavisinde leptinin terapatik olarak kullanılma düşüncesini engellemiştir (34). Aslında hala leptinin yağlı bir öğün sonrasındaki etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılmamış olsa da diğer adipokinlerin salınımını düzenleyerek de lipid metabolizmasının dengesinde önemli olduğu düşünölmektedir (115). Hem kadınlarda hem de erkeklerde PPL gruplarına göre adipokin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamli bir farklılık bulunamadı (Tablo 9 ve 10). Erkeklerde AUC_{TG} değerleri postprandiya lipemi artışı yönünde değerlendirildiğinde ortalama leptin seviyeleri ile lineer pozitif, ASP ve kemerin seviyeleri ile lineer negatif ilişki gösterdi (Şekil 12).

Bu çalışmada leptinin zamana bağlı değişim incelendiğinde (Şekil 13) kadın ve erkeklerde genel olarak 4. saatte azalma ve 6. saatte tekrar artış şeklinde seyir gösterdiği gözlemlendi. Erkeklerde 4. saatteki azalış 0. saate göre ve kadınlarda ise 6. saatteki artış 4. saate göre anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Diğer yandan bazı çalışmalarda besin alımıyla ilişkili olmadığı belirtilerek leptinin gün içindeki seviyesinin diurnal ritimden etkilendiği ve gün içinde azaldığı ifade edilmiştir (115). Dört hafta uzun süreli yağlı diyet ile beslenen farelerde leptin seviyesinin azaldığı gözlenmiştir (40). Kalaitzakis ve ark., yağlı diyet sonrasında 120 dakika boyunca 30 dakika ara ile leptin seviyelerini siroz hastalarında ve kontrol grubunda ölçtüklerinde kontrol grubunda zamana bağlı bir değişiklik görmezlerken, siroz grubunda 60. dakikaya kadar azalış 60. dakikadan sonra artış tespit etmişlerdir (116). Guerci ve ark. kontrol ve obez kişilere, %85' i yağdan oluşan (35 g doymuş yağ asidi, 30 g monoansature yağ asidi, 15 g poliansature yağ asidi ve 88 mg kolesterol içeren) ve %13 karbohidrat ve %2 protein ihtiva eden diyet vererek gece ve gündüz 8 saat boyunca 2'şer saat ara ile leptin seviyelerini takip etmişler ve leptinin seviyesinde anlamlı bir akut değişim olmadığını ifade etmişlerdir (17). Irakliou ve ark., yüksek yağlı diyetle beslenmede 4. saate kadar azalış, 6. saatte artış ve sonra tekrar düşüş gözlemiştir (117). Leptin seviyesi cinsiyete ve yağ kütlesi ayarlansa dahi kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Leptinin kadınlardaki yüksekliğinin nedeni olarak cinsiyet hormonları sorumludur. Kadınlarda yüksek miktarda leptin seviyesinin gözlenmesinin vücut yağ yüzdelerinin yüksek olmasında kaynaklanabileceği de ileri sürülmüştür ve testesteron seviyesiyle leptin negatif ilişki olduğu belirtilmiştir (118). Bu farklılık cinsiyete göre hastalık gelişimindeki farklılığı da ortaya koyabilir (37).

Çalışmamızda hem kadınlarda hem erkeklerde (kadınlar/erkekler) leptin seviyeleri ile sırasıyla; kilo, VKİ, yağ yüzdesi, yağ kütlesi, bel/kalça, insülin arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlemlendi. Ayrıca erkeklerde HOMA-IR ve HOMA- β ile pozitif, glukoz/insülin, insülin duyarlılığı indeksleri $ISI_{a,b}$ ile de negatif korelasyon gösterdi. Shimizu ve ark., serum leptin konsantrasyonunun vücut yağ kütlesi, yağ yüzdesi ve VKİ ile orantılı olduğu ifade etmişlerdir (119). Aas ve ark., Tip 2 diyabetlilerde insülin infüzyonunun leptin seviyesini attırdığını ve kronik insülin tedavisinin vücut ağırlığında artışa neden olduğunu belirtmişlerdir (120).

Adiponektin dolaşımında μg düzeyinde belirgin miktarda bulunmasına rağmen metabolizmadaki rolü ve beslenmeyle ilişkisi hala açık değildir (21, 121). Dolaşımdaki adiponektin protein seviyesi diurnal ritim değişimini yansıtmaz, çünkü değişime tamponlayıcı rol oynar (121,122). Adiponektin seviyesi sistematik antiaterojenik (44) karakteriyle; yağlanmada ve hiperinsülemi ve insülin rezistansının derecelendirilmesinde ön belirteçtir (21,86). Her ne kadar leptinin adiponektin üzerine etkisiyle ilgili sınırlı bilgi olsa da (123); leptinin adiponektin uyarına neden olması; Karastergiou ve ark. belirttiği gibi artan adiponektin seviyesinin de leptin ekspresyonunu inhibe etmesi şeklinde birbirlerine düzenleyici etki gösterebilmektedir (30). Adiponektin seviyesindeki genetik kusur ya da yüksek yağlı diyet gibi obeziteye neden olan çevresel faktörler, hipoadiponektinemiye neden olur. Düşük plazma adiponektin seviyesi, insulin resistansı, metabolik sendrom ve ateroskleroz ile ilişkilidir (50). Goropashnaya ark., adiponektinin insulin duyarlılığını arttırıcı etkisi olan bir adipokin olduğunu TG, insulin, bel çevresi, VKİ ve HOMA-IR ile negatif ilişki gösterdiğini ifade etmişlerdir (124). Bizim çalışmada da kadınlarda açlıkta; adiponektin seviyesi ile insülin seviyesi arasında negatif bir ilişki gözlemlendi. Zamana bağlı değişim incelendiğinde erkek grubunda önce azalış sonra artış şeklinde kadın ve kadın+erkek grubunda ise sürekli artış şeklinde seyir gösterdi. Ancak bu değişim sadece kadın+erkek ve kadın grubunda ve sadece 6. saatteki değişim anlamlı idi ($p<0.05$) (Bkz. Şekil 14). Musso ve ark., yüksek yağlı diyet ile 10 saat boyunca 2 saat aralıklarla takip etmişler ve nonalkolik steatohepatit hastalarında 6. saate kadar artış (6. saatteki anlamlı) sonra azalış, kontrol grubunda ise sürekli azalış (8. ve 10. saatte anlamlı) gözlemişlerdir (125). Rubin ve ark., yüksek yağlı diyet ile 10 saat boyunca 2 saat ara ile adiponektin seviyelerini ölçmüşler ve zamana bağlı azalma gözlemişler ancak bu azalışın 5.-6. saatlerde anlamlı olduğunu rapor etmişlerdir (126). Poppitt ve ark., enerjini % 70'i yağ olan diyet ile 6 saat boyunca 2 saat ara ile takip ettiklerinde adiponektin seviyelerinde anlamlı bir değişikliğin olmadığını gözlemişlerdir (127). Diyet yağının çeşidinin ve miktarının nükleer SREP1c'ye etki ederek, adiponektin salınımını düzenlediğini ifade edilmiştir. Adiponektin diyetdeki doymuş yağ asitleri ile negatif, omega-3 yağ asitleri ile pozitif ilişki göstermiştir (128).

ASP; adipositlerdeki TG oranının ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde anahtar düzenleyici bir moleküldür (56,59). Leptin gibi artan ASP seviyesi obezite için bir belirteçtir (34). Önceki çalışmalarda kadınlarda erkeklere göre yüksek gözlenen ASP seviyesi; TG temizlenmesini (56,59) ve depolanmasını, insulin sensitivitesini, glukozun adipositlere girişini artırır, hormon duyarlı lipazın etkisini düşürerek de lipolizi inhibe eder (34). ASP ile TG arasında ters ilişki olduğu ifade edilmektedir (129). Bu çalışmada, erkeklerde ASP ile TG/HDL-K arasında anlamlı negatif korelasyon gözlemlendi ve postprandiyal lipemik göstergesi olan AUC_{TG} arttıkça ASP'nin azaldığı görüldü (Bkz.Şekil 20). Diğer taraftan, kadınlarda postprandiyal ASP daha yüksekti. Erkeklerde ise; ASP kinetik değişimi incelendiğinde, postprandiyal zamana bağlı olarak arttığı gözlemlendi. OTTT sonrasında; postprandiyal lipemik yüksekliği ile ilişkili olarak plazma ASP seviyesi artar (52). Diğer taraftan Cianflone ve ark., yüksek yağlı diyet ile 8 saat süreyle 2 saatte bir numune almak üzere takip etmişler ve ASP seviyelerinin zamanla azaldığını ancak bu azalışın 8. saatte anlamlı olduğunu gözlemişlerdir. Ayrıca bu anlamlılığın kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğunu ifade etmişlerdir (58).

İnsuline karşı direnç gösteren bir molekül olarak tanımlanan (130) rezistinin makrofajlarda kolesterol ve trigliserid birikimine, arteriyel inflamasyona, endotel fonksiyon bozukluğuna ve anjiogeneze yol açabileceği ve bu nedenle de koroner ateroskleroz için bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür (101). Yükselen rezistin seviyesi obezite ile insülin rezistansını arttırmasına karşın; rezistin ekspresyonundaki azalma insülin rezistansının azalmasını sağlar (131,132). Lay ve ark.yüksek yağlı diyet duyarlılığı az (FVB) farelerde 8 haftalık yağlı diyet periyodu sonrası vücut ağırlığı ve rezistin ekspresyonunda belirgin bir değişim gözlenmediklerini belirtmişlerdir (65). Bizim çalışmada rezistin cinsiyete göre farklılık göstermese de (Şekil 16) rezistin seviyesinin düzenlenmesinde cinsiyet hormonlarının önemli olduğu, testosteron seviyesi ile pozitif, östrojenle negatif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir(61). Bu çalışmada PPL düzeylerine göre de rezistin seviyelerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Ancak postprandial süreçte genel olarak azaldığı görüldü. Rezistin postprandiyal kinetik değişimini inceleyen bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Apelinin, gıda alımından sonra, açlığı, sindirimi ve metabolizmayı düzenlediği ileri sürülmüştür. Apelin konsantrasyonu obezite ile ilgili hastalıklarda artar, vücut kütle indeksi ile de pozitif ilişkilidir. Glukozun hızlı insülin cevabını inhibe eder (71). Ayrıca leptini dolaşımdaki adiponektin seviyelerini ve kahverengi yağ dokusunda UCP (uncoupling protein) proteinlerinin sentezlenip salgılanmasını etkileyerek insülin rezistansını düzenler. Higuchi ve ark.normal ve yüksek yağlı diyet ile beslenen farelere apelin enjekte edildiğinde, her iki grupta da insülin, ve trigliserid seviyelerinin ve adipozitenin azaldığını ifade etmişlerdir (104). Diğer yandan apelin tedavisinin karbohidrat kullanımını düşürdüğünü, yağ kullanımını arttırarak vücut yağında azalmaya yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir (104). Apelinin aktif formu olan apelin-13 formunun postprandiyal lipemi ve zamana bağlı kinetik değişimini açıklayan herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır (Şekil 17). Apelin seviyeleri gruplar arasında erkeklerde yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi. Ayrıca zamana bağlı değişimde ise kadınlarda önce azalış sonra artış, erkeklerde ise sürekli artış şeklinde seyir göstermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Apelin metabolizmada ve kardiyovasküler fonksiyonda yararlı etkileri olduğu halde niçin obezite ve insülin rezistansı durumunda arttığı düşünülebilir. Bir hipoteze göre apelinin yüksek seviyede artması insülin rezistansı başlangıcını ertelemeye yardım edebilir. Ancak endojen apelin ya yetersizdir ya da etkisiz olabilir. Apelin peptidleri enzimatik dejenerasyonla inaktif formuna dönüşebilir. Bu inaktif formlar aktif formdan ölçümle ayrılamaz. Alternatif olarak yüksek apelin seviyesi apelin rezistansına sebep olabilir (48).

Kemerinin salınımı; glukoz alımını, makrofaj ve dendritik hücrelerinin kemotaksisini, nükleer faktör- $\kappa\beta$ aktivitesini ve adipokinektin salınımını arttırır, glukoz duyarlılığının bozulmasına neden olur (132). Kemerinin makrofajlarda kolesterol alımında ve köpük hücre oluşumunda rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (105).Yüksek yağlı diyetin kemerin ve reseptörünün ekspresyonunu arttırdığı belirtilmiştir (77). Ancak bizim çalışmada kinetik değişimi incelendiğinde 4. saatte azalış ve sonra 6. saatte artış şeklinde seyir görüldü (Şekil 18). Bu değişim kadınlarda 6. saat 4. saatten anlamlı yüksek, erkeklerde ise; 4. saat 0. saatten anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). Kadınlarda 4. ve 6. saatteki seviyeleri erkeklere göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Lipemi gruplandırmasıyla kemerin seviyelerinde anlamlı farklılık tespit edilmemesine rağmen

PPL (ortalama AUC_{TG}) ile negatif ilişkisi gösterdi (Şekil 21). Ayrıca erkeklerde kemerin, glukoz/insülin ile negatif ilişkiliydi. Kemerin β -hücrelerinde insülin salınması için gerekli olduğu belirtilmektedir (133). Diğer taraftan Chu ve ark. metabolik sendromun gelişiminde adiponektin ve kemerin önemli olduğunu, yüksek kemerin-düşük adiponektin seviyelerinin daha çok dislipidemide görüldüğünü rapor etmişlerdir (134). Bu konuya destek olarak çalışma grubumuzdaki kadın grubunda açlık saatindeki kemerin ve adiponektin arasında anlamlı olarak negatif korelasyon gözlemlendi.

Çalışmamızda bazı sınırlamalar mevcuttur. Çalışma gruplarında kişi sayılarının azlığı anlamlı farklılıkların çıkmamasında bir neden olabilir. Postprandiyal zamanlardan dolayı birden fazla ölçülmesi gerektiğinden dolayı adipokinlerin kinetik takibi masraflı yöntemdir. Nitekim bütçe yetersizliğinden dolayı 2. saatte adipokin seviyeleri ölçülemedi. Zaman seçiminde 2. saatin çıkarılmasının nedeni adipokinlerin çoğunun önceki literatür sonuçlarında kinetik değişimlerinin 4. saatten sonra (yükselmesi, azalması, maksimum değere ulaşması) gözlenmesi (17) ve tokluk TG seviyelerinin de genel popülasyonlarda 4. saat civarında maksimum değere ulaşmasıdır (27). Bizim çalışmamızda adipokinlerin kinetiği zamana bağlı farklılıklar göstermiştir. Ancak maksimum TG değerlerine 2. saatte ulaşılmıştır. Bu nedenle ek bütçe bulunduğu takdirde 2. saatteki adipokin seviyelerinin çalışılması uygun olacaktır. Ayrıca insülin seviyeleri adipokinleri etkilediği için postprandiyal lipemide insülin değeri takip edilerek adipokin seviyeleri ile de karşılaştırılması çalışmaya daha da değer kazandıracaktır.

Sonuçta sağlıklı kişilerin; düşük, orta ve yüksek PPL sınıflandırmasına göre adipokin seviyelerinin (adiponektin hariç) anlamlı bir farklılık göstermediği, adipokinlerin kinetik takiplerinin izlenmesinin önemli olduğu görüldü. Aterojenik ve insülin direnci belirteç ve parametrelerinin yükselen AUC_{TG} ile artarken, azalan AUC_{TG} ile azaldığı belirlendi. Cinsiyet faktörüyle beraber toplam vücut yağ dağılımının özellikle erkeklerin adipokin seviyelerinin değerlendirilmesinde önemli olduğu görüldü. Neticede, kadın ve erkeklerde farklı postprandiyal lipemi düzeylerinden dolayı postprandiyal süreçte adipokin seviyelerinin ve kinetik takiplerinin ayrı ayrı değerlendirilmesinin gerekli olduğu kanaatine varıldı.

8. KAYNAKLAR

1. Lairon D, Play B, Jourdeuil-Rahmani D (2007). Digestible and indigestible carbohydrates: interactions with postprandial lipid metabolism. *J Nutr Biochem* 18: 217–227.
2. Rivellese AA, Bozzetto L, Annuzzi G (2009). Postprandial lipemia, diet, and cardiovascular risk. *Curr Cardiovasc Risk Reports* 3: 5–11.
3. Rector RS, Thomas TR, Liu Y, Henderson KK, Holiman DA, Sun GY, Sturek M (2004). Effect of exercise on postprandial lipemia following a higher calorie meal in yucetan miniature swine. *Metabolism* 53: pp 1021-1026.
4. Brader L, Holma L, Mortensen L, Thomsen C, Astrup A, Holst JJ, de Vrese M, Schrezenmeir J, Hermansen K (2010). Acute effects of casein on postprandial lipemia and incretin responses in type 2 diabetic subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 20: 101-109.
5. Robertson MD (2006). Food perception and postprandial lipid metabolism. *Physiol Behav* 89: 4–9.
6. Fujioka Y, Ishikawa Y, (2009). Remnant lipoproteins as strong key particles to atherogenesis. *J Atheroscler Thromb* 16: 145-54.
7. Ridker PM (2008). Fasting versus nonfasting triglycerides and the prediction of cardiovascular risk: do we need to revisit the oral triglyceride tolerance test? *Clin Chem* 54:111–13.
8. Ginsberg HN (1997). Is hypertriglyceridemia a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease? A simple question with a complicated answer. *Ann Intern Med* 126: 912-4.
9. Rokling-Andersen MH, Reseland JE, Veierød MB, Anderssen SA, Jacobs Jr DR, Urdal P, Jansson JO, Drevon CA (2007). Effects of long-term exercise and diet intervention on plasma adipokine concentrations. *Am J Clin Nutr* 86: 1293–301.
10. Oller Do Nascimento CM, Ribeiro EB, Oyama LM (2009). Metabolism and secretory function of white adipose tissue: effect of dietary fat. *An Acad Bras Cienc* 81: 453-466.
11. Monnier L (2000). Is postprandial glucose a neglected cardiovascular risk factor in type 2 diabetes? *Eur J Clin Invest* 30: 3-11.
12. Jackson KG, Poppitt SD, Minihane AM (2012). Postprandial lipemia and cardiovascular disease risk: Interrelationships between dietary, physiological and genetic determinants. *Atherosclerosis* 220: 22–33.

13. Suter PM, Marmier G, Veya-Linder C, Hänseler E, Lentz J, Vetter W, Otvos J (2005). Effect of orlistat on postprandial lipemia, NMR lipoprotein subclass profiles and particle size. *Atherosclerosis* 180: 127–135.
14. Dekker MJ, Wright AJ, Mazurak VC, Marangoni AG, Rush JWE, Graham TE, Robinson LE (2009). Fasting triacylglycerol status, but not polyunsaturated/saturated fatty acid ratio, influences the postprandial response to a series of oral fat tolerance tests. *J Nutr Biochem* 20: 694–704.
15. Eberly LE, Stamler J, Neaton JD (2003). Relation of triglyceride levels, fasting and nonfasting, to fatal and nonfatal coronary heart disease. *Arch Intern Med* 163:1077-1083.
16. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Biliou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G (2011). Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol* 9: 258-270.
17. Guerci B, Paul JL, Hadjadj S, Durlach V, Vergès B, Attia N, Girard-Globa A, P. Drouin (2001). Analysis of the postprandial lipid metabolism: use of a 3-point test. *Diabetes Metab* 27: 449-457.
18. Lundman P, Boquist S, Samnegård A, Marie Bennermo M, Held C, Ericsson CG, Silveira A, Hamsten A, Tornvall P (2007). A high-fat meal is accompanied by increased plasma interleukin-6 concentrations. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 17: 195-202.
19. Patsch JR, Miesenbock G, Hopferwieser T, Muhlberger V, Knapp E, Dunn JK, Gotto AM, Patsch Jr, Patsch W (1992). Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb* 12: 1336-1345.
20. Hadjadj S, Paul JL, Meyer L, Durlach V, Vergès B, Ziegler O, Drouin P, Guerci B (1999). Delayed changes in postprandial lipid in young normolipidemic men after a nocturnal vitamin A oral fat load test. *J Nutr* 129: 1649 –1655.
21. Peake PW, Kriketos AD, Denyer GS, Campbell LV, Charlesworth JA (2003). The postprandial response of adiponectin to a high-fat meal in normal and insulin-resistant subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27: 657–662.
22. Sharrett AR, Heiss G, Chambless LE, Boerwinkle E, Coady SA, Folsom AR, Patsch W (2001). Metabolic and lifestyle determinants of postprandial lipemia differ from those of fasting triglycerides: the atherosclerosis risk in communities (aric) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21: 275-281.
23. Petitt DS, Arngrímsson SA, Cureton KJ (2003). Effect of resistance exercise on postprandial lipemia. *J Appl Physiol* 94: 694–700.

24. Martin S, Nicaud V, Humphries SE, Talmud PJ (2003). Contribution of APOA5 gene variants to plasma triglyceride determination and to the response to both fat and glucose tolerance challenges. *Biochim Biophys Acta* 1637: 217– 225.
25. De Ugarte MTO, Portala VL, Diasa AA, Schaan BD (2005). Metabolic response to oral lipid overload in diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 69: 36–43.
26. Ogita K, Ai M, Tanaka A, Ito Y, Hirano T, Yoshino G, Shimokado K (2008). Serum concentration of small dense low-density lipoprotein-cholesterol during oral glucose tolerance test and oral fat tolerance test. *Clin Chim Acta* 387: 36–41.
27. Ciardi C, Tatarczyk T, Tschoner A, Kranebitter M, Niederwanger A, Ebenbichler CF, Patsch JR, Pedrini MT (2010). Effect of postprandial lipemia on plasma concentrations of A-FABP, RBP-4 and visfatin. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 20: 662-668.
28. Altaş S, Gürsu FM, Gülcü Bulmus F (2011). Adipoz Dokudan Salınan Yeni Adipokinler. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi* 6: 83-97.
29. Altunkaynak BZB, Özbek E (2005). Yağ dokusu endokrin bir organ mıdır? *Dicle Tıp Dergisi* 32: 211-7.
30. Karastergiou K, Mohamed-Ali V (2010). The autocrine and paracrine roles of adipokines. *Mol Cell Endocrinol* 318: 69–78.
31. Calabro P, Golia E, Maddaloni V, Malvezzi M, Casillo B, Marotta C, Calabro R, Golino P (2009). Adipose tissue-mediated inflammation: the missing link between obesity and cardiovascular disease? *Intern Emerg Med* 4: 25–34.
32. Karmiris K, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA (2008). Leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin – Implications for inflammatory bowel disease. *Mol Nutr Food Res* 52: 855 – 866.
33. Frühbeck G, Nutr R, Salvador J (2004). Role of adipocytokines in metabolism and disease. *Nutr Res* 24: 803–826.
34. Lago F, Gómez R, Gómez-Reino JJ, Dieguez C, Gualillo O (2009). Adipokines as novel modulators of lipid metabolism. *Trends Biochem Sci* 34: 500-510.
35. Jung HS, Park KH, Cho YM, Chung SS, Cho HJ, Cho SY, Kim SJ, Kim SY, Lee HK, Park KS (2006). Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 69: 76 – 85.

36. Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G, Walder K, Segal D (2007). Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology* 148: 4687–4694.
37. Gualillo O, González-Juanatey JR, Lago F (2007). The emerging role of adipokines as mediators of cardiovascular function: physiologic and clinical perspectives. *Trends Cardiovasc Med* 17: 275–283.
38. Jéquier E (2002). Leptin Signaling, Adiposity, and Energy Balance. *Ann N Y Acad Sci* 967: 379–388.
39. Banks WA, Coon AB, Robinson SM, Moinuddin A, Shultz JM, Nakaoke R, Morley JE (2004). Triglycerides induce leptin resistance at the blood-brain barrier. *Diabetes* 53: 1253–1260.
40. Ainslie DA, Proietto J, Fam BC, Thorburn AW (2000). Short-term, high-fat diets lower circulating leptin concentrations in rats. *Am J Clin Nutr* 71: 438–42.
41. Gomes MER, Verheugt FWA (2003). Platelet aggregation inhibitors in prevention and treatment of coronary thrombosis. *Net J Med* 61: 185–231.
42. Ma Z, Gingerich RL, Santiago JV, Klein S, Smith CH, Landt M (1996). Radioimmunoassay of leptin in human plasma. *Clin Chem* 42: 942–946.
43. Szmitko PE, Teoh H, Stewart DJ, Verma S (2007). Adiponectin and cardiovascular disease: state of the art? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292: H1655–H1663.
44. Berg AH, Combs TP, Scherer PE (2002). ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 13: 84–89.
45. Barnea M, Shamay A, Stark AH, Madar Z (2006). A high-fat diet has a tissue-specific effect on adiponectin and related enzyme expression. *Obesity (Silver Spring)* 14: 2145–2153.
46. Maury E, Brichard SM (2010). Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 314: 1–16.
47. Kadowaki T, Yamauchi T (2005). Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 26: 439–51.
48. Smith CC, Yellon DM (2011). Adipocytokines, cardiovascular pathophysiology and myocardial protection. *Pharmacol Ther* 129: 206–219.

49. Cohen SS, Gammon MD, Signorello LB, North KE, Lange EM, Fowke JH, Hargreaves MK, Cai Q, Zheng W, Blot WJ, Matthews CE (2011). Serum adiponectin in relation to body mass index and other correlates in black and white women. *Ann Epidemiol* 21: 86–94.
50. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC (2008). Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* 14: 741-751.
51. Tiaka EK, Manolakis AC, Kapsoritakis AN, Potamianos SP (2011). The implication of adiponectin and resistin in gastrointestinal diseases. *Cytokine Growth Factor Rev* 22: 109–119.
52. Cianflone KM (1992). Acylation-stimulating protein. *Can Med Assoc J* 146: 1759.
53. Cianflone K, Xia Z, Chen LY (2003). Critical review of acylation stimulating protein physiology in humans and rodents. *Biochim Biophys Acta* 1609: 127–143.
54. Murray I, Sniderman AD, Katherine Cianflone K (1999). Enhanced triglyceride clearance with intraperitoneal human acylation stimulating protein in C57BL/6 mice. *Am J Physiol* 277: E474-480.
55. Guerre-Millo M (2004). Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab* 30: 13-9.
56. Saleh J, Blevins JE, Havel PJ, Barrett JA, Gietzen DW, Cianflone K (2001). Acylation stimulating protein (ASP) acute effects on postprandial lipemia and food intake in rodents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25: 705 -13.
57. Baldo A, Sniderman AD, St-Luce S, Avramoglu RK, Maslowska M, Hoang B, Monge JC, Bell A, Mulay S, Cianflone K (1993). The adipsin-acylation stimulating protein system and regulation of intracellular triglyceride synthesis. *J Clin Invest* 92: 1543-7.
58. Cianflone K, Lu H, Smith J, Yu W, Wang H (2005). Adiponectin, acylation stimulating protein and complement C3 are altered in obesity in very young children. *Clin Endocrinol (Oxf)* 62: 567-72.
59. Cianflone K, Zakarian R, Couillard C, Delplanque B, Despres JP, Sniderman A (2004). Fasting acylation-stimulating protein is predictive of postprandial triglyceride clearance. *J Lipid Res* 45:124–131.
60. Trayhurn P, Beattie JH (2001). Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc* 60: 329-339.

61. Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, Kerr K, Jones R, Zhu Q, Considine RV (2003). Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 5452–5455.
62. Tersigni C, Di Nicuolo F, D’Ippolito S, Veglia M, Castellucci M, Di Simone N (2011). Adipokines: new emerging roles in fertility and reproduction. *Obstet Gynecol Surv* 66: 47-63.
63. Chen CC, Li TC, Li CI, Liu CS, Wang HJ, Lin CC (2005). Serum resistin level among healthy subjects: relationship to anthropometric and metabolic parameters. *Metabolism* 54: 471– 475.
64. Muse ED, Obici S, Bhanot S, Monia BP, McKay RA, Rajala MW, Scherer PE, Rossetti L (2004). Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance. *J Clin Invest* 114: 232–239.
65. Le Lay S, Boucher J, Rey A, Castan-Laurell I, Krief S, Ferre´ P, Valet P, Dugail I (2001). Decreased resistin expression in mice with different sensitivities to a high-fat diet. *Biochem and Biophys Res Commun* 289: 564–567.
66. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, Castan-Laurell I, Tack I, Knibiehler B, Carpené C, Audigier Y, Saulnier-Blache JS, Valet P (2005). Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 146: 1764-71.
67. Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, Pääkkönen M, Pirinen E, Alhava E, Akerman K, Herzig KH (2005). Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept* 130: 7 – 13.
68. Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buleon M, Cani PD, Attane´ C, Guigne C´, Carpe´ne´ C, Burcelin R, Castan-Laurell I, Valet P (2008). Apelin Stimulates Glucose Utilization in Normal and Obese Insulin-Resistant Mice. *Cell Metab* 8: 437–445.
69. Japp AG, Newby DE (2008). The apelin–APJ system in heart failure pathophysiologic relevance and therapeutic potential. *Biochem Pharmacol* 75: 1 882 – 1 892.
70. Dolinková M, Dostalova I, Lacinová Z, Michalsk D, Haluzíková D, Mráz M, Kasalický M, Haluzíka M (2008). The endocrine profile of subcutaneous and visceral adipose tissue of obese patients. *Mol Cell Endocrinol* 291: 2008 63–70.
71. Lee DK, George SR, O’Dowd BF (2006). Unravelling the roles of the apelin system: prospective therapeutic applications in heart failure and obesity. *Trends Pharmacol Sci* 27: 190-194.

72. Castan-Laurell I, Viťkova M, Daviaud D, Dray C, Kovaćikova M, Zuzana Kovacova Z, Hejnova J, Stich V, Valet P (2008). Effect of hypocaloric diet-induced weight loss in obese women on plasma apelin and adipose tissue expression of apelin and AP. *Eur J Endocrinol* 158: 905–910.
73. Stejskal D, Karpisek M, Hanulova Z, Svestak M (2008). Chemerin is an independent marker of the metabolic syndrome In a caucasian population – a pilot study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 152: 217–221.
74. Zabel BA, Zunigaa L, Ohyamaa T, Allenc SJ, Cichyd J, Handelc TM, Butchera EC (2006). Chemoattractants, extracellular proteases, and the integrated host defense response. *Exp Hematol* 34:1021–1032.
75. Ernst MC, Sinal CJ (2010). Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity. *Trends Endocrinol Metab* 21: 660-667.
76. Sell H, Laurencikiene J, Taube A, Eckardt K, Cramer A, Horrihs A, Arner P, Eckel J (2009). Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. *Diabetes* 58: 2731-40.
77. Roh SG, Song SH, Choi KC, Katoh K, Wittamer V, Parmentier M, Sasaki S(2007). Chemerin: A new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 362: 1013-8.
78. Pfau D, Stepan H, Kratzsch J, Verlohren M, Verlohren HJ, Drynda K, Lössner U, Bluher M, Stumvoll M, Fasshauer M (2010). Circulating levels of the adipokine chemerin in gestational diabetes mellitus. *Horm Res Paediatr* 74: 56–61.
79. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412-419.
80. McAuley KA, Williams SM, Mann JJ, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, Duncan AW (2001). Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care* 24: 460–464.
81. González-Chávez A, Simental-Mendía LE, Elizondo-Argueta S (2011). Elevated triglycerides/HDL-cholesterol ratio associated with insulin resistance. *Cir Cir* 79: 115-119.
82. Quijada Z, Paoli M, Zerpa Y, Camacho N, Cichetti R, Villarroel V, Arata-Bellabarba G, Lanes R (2008). The triglyceride/HDL-cholesterol ratio as a marker of cardiovascular risk in obese children; association with traditional and emergent risk factors. *Pediatr Diabetes* 9: 464–471.

83. Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, Feole K, Fiorello S, Cavallo MG, Zalunardo B, Lirussi F, Alessandri C, Violi F (2005). Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 1578–1582.
84. Yates AP, Laing I (2002). Age-related increase in haemoglobin A_{1c} and fasting plasma glucose is accompanied by a decrease in β cell function without change in insulin sensitivity: evidence from a cross-sectional study of hospital personnel. *Diabet Med* 19: 254-258.
85. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C (2005). Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 115: e500–e503.
86. Lau CH, Muniandy S (2011). Novel adiponectin-resistin (AR) and insulin resistance (IRAR) indexes are useful integrated diagnostic biomarkers for insulin resistance, type 2 diabetes and metabolic syndrome: a case control study. *Cardiovasc Diabetol* 10:8.
87. Haffner SM, Kennedy E, Gonzalez C, Stern MP, Miettinen H (1996). A prospective analysis of the HOMA model. *Diabetes Care* 19: 1138-1141.
88. Legro RS, Finegood D, Dunaif A (1998). A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 2694–2698.
89. Ruige JB, Mertens IL, Bartholomeeusen E, Dirinck E, Ferrannini E, Van Gaal LF (2006). Fasting-based estimates of insulin sensitivity in overweight and obesity: a critical appraisal. *Obesity (Silver Spring)* 14: 1250-1256.
90. Singh D, Luis S (1995). Ethnic and gender consensus for the effect of waist-to-hip ratio on judgment of women's attractiveness. *Human Nature* 6: 51-65.
91. Meigs JB, Larson MG, Fox CS, Keaney JF, Vasani RS, Benjamin EJ (2007). Association of oxidative stress, insulin resistance, and diabetes risk phenotypes. *Diabetes Care* 30:2529–2535.
92. Alipour A, Elte JWF, van Zaanen HCT, Rietveld AP, Castro Cabezas M (2008). Novel aspects of postprandial lipemia in relation to atherosclerosis. *Atheroscler Suppl* 9: 39–44.
93. Onat A, (2009). Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. 2: 19-26. Available from <http://tekharf.org/images/2009/bolum2.pdf>. [Accessed 19 May 2012].

94. Palel A, Borzi F, Jamrozik K, Lam TH, Ueshima H, Whitlock G, Woodward M: Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (2004). Serum triglyceride as a risk factor for cardiovascular diseases in Asia-Pacific region. *Circulation* 110: 2678-86.
95. Funaki M (2009). Saturated fatty acids and insulin resistance. *J Med Invest* 56: 88-92.
96. Couillard C, Bergeron N, Prud'homme D, Bergeron J, Tremblay A, Bouchard C, Mauriège P, Després JP (1999). Gender difference in postprandial lipemia: importance of visceral adipose tissue accumulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19: 2448-2455.
97. Von Oostroma A, Rabelink TJ, Verseydena C, Sijmonsma TP, Plokker HW, De Jaegereb PP, Cabezas MC (2004). Activation of leukocytes by postprandial lipemia in healthy volunteers. *Atherosclerosis* 177: 175–182.
98. Palmer AM, Murphy N, Graham A (2004). Triglyceride-rich lipoproteins inhibit cholesterol efflux to apolipoprotein (apo) A1 from human macrophage foam cells. *Atherosclerosis* 173:27-38.
99. Qasim A, Mehta NN, Tadesse MG, Wolfe ML, Rhodes T, Girman C, Reilly NP, MB (2008). Adipokines, insulin resistance, and coronary artery calcification. *J Am Coll Cardiol* 52:231–6.
100. Paglialunga S, Fisette A, Yan Y, Deshaies Y, Brouillette JF, Pekna M, Cianflone K (2008). Acylation-stimulating protein deficiency and altered adipose tissue in alternative complement pathway knockout mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294: E521–E529.
101. Filková M, Haluzík M, Gay S, Senolt L (2009). The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clin Immunol* 133:157-170.
102. Rizkalla J, Melone M, Zhao A, Rashid S (2009). Abstract 1610: the pathophysiological role of resistin in impaired lipoprotein metabolism in obesity. *Circulation* 120: S529.
103. Antuna-Puente B, Fève B, Fellahi S, Bastard JP (2008). Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab* 34: 2-11.
104. Higuchi K, Masaki T, Gotoh K, Chiba S, Katsuragi I, Tanaka K, Kakuma T, Yoshimatsu H (2007). Apelin, an APJ receptor ligand, regulates body adiposity and favors the messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice. *Endocrinology* 148: 2690–2697.
105. McCarthy TC, Zuniga LA, Zabel BA, Butcher EC, Sinal CJ (2008). The novel adipokine chemerin significantly increases cholesterol uptake in human macrophages. *Faseb J* 22: 948.8.

106. Tanita, Professional Scales Manuel Downloads. Available from: <http://www.tanita.com/en/downloads/professional/>. [Accessed 19 May 2012].
107. Perissinotto E, Pisent C, Sergi G, Grigoletto F, Enzi G; ILSA Working Group (Italian Longitudinal Study on Ageing) (2002). Anthropometric measurements in the elderly: age and gender differences. *Br J Nutr* 87: 177–186.
108. Cortés B, Núñez I, Cofán M, Gilabert R, Pérez-Heras A, Casals E, Deulofeu R, Ros E (2006). Acute effects of high-fat meals enriched with walnuts or olive oil on postprandial endothelial function. *J Am Coll Cardiol* 48:1666–71.
109. Thomas AE, McKay DA, Cutlip MB (1976). A nomograph method for assessing body weight. *Am J Clin Nutr* 29: 302-304.
110. Rosenbaum M, Pietrobelli A, Vasselli JR, Heymsfield SB, Leibel RL (2001). Sexual dimorphism in circulating leptin concentrations is not accounted for by differences in adipose tissue distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25: 1365–1371.
111. Zilvermit DB (1979). Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 60: 473-485.
112. Tanaka A (2004). Postprandial Hyperlipidemia and Atherosclerosis. *J Atheroscler Tromb* 11: 322-329.
113. Redard CL, Davis PA, Schneeman BO (1990). Dietary fiber and gender: effect on postprandial lipemia. *Am J Clin Nutr* 52: 837-845.
114. Westerterp KR, Goran MI (1997). Relationship between physical activity related energy expenditure and body composition: a gender difference. *Int J Obes Relat Metab Disord* 21: 184-188.
115. Chapelot D, Aubert R, Marmonier C, Chabert M, Louis-Sylvestre J (2000). An endocrine and metabolic definition of the intermeal interval in humans: evidence for a role of leptin on the prandial pattern through fatty acid disposal. *Am J Clin Nutr* 72:421–31.
116. Kalaitzakis E, Bosaeus I, Ohman L, Björnsson E (2007). Altered postprandial glucose, insulin, leptin, and ghrelin in liver cirrhosis: correlations with energy intake and resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr* 85: 808-815.
117. Iraklianiou S, Melidonis A, Tournis S, Konstandelou E, Tsatsoulis A, Elissaf M, Sideris D (2001). Postprandial leptin responses after an oral fat tolerance test: differences in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24: 1299-1301.
118. Ahreân B (2000). Diurnal variation in circulating leptin is dependent on gender, food intake and circulating insulin in mice. *Acta Physiol Scand* 169: 325-331.

119. Shimizu H, Shimomura Y, Hayashi R, Ohtani K, Sato N, Futawatari T, Mori M (1997). Serum leptin concentration is associated with total body fat mass, but not abdominal fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 21: 536-541.
120. Aas AM, Hanssen KF, Berg JP, Thorsby PM, Birkeland KI (2009). Insulin-stimulated increase in serum leptin levels precedes and correlates with weight gain during insulin therapy in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 2900-2906.
121. Oliver P, Ribot J, Rodríguez AM, Sánchez J, Picó C, Palou A (2006). Resistin as a putative modulator of insulin action in the daily feeding/fasting rhythm. *Pflugers Arch* 452: 260-267.
122. Tsao TS, Lodish HF, Fruebis J (2002). ACRP30, a new hormone controlling fat and glucose metabolism. *Eur J Pharmacol* 440: 213-221.
123. Yannakoulia M, Yiannakouris N, Blüher S, Matalas AL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS (2003). Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 1730-1736.
124. Goropashnaya AV, Herrona J, Sextona M, Havel PJ, Stanhopeb KL, Plaetkea R, Mohatta GV, Boyera BB (2009). Relationships between plasma adiponectin and body fat distribution, insulin sensitivity, and plasma lipoproteins in Alaskan Yup'ik Eskimos: the CanHR study. *Metabolism* 58: 22-29.
125. Musso G, Gambino R, Durazzo M, Biroli G, Carello M, Fagà E, Pacini G, De Michieli F, Rabbione L, Premoli A, Cassader M, Pagano G (2005). Adipokines in NASH: postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease. *Hepatology* 42: 1175-1183.
126. Rubin D, Helwig U, Nothnagel M, Lemke N, Schreiber S, Fölsch UR, Döring F, Schrezenmeier J (2008). Postprandial plasma adiponectin decreases after glucose and high fat meal and is independently associated with postprandial triacylglycerols but not with -11388 promoter polymorphism. *Br J Nutr* 99: 76-82.
127. Poppitt SD, Keogh GF, Lithander FE, Wang Y, Mulvey TB, Chan YK, McArdle BH, Cooper GJ (2008). Postprandial response of adiponectin, interleukin-6, tumor necrosis factor- α , and C-reactive protein to a high-fat dietary load. *Nutrition* 24: 322-329.
128. Fernández-Real JM, Vendrell J, Ricart W (2005). Circulating adiponectin and plasma fatty acid profile. *Clin Chem* 51: 603-609.
129. de Lind van Wijngaarden RF, Cianflone K, Gao Y, Leunissen RW, Hokken-Koelega AC (2010). Cardiovascular and metabolic risk profile and acylation-stimulating protein levels in children with Prader-Willi syndrome and effects of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 1758-1766.

130. Stepan CM, Lazar MA (2002). Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 13: 18-22.
131. Way JM, Görgün CZ, Tong Q, Uysal KT, Brown KK, Harrington WW, Oliver WR, Willson JTM, Kliewer SA, Hotamisligil GS (2001). Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists. *Journal Biol Chem* 276: 25651–25653.
132. Kukla M, Mazur W, Bułdak RJ, Zwirska-Korczal K (2011). Potential role of leptin, adiponectin and three novel adipokines—visfatin, chemerin and vaspin—in chronic hepatitis. *Mol Med* 17: 1 397-1 410.
133. Takahashi M, Okimura Y, Iguchi G, Nishizawa H, Yamamoto M, Suda K, Kitazawa R, Fujimoto W, Takahashi K, Zolotaryov FN, Hong KS, Kiyonari H, Abe T, Kaji H, Kitazawa S, Kasuga M, Chihara K, Takahashi Y (2011). Chemerin regulates β -cell function in mice. *Sci Rep* 1:123.
134. Chu SH, Lee MK, Ahn KY, Im JA, Park MS, Lee DC, Jeon JY, Lee JW (2012). Chemerin and adiponectin contribute reciprocally to metabolic syndrome. *PLoS One* 7: e34710.

EKLER

9.1. Ek.1 Bilgi Formu Örneği

HASTA BİLGİ FORMU

AD:

SOYAD:

DOĞUM TARİHİ:/...../.....

CİNSİYET: ERKEK BAYAN

TEL:

BOY:m

KİLO:kg

BEL/KALÇA:/.....cm

TANSİYON:mmHg

SİGARA: KULLANIYORUM KULLANMIYORUM

ALKOL: KULLANIYORUM KULLANMIYORUM

EGZERSİZ: HİÇ 1 KEZ 2 KEZ 2' DEN FAZLA DİĞER:

DÜZENLİ KULLANDIĞINIZ BİR İLAÇ VAR MI?

HAYIR EVET

(ADI:.....)

HERHANGİBİR HASTALIĞINIZ VAR MI?

OBEZİTEHİPERTANSİYON DİABET DİĞER (.....)

AİLENİZDE HASTALIĞI OLAN BİRİ VAR MI?

OBEZİTEHİPERTANSİYON DİABET DİĞER (.....)

YAKINLIK DERESESİ:.....

9.2. Ek2. Onam Formu Örneği

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ETİK KURULU ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU HASTA/DENEĞİN AYDINLATILMIŞ ONAMI

Ben.....Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesinde yürütölmekte olan “Postprandiyal Lipemide Adipokinlerin Seviyeleri” adlı araştırmaya denek olarak katılmayı gönüllölükle kabul ediyorum.

Bana,.....tarafından yağlı yiyeceklerin vücuttan temizlenmesinin yani metabolizmasının kalp hastalıkları riski açısından önemli olduğu, bu metabolizmaya etki eden birçok faktörün bulunduğu düzenlenmesinin kalp hastalıklarından korunmada yararlı olacağı anlatıldı. Açlık metabolizmasına göre yağların değerlendirilmesi, yaşam şartlarına göre günün büyük bir kısmını tokluk metabolizması ile geçirildiğinden yeterli olmadığı, bu nedenle incelenmesinin, günlük metabolizma olaylarını anlayabilmek için daha sağlıklı bilgi verebileceği belirtildi. Yapılacak olan bu çalışmada, yemek sonrası kan yağ değerlerimin gözlenebilmesi için, bana, yağdan zengin bir öğün (tost ekmeği (110g), kaşar peyniri (100g) ve tereyağı (60g) kullanılarak hazırlanan tost ve ayran) tüketeyeğim söylendi. Yağlı yemek sonrası, 6 saat süre ile bana verilen yiyecek dışında başka bir yiyecek yememen gerektiği (su hariç) ve biri aç karına olmak üzere 4 kez kan alınacağı, daha sonra bu kanlarda, konu ile ilgili biyokimyasal analizler yapılacağı ve ilgili sonuçların tarafıma bildirileceği anlatıldı.

Araştırmanın sağlığım üzerine herhangi bir tehlikesinin olmadığını biliyorum. Araştırmanın herhangi bir dönemde araştırmacıya / doktora haber vererek araştırmadan çekilme hakkım olduğunu söylendi. Araştırma süresince kendimle ilgili bir olumsuzluk hissettiğimde, 0532XXXXXX (Nurçin KÜÇÜK, Doktora tezi öğrencisi) ve 0533XXXXXX (Birgül KURAL, Proje Yöneticisi) nolu telefonlardan 24 saat ulaşabileceğimi biliyorum.

Araştırma sonuçlarının, eğitim yada bilimsel amaçlarla kullanılması sırasında benim mahrimiyetime saygı gösterileceğine inanıyorum. Araştırma sırasında araştırma ile doğrudan yada dolaylı olarak ilişkisi olan herhangi bir sağlık sorunun olduğunda bu sorunun giderileceği güvencesi verildi. Gönüllü olarak katılmaya karar verdiğim araştırmanın ekonomik sorumluluğunun bana ait olmadığını biliyorum.

Bu açıklamaları anladım ve gönüllölükle bu onamı verdim. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Tanık/Vekil : Hasta/Deneğin :
Adı Soyadı : Adı Soyadı :
İmzası : İmzası :
Telefonu : Adresi Telefon :

Aydınlatan Hekim Adı Soyadı ve İmzası:

ETİK KURUL ONAYI

**T.C. KARADENİZ
TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL
ARAŞTIRMALARI
DEĞERLENDİRME
KOMİSYONU**



**KARADENİZ
TECHNICAL UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE
ASSESSMENT OF THE
SCIENTIFIC RESEARCH
COMMITTEE**

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALARI DEĞERLENDİRME KOMİSYONU ONAY BELGESİ

Çalışmasının Adı: "Posprandiyal Lipemide Adipokinlerin Seviyeleri"
Çalışmacılar: Doç.Dr.Birgül KURAL, Prof.Dr.Asım ÖREM, Öğr. Gör.Nurçin KÜÇÜK,
Arş.Gör.Buket AKCAN, Yük.Lis.Öğr.Hanife KARA
Anabilim Dalı: Tıbbi Biyokimya AbD.

Dosya No	Toplantı Tarihi	Toplantı No	Karar No
2010/73	12.07.2010	2010/7	14

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu, Tıp Fakültesi Dekanlığı Toplantı Salonu'nda Prof.Dr.Akif CİNEL'in başkanlığında "Posprandiyal Lipemide Adipokinlerin Seviyeleri" başlığını taşıyan tez/araştırma çalışmasının, yürütülmesine onay verilmesine Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu üyelerinin oybirliğiyle karar vermiştir. (12.07.2010)


Prof.Dr. Akif CİNEL

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu Başkanı

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Soyadı, Adı : Küçük, Nurçin
Uyruğu : TC
Doğum Tarihi ve Yeri : 10.11.1981, Trabzon
Medeni Hali : Bekar
E-Posta : nkucuk10@gmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	KTÜ- SABE, TIBBİ Biyokimya ABD	
Yüksek Lisans	KTÜ- SABE, TIBBİ Biyokimya ABD	2007
Lisans	KTÜ- Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü	2003
Lise	Fatih (Yabancı Dil Ağırlıklı) Lisesi	1999

AKADEMİK/MESLEKİ DENEYİM

Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
1. Öğretim Görevlisi	Gümüşhane Üniversitesi-SHMYO	(2009-)

YABANCI DİL

İngilizce

UZMANLIK ALANLARI

Antioksidanlar, Lipoprotein oksidasyonu, Hücre kültürü

YAYINLAR

1.Kural BV, Küçük N, Yücesan FB, Örem A (2011). Effects of kale (*Brassica oleracea* L. var. *acephala* DC) leaves extracts on the susceptibility of very low and low density lipoproteins to oxidation. Indian J Biochem Biophys 48: 361-364.

ÖDÜLLER

Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, 2002-2003 Eğitim-Öğretim Yılı Bölüm Üçüncüsü

HOBİLER

Güzel Sanatlar