

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı

**BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSINA SAHİP OBEZ VE OBEZ
OLMAYAN BİREYLERDE İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNDEN
PROKALSİTONİN, MCP- 1 ve RETİNOL BAĞLAYICI PROTEİN-4'ÜN
İNSULİN REZİSTANSI İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nurser ARİFOĞLU

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Cevval ULMAN

MANİSA, 2009

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı

**BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSINA SAHİP OBEZ VE OBEZ
OLMAYAN BİREYLERDE İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNDEN
PROKALSİTONİN, MCP- 1 ve RETİNOL BAĞLAYICI PROTEİN-4'ÜN
İNSULİN REZİSTANSI İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nurser ARİFOĞLU

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Cevval ULMAN

MANİSA, 2009

ÖNSÖZ

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince verdikleri destek ve katkılarından dolayı başta Anabilim Dalı Başkanım Prof. Dr. Zeki ARI'ya, tez danışmanım ve bu çalışmamdaki en büyük destekçim Doç. Dr. Cevval ULMAN'a, değerli hocalarımdan, Doç. Dr. Ece ONUR'a, , Doç. Dr. Fatma TANELİ'ye, Doç. Dr. Ahmet VAR'a,

Yardımlarından dolayı Dahiliye Anabilim Dalı Öğr. Üyesi Doç.Dr. Zeliha Hekimsoy'a, Bilimsel Araştırma Proje Komisyonu çalışanlarına projeme verdikleri destek için, İstatistik analizinde yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Timur KÖSE' ye

Dört yıl boyunca çalışmalarımızı uyumlu bir şekilde yürüttüğümüz, iyi ve kötü zamanlarda birbirimize destek olduğumuz; Yard.Doç.Dr. Yeşim Gönenç'e, Dr. Özlem GÜNAY'a, Dr. Metin DEMİR'e, Dr. Nesrin ÖZLEN'e, Dr. Derya GÜLEÇ'e, Dr. Gürol Şahin ULUTAŞ'a, Dr. Esat KILIÇ'a, Dr. Ferda DOĞAN BOZYİĞİT'e, Dr. Mehmet ÇALKAN'a, Dr. Ferhunde PULULAR'a, Dr. Soner ERDİN'e, Dr.Aysun BİLGİ'ye, Dr. Turgut AKTAŞ'a , Dr. Sezen IRMAK'a, Dr. Sema BİLGE'ye

Berber çalıştığım tüm teknisyen arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen sevgili anneme, babama ve ablam Nazan'a,

en içten teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Nurser ARİFOĞLU , Manisa 2009

KISALTMALAR

- ADA:** Amerikan Diabet Birliği
BAG: bozulmuş açlık glukozu
BGT: bozulmuş glukoz toleransı
BİA: biyoelektrik impedans
BMI: beden kitle indeksi
BT: bilgisayarlı tomografi
CRP: C-reaktif protein
DM: Diabetes Mellitus
HOMA: Homeostasis model assesment
hsCRP: high sensitiv C-reaktif protein
IL-6: interlökin- 6
LDL: düşük dansiteli lipoprotein
MCP-1: monosit kemoatraktan protein- 1
MR: manyetik tolerans
mRNA: mesajcı Ribonökleik asit
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi
PCT: prokalsitonin
TNF-alfa: Tümor nekrozis faktör- alfa
USG: ultrasonografi
VLDL: çok düşük dansiteli lipoprotein
WHO: Dünya Sağlık Örgütü
WHR: bel çevresi / kalça çevresi oranı

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

KISALTMALAR

İÇİNDEKİLER

I-GİRİŞ ve AMAÇ

Sayfa

1

II-GENEL BİLGİLER

2

II.1.Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Bozulmuş Açlık Glukozu

2

II.1.1.Tanımı ve Tanısı

2

II.2. Obezite

3

II.2.1.Tanımı

3

II.2.2.Epidemiyolojisi

3

II.2.3.Obeziteyi Saptama ve Değerlendirme Yöntemleri

4

II.2.4.Antropometrik Ölçümler

7

II.2.5.Obezite Tipleri

10

II.3.Obezite ve İnflamasyon

11

II.4.Prokalsitonin

12

II.5..MCP-1

12

II.6.RBP-4

13

II.7.TNF-alfa

14

II.8.IL-6

14

II.9.hs-CRP

15

II.10.Obezite ve İnsulin Direnci

16

II.10.1.İnsulin Direnci

17

II.10.2.İnsulin Direncinin Ölçülmesi

19

III-GEREÇ ve YÖNTEM

22

III.1. Araç ve Gereçler

22

III.2.Yöntem

22

III.2.1.Çalışma Gruplarının Oluşturulması

22

III.2.2. Çalışma Düzeni

22

III.2.3. Kan Örneklerinin Alınması

24

III.2.4 Biyokimyasal Analizler

24

III.2.4.1 Glukoz Tayini

25

| | |
|---|-----------|
| III.2.4.2. İnsulin Tayini | 26 |
| III.2.4.3. C-peptid Tayini | 27 |
| III.2.4.4. hsCRP Tayini | 28 |
| III.2.4.5 Prokalsitonin Tayini | 29 |
| III.2.4.6. Monocyte Chemoattractant Protein- 1 (MCP- 1) Tayini | 30 |
| III.2.4.7. Tumor Necrosis Facto-α (TNF-α) Tayini | 32 |
| III.2.4.8. Interleukin- 6 (IL - 6) Tayini | 34 |
| III.2.4.9. Retinol –binding Protein (RBP)/RBP4 Tayini | 36 |
| III.3. İstatistiksel Analiz | 37 |
| IV-BULGULAR | 38 |
| V-TARTIŞMA | 47 |
| VI-SONUÇLAR ve ÖNERİLER | 54 |
| VII-ÖZET | 56 |
| VIII-ABSTRACT | 57 |
| IX-KAYNAKLAR | 58 |

I-GİRİŞ ve AMAÇ

Obesite, vücutta yağ dokusu oranının artması sonucu ortaya çıkan bir tablodur(1). Yağ dokusundaki yağ hücrelerinin hipertrofi ve hiperplazisi, lokal olarak yağ hücresinde hipoksiye neden olmakta ve selüler bir stres meydana gelmektedir. Sonuçta bu bölgede sitokin ve diğer pro-inflamatuar maddeler salınarak inflamasyon tetiklenmektedir. Lokal olarak sekrete edilen kemokinler pro-inflamatuar makrofajların yağ dokusuna göç etmesine neden olmaktadır. Bu makrofajlar ölmüş ve ölmekte olan büyük yağ hücrelerinin çevresini taç şeklinde çevrelemektedir. Uyarılan sitokin salınımı inflamasyonun artması ile kısır döngü oluşturarak insulin resistansına neden olmaktadır(2). Obezitenin neden olduğu hepatik inflamasyon, steatoz ve artmış hepatosit stres cevabını tetiklemektedir. Bu durum hepatosit inflamasyonun aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır. Aktive olan Kupffer hücrelerinden (karaciğer makrofaj benzeri hücreler) salınan sitokinler artmış inflamasyon ve hepatik insulin resistansına neden olmaktadır(2). Aşırı besin alımı ve obezite sıklıkla doku ve dolaşımdaki serbest yağ asitleri konsantrasyonunda artışa neden olmaktadır. Doymuş serbest yağ asitleri doğrudan vasküler endotel hücrelerinde, yağ hücrelerinde ve miyeloid kaynaklı hücrelerde pro-inflamatuar cevabı aktive etmektedir(2). Obezitenin neden olduğu fizyolojik olaylar, kronik sistemik inflamasyonun gelişimi ile sonuçlanmaktadır. Bu durum pro-inflamatuar sitokinler, yağ dokusu, iskelet kası ve karaciğerde insulin sinyal iletimini inhibe ederek insulin resistansı ve Metabolik Sendromun patogenezinde anahtar komponenttir(2).

Yağ dokusunun salgıladığı proinflamatuar belirteçler interlökin 6 (IL-6), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve prokalsitonindir. Prokalsitonin düzeyleri vücut yağı ve vücut yağ dağılımı ile önemli derecede korelasyon göstermektedir. Ayrıca prokalsitonin infeksiyöz ve inflammatuar durumlarda da üretilmektedir. Böylece yağ dokusundaki kronik inflammatuar aktiviteyi gösteren yeni bir belirteçtir(3,4). Yüksek duyarlılığa sahip C-Reaktif Protein (hsCRP) karaciğer tarafından üretilmekte olup, primer olarak IL-6 tarafından uyarılmaktadır(3).

Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), obezitede yağ dokusundan salınmaktadır. Makrofajlar tarafından üretilen ve inflammatuar cevabın devamında etkisi olan TNF- α , bu proteinin üretimini uyararak düzeyinin artışına neden olmaktadır(4).

Çalışmadaki amacımız obezite ve bozulmuş glukoz toleransında inflamasyon belirteçlerinden prokalsitonin, monosit kemoatraktan protein-1 ve retinol bağlayıcı protein-4'ün insulin resistansı üzerindeki etkisinin incelemek ve patofizyolojisinin araştırılmasında biyokimyasal düzeyde katkı yapmaktır.

II-GENEL BİLGİLER

II.1.BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI ve BOZULMUŞ AÇLIK GLUKOZU

II.1.1.Tanımı ve Tanısı

Amerikan Diabet Birliği (ADA) Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT=impaired glukose tolerance=IGT) ve Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG=impaired fasting glucose=IFG) olan hastalarda kan glukoz değerlerinin, normal tanımlanan düzeylerden daha yüksek olduğu, ancak diabetin tanısal kriterlerini karşılamadığı bildirmektedir. BGT ve BAG diabetin doğal seyirinde oluşan ara bir evredir. Dolayısıyla tespit edildiğinde diabet için önemli bir risk faktör niteliğindedir.

BGT tanısı, açlık plazma glukozu 100 mg/dl'den yüksek, 126 mg/dl' nin altında bulunan hastalarda Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) ile konulmaktadır. Açlık plazma glukozu 126 mg/dl'nin altında bulunan hastalarda OGTT 2.saate değerinin 140 mg/dl' den yüksek fakat 199 mg/dl'den düşük olması BGT olarak tanımlanmaktadır.

BAG tanısı açlık plazma glukoz değeri 100-125 mg/dl arasında olması durumunda konulmaktadır. Normal açlık glukoz değerleri 100 mg/dl' nin altındadır(5). Bozulmuş glukoz toleransı tanısı için ADA ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri Tablo-1'de gösterilmektedir(6).

| Bozulmuş Glukoz Toleransı tanı kriterleri (Tablo-1) | |
|---|--|
| ADA Kriterleri | WHO Kriterleri |
| *Açlık kan glukoz <126 mg/dl ve *OGTT 2.saate >140mg/dl, fakat <200 mg/dl | *Açlık kan glukoz <140mg/dl ve *OGTT 2.saate >140mg/dl, fakat <200 mg/dl |

II.2.OBEZİTE

II.2.1.Tanımı

Obezite, vücutta aşırı miktarda yağ birikmesi olup, beraberinde kişiye yüklediği ek hastalıklar ve toplumsal sorunlar nedeniyle kronik, ilerleyici, mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalık olarak kabul edilmektedir.

Vücut ağırlığının %10'u kemik ve kaslardan oluşmaktadır. Geri kalan kısmın % 75'i yağ ve %25'i bağ ve destek dokularından oluşmaktadır. Vücut yağının ideal kilolu kişilerdeki oranı, erkeklerde %12-18, kadınlarda ise %20-30 olmalıdır. Bu oranın erkeklerde %22-25 ve kadınlarda %32-35'ten fazla olduğunda obeziteden söz edilir.

Günümüzde kişinin obez olup olmadığını saptamanın iki yöntemi mevcuttur. Bunlar ideal kilo ölçümleri ile vücut kitle indeksi(Body mass index-BMİ) veya Quetelet indeksidir. İdeal kilonun saptanması için standart değerler kadın ve erkek için ayrı olarak hesaplanmıştır. İdeal ağırlığın %10 fazla olması kilolu, %20 fazla olması ise obez olarak adlandırılmaktadır. BMİ ise obez kişilerin sınıflandırılmasında ve tedavi yöntemlerinin planlanmasında kullanılan pratik bir yöntemdir. Kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle BMİ elde edilmektedir.(7).

II.2.2. Epidemiyoloji

Obezitenin global prevalansı %8.2 olarak hesaplanmaktadır. Çin ve Japonya'da %5 olan prevalans, Samoa'da %75'e ulaşmaktadır(8). Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 1988-1994 yıllarında yapılan National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) çalışması ile 1971-1974 yılları arasında yapılan NHANES I ve 1976-1980 yılları arasında yapılan NHANES II'nin sonuçları karşılaştırıldığında yıllar içinde obezite prevalansındaki artış oldukça dikkat çekicidir(9,10). BMİ'ne göre yapılan değerlendirmelere göre obezite prevalansının %16,5'dan %25'e, erkeklerde ise %12'den %20'ye çıktığı görülmüştür. 1994'den itibaren bildirilen yıllık oranlar obezite prevalansının arttığını göstermekte ve 2025 yılında obezite prevalansının %50 olması beklenmektedir(10)

Avrupa'da obezite prevalansı konusunda yapılan en kapsamlı araştırma 1989 yılında yayınlanan WHO MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases) çalışmasıdır. Buna göre Avrupa'da obezite prevalansı kadınlarda %22, erkeklerde %15 olarak bildirilmiştir(11). Yaş ilerledikçe bu oranlar kadınlarda %44, erkeklerde ise

%18'e ulaşmaktadır. Türkiye'de obezite prevalansı özellikle kadınlarda oldukça yüksek oranlardadır. Ülkemizde 1999 yılında Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, DETAM ve Sağlık Bakanlığının gerçekleştirdiği 24.788 kişinin tarandığı TURDEP çalışmasında kadınlarda %30, erkeklerde %13, genelde ise %22.3 oranında obezite prevalansı tespit edilmiştir(12).

Yaş dağılımı incelendiğinde obezite sıklığının üçüncü dekada arttığı, 45-65 yaşları arasında pik yaptığı saptanmıştır. Obezite prevalansı kırsal kesimde %19.6 iken, kentsel yerleşimde %23.8 olarak tespit edilmiştir. Diğer bölgelerle karşılaştırıldığında doğu illerinde obezite oranı daha düşük bulunmuştur. Bel çevresine göre değerlendirilen santral obezite prevalansı kadınlarda %49, erkeklerde %17, genelde ise %35 olarak saptanmıştır.

TEKHARF çalışmasında Onat ve ark. 1990'dan 2000 yılına kadar ülkemizde obezite prevalansının kadınlarda %36, erkeklerde %75 oranında arttığını; 2000 yılında obezite prevalansının erişkin kadınlarda %43, erkeklerde ise %21.1 olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada bel çevresi > 102 cm olan erkeklerin oranı %17, > 88 cm olan kadınların oranı ise %56 olarak bildirilmiştir(13).

Hatemi ve ark. gerçekleştirdiği ve yaklaşık 25.000 kişinin tarandığı TOHTA araştırmasında ise BMI'ne göre obezite insidansı kadınlarda %36, erkeklerde %17 ve genelde %25 olarak bulunmuştur(14).

II.2.3.Obeziteyi Saptama ve Değerlendirme Yöntemleri

Obezitenin tanısı için vücut yağ miktarının belirlenmesi gerekmektedir. Vücut bileşimini belirlenmesinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Wang ve ark. vücut bileşimini belirleme yöntemlerini 5 grup halinde sınıflandırmaktadır: atomik, moleküler, hücresel, anatomik(doku veya sistem) ve total vücut düzeyidir (Tablo-2).Yöntemler inceledikleri kompartman düzeyine göre iki (yağ dokusu, yağ dışı doku),üç (yağ dokusu, kas ve total vücut suyu veya yağ dokusu, kas ve kemik dokusu) veya dört(su, protein yağlar ve kan/kemik mineralleri) kompartmanlı sistemlere ayrılabilir. Kompartman sayısı arttıkça ağırlık dışında bazı ölçümlerin yapılması gerekmektedir. Genel olarak, kompartman sayısı (k) vücut ağırlığı dışında ölçülmesi gereken değişken sayısını (n) yansıtmaktadır. Ölçüm sayısı, $n=k-1$ şeklinde ifade edilmektedir. Buna göre iki kompartmanlı bir sistem, ağırlık dışında bir; dört kompartmanlı bir sistem ise üç parametreye gereksinim göstermektedir(15).

| <i>Tablo-2 Vücut kompartmanları belirlemede kullanılan yöntemler</i> | | |
|---|--|--|
| Model | Ölçülen | Yöntem |
| <u>1-Atomik</u> | O ₂ , C, H ve diğer mineraller(N,Ca, P, K,Na gibi) | *MR *Kadavra analizi *İn vitro nötron aktivasyon yöntemi |
| <u>2-Moleküler</u> | Yağ ve yağsız doku (su, protein ve mineraller) | *Dual foton absopmetresi |
| <u>3-Hücreesel</u> | Hücre topluluğu, ekstraselüler sıvı, ekstraselüler mineraller | *K ⁴⁰ ve K ⁴² yöntemi |
| <u>4-Anatomik</u> (doku) | Kan ve serum ölçümleri, cilt altı yağ dokusu, abdominal yağ dokusu, iskelet kasları, düz kaslar ve kemik | *Kadavra analizi *BT *Batın USG *Cilt altı USG *Plikometre |
| <u>5-Tüm vücut</u> | Elektrik geçirgenlik, sudaki ağırlık Antropometre Dansitometre | *Bioelektrik impedans |

Yöntemler vücut bileşimini hesaplama şeklinde göre direkt, indirekt ve çifte indirekt gruplarına ayrılmıştır. Direkt yöntemler vücudun kimyasal yapısını doğrudan belirlemektedir. Bunlar nekropsi çalışmaları ve in vivo nötron aktivasyon yöntemidir. İndirekt yöntemler ise nekrosi çalışmalarından elde edilen bulgulardan yararlanarak saptanan formüle göre total yağ miktarının hesaplanmasını sağlamaktadır. Çifte indirekt yöntemler ise bir dolaylı yöntemden elde edilen bulgular ile belirli bir parametre arasında mevcut istatistik ilişkilere dayanmaktadır. Direkt yöntemlerden çifte indirekt yöntemlere gittikçe yöntemin non-invaziv özelliği ile birlikte doğruluk derecesinde azalma gözlenmektedir(Tablo-3)(16).

Tablo- 3 Vücut bileşimi belirleme yöntemleri

| 1-DİREKT | 2-İNDİREKT | 3-ÇİFTE İNDİREKT |
|---|--|--|
| a-Nekropsi bulguları b-Nötron aktivasyon analizi | a-Dansitometre b-Total vücut suyu c-Total vücut potasyumu (K ⁴⁰) d-Bilgisayarlı tomografi (BT) e-Nükleer Manyetik Rezonans(NMR) f-Siklopropan veya kripton ile yağ miktarı tayini g-Dual-foton absorptiyometresi | a-Antropometre - Ağırlık ve boy 1-İdeal vücut ağırlığı 2-BMİ 3-Ponderal indeks b-Deri kıvrım kalınlığı c-USG ölçümü d-Serum kreatinini e-Biyoelektrik impedans f-İdrarda kreatinin atılımı g-İdrarda n-metilhistidin atılımı |

Vücut kompozisyonu belirleme yöntemlerinin maliyeti, kullanma yaygınlığını etkilemektedir. Dansitometre, BT, MR, izotop verilmesi ile total vücut suyu ölçülmesi veya nötron aktivasyon analizi gibi yöntemler vücut yağ miktarı hakkında net bir sonuç verebilmesine rağmen ekonomik açıdan uygun değildirler. Bu nedenle klinik ve epidemiyolojik araştırmalarda kullanılması sorun yaratabilmektedir. Buna karşılık, biyoelektrik impedans (BİA) ve antropometrik ölçümler gibi yöntemler ekonomik ve taşınabilir aletler olmaları ve aşırı sarf malzemesi gerektirmemeleri nedeniyle klinik ve epidemiyolojik çalışmalar için daha uygun yöntemlerdir. Bununla birlikte, yağ miktarını belirlemedeki etkinliği önceki yöntemler kadar yüksek ve güvenilir değildir.

Obezite tanısında rutin uygulamada, en az zamanı ve deneyimi gerektiren basit ve pratik yöntemlere ihtiyaç bulunmaktadır. Ağırlık ve boy ölçümleri gibi basit ölçümlerin genellikle yeterli olduğu varsayılır ve bu indeksler arasında en yaygın olarak kullanılanı beden kitle indeksidir(BMİ)(17)

II.2.4. Antropometrik Ölçümler

Antrometri (anthropometry), insan vücudunun ebadı, ağırlık, uzunluk, segment uzunlukları, vücut çevreleri ve orantıları ölçümleri ile vücut bileşiminin belirlenmesinde kullanılmaktadır(16).

Antropometrik ölçümler iki ayrı özelliği yansıtabilir:

1-Vücut Yağ Miktarını Yansıtanlar:

- a)Vücut ağırlığı ve boy parametreleri
- b)İdeal vücut ağırlığı
- c)Beden kitle indeksi (BMI)
- d)Deri kıvrım kalınlıkları
- e)Ponderal indeks

2-Vücut Yağ Toplama Özelliğini Yansıtanlar

- a)Bel çevresi
- b)Kalça çevresi
- c)Sagittal bel yüksekliği
- d)Bel çevresi/ Kalça çevresi oranı(WHR)

1-Vücut Yağ Miktarını Yansıtanlar:

a)Vücut ağırlığı ve boy parametreleri: Klinikte ve alan çalışmalarında vücut kompozisyon belirlenmesi amacıyla en çok kullanılan yöntem boy ve ağırlık ölçümleridir. Her yerde uygulanabilir, masrafsız yöntemlerdir. Sarf malzemesi gerektirmemektedir. Genellikle sadece ağırlığa bakarak hastaları “fazla kilolu”, “şişman”, “çok şişman”, ağır(morbid) şişman olarak sınıflamak mümkün olabilmektedir.

Ağırlık ölçümünde birey çıplak ayakla ve oda giysileri içinde tartılmaktadır. Ağırlık ölçümü standart klinik baskülleri veya dijital aletler ile gerçekleştirilmektedir. Boy, genellikle basküle bitişik stadiyometre aracılığıyla ölçülmektedir. Hasta çıplak ayakla topuk, gluteus ve sırtını stadiyometreye dayamaktadır.

b)İdeal vücut ağırlığı: Amerika Birleşik Devletleri Yaşam Sigortası şirketlerinin (Metropolitan Life Insurance Company) hazırladığı, en uzun ömür beklentisine göre hazırlanmış yaş, boy, cins ve vücut yapısına göre ideal vücut ağırlığını gösteren tablolardan

yararlanmaktadır. Bunların ilki 1959 yılında yapılmış ve 1983'te tekrar gözden geçirilmiştir. Bu tablolarda hastaların kilo, cinsiyet ve vücut biçimine göre (küçük, orta veya geniş) ideal ağırlığı kg cinsinden verilmiştir.

Önce hastanın ideal ağırlığını yüzde kaç aştığı bulunur. Sonra ölçülen ağırlığın ideal ağırlığa bölünmesi ile relatif ağırlık (relative weight) hesaplanır. İdeal kilonun % 10 aşılması (relatif ağırlığın %110 bulunması) fazla kilolu, %20 aşılması (relatif ağırlığın %120 bulunması) şişman olarak tanımlanmaktadır.

c) Beden kitle indeksi (BMİ): Quetelet indeksi (body mass index, BMİ), ilk kez büyük istatistikçi, astronom, epidemiyolojist ve antropometrist Lambert Adolphe Jacques Quetelet tarafından 1835'te tarif edilen bu indeks, vücut kompozisyonunun belirlenmesinde kullanılmaktadır. Boy ve ağırlık ölçümlerinden yararlanılarak hesaplanan bir parametredir.

$$BMİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{boy}^2 \text{ (metre)}$$

formülü ile hesaplanmaktadır. BMİ, vücuttaki yağ oranından daha çok vücut yağ miktarı ile ilişkisini göstermektedir. Ayrıca dansitometri ile ölçülen total vücut yağ miktarı ile yakın bir ilişki göstermektedir.

BMİ, kişinin ağırlık fazlalığı bulunduğunu yansıtan bir parametredir. Ağırlığa başlıca etki eden üç vücut komponenti kemik, adale ve yağ dokusudur. Ağırlığa etki eden kemik kitlesi artışı pratik olarak görülmeyen bir olaydır. Ağırlık artışı daha çok yağ kitlesi artışına bağlı olarak gelişmektedir. Ayrıca aşırı adale kitlesi bulunan kişilerde de (örneğin sporcularda) yüksek BMİ değerleri gözlenebilmektedir.

| Erişkin Obezitesinin Sınıflaması | |
|----------------------------------|--------------------------|
| Sınıflama | BMI(kg/m ²) |
| Normal aralık | 18.5- 24.9 |
| Artmış kilo | >25.0 |
| Preobesite | 25.0- 29.9 |
| Obesite 1. sınıf | 30.0- 34.9 |
| Obesite 2. sınıf | 35.0- 39.9 |
| Obesite 3. sınıf | >40.0 |

(Tablo-4)(18)

e)Ponderal indeks: Genellikle çocuklarda kullanılan bir indekstir. Boy (inç) / $^3\sqrt{\text{ağırlık}}$ (pound) formülü ile hesaplanır. 12'nin altındaki değerler şişman olarak kabul edilmektedir(16).

2-Vücut Yağ Toplama Özelliğini Yansıtanlar

a)Bel çevresi: Total yağ miktarından daha çok vücut yağ dağılımı ile ilgili bilgiler vermektedir. Bel çevresi çeşitli yerlerden ölçülebilir: gövdenin (sonuncu kosta kenarı ile krista iliaka arasındaki mesafenin) en dar çapıdır, umblikus düzeyi, ksifoid processus ile umblikus arasındaki mesafenin ortası, ksifoid processus ile umblikus arasındaki mesafenin en dar yeri, ksifoid processus ile umblikus arasındaki mesafenin 1/3 üst kısmı gibi.

WHO, son kosta ile krista iliaka arasındaki mesafenin ortasını önermektedir.

Bel çevresi abdominal yağ kitlesi miktarı hakkında kantitatif bir bilgi sağlayabilmektedir.

b)Kalça çevresi: Daha çok bel/kalça çevresi oranı gibi abdominal yağ miktarı hakkında fikir sağlayan parametrelerde kullanılmaktadır. Kalça çevresi ölçümleri de çeşitli yerlerden yapılabilmektedir: iliyak krista düzeyi, trokanter majoris üzerinde, trokanter majoris düzeyinde önde sinfisis pubis, arkada gluteuslar üzerinden geçen maksimum çap'dır.

c)Sagittal bel yüksekliği: Vücut yağ dağılımı hakkında fikir sağlayan bir yöntemdir. Sagittal bel yüksekliği, hasta sırtüstü yatarken bir antropometre veya tüm vücut pergeli aracılığı ile (Holtain-Kahn abdominal kalipleri veya abdometresi) ile ölçülebilir. Çeşitli şekillerde ölçülebilmektedir: iliak krista üzerinde L4-5 düzeyinde, umblikus düzeyinde, sonuncu kosta ile krista iliaka arasındaki mesafenin ortasında veya maksimum sagittal yükseklik gibi.

d)Bel çevresi/ Kalça çevresi oranı(WHR): 1980'lerin başında Wisconsin(ABD) ve Gotherburg(İsveç) grupları vücut yağ dağılımının belirlenmesinde bel/kalça çevresi oranını ileri sürmüşler ve bunun üst vücut şişmanlığını alt vücut şişmanlığından ayırt etmede kullanılabileceğini göstermişlerdir.

WHR ayırım noktası olarak kadın hastalarda 0,80, erkek hastalarda ise 0.90 oranı kabul edilmektedir. Android ve jinoid şişmanlık (üst vücut ve alt vücut şişmanlığı) ayırımını sağlamaktadır (16).

II.2.5. Obezite Tipleri

Yapılan çalışmalarda vücuttaki yağ birikiminin vücudun farklı iki bölgesinde olduğu gösterilmiştir. Daha sonraları obezite komplikasyonlarının ortaya çıkması ile vücutta yağ dağılımı arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur. İlk kez 1940'larda Jean Vaque obezitede vücudun üst kısmında yağ toplanmasının daha zararlı etkileri olduğunu ve yine ilk kez "Masculin tip" (Erkek tipi) yağlanmanın, yani göbek çevresinde yağ toplanmasının diabetes mellitus, ateroskleroza yol açtığına dikkat çekmiştir(19). Vücuttaki yağ birikimine göre iki tip obezite tanımlanmıştır.

1-Jinoid tip obezite

Gluteal ve femur üzerinde yağ toplanması jinoid tip, kadın tipi, periferik tip, armut tipi veya femoral obezite denilmektedir(20). Bu obezite tipi hiperplastik yani hücre sayısı artışı ile birlikte olan obezitedir. Jinoid obezite ile venöz dolaşım bozuklukları arasında anlamlı ilişki varken, obeziteden kaynaklanan diğer komplikasyonlar ile arasında herhangi bir anlamlılık yoktur(21).

2-Android tip obezite

Her iki cinste de batın bölgesinde yağ toplanması(göbeklenme); android tip, erkek tipi, santral, abdominal, sentripedal, elma tipi veya viseral obezite olarak adlandırılmaktadır(22). Android obezitede yağ hücreleri büyümüştür. Yani hipertrofik bir obezite tipidir(23).

Subkutan depolardan çok, özellikle visseral depolar olmak üzere, abdominal yağ ile obezitenin metabolik komplikasyonları arasında güçlü bir ilişki vardır(24). Viseral yağ dokusu depolarındaki adipozitin hassas lipolitik bir etkisi vardır. Bu adipozit ile artmış yağ depoları sonucunda portal sistemik dolaşımdaki plazma serbest yağ asitleri konsantrasyonu yükselmiş olabilir. Bu durum periferde insülin duyarsızlığına neden olabilir. Yapılan çalışmalar yüksek portal serbest yağ asitlerinin hepatik insülin alımını inhibe ettiği ve periferik hiperinsülinemiye neden olacağı gösterilmiştir. Bu dönüşüm insülinin reseptör düzeyindeki periferik duyarlılığını azaltmaktadır(24).

II.3.OBEZİTE ve İNFLAMASYON

Son zamanlarda birçok obez hastada dikkat çeken nokta, doğal immun sistemin kronik aktivasyonu sonucunda beyaz yağ dokusunda düşük derecede inflamasyon ile obezite arasında ilişki olduğudur. Patofizyolojik mekanizma tam olarak bilinmemekle beraber yağ hücreleri ve immun sistem hücreleri arasındaki ilişkiye dayandığı düşünülmektedir. Ayrıca yağ hücrelerinin, adipokin denilen çeşitli faktörler sentezleyip salgılayabildiği gösterilmiştir. Bunlardan bazıları obezite ile ilişkili olan insulin resistansı, tip- 2 diabet ve kardiyovasküler komplikasyonlarında rol oynamaktadır(25). Yağ hücrelerinin metabolik özellikler üzerindeki olumsuz etki uzun süreden beri bilinen bir olgu iken, inflamatuvar olaylar üzerindeki etkisi ise yeni bir kavramdır. Yağ hücreleri, immun hücreler ile birlikte benzer özellikler göstererek kompleman aktivasyonuna ve proinflamatuvar sitokin üretimine neden olmaktadır(26). Yağ hücre öncülleri aynı zamanda makrofajlara benzer özellikleri taşımaktadır(27). Ayrıca bu hücreler çeşitli uyarılara cevap olarak fagositoz özelliğini de kazanmaktadır(28).

Obezitede inflamatuvar cevabın başlaması ile ilgili bir teoriye göre, yağ hücre hipertrofi ve hiperplazisi yağ dokusunun genişlemesi ile sonuçlanmaktadır. Büyük yağ hücrelerinde lokal olarak yetersiz oksijen alınımı ve hücre sel strese neden olmaktadır. Bütün bunlar bölgesel hücre inflamasyonuna ve sitokin ile diğer proinflamatuvar sinyal ve sitokinlerin salınımını tetiklemektedir. Lokal olarak sekrete edilen kemokinler pro-inflamatuvar makrofajlar yağ dokusuna göç etmektedir. Bu makrofajlar ölmüş ve ölmekte olan büyük yağ hücrelerinin çevresini taç şeklinde çevrelemektedir. Uyarılan sitokin salınımı inflamasyonun artması ile kısır döngü oluşturarak yağ dokusunda, iskelet kasında ve karaciğerde insulin sinyal iletimini inhibe ederek insulin resistansına neden olmaktadır(2).

Obezitedeki düşük derece inflamasyon, dolaşımda çeşitli faktörlerin artışı ile sonuçlanmaktadır. Plazmada C-reaktive protein (CRP), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve inflamasyonla ilgili diğer biyolojik belirteçler artmaktadır(29). Ayrıca IL- 6'nın, karaciğer CRP üretimini arttırdığı gösterilmiştir(30).

Beyaz yağ dokusundaki makrofaj infiltrasyonu yağ hücre öncüllerinden kaynaklanabileceği(31), bazı araştırmacılara göre ise makrofajların kemik iliği kaynaklı olabileceği ileri sürülmektedir(32). Leptinin, makrofajların diapedezini kandan beyaz yağ dokusuna geçişi sağladığı gösterilmiştir(33). Ayrıca yağ hücreleri bir kemokin olan MCP- 1 (makrofaj kemoatraktan protein-1)'in sentez ve salınımını gerçekleştirmektedir. Özellikle obezitede yüksek oranda sentezlenen MCP-1 dolaşımdaki monositlerin yağ dokusuna geçişi sağlanmaktadır(34).

II.4.Prokalsitonin

Prokalsitonin, molekül ağırlığı yaklaşık olarak 14,5 kDa olan, 116 aminoasitten oluşan bir polipeptittir. Kan kalsiyum düzenleyici özelliğinde bir hormon olan kalsitoninin prekürsörüdür. Üretimi 11. kromozom üzerinde bulunan Calc-1 geni tarafından yönetilmektedir(35). Normal ve sağlıklı bireylerde Calc-1'in transkripsiyonu sonucunda bir prohormon olan PCT üretilmektedir(36).

PCT, hücre içi proteolitik olaylar sonucu aktif hormon olan kalsitonine dönüşür ve tiroid bezinin C hücrelerinden salgılanmaktadır(37). Sepsisli hamster modelleri ile yapılan çalışmalarda, sepsisi olmayan kontrol hamster modelleri ile karşılaştırıldığında kalsitonin-mRNA ekspresyonunun karaciğer, böbrek, pankreas ve beyin gibi tiroid dışı dokularda olduğu gösterilmiştir(36). Ayrıca sepsise cevaben kalsitonin mRNA ekspresyonu insan tiroid dışı dokularından yağ hücrelerinde de gösterilmiştir(38).

PCT, sağlıklı insanların serumunda çok düşük miktarda (<0,05 ng/ml) bulunmaktadır(37). Viral infeksiyonlar ve inflamatuvar durumlarda 1,5 ng/ml düzeylerine çıkmaktadır. Sistemik belirtilere yol açan ağır bakteriyel infeksiyonlarda ve inflamasyonlarda PCT düzeyi 100 ng/ml' nin üzerine çıkabilmektedir(39). PCT üretimi proinflamatuvar sitokinlerin indüksiyonu ve inflamasyonunun uyarılması ile yakından ilişkilidir. Bakteriyel endotoksinler PCT sentezinin en güçlü uyarıcılarıdır(40). Deneysel çalışmalarda gösterildiği üzere infeksiyonların akut seyri sırasında PCT, IL-6 ve TNF- α plazma değerleri arasında benzer bir korelasyon vardır. Eğer İnflamasyon hızlı bir şekilde gerilerse PCT değerleri, IL-6'daki azalmadan sonra, CRP değerlerindeki azalmadan ise daha önce azalmaya başlar(37). PCT' nin bir akut faz proteini olduğu öne sürülmektedir, çünkü inflamasyondan hemen sonra serum düzeyinde keskin bir artış görülmektedir(39). Sepsis ve infeksiyon dışı bazı durumlarda PCT seviyeleri yükselebilmektedir. Bunlar; cerrahi, politravma, ısı şoku, yanıklar, uzamış kardiyojenik şoku kapsar(39). İlk defa Puder ve arkadaşları Polikistik Over Sendrom' lu obez bayanlarda PCT' in arttığını göstermişlerdir. Bu çalışma, genç bayanlarda vücut yağından salgılanan düşük düzeyde serum PCT' in yeni bir inflamatuvar belirteç olabileceğini düşündürmüştür(3).

II.5.MCP- 1

MCP- 1, beta kemokin ailesinin C-C sınıfının üyesi olup, inflamasyon başlangıcının anahtar faktörlerinden biridir. Kemotaksisi tetiklemektedir. Bu olayı da monositlerin

membranındaki C-C kemokin reseptör 2 (CCR2) ile etkileşime girerek ve monositlerin inflamasyon bölgesine transendotelial migrasyonuna neden olarak sağlamaktadır(41). MCP-1, fibroblastlar, endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, monositler, T hücreleri tarafından salgılanmaktadır(42). Fare kemik iliği ile yapılan çalışmalarda, beyaz yağ dokusundaki makrofajların kemik iliği kaynaklı olduğu ve dolaşımdaki monositlerin beyaz yağ dokusuna infiltrasyonu sonucu olduğu gösterilmiştir(43). Bu olay yağ hücreleri tarafından da salgılanan MCP-1 gibi kemokinlerin yardımı ile olmaktadır. MCP-1 düzeyinin yağ hücreleri miktarı ile korole olduğu gösterilmiştir(44). MCP-1 sekresyonuna inflamatuvar sitokinlerden TNF-alfa neden olmakta ve yağ hücrelerinde disfonksiyona yol açan dönüşüm gerçekleşmektedir(45). Ayrıca yapılan çalışmalarda MCP-1'in insuline bağımlı hücre içi glukoz alımını inhibe ettiği ve böylece MCP-1 sekrete etmeyen farelerde insulin rezistansının olmadığı gösterilmiştir(46).

II.6.RBP-4

RBP-4, retinolün kanda spesifik taşıyıcı proteinidir. Ekstra ve intraselüler alanda hidrofobik ve labil retinoid metabolitlerini stabil hale getiren ve çözünürlüğünü sağlayan proteinlerden biridir. Fizyolojik fonksiyonu retinolu bağlamak ve böbreklerden kaybını önlemektir. RBP-4 büyük ölçüde karaciğerden üretilmektedir, ayrıca yağ hücresi tarafından da salgılanmaktadır. Ortaya çıkarılan yeni bir adipositokin olup, sistemik insulin sensitivitesi ile bağlantılı yağ hücresine glikoz alımı ile ilişkilidir. Obesitede düzeyleri artarak insulinin etkisinin bozulmasına neden olmaktadır. İnsan RBP 4 eksprese eden transgenik koyalarda veya rekombinant RBP 4 injekte edilen farelerde yapılan çalışmalarda RBP 4 'ün insulin resistansına neden olduğu gösterilmiştir. Oysa ki RBP 4 eksprese etmeyen farelerde insulin sensitivitesinde artış gösterilmiştir. İnsanlarla yapılan çalışmalarda da yüksek RBP 4 düzeylerinin insulin resistansı ile ilişkili olduğu bulunmuştur(47).

RBP 4 düzeyi, sadece obez kişilerde değil ayrıca tip 2 diabetes mellitusta, normoglisemik olup bozulmuş glikoz toleransına sahip olanlarda ve tip 2 diabet hikâyesi olup insulin direncine sahip bireylerde de yüksektir(48). Dolaşımdaki RBP 4 düzeyleri, vücut ağırlığından ziyade vücut yağ dağılımı ile ilişkili olup; BMI ile karşılaştırıldığında bel kalça oranı veya visseral yağ dokusu ile daha yüksek oranda koroledir(48,49).

II.7.TNF-alfa

Tümör nekrosis faktör-alfa (TNF-alfa), monosit(50), makrofaj(51) ve yağ hücreleri(52) gibi çeşitli hücre tiplerinden sekrete edilen proinflamatuvar sitokindir. 26 kDa'luk membrana bağlı prekürsör olarak üretilmekte olup matriks metalloproteinaz (TNF-alfa konverting enzim) tarafından proteolize uğratılarak 17 kDa'luk çözünür formu salınmaktadır(53). Makrofajların TNF-alfa ekspresyonu ve üretimi, gram negatif bakterilerin hücre duvarında yer alan lipopolisakkarid gibi endotoksinler ile mağruziyeti sonucunda artmaktadır(54). TNF-alfa, akut faz cevabının oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Biyolojik etkisi lipid metabolizması, koagulasyon ve endotelial fonksiyonu üzerindedir(2). Hormona duyarlı lipaz ekspresyonunun artışı ile lipolizi uyarmakta(55) ve lipoprotein lipazı inhibe etmekte(56) ve preadipositlerin dediferansiyonunu tetiklemektedir(57). Ayrıca yağ hücre apoptozisini uyardığı(58) ve GLUT 4'ü azaltarak insulin resistansına neden olduğu gösterilmiştir(59). İnsan yağ dokusundaki TNF-alfa üretimi daha azdır. Yine de TNF-alfa, kobaylardaki insulin rezistansının patofizyolojisinde major rol oynadığı gösterilmiştir(26). Bu olay insulin reseptör substrat-1 (IRS-1) proteinin serin kalıntısının fosforilasyonu aracılığı ile oluşmaktadır. Böylece insulin reseptörünün beta subuniti arasındaki etkileşimi engelleyerek insulin sinyalinin iletimini engellemektedir. Yapılan klinik çalışmalarda visseral yağ dokusunun insulin resistansı ile yakından ilişkili olduğu gösterilse de, TNF-alfa mRNA ekspresyonunun subkutanöz yağ dokusunda ve visseral yağ dokusunda benzer olduğu gösterilmiştir(60,61). Ancak yapılan başka çalışmalarda TNF- alfa subkutanöz veya derin insan yağ dokusu depolarındaki ekspresyonunun zayıf olduğu ve her zaman obesite ile değişmediğini göstermişlerdir(72).

II.8.IL-6

İnterlökin-6 (IL-6), fibroblastlar, endotelial hücreler ve monosit gibi hücre tipleri ve adipoz dokunun da dahil olduğu birçok dokuda üretilmektedir. IL-6' nın yağ dokusundaki üretimi obezitede arttığı bilinmektedir(63,64). Dolaşımdaki IL-6 düzeyinin %15-%30 akut inflamasyon yokluğunda yağ dokusundan kaynaklandığı gösterilmiştir(65). IL-6 sekresyonu dolayısıyla IL-6 mRNA ekspresyonu visseral yağ dokusunda subkutanöz yağ dokusundan daha fazladır. Yağ dokusundan salgılanan IL-6'nın büyük miktarı matür yağ hücrelerinden ziyade öncül yağ hücreleri, endotelial hücreler ve monosit-makrofaj kaynaklıdır(63,66). Bu sitokin multifoksiyonlu olup birçok hücre ve doku üzerinde etkisi bulunmaktadır. IL-6' nın temel etkilerinden biri karaciğer C-reaktif protein (CRP)'nin üretimini tetiklemesidir.

Günümüzde bilindiği gibi CRP, kardiyovasküler komplikasyonların bağımsız major risk faktörüdür(67). Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen bulgular, yağ dokusundaki IL-6 protein içeriği ile dolaşımdaki IL-6 ve CRP düzeyleri arasında güçlü ilişki olduğudur(68). IL-6'nın, aynı zamanda obesite, inflamasyon ve koroner kalp hastalığı arasında santral rol oynadığı gösterilmiştir(69). IL-6, insulin resistansı ve sonucunda oluşan komplikasyonlara neden olduğu gösterilmiştir. IL-6 reseptörü, sitokin sınıf-1 reseptör ailesine ait JAK/STATs (Janus kinases/ sinyal transducers and activators of transcription) sinyal iletim yoludur. Janus kinaz aktivasyonu sonucunda STAD fosforilasyon, dimerizasyon ve translokasyona uğrayarak nükleustaki hedef genin transkripsiyonunu regüle etmektedir(70). Bugün açıkça bilinen sitokin ve insulin sinyal yolu arasında güçlü ilişki olduğu ve genellikle bu durum insulinin biyolojik etkisinin bozulmasına yol açmaktadır(71).

II.9. hs-CRP (high sensitive C-reactive protein)

C-reaktif protein, akut faz reaktanı olup bu inflamatuvar belirtec IL-6, IL-1 ve TNF-alfa ile regüle edilmektedir(65). Çok hızlı salgılanıp yine hızlı bir şekilde yıkıldığı için ($t_{1/2}$ =25-30 saat) inflamatuvar ve infeksiyöz hastalıklarda hastalığın aktivitesini saptamada ve tedaviye yanıtı değerlendirmede sıklıkla kullanılmaktadır. CRP düzeylerinin belirgin derecede yükseldiği (genellikle >10 mg/L yüksek ve hatta 100-500 mg/L'ye kadar ulaşabilen değerler) bu akut durumlarda CRP düzeyleri standart testlerle ölçülür. Son yıllarda CRP'nin özellikle kardiyovasküler riski belirlemede kullanılabileceği saptanmış ve vücuttaki düşük düzeyli kronik inflamatuvar prosesin özellikle aterosklerotik kalp hastalığının hem patogenezinde hem de bu hastalığın prognozunda rol aldığı bildirilmektedir. Ancak bu düzeydeki, yani normalin üzerinde ancak standart CRP testlerinin duyarlılığından düşük düzeydeki inflamasyonu saptayabilmek için yeni CRP testleri geliştirilmiştir. Serum örneğindeki CRP'yi 0.2 mg/L kadar duyarlılıkla ölçebilen bu testlere yüksek duyarlılıklı CRP ya da high sensitive (hs-CRP) testleri denilmektedir(123).

Çeşitli çalışmalarla artmış BMI'li hastalarda CRP düzeyinin arttığı gösterilmiştir(65). CRP, düzeyleri santral obesite ile ilişkili olduğu ve yağ dokusundan salgılanan IL-6'ya cevap olarak karaciğerden salgılandığı belirtilmiştir(72). hsCRP, yapılan çalışmalar sonucunda artmış trigliserid, azalmış HDL, artmış kan basıncı ve artmış açlık plazma glikoz konsantrasyonu ile korele olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar hsCRP'nin Metabolik sendrom gelişme prevalansı ile artmış oranda ilişkili olduğu göstermektedir(73,74). CRP düzeyleri, metabolik sendromla ilişkili riski ilerisi için belirleyebileceği çalışmalarla gösterilmektedir.

Kadınlarda, Metabolik sendromun üçten fazla kriterinin varlığında, kardiovasküler risk CRP' nin düzeyleri ile ilişkilidir. Tek başına metabolik sendromun öngörücü riskine CRP ölçümü eklenmesi, prognostik belirleyiciliği arttırmaktadır. hs-CRP düzeylerinin <1, 1-3, >3 mg/dl olması, "Women' s Health Study" çalışmasında kadınlardaki metabolik sendromla ilgili sırasıyla düşük, orta ve yüksek risk grubunun tanımlamasında başarılı olduğu gösterilmiştir(75). "Third National Health and Nutrition Examination Survey" çalışmasının verilerinde dolaşımdaki CRP düzeyleri, 6-18 yaş arası çocuklarda yaş, cinsiyet, ırk ve etnik özellikler göz önüne alındığında BMI ile korole olduğu gösterilmiştir(76). Sağlıklı orta yaş(77,78) ve postmenapozal obez kadınlarda(79,80) ile obez erkeklerde(81), hipokalorili diyetle veya cerrahi müdahale sonucu kilo kaybı ile CRP düzeylerinde azalmaya eğilimli olduğu gösterilmiştir. İki büyük prospektif kesitsel (cross-sectional) çalışmaya göre CRP ve IL-6, obez erkek ve bayanlarda diyabetin gelişmesinde öngörücü olduğu rapor etmişlerdir(82,83,84). CRP, sadece kronik kalp hastalığının belirteci değildir. Son zamanlarda proaterojenik ve proinflamatuvar ajan olduğu belirtilmiştir. Mekanizmalardan biri de, kompleman sisteminin aktivasyonu sonucu endotel hücrelerini aktive etmesidir(85). Çalışmalarda CRP' nin LDL ve VLDL' ye bağlandığı, bunun sonucunda kompleman sisteminin aktivasyonuna, makrofajlar tarafından doku faktörlerinin üretimini stimüle ettiği ve koagülasyonu başlattığı gösterilmiştir. Ayrıca LDL'nin, makrofajların içersine girişine aracılık eden CRP, makrofajların köpük hücrelerine dönüşümüne neden olduğu bazı çalışmalarda belirtilmiştir(86). CRP, endotelial nitrik oksit (NO) sentaz'ın mRNA ve protein ekspresyonunu down regülasyonuna neden olarak, endotelial NO'in bazal ve stimülasyon sonucu üretimini azaltmaktadır. Azalmış NO aktivitesi, anjiogenezisi inhibe etmesine neden olmaktadır(87).

II.4.Obezite ve İnsulin Direnci

Viseral obezite, insulin direncinin oluşumunda temel faktör olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu obezite çeşidi, hipertansiyon, tip 2 diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalığı ve bazı kanser tiplerinin oluşumunda eğilim oluşturabilmektedir(88). Fazla kilolu (BMI 25-30 kg/m²) grupta bile artmış risk mevcuttur. Total vücut yağ kitlesinden başka, yağın dağılımı da metabolik komplikasyonların oluşumuna yatkınlık sağlamaktadır. Viseral ve subkutanöz yağ dokusunun endokrin aktivitesi farklıdır. Anjiyotensin II reseptör tip-1 (AT1), β_1 , β_2 , β_3 adrenerjik reseptörler, glikokortikoid ve androjen reseptörleri gibi spesifik reseptörler büyük oranda viseral hücrelerinde mevcut olup, bunlar lipolizise neden olmaktadır. Diğer taraftan

antilipolitik insulin reseptörleri, α -2A adrenerjik reseptörler ve östrojen reseptörleri ağırlıklı olarak subkutanöz yağ hücrelerinde eksprese edilmektedir(89,90,91). Dolaşımda artmış serbest yağ asitleri gibi bir lipid anormalitesi sıklıkla insulin direnci ile ilişkilidir(92). Artmış yağ alımı, kana trigliserid akışı artırarak, serbest yağ asitlerin plazmadaki düzeylerini yükseltir ve hiperglisemi ile sonuçlanan insulin direncini tetiklemektedir. Artmış glikoz düzeyleri, pankreatik β hücrelerini uyararak daha fazla insulin üretimine ve hiperinsulinemiye neden olmakta ve bu olay trigliseridlerin artışını uyararak bir kısır döngü ile sonuçlanmaktadır(93). İlaveten, visceral yağ dokusu ürünlerini portal dolaşıma salgılamaktadır, böylece salgılanan serbest yağ asitleri doğrudan karaciğere sevk edilmekte ve burada glukoneojenez, VLDL sentezi, glikozun hücre içine alımının azalması ve genel insulin direncine neden olmaktadır(94).

II.4.1.İnsulin Direnci

Diabetik ve diabetik olmayan obez kişilerde, obezite ve insulin direnci arasında güçlü bir ilişki vardır(95). Normalde insulin vücuttaki etkileri karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe etmek ve böylece hepatik glukoz üretimini baskılamaktır. Bunun dışında insulin glukozu kas ve yağ dokusu gibi, periferik dokulara taşıyarak glikojen olarak depolanmasını veya enerji üretmek üzere, okside olmasını sağlamaktadır. İnsulin direnci kavramı ise insulinin glukozu hücre içine gönderme etkisinin azalması veya ortadan kalkmasıdır. Bunun sonucunda kanda glukoz artışı ve insulinin salgılanması artmaktadır. Böylece hiperglisemi ve hiperinsulinemi meydana gelmektedir. Bu insulin direncinin en belirgin özellikleridir. İnsulinin yağ ve kas dokusu ile karaciğerdeki etkilerine karşı direnç oluşmakta, karaciğer kaynaklı glikoz yapımı artmaktadır. Kas ve yağ dokusuna insulin aracılığı ile olan glukoz alımı azalmaktadır.

İnsulin direnci hücresele olarak üç düzeyde sınıflandırılmaktadır: prereseptör, reseptör ve postreseptör. İnsulin direncinin oluşmasında reseptör ve özellikle postreseptör defektler daha önemlidir. Bu direnç anatomo-patolojik olarak da sınıflanmaktadır: iskelet kasında, yağ dokusunda ve karaciğerdedir(96).

İnsulin direncinin hücresele sınıflaması

A. Prereseptör düzeyde insulin direnci:

1-Anormal beta hücre salgı ürünleri: İnsulin geninde yapısal mutasyonlar sonucu, anormal insulin molekülleri oluşmaktadır. Ayrıca proinsulinin proteolitik parçalanma bölgesindeki yapısal anomaliye bağlı olarak, proinsulin-insulin dönüşümü tam olmamaktadır. Böylece endojen insuline karşı doku yanıtı azalarak direnç oluşmaktadır.

2-Dolaşan insulin antagonistleri: Bunlar glukagon, büyüme hormonu, kortizol ve katekolamin gibi hormonal antagonistler, serbest yağ asitleri, anti-insulin antikorları ve insulin reseptör antikorları gibi hormonal olmayan insulin antagonistleridir.

3-İskelet kası kan akımı ve kapiler endotel hücreleri bozuklukları.

B.Reseptör düzeyinde insulin direnci:

1-Reseptör sayısının azalması: Tip-2 diabetiklerde reseptör afinitesinde bir değişim olmaksızın insulin reseptör sayısında azalma olmaktadır.

2-Reseptör mutasyonları

C.Postreseptör düzeyinde insulin direnci:

Son yıllarda yapılan çalışmalarda postreseptör düzeydeki defektlerin insulin direncinin oluşmasında en önemli neden olduğu düşünülmektedir(96).

Bunlar:

- 1.İnsulin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması
- 2.İnsulin reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler
- 3.Glukoz toleransında azalma
- 4.Glukoz fosforilasyonunda azalma
- 5.Glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma
- 6.Glikoliz/glukoz oksidasyonunda defektler

İnsulin direncinde anatomo-patolojik sınıflaması

A.İskelet kasında insulin direnci: Kas gibi periferik dokular insulin direncinin birincil yeridir. Yapılan birçok çalışmada da tip 2 DM 'li hastalarda insulin ile uyarılmış glukoz kullanımında defektin en fazla olduğu yerin iskelet kası olduğu gösterilmiştir.

B.Yağ dokusunda insulin direnci: Yağ dokusundaki hormon sensitiv lipaz, trigliseridleri esterleşmemiş yağ asidi ve gliserole parçalamaktadır. Bu işlem normalde insulin tarafından inhibe edilmektedir. Bu yüzden yağ dokusundaki lipolizis insuline çok hassastır. Tip 2 DM ve obezitede insulinin bu antilipolitik etkisine karşı direnç gelişmektedir. Bundan dolayı insulin direnci veya insulin eksikliği hormon sensitif lipazın aktivitesinde artışa yol açarak esterleşmemiş yağ asidi salınımını arttırmaktadır.

C.Karaciğerde insulin direnci: Genel olarak, tip 2 diyabette karaciğerin de insulin etkisine dirençli olduğu kabul edilmektedir. Bu hastalarda açlık hiperglisemisinin tamamının karaciğer glukoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Karaciğerden glukoz yapımı glukojenolizis ve glukoneogenesis yolu ile olmaktadır. Hepatik glukoneogenezdeki artışın kesin mekanizması bilinmemekle beraber, hiperglukagonemi ve laktat, alanin ve gliserol gibi glukonejenik prekürsörlerin artışı söz konusudur(97).

II.4.2.İnsulin Direncinin Ölçülmesi

İnsulin direncini ölçmek amacıyla birçok araştırmacı tarafından çeşitli yöntemler geliştirilmiştir:

A.İndirekt yöntemler

İnsulin direncinin kalitatif değerlendirilmesi:

- Açlık insulin düzeyi
- Açlık insulin/ glisemi oranı
- Açlık insulin/ c-peptid oranı
- OGTT' de 1. saat insulin düzeyi
- OGTT' de 1. saat insulin/ glisemi oranı

B.Direkt yöntemler

İnsulin direncinin kantitatif değerlendirilmesi:

1-İnsulin direncini ve sekresyonunu birlikte ölçen metodlar:

- Homeostasis model assesment (HOMA)
- Glukozun sürekli infüzyonu modeli (CIGMA)
- Hiperglisemik klemp

2-Sadece insulin direncini ölçen metodlar:

-Öglisemik hiperinsulinemik klemp

A.İndirekt yöntemler

-Açlık insulin düzeyleri:

Son yıllarda yapılan çalışmalar, açlık insulin düzeyinin de tek başına insulin direncini doğruya yakın olarak yansıtılabileceğini göstermektedir. Normal glukoz toleranslı bireylerde, açlık insulin düzeyi 13mU/ml' den büyük olanların %74'ünde; 18 mU/ml' den büyük olanların da tümünde insulin direnci saptanmıştır.

-İnsulin, glukoz ve c-peptid oranlarına göre insulin direnci:

Klinikte, pratik günlük kullanımda, geniş vaka grubu içeren toplum çalışmalarında, hastalardan elde edilen açlık insulin, c-peptid ve glukoz değerlerini birbirlerine oranlayarak, insulin direnci varlığı hakkında fikir edinilebilmektedir. Oranlar, periferik insulin direnci ölçümünde, altın standart olan hiperinsulinemik öglisemik klemp testi ile karşılaştırıldıklarında güçlü bir korelasyon göstermektedir (p<0,01)

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

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

İnsulin (pM)/ c-peptid (pM) oranı >0.1 bulunması, hastada periferik insulin direnci olduğunu göstermektedir.

-OGTT'de 1.saat insulin düzeyi:

Normal bireylerde OGTT'de, glukoz verilmesinden 1 saat sonra insulin düzeyi 80 mU/ml' nin altındadır. Bunun üzerindeki insulin değerleri insulin direncini göstermektedir.

B.Direkt yöntemler

1-İnsulin direncini ve sekresyonunu birlikte ölçen metodlar:

-Homeostasis model assesment (HOMA)

Bireyden alınan glisemi ve insulinemi değerlerinin kullanımı ile beta sekresyon fonksiyonunu ve insulin direncini değerlendirebilen özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayabilen bir testtir.10 saat mutlak açlık sonrası, glukoz mmol/L, insulin mU/ml (veya c- peptid mmol/L) birimlerine dönüştürülerek yapılan hesaplamalarda, beta hücre fonksiyonlarında (%B) ve insulin direnci (R) hakkında bilgi vermektedir. HOMA, normal bireylerde (r=0.83, P<0.0) ve diyabetik hastalarda (r=0.92, p<0.0001) güçlü korelasyon göstermektedir.

HOMA index= insulin (mU/L) X [glucose (mmol/L)/ 22.5]

2-Sadece insulin direncini ölçen metodlar:

-Öglisemik hiperinsulinemik klemp

Periferik insulin direncini belirlemede-altın standart- olarak kabul edilen bir testtir. Testin temel prensibi, hiperinsulinemik bir ortam yaratarak bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glukozun kullanım hızını saptamaya dayanmaktadır. Bu test rutinde pek kullanılmamaktadır. Fakat araştırma amacıyla kullanılan çok değerli bir testtir(96).

III-GEREÇ ve YÖNTEM

III.1. Araç ve Gereçler

| | |
|--------------------------|---|
| Santrifüj | Hettich Rotina 35 R / Soğutmalı (Almanya) |
| Otomatik pipetler | Biohit (Finlandiya)- İsolab (Almanya) |
| Derin dondurucu | Nuaire Ultralow Freezer (-80 °C) (ABD) |
| Elisa okuyucu | BioRead, Spectra II (Avusturya) |
| Otoanalizörler | Immulate 2000 analizörü (DPC IMMULİTE 2000 Los Angeles, CA, ABD) Beckman Coulter Ireland Inc., Mervue Business Park , Mervue, Galway , Ireland bioMerieux mini Vidas analizörde (bioMerieux® SA, 69280 Marcy-I Etide/ France) |

III.2.Yöntem

III.2.1.Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Grup 1: Antropometrik olarak obez olmayan ve biyokimyasal olarak bozulmuş açlık glukoz ve/ veya bozulmuş oral glukoz tolerans testi (OGTT) tespit edilen ve yaş grubu olarak 30-57 arası olan kadın ve erkeklerden oluşan hastalar (n=25)

Grup 2: Antropometrik olarak obez ve biyokimyasal olarak bozulmuş açlık glukoz ve/ veya bozulmuş OGTT tespit edilen ve yaş grubu olarak 30-57 arası olan kadın ve erkeklerden oluşan hastalar (n=26)

Grup 3: Antropometrik olarak obez ve obez olmayan açlık glukozu ve OGTT testi normal tespit edilen yaş grubu olarak 30-57 arası olan kadın ve erkeklerden oluşan sağlıklı gönüllü kontrol grubu (n=24)

III.2.2. Çalışma Düzeni

Bu çalışma, etik kurul onayı sonrası Ekim 2008- Nisan 2009 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yapıldı. Çalışmaya Dahiliye ve Endokrin polikliniğine başvuran ve CBÜ Biyokimya laboratuvarında yapılan biyokimyasal tetkikler

sonucu bozulmuş açlık glikozu ve/ veya bozulmuş glukoz toleransı tespit edilen hastalardan BMI'ne göre obez olmayan 34-57 yaş arası 25 kişi (Grup 1), obez olan 36-56 yaş arası 26 kişi (Grup 2) çalışma grubu ve sağlıklı obez ve obez olmayan 36-56 yaş arası 24 kişi (Grup 3) kontrol grubu olarak toplam 75, olgu bilgilendirilmiş gönüllü onamları alındıktan sonra çalışmaya alındı. Tüm hasta grupları ve kontrol grubu çalışmanın başında 75 gr'lık Oral Glikoz Tolerans Testi için Celal Bayar Üniversite Hastanesi Biyokimya Laboratuvarından randevu aldı. Bu randevu alışı sırasında hasta grubuna test için alması gerekli malzeme (eczaneden 75 gr'lık toz glukoz, 1 bardak ve su) ve ön koşullar(12 saatlik açlık ve sabah saat 08.30 ilk kan örneğinin alınması) bildirildi. Kontrol grubuna ise test için gerekli malzeme tez sahibi tarafından sağlanarak ön koşullar bildirildi. 12 saatlik açlıktan sonra sabah saat 08.30'da venöz kan örneği (1 adet düz tüp) alındı. Düz kan örnekleri, 30 dakika içerisinde +4 °C'de 3500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi ve bundan açlık glukoz çalışıldı. Açlık glukozu 100 mg/dl-125 mg/dl arası çıkan hastalardan tez çalışmasında kan örneklerinin kullanılması için onam alındı. 2.saat glukoz değeri 199mg/dl' nin altında olan hastaların geri kalan sabah açlık serumu ise insulin, c-peptid, hsCRP, prokalsitonin, TNF- α , IL-6, RBP-4, MCP-1 çalışmak ve HOMA indeksini hesaplamak üzere ependorf tüplerine porsiyonlanarak ayrıldı ve -80 °C' de saklandı.

Tüm katılımcılar, çalışma konusunda bilgilendirilerek kendilerine rızalarının alındığına dair bilgilendirilmiş onay formları imzalandı.

Çalışmaya alınan bireylerin anamnezinde sigara kullanımı, ailede diyabet öyküsü sorgulandı. Fizik muayenede bel çevresi, kalça çevresi, boy ve kiloları ölçüldü, bu bilgileri içeren formlar dolduruldu. Bel çevresi (cm), 12. kosta alt sınırı ile spina ischiadica major arasında kalan mesafenin tam ortasında paralel olarak ölçülmüştür. Kalça çevresi (cm), trokanter majoris düzeyinde önde sinfiz pubis arkada gluteuslar üzerinden geçen mezür ile ölçülmüştür. Normal bel/ kalça oranı bel çevresinin kalça çevresine bölünmesiyle elde edilen değerin erkeklerde 1'in altı, kadınlarda ise 0.8' in altı olarak kabul edildi(98,99). BMI, $BMI = \text{Kilo (kg)} / \text{Boy}^2 (\text{m}^2)$ formülüyle hesaplanmıştır. Normal BMI 18-25 kg/m^2 olarak alınmıştır. BMI=25-30 kg/m^2 arası preobezite, BMI $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ olanlar obez kabul edildi(100). Bu formların doldurulması ve ölçümler aynı doktor tarafından yapılmıştır.

BAG ve BGT tanısı, ADA' nın önerdiği tanı kriterleri esas alınarak açlık kan şekeri ölçümleri ve ardından uygulanan OGTT sonuçlarına göre konuldu.

Son bir ay içinde akut koroner sendrom öyküsü, koroner By-Pass operasyonu öyküsü, karaciğer veya böbrek yetmezliği, malignite, sistemik inflamatuvar hastalık dışlama kriterlerini oluşturdu.

III.2.3. Kan Örneklerinin Alınması

Tüm hasta grupları ve kontrol grubundan çalışma başlangıcında bir kez olmak üzere 1 düz tüpe açlık kan örneği alındı.

III.2.4 Biyokimyasal Analizler

Venöz kan örneklerinin 3500 rpm'de 5 dakika süreyle santrifüje edilmesiyle elde edilen serum örnekleri açlık glukoz çalışıldıktan sonra 3 porsiyona ayrıldı. İlk porsiyondan insulin, c-peptid, hsCRP, prokalsitonin ve MCP-1 çalışıldı. Diğer iki porsiyon -80 °C' de saklandı. Çalışma gününde serum örnekleri oda ısısında çözüldükten sonra TNF- α , IL-6 ve RBP-4 ölçüm yapıldı.

Laboratuvar testlerinden:

Serum açlık glukoz ve 2.saat glukoz düzeyi ölçümü Beckman Coulter DXC 800 otoanalizöründe (Beckman Coulter Ireland Inc., Mervue Business Park , Mervue, Galway , Ireland), enzimatik endpoint yöntemle,

Prokalsitonin düzeyi ölçümü bioMerieux mini Vidas analizörde (bioMerieux® SA, 69280 Marcy-I Etide/ France) Enzym-Linked Fluorescent Assay (ELFA) yöntemi ile

Serum insulin, c-peptid, hsCRP düzeylerinin ölçümü Immulite 2000 analizöründe (DPC IMMULITE 2000 Los Angeles, CA, ABD) kemilüminesans immunometrik yöntemle Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Klinik Biyokimya laboratuvarında yapıldı.

Serum TNF- α , IL-6 ve RBP-4 ve MCP-1 düzeyleri ticari kit kullanılarak enzim immünassay yöntemi ile Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında yapıldı.

III.2.4.1 Glukoz Tayini

Serum glukoz düzeyleri Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda bulunan hazır ticari kit ile (SYNCRON® Systems Cholesterol (Hexokinase) Reagent, Beckman Coulter Ireland Inc., Mervue, Galway, Ireland) otoanalizörde (BECKMAN COULTER Unicel® DxC 800 ABD) enzimatik endpoint spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü.

Kitin sensitivitesi 5 mg/dl ile 700 mg/dl arasındadır.

Glukoz normal değerleri 65-100mg/dl olarak kit içeriğinde belirtilmiştir.

İntra-assay varyasyon katsayısı:

| Mean (mg/dl) | SD | Varyasyon Katsayısı (%) |
|--------------|------|-------------------------|
| 42,31 | 0,70 | 1,65 |
| 394,69 | 3,75 | 0,95 |

olarak saptandı.

İnter-assay varyasyon katsayısı:

| Mean (mg/dl) | SD | Varyasyon Katsayısı (%) |
|--------------|------|-------------------------|
| 42,31 | 0,79 | 1.87 |
| 394,69 | 4,95 | 1.25 |

olarak saptandı.

III.2.4.2. İnsulin Tayini

Serum insülin düzeyleri Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda bulunan İmmulite 2000 otoanalizörde (DPC IMMULİTE 2000 Los Angeles, CA, ABD) ticari kit ile (IMMULİTE 2000 İnsülin, Siemens Medical Solutions Diagnostics, UK) kemiluminesans yöntemle çalışıldı.

Kitin sensitivites 2 µIU/ml dir.

Kitin referans değerleri 2.6-24.9 mikrounite/ml olarak kit içeriğinde belirtilmiştir.

Kitin intra-assay korelasyon katsayısı değerleri:

| Mean (µIU/ml) | SD | Varyasyon Katsayısı (%) |
|---------------|------|-------------------------|
| 7,67 | 0,42 | 5,5 |
| 12,5 | 0,50 | 4,0 |
| 17,2 | 0,57 | 3,3 |
| 26,4 | 1,04 | 3,9 |
| 100 | 3,75 | 3,8 |
| 291 | 10,8 | 3,7 |

olarak saptandı.

Kitin inter-assay korelasyon katsayısı değerleri:

| Mean (µIU/ml) | SD | Varyasyon Katsayısı (%) |
|---------------|------|-------------------------|
| 7,67 | 0,56 | 7,3 |
| 12,5 | 0,62 | 4,9 |
| 17,2 | 0,71 | 4,1 |
| 26,4 | 1,32 | 5,0 |
| 100 | 4,20 | 4,2 |
| 291 | 15,5 | 5,3 |

olarak saptandı.

III.2.4.3. C-peptid Tayini

Serum insulin düzeyleri Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda bulunan İmmulite 2000 otoanalizörde (DPC IMMULİTE 2000 Los Angeles, CA, ABD) ticari kit ile (IMMULİTE 2000 C-peptide, Siemens Medical Solutions Diagnostics, UK) kemiluminesans yöntemle çalışıldı.

Kitin en düşük sensitivite sınırı 0,08 ng/ml dir.

Kitin referans değerleri C peptid normal 1.1-5.0 ng/ml olarak kit içeriğinde belirtilmiştir.

Kitin intra-assay korelasyon katsayısı değerleri:

| Mean (ng/ml) | SD | Varyasyon Katsayısı (%) |
|--------------|------|-------------------------|
| 0,6 | 0,01 | 1,7 |
| 1,5 | 0,03 | 2,0 |
| 3,1 | 0,07 | 2,3 |
| 5,2 | 0,11 | 2,1 |
| 11 | 0,20 | 1,8 |
| 13 | 0,30 | 2,3 |

olarak saptandı.

Kitin inter-assay korelasyon katsayısı değerleri:

| Mean (ng/ml) | SD | Varyasyon Katsayısı (%) |
|--------------|------|-------------------------|
| 0,6 | 0,02 | 3,3 |
| 1,5 | 0,05 | 3,3 |
| 3,1 | 0,09 | 2,9 |
| 5,2 | 0,17 | 3,3 |
| 11 | 0,36 | 3,3 |
| 13 | 0,62 | 4,8 |

olarak saptandı.

III.2.4.4. hsCRP Tayini

Serum hsCRP düzeyleri Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda bulunan İmmulite 2000 otoanalizörde (DPC IMMULİTE 2000 Los Angeles, CA, ABD) ticari kit ile (IMMULİTE 2000 High Sensitivity CRP Siemens Medical Solutions Diagnostics, UK) kemiluminesans yöntemle çalışıldı.

Kitin en düşük sensitivite sınırı 0,1 mg/L dir.

Kit çeriğinde bildirilen normal referans aralığı <11mg/L bildirilmiştir.

Kitin intra-assay korelasyon katsayısı değerleri:

| Mean (ng/ml) | SD | Varyasyon Katsayısı (%) |
|--------------|------|-------------------------|
| 0,23 | 0,02 | 8,7 |
| 0,85 | 0,04 | 4,7 |
| 3,2 | 0,09 | 2,8 |
| 12,3 | 0,35 | 2,8 |
| 21,8 | 0,74 | 3,4 |
| 93,7 | 4,8 | 5,1 |

olarak saptandı.

Kitin inter-assay korelasyon katsayısı değerleri:

| Mean (ng/ml) | SD | Varyasyon Katsayısı (%) |
|--------------|------|-------------------------|
| 0,23 | 0,02 | 8,7 |
| 0,85 | 0,06 | 7,1 |
| 3,2 | 0,10 | 3,1 |
| 12,3 | 0,40 | 3,3 |
| 21,8 | 0,82 | 3,8 |
| 93,7 | 4,9 | 5,2 |

olarak saptandı.

III.2.4.5 Prokalsitonin Tayini

Serum Prokalsitonin düzeyleri Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda bulunan bioMerieux mini Vidas analizörde (bioMerieux® SA, 69280 Marcy-I Etide/ France) ticari kit ile (VIDAS® BRAHMS PCT bioMerieux® SA, Francetics) Enzyme- Linked Fluorescent Assay (ELFA) yöntemiyle çalışıldı.

Kitin en düşük sensitivite sınırı 0,05 ng/ml' dir.

Kit içeriğinde belirtilen normal referans değerleri <0,05ng/ml

Kitin intra-assay korelasyon katsayısı değerleri:

| Mean (ng/ml) | SD | Varyasyon Katsayısı (%) |
|--------------|------|-------------------------|
| 0,22 | 0,01 | 4,61 |
| 0,46 | 0,02 | 3,27 |
| 1,91 | 0,04 | 2,08 |
| 24,35 | 0,47 | 1,93 |
| 56,69 | 1,77 | 3,13 |
| 154,73 | 6,98 | 4,51 |

olarak saptandı.

Kitin inter-assay korelasyon katsayısı değerleri:

| Mean (ng/ml) | SD | Varyasyon Katsayısı (%) |
|--------------|-------|-------------------------|
| 0,22 | 0,02 | 7,04 |
| 0,46 | 0,02 | 5,29 |
| 1,91 | 0,07 | 3,63 |
| 24,35 | 0,87 | 3,57 |
| 56,69 | 2,35 | 4,15 |
| 154,73 | 10,32 | 6,67 |

olarak saptandı.

III.2.4.6. Monocyte Chemoattractant Protein- 1 (MCP- 1) Tayini

Bender Medsystems Human MCP- 1 ELISA kit ile ELISA metodu (Bender MedSystems GmbH Campus Vienna Biocenter 2 A-1030 Vienna, Austria, Europe) ile çalışılmıştır.

Kitin en düşük sensitivite sınırı 2,3 pg/mL dir.

Intra-assay varyasyon katsayısı:

| | | Mean (pg/ml) | Varyasyon Katsayısı(%) |
|---|---|--------------|------------------------|
| 1 | 1 | 1074 | 3,2 |
| | 2 | 965 | 4,3 |
| | 3 | 923 | 3,6 |
| 2 | 1 | 256 | 9,7 |
| | 2 | 233 | 9,1 |
| | 3 | 205 | 7,3 |
| 3 | 1 | 393 | 1,7 |
| | 2 | 354 | 8,3 |
| | 3 | 357 | 2,8 |
| 4 | 1 | 1194 | 3,2 |
| | 2 | 1177 | 7,6 |
| | 3 | 1037 | 2,6 |
| 5 | 1 | 118 | 4,3 |
| | 2 | 129 | 2,8 |
| | 3 | 137 | 1,6 |
| 6 | 1 | 562 | 4,6 |
| | 2 | 630 | 8,7 |
| | 3 | 494 | 0,9 |
| 7 | 1 | 949 | 6,5 |
| | 2 | 1112 | 9,1 |
| | 3 | 910 | 1,4 |
| 8 | 1 | 131 | 2,8 |
| | 2 | 137 | 4,7 |
| | 3 | 120 | 2,6 |

olarak saptanmıştır.

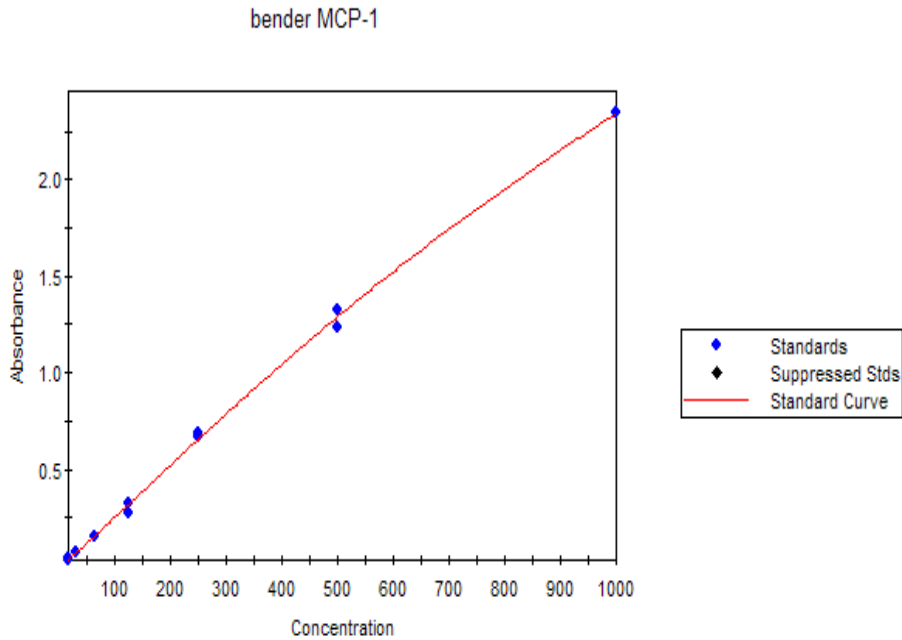
Inter assay varyasyon katsayısı:

| | Mean (pg/mL) | Varyasyon Katsayısı (%) |
|---|--------------|-------------------------|
| 1 | 987 | 7,9 |
| 2 | 231 | 11,1 |
| 3 | 368 | 5,9 |
| 4 | 1136 | 7,6 |
| 5 | 128 | 7,5 |
| 6 | 562 | 12,1 |
| 7 | 991 | 10,8 |
| 8 | 129 | 6,8 |

olarak saptanmıştır.

Kit içeriğinde belirtilen normal referans değeri: 74-760 pg/ml

MCP-1'in Standart Grafiği:



4 Parameter $y = (A - D) / (1 + (x/C)^B) + D$
A=8.0368 B=-1.1036 C=2239.6583 D=0.0002, R-Square = 0.9986

III.2.4.7. Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) Tayini

Bender Medsystems Human TNF- α ELISA kit ile ELISA metodu (Bender MedSystems GmbH Campus Vienna Biocenter 2 A-1030 Vienna, Austria, Europe) ile çalışılmıştır.

Kitin en düşük ölçüm değeri 2,3 pg/mL dir.

Intra-assay varyasyon katsayısı:

| | | Mean (pg/ml) | Varyasyon Katsayısı(%) |
|---|---|--------------|------------------------|
| 1 | 1 | 463,7 | 3,2 |
| | 2 | 582,1 | 5,1 |
| | 3 | 583,2 | 5,4 |
| 2 | 1 | 364,6 | 6,4 |
| | 2 | 454,0 | 1,9 |
| | 3 | 415,4 | 7,3 |
| 3 | 1 | 243,9 | 3,4 |
| | 2 | 282,0 | 4,7 |
| | 3 | 295,1 | 8,1 |
| 4 | 1 | 144,3 | 4,7 |
| | 2 | 168,6 | 6,1 |
| | 3 | 178,2 | 7,8 |
| 5 | 1 | 60,4 | 4,4 |
| | 2 | 66,7 | 5,7 |
| | 3 | 72,7 | 4,4 |
| 6 | 1 | 26,3 | 8,7 |
| | 2 | 23,8 | 4,9 |
| | 3 | 24,2 | 10,4 |
| 7 | 1 | 6265,8 | 4,6 |
| | 2 | 6223,9 | 7,5 |
| | 3 | 6857,6 | 6,1 |
| 8 | 1 | 4498,1 | 4,6 |
| | 2 | 4752,0 | 7,2 |
| | 3 | 5326,0 | 5,4 |

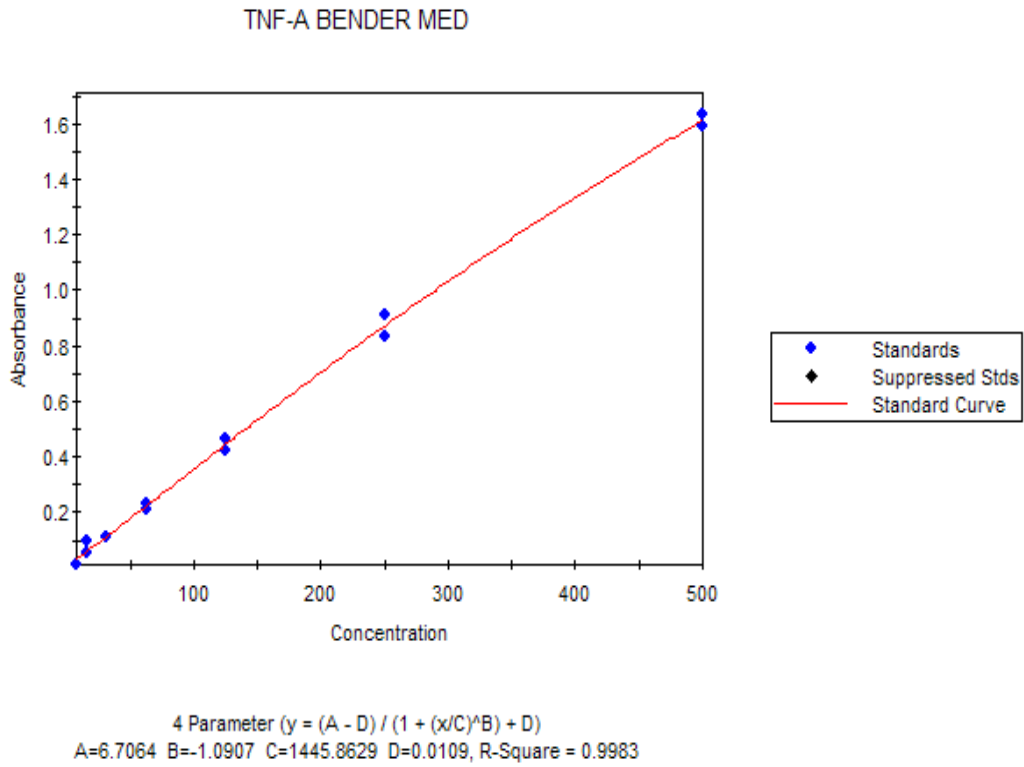
olarak saptanmıştır.

Inter-assay varyasyon katsayısı:

| | Mean (pg/mL) | Varyasyon Katsayısı (%) |
|---|--------------|-------------------------|
| 1 | 543,0 | 10,3 |
| 2 | 411,3 | 8,9 |
| 3 | 273,7 | 7,9 |
| 4 | 163,7 | 8,7 |
| 5 | 66,6 | 7,5 |
| 6 | 24,8 | 4,5 |
| 7 | 6449,1 | 4,5 |
| 8 | 4858,7 | 7,1 |

olarak saptanmıştır.

TNF-alfa'nın Standart Grafiği



III.2.4.8. Interleukin - 6 (IL - 6) Tayini

Bender Medsystems Human Interleukin-6 ELISA kit ile ELISA metodu (Bender MedSystems GmbH Campus Vienna Biocenter 2 A-1030 Vienna ,Austria, Europe) ile çalışılmıştır.

Kitin sensitivitesi 0,92 pg/mL dir..

Intra-assay varyasyon katsayısı:

| | | Mean (pg/ml) | Varyasyon Katsayısı(%) |
|---|---|--------------|------------------------|
| 1 | 1 | 40,7 | 7,8 |
| | 2 | 42,2 | 1,6 |
| 2 | 1 | 40,1 | 4,1 |
| | 2 | 40,1 | 2,6 |
| 3 | 1 | 43,2 | 1,1 |
| | 2 | 41,7 | 3,5 |
| 4 | 1 | 65,6 | 2,3 |
| | 2 | 65,4 | 4,6 |
| 5 | 1 | 47,2 | 1,6 |
| | 2 | 48,0 | 2,1 |
| 6 | 1 | 34,1 | 2,5 |
| | 2 | 37,8 | 5,4 |
| 7 | 1 | 27,3 | 0,2 |
| | 2 | 35,2 | 7,7 |
| 8 | 1 | 37,8 | 4,1 |
| | 2 | 42,6 | 2,4 |

olarak saptanmıştır.

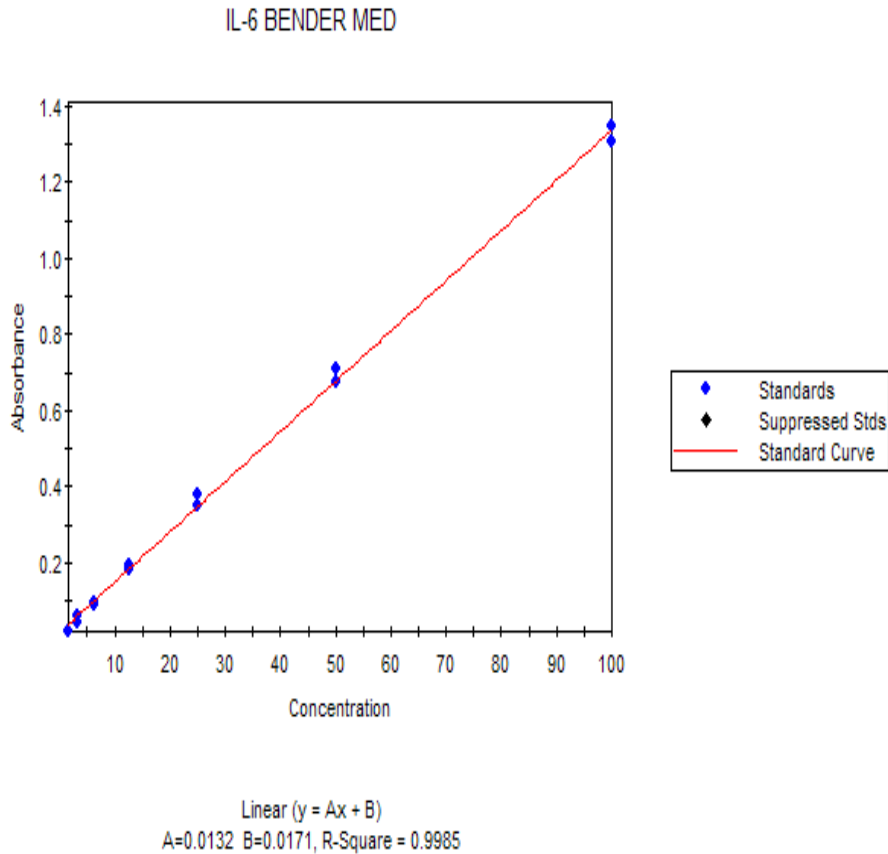
Inter assay varyasyon katsayısı:

| | Mean (pg/mL) | Varyasyon Katsayısı (%) |
|---|--------------|-------------------------|
| 1 | 41,5 | 2,6 |
| 2 | 40,1 | 0,0 |
| 3 | 42,5 | 4,4 |
| 4 | 65,5 | 0,2 |
| 5 | 47,6 | 1,2 |
| 6 | 35,9 | 7,3 |
| 7 | 31,3 | 17,8 |
| 8 | 40,2 | 8,4 |

olarak saptanmıştır.

Kit içeriğinde belirtilen normal referans değeri: 1,4-14,1 pg/ml

IL-6' nın Standart Grafiği



III.2.4.9.Retinol –binding Protein (RBP)/RBP4 Tayini

İmmun Diagnostik Retinol –binding Protein (RBP)/RBP4 ELISA kit ile ELISA metodu (İmmun Diagnostik AG Stubenwald-Allee 8a D-64625 Bensheim) ile çalışılmıştır.

Kitin sensitivitesi 2,3 pg/mL dir

Intra-assay varyasyon katsayısı:

| | Mean (µg/l) | Varyasyon Katsayısı (%) |
|---|-------------|-------------------------|
| 1 | 24,1 | 5 |
| 2 | 11,1 | 5 |

olarak saptanmıştır.

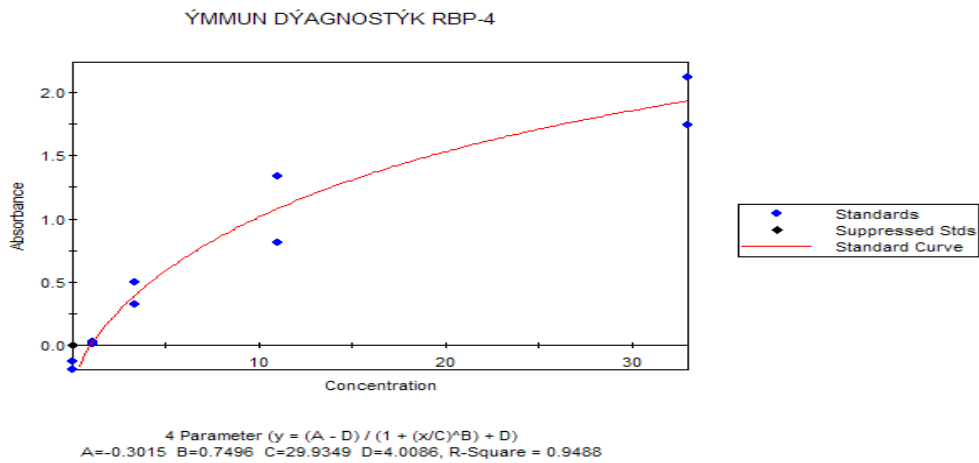
Inter assay varyasyon katsayısı:

| | Mean (µg/l) | Varyasyon Katsayısı (%) |
|---|-------------|-------------------------|
| 1 | 4,4 | 9,8 |
| 2 | 6,9 | 9,7 |

olarak saptanmıştır.

Kit içeriğinde belirtilen normal referans değeri: 30-75 mg/L

RBP-4'nın Standart Grafiği:



III.3.İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizinde SPSS 10.0 programı (Statistical Package for Social Sciences) kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanısıra Tek Yönlü Varyans Analizi ile varyans homojenliği tespit edilen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmada Anova testi ve varyans analizinde gruplar arası farklılığın anlamlı çıktığı grupların ikili karşılaştırılmasında Bonferroni testi uygulandı.

Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare, parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde ise Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında , istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

IV-BULGULAR

Gruplar (nonobez, obez ve kontrol) arası cinsiyet, sigara, ailede DM hikayesi, menapoz dağılımı bakımından farklılığın olup olmadığının ölçümü için Ki-Kare Analizi kullanılmıştır. Bu değerlendirme sonucunda gruplar arası cinsiyet ($p=0,093$), sigara ($p=0,130$), ailede DM hikayesinin varlığı ($p=0,418$) dağılımı bakımından istatistiksel olarak fark yoktu. Gruplar arası menapoz ($p=0,037$, $p<0,05$) dağılımı bakımından farklılık anlamlı bulundu.(Tablo 1)

Tablo 1. Grupların Sosyodemografik Özelliklerine Göre Karşılaştırmaları

| | Nonobez (n=25) | Obez (n=26) | Kontrol (n=24) | p değeri |
|---------------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|-----------------|
| Yaş Ortalaması (yıl) | 47,5 ± 6,67 | 48,5 ± 5,13 | 43,04 ± 5,81 | 0,891 |
| Kadın (%) | 52 | 80,8 | 66,7 | 0,093 |
| Erkek(%) | 48 | 19,2 | 33,3 | |
| Sigara İçme (%) | 24 | 15,4 | 37,5 | 0,130 |
| Ailede DM öyküsü (%) | 52 | 42,3 | 33,3 | 0,418 |
| Menapoz varlığı (%) | 46,2 | 38,1 | 6,3 | 0,037* |

DM:Diabetes Mellitus

Gruplar için (nonobez, obez ve kontrol) grup içi yaş, bel/ kalça oranı, açlık glukoz, OGTT, insulin, c-peptid, hsCRP1, HOMA, MCP-1 ve RBP-4 parametreleri Kolmogorof-Smirnov Test ile incelendiğinde bu parametrelerde($p>0,05$) grup içi dağılım normal dağılımdan

anamlı farklılık sergilememektedir. Sadece Obez grupta RBP-4(p=0,024) ise grup içi dağılımının normal dağılımdan farklılık gösterdiği bulunmuştur.

Tek Yönlü Varyans Analizinde (Oneway Anova testi) yaş, bel/kalça oranı, MCP-1 ve RBP-4 değişkenlerinde varyans homojenliği tespit edilmiştir.(p>0,05). Anova testi ile gruplar arası yaş ortalamaları (p=0,004) ve RBP-4 (p=0,003) değeri açısından farklılık anlamlıdır. (p<0,05) **Bu sonuç yaş ortalamaların gruplar arasındaki farkı açısından çalışmamızı kısıtlamaktadır.** (Tablo-2)

Tablo-2

| | Gruplar | N | Mean SD ±SD | Min-Max | p(varyans homojenliği p>0,05) |
|----------------------------|----------------|----------|------------------------|----------------|---|
| Yaş | Nonobez | 25 | 47,5±6,6 | 34-57 | 0,491 |
| | Obez | 26 | 48,5±5,1 | 36-56 | |
| | Kontrol | 24 | 43±5,8 | 32-56 | |
| Bel/kalça oranı | Nonobez | 25 | 0,86±0,018 | 0,70-1,1 | 0,930 |
| | Obez | 26 | 0,85±0,015 | 0,70-1 | |
| | Kontrol | 24 | 0,83±0,017 | 0,70-1 | |
| MCP-1 | Nonobez | 25 | 317±110 | 100-638 | 0,771 |
| | Obez | 26 | 266±131 | 143-716 | |
| | Kontrol | 24 | 314±120 | 100-526 | |
| RBP-4 | Nonobez | 25 | 18,7±6,6 | 9-33 | 0,152 |
| | Obez | 26 | 14,8±11,2 | 4,5-52 | |
| | Kontrol | 24 | 9,9±7,4 | 3,5-39 | |

Varyans analizinde gruplar arası yaş ortalamaları ve RBP-4 farklılık anlamlı olması nedeniyle grupların ikili karşılaştırılması için Bonferroni testi yapıldı. Bu test sonucunda yaş için nonobez ve kontrol grubu(p=0,031) ile obez ve kontrol grubu (p=0,005) arasında farklılık anlamlı bulunmuştur. **RBP-4 testi açısından nonobez ve kontrol grupları arasında (p=0,002) fark anlamlı bulunmuştur.**(Tablo-3)

Tablo-3

Benferroni Testi sonuçları

| | Gruplar | P |
|--------------|------------------------|--------------|
| Yaş | Nonobez-kontrol | 0,031 |
| | Obez-kontrol | 0,005 |
| RBP-4 | Nonobez-kontrol | 0,002 |

p<0,05

Oneway Anova testi sonucunda açlık glukoz, OGTT, insulin, c-peptid, hsCRP ve HOMA'da varyanslar homojen olarak bulunmamıştır($p<0,05$)(Tablo-4). Varyanslar homojen olmadığı için grupların ikili karşılaştırılmasında Dunnett T3 yöntemi kullanıldı.(tablo-5)

Tablo-4

| | Gruplar | N | Mean SD ±SD | Min-Max | p(varyans homojenliği yok $p<0,05$) |
|---------------------|----------------|----------|------------------------|----------------|--|
| Açlık glukoz | nonobez | 25 | 110±6,8 | 100-128 | 0,039 |
| | Obez | 26 | 113±10 | 100-142 | |
| | Kontrol | 24 | 94±4 | 88-102 | |
| OGTT | nonobez | 25 | 128±23,6 | 84-182 | 0,016 |
| | Obez | 26 | 147±34 | 72-196 | |
| | Kontrol | 24 | 95±22,5 | 58-133 | |
| insulin | nonobez | 25 | 10,3±5 | 2,8-24,5 | 0,078 |
| | Obez | 26 | 10,9±5,5 | 4-25 | |
| | Kontrol | 24 | 6±3,6 | 2-16 | |
| c-peptid | nonobez | 25 | 2,5±0,8 | 1,58-4,6 | 0,03 |
| | Obez | 26 | 2,6±0,8 | 1,3-4,6 | |
| | Kontrol | 24 | 1,6±0,5 | 0,8-3 | |
| hsCRP | nonobez | 25 | 1,7±1,4 | 0,20-5 | 0,001 |
| | Obez | 26 | 3,7±3 | 0,54-11,9 | |
| | Kontrol | 24 | 1,6±1,3 | 0,20-5,6 | |
| HOMA | nonobez | 25 | 2,7±1,3 | 0,71-6,6 | 0,012 |
| | Obez | 26 | 3,05±1,5 | 1,06-6,7 | |
| | Kontrol | 24 | 1,4±0,8 | 0,48-3,7 | |

Tablo-5

Dunnet T3 Yöntemi

| | Gruplar | P |
|---------------------|------------------------|--------------|
| Açlık glukoz | Nonobez-kontrol | 0,001 |
| | Obez-kontrol | 0,001 |
| OGTT | Nonobez-kontrol | 0,001 |
| | Obez-kontrol | 0,001 |
| İnsulin | Nonobez-kontrol | 0,004 |
| | Obez-kontrol | 0,002 |
| C-peptid | Nonobez-kontrol | 0,001 |
| | Obez-kontrol | 0,001 |
| hsCRP | Nonobez-obez | 0,014 |
| | Obez-kontrol | 0,009 |
| HOMA | Nonobez-kontrol | 0,001 |
| | Obez-kontrol | 0,000 |

Sonuç olarak Oneway Anova testi sonucunda varyanslar homojen olarak bulunmayan ve Dunnett T3 yöntemi ile karşılaştırılan açlık glukoz, OGTT, insulin, c-peptid, hsCRP ve HOMA'da testleri için gruplar arası anlamlı fark anlamlı bulunmuştur.

Tablo: 6 Tüm gruplar için Pearson korelasyon Testi sonuçları

Tüm grupları kapsayan parametreler arası korelasyon:

| | | yaş | bel/kalça oranı | açlık glukoz | OGTT | insulin | c-peptid | hsCRP | HOMA | MCP-1 |
|--------------|---|---------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------|-------|
| açlık glukoz | r | 0,294* | 0,148 | | | | | | | |
| | p | 0,011 | 0,204 | | | | | | | |
| OGTT | r | 0,242* | 0,123 | 0,543** | | | | | | |
| | p | 0,03 | 0,293 | 0,001 | | | | | | |
| insulin | r | 0,147 | 0,228* | 0,335** | 0,427** | | | | | |
| | p | 0,207 | 0,049 | 0,003 | 0,001 | | | | | |
| c-peptid | r | 0,207 | 0,259* | 0,466** | 0,407** | 0,828** | | | | |
| | p | 0,075 | 0,025 | 0,001 | 0,001 | 0,001 | | | | |
| hsCRP | r | 0,035 | 0,187 | 0,256* | 0,252* | 0,273* | 0,286* | | | |
| | p | 0,766 | 0,107 | 0,026 | 0,029 | 0,018 | 0,013 | | | |
| HOMA | r | 0,166 | 0,209 | 0,478** | 0,472** | 0,981** | 0,839** | 0,304** | | |
| | p | 0,153 | 0,071 | 0,001 | 0,001 | 0,001 | 0,001 | 0,008 | | |
| MCP-1 | r | - | 0,031 | 0,247* | -0,171 | -0,095 | 0,113 | 0,114 | -0,04 | 0,076 |
| | p | 0,791 | 0,033 | 0,143 | 0,416 | 0,336 | 0,332 | 0,73 | 0,519 | |
| RBP-4 | r | 0,113 | 0,146 | 0,332** | 0,275* | 0,184 | 0,284* | -0,131 | 0,193 | 0,163 |
| | p | 0,336 | 0,212 | 0,004 | 0,017 | 0,113 | 0,013 | 0,264 | 0,98 | 0,162 |

Tablo:7**Nonobez grup parametreler arası korelasyon**

| | yaş | bel/kalça oranı | açlık glukoz | OGTT | insulin | c-peptid | hsCRP | HOMA | MCP-1 |
|--------------|----------|-----------------|--------------|--------|----------------|----------------|----------------|-------|-------|
| açlık glukoz | r 0,480* | 0,115 | | | | | | | |
| | p 0,015 | 0,583 | | | | | | | |
| OGTT | r 0,387 | 0,101 | 0,178 | | | | | | |
| | p 0,056 | 0,631 | 0,395 | | | | | | |
| insulin | r -0,063 | 0,166 | -0,001 | 0,306 | | | | | |
| | p 0,764 | 0,429 | 0,998 | 0,137 | | | | | |
| c-peptid | r 0,05 | 0,16 | 0,131 | 0,127 | 0,779* | | | | |
| | p 0,813 | 0,446 | 0,533 | 0,544 | 0,001 | | | | |
| hsCRP | r 0,086 | 0,186 | 0,184 | 0,136 | 0,565** | 0,546** | | | |
| | p 0,683 | 0,374 | 0,378 | 0,517 | 0,003 | 0,005 | | | |
| HOMA | r -0,027 | 0,151 | 0,122 | 0,288 | 0,980* | 0,774** | 0,595** | | |
| | p 0,899 | 0,471 | 0,56 | 0,162 | 0,001 | 0,001 | 0,002 | | |
| MCP-1 | r 0,018 | 0,149 | -0,12 | -0,059 | 0,137 | 0,127 | 0,271 | 0,151 | |
| | p 0,93 | 0,478 | 0,566 | 0,78 | 0,515 | 0,546 | 0,189 | 0,471 | |
| RBP-4 | r 0,119 | 0,256 | -0,2 | 0,328 | 0,143 | 0,19 | -0,368 | 0,091 | 0,084 |
| | p 0,572 | 0,216 | 0,924 | 0,11 | 0,495 | 0,363 | 0,07 | 0,664 | 0,69 |

Tablo: 8**Obez grup parametreler arası kolerasyon**

| | | yaş | bel/kalça oranı | açlık glukoz | OGTT | insulin | c- peptid | hsCRP | HOMA | MCP-1 |
|-----------------|---|--------------|--------------------|-----------------|--------|----------------|----------------|--------|--------|--------|
| açlık glukoz | r | - | | | | | | | | |
| | p | 0,304 | 0,001 | | | | | | | |
| | | 0,131 | 0,998 | | | | | | | |
| OGTT | r | - | | | | | | | | |
| | p | 0,449 | 0,109 | 0,262 | | | | | | |
| | | 0,021 | 0,597 | 0,196 | | | | | | |
| insulin | r | 0,045 | -0,046 | 0,083 | 0,192 | | | | | |
| | p | 0,826 | 0,824 | 0,688 | 0,348 | | | | | |
| c-peptid | r | - | | | | | | | | |
| | p | 0,027 | 0,047 | 0,245 | 0,109 | 0,773** | | | | |
| | | 0,897 | 0,821 | 0,227 | 0,595 | 0,001 | | | | |
| hsCRP | r | - | | | | | | | | |
| | p | 0,188 | 0,158 | 0,082 | -0,025 | 0,001 | 0,001 | | | |
| | | 0,359 | 0,44 | 0,689 | 0,902 | 0,997 | 0,994 | | | |
| HOMA | r | - | | | | | | | | |
| | p | 0,012 | -0,05 | 0,279 | 0,233 | 0,979** | 0,786** | 0,02 | | |
| | | 0,955 | 0,808 | 0,167 | 0,252 | 0,001 | 0,001 | 0,923 | | |
| MCP-1 | r | 0,299 | 0,484* | -0,222 | -0,045 | 0,252 | 0,302 | -0,112 | 0,181 | |
| | p | 0,137 | 0,012 | 0,275 | 0,828 | 0,214 | 0,134 | 0,586 | 0,377 | |
| RBP-4 | r | - | | | | | | | | |
| | p | 0,223 | -0,169 | 0,383 | 0,165 | -0,159 | 0,015 | -0,25 | -0,095 | -0,115 |
| | | 0,274 | 0,41 | 0,053 | 0,421 | 0,438 | 0,942 | 0,218 | 0,645 | 0,575 |

Tablo:9**Kontrol grubu parametreler arası korelasyon**

| | yaş | bel/kalça oranı | açlık glukoz | OGTT | insulin | c-peptid | hsCRP | HOMA | MCP-1 |
|--------------|----------|-----------------|---------------|-------|----------------|----------------|---------------|---------------|--------|
| açlık glukoz | r -0,079 | 0,099 | | | | | | | |
| | p 0,713 | 0,646 | | | | | | | |
| OGTT | r 0,246 | -0,075 | -0,052 | | | | | | |
| | p 0,246 | 0,728 | 0,808 | | | | | | |
| insulin | r 0,001 | 0,565** | 0,043 | 0,333 | | | | | |
| | p 0,996 | 0,004 | 0,843 | 0,112 | | | | | |
| c-peptid | r 0,036 | 0,583** | -0,174 | 0,325 | 0,846** | | | | |
| | p 0,867 | 0,003 | 0,417 | 0,122 | 0,001 | | | | |
| hsCRP | r -0,137 | 0,34 | -0,077 | 0,251 | 0,421* | 0,439* | | | |
| | p 0,523 | 0,104 | 0,721 | 0,237 | 0,041 | 0,032 | | | |
| HOMA | r -0,015 | 0,578** | 0,115 | 0,321 | 0,997** | 0,830** | 0,424* | | |
| | p 0,945 | 0,003 | 0,593 | 0,126 | 0,001 | 0,001 | 0,039 | | |
| MCP-1 | r -0,25 | 0,131 | 0,068 | 0,111 | 0,096 | 0,115 | 0,254 | 0,111 | |
| | p 0,238 | 0,543 | 0,752 | 0,605 | 0,656 | 0,592 | 0,231 | 0,606 | |
| RBP-4 | r 0,189 | 0,339 | -0,424 | 0,011 | 0,502* | 0,461* | 0,267 | 0,455* | -0,387 |
| | p 0,377 | 0,105 | 0,039 | 0,959 | 0,012 | 0,023 | 0,207 | 0,026 | 0,062 |

Çalışmamızda prokalsitonin, TNF-alfa ve IL-6 ölçülebilecek düzeyin altında bulunmuştur. Prokalsitoninin, TNF-alfa ve IL-6 ölçülebilecek düzeyler sırasıyla 0,05ng/ml, 2,3 pg/ml ve 0,92 pg/ml'dir.

V-TARTIŞMA

Günümüzde obezite ülkemizde ve birçok ülkede önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olarak görülmektedir. Obezitenin yaygınlığı, ortalama ömrün azalmasına yol açtığı bunun nedeni de gitikçe artan tip-2 diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklardır. Özellikle santral obesite, insülin resistansı için belirgin risk faktörü olup tip-2 diabetes mellitus ve dislipidemi ile hipertansiyon gibi metabolik sendromun diğer komponentleri ile sonuçlanmaktadır.

Diabetik ve diabetik olmayan obez kişilerde obezite ve insülin direnci arasında güçlü bir ilişki vardır(95). İnsülin resistansı, yağ dokusu, karaciğer ve kaslar gibi ana hedef organlarında bozulmuş insülin duyarlılığıdır(101). İnsülin direncinin pratikte en iyi göstergesi açlık glikoz ve insülin veya C peptid düzeylerini kullanarak HOMA değerini hesaplamaktır(97). Son yıllarda, yapılan çalışmalar sonucunda obezitenin inflamasyonla ilişkili olduğu ve bunun sonucunda insülin resistansının geliştiği gösterilmiştir. Obez hastalarda kronik düşük derece inflamasyonun meydana geldiği, yapılan çalışmalarla C-reaktive protein, TNF-alfa, IL-6, MCP-1 ve IL-8 gibi inflamatuvar sitokinlerin, leptin ve osteopontin gibi multifonksiyonel proteinlerin plazma düzeylerinin artışı ile ortaya konulmuştur(102,103).

Bizim çalışmamızda amacımız bozulmuş glukoz toleransına sahip obez ve obez olmayan bireylerde MCP-1 ve RBP-4, hsCRP, prokalsitonin, IL-6, TNF-alfa gibi inflamatuvar belirteçlerinin insülin rezistansı üzerindeki etkisini incelemektir.

MCP-1 (monocyt chemoattractant protein-1), adipoz dokuya makrofaj infiltrasyonu için gerekli bir proteindir(104). MCP-1'in yağ dokusunda ekspresyonu ve dolaşımdaki konsantrasyonu obesite ile pozitif korelasyon göstermektedir(105). Bugüne kadar genelde MCP-1 ile hayvan çalışmaları yapılmıştır.

Sartipy ve ark.'ları yaptıkları çalışmada genetik olarak obez fare ve yağ hücre kültüründe çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada in vitro olarak insülin resistansı olan yağ hücrelerinde(3T3-L1) ve in vivo insülin resistanslı obez farelerde, insülinin MCP-1'in ekspresyon ve sekresyonunu güçlü şekilde uyardığını göstermişlerdir. Hiperinsulinemi sıklıkla obesite ve insülin resistansına eşlik etmektedir, bu yüzden insülinin hedef dokularda genlerin ekspresyonunu değiştirebileceği ileri sürülmüştür. İn vivo çalışmada obez farelerin, zayıf farelerle karşılaştırıldığında ise obez farelerde MCP-1'in aşırı ekspresyonu gösterilmiş ve MCP-1'in major kaynağı beyaz yağ dokusu olduğu bulunmuştur. Artmış MCP-1in, yağ hücrelerinin fonksiyonunda değişime neden olduğu, hücre kültürüne in vitro olarak MCP-1'in eklenmesi ile insülinin stimule ettiği hücre içi glukoz alımını azalttığı göstermişlerdir(106).

Kamei ve ark.'ları yağ dokusunda MCP-1'in aşırı ekspresiyonun rolünü araştırmak için transgenik fareler üretmişlerdir (aP2 MCP-1 fareleri). Bu farelerde daha yüksek plazma MCP-1 konsantrasyonu ve yağ dokusunda artmış makrofaj birikimi immunokimyasal, flow sitometrik ve gen ekspresyon analizleri ile tespit edilmiştir. Transjenik farelerde beyaz yağ dokusunda TNF-alfa ve IL-6 mRNA düzeyleri ile plazma non-esterifiye yağ asit düzeyleri artmış olarak bulunmuştur. aP2-MCP-1 farelerinde insulin resistansı gözlenmiştir. Bu da yağ dokusundaki inflamatuvar değişimlerden ileri gelebileceği belirtilmektedir. Bu farelerde insulin resistansı hiperinsulinemik öglisemik klamp çalışması ile gösterilmiştir. Transjenik farelerde, yabancı tip farelere göre insulin uygulamasında glukoz kan düzeyinin azalması daha düşük hızda ve endojen glukoz üretimi daha yüksek bulunmuştur. Böylece bu farelerde MCP-1'in parakrin ve endokrin etki ile insulin resistansının gelişiminde katkıda bulunduğu gösterilmiştir(105).

Kirk ve ark.'ları glukoz metabolizmasını ve yağ dokusunda makrofaj birikimini ölçmek için 10-16 haftalık yüksek yağ diyeti uygulanan MCP-1 eksikliği olan fareler ve normal kontrol farelerden oluşan grubu karşılaştırılmışlardır. MCP-1 eksik farelerde inflame peritonda yeni makrofaj göçü belirgin olarak az bulunmuştur. Fakat aşırı derecede yağ bulunan MCP-1 eksik farelerin yağ dokusunda bozulmuş makrofaj birikimi gösterilmiştir. Multiple yağ depoları olan ve yüksek dereceli yağ diyeti uygulanan MCP-1 eksik farelerde immunoblot analizi ile daha yüksek Mac2 (makrofaj-spesifik protein) ortaya çıkarılmıştır. Bu farelerde, kontrol grubuna göre önemli derecede daha fazla yağ dokusu, fakat benzer glukoz metabolizması bulunmuştur. Bu sonuçlar MCP-1'in adipoz dokuya makrofaj göçü ve sistemik insulin direnci üzerindeki etkisinin fazla olmadığı ortaya koymuştur(107).

Kim ve ark.'ları kemokin insan obezitesi arasında ilişkiyi incelemişlerdir. Bu çalışmada MCP-1(monosit kemoatraktan protein-1), makrofaj inflamatuvar protein-1alfa (MIP-1alfa), lökotaktin-1, IL-8 gibi kemokinler ile obezite ile ilgili olan parametreler (BMİ, bel çevresi, açlık glukoz ve insulin düzeyleri, lipid profili ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri) karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 100 hasta, 50 obez (BMİ>25 kg/m²) ve 50 nonobez (BMİ<25 kg/m²) birey alınmıştır. Sonuç olarak dolaşımdaki MCP-1 ve IL-8 serum düzeyleri istatistiksel olarak önemli derecede (P<0,05) obez grupta (BMİ>30 kg/m²) daha yüksek bulunmuştur. MCP-1 ve IL-8 düzeyleri BMİ (MCP-1, P<0,02; IL-8, P<0,01) ve bel çevresi (MCP-1, P<0,009; IL-8, P<0,03) ile gruplar arası farklı bulunmuştur. MCP-1 düzeyleri ayrıca CRP (P<0,007) veya IL-6 (P<0,0001) ile pozitif, HDL-kolesterol (P<0,01) düzeyleri ile negatif ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Obez bireylerde HOMA skoru dolaşımdaki MCP-1 ve IL-8 düzeyleri ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Bu çalışma ile dolaşımdaki MCP-1 ve IL-8

düzeyleri BMİ, bel çevresi CRP, IL-6, HOMA ve HDL-kolesterol gibi obezite ile ilişkili parametrelerle yakından ilişkili olduğu göstermişlerdir(108).

Westerbacka ve ark'ları, insulin- resistanslı ve insulin- sensitive bireyler arasında MCP-1 ve MIP-1-alfa' nın bazal ekspresyonu ve insulin regülasyonundaki yağ doku ve serum düzeylerini karşılaştıran çalışma yapmışlardır. Subkutanöz yağ doku biopsisi ve kan örnekleri in vivo öglkemik hiperinsulinemik klamp tekniği ile bazal ve 6. saatte alınmıştır. Çalışmaya 11 zayıf insulin- sensitif ve 10 obez insulin-resistan kadın alınmıştır. Temel olarak eksprese edilen makrofaj markırları CD68 ve EMR1 insulin resistanslı bireylerin yağ dokusunda artmış bulunmuştur. İnsulin, MCP-1 gen ve protein ekspresyonunu insulin-resistanslı bireylerde insulin sensitif bireylere göre önemli derecede arttırmaktadır. Ayrıca MCP-1, insulin sensitif bireylerde önemli derecede azalmaktayken bu durumun insulin resistanslı bireylerde gözlenmediği gösterilmiştir(110).

Chachon ve ark'ları insan plazma cMCP-1(dolaşımdaki MCP-1) ile insulin resistansını ve yağ dokusundaki MCP-1 gen ekspresyonu ile karşılaştırmak ve cMCP-1 ile inflamatuvar belirteçlerin ilişkisini incelemek amacıyla çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada 116 kontrol erkek bireyde cMCP-1 ve insulin sensitivite testi yapılmıştır. Aynı zamanda dolaşımdaki CD14, solubl TNF reseptör tip 2 (sTNFR2), solubl IL-6 (sIL-6) ve adiponektin ölçülmüştür. Subkutanöz yağ doku örnekleri farklı derecede obeziteye sahip 107 non-diyabetik ve tip-2 DM bireylerden alınmıştır. Real-time polimeraz zincir reaksiyonu ile MCP-1, CD68, TNF-alfa ve reseptör TNFR2 gen ekspresyonu ölçülmüştür. Sonuçta insulin sensitivite testinde cMCP-1 düzeyinin insulin sensitivitesi üzerinde bağımsız etkisi bulunmamıştır. Non diyabetik bireylerde MCP-1 mRNA, ile BMİ ($r=0,407, p=0,003$), TNF-alfa mRNA($r=0,419, p=0,002$) ve TNFR2 mRNA($r=0,410, p=0,003$) arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu bireylerde cMCP-1 ile bel/ kalça oranı($r=0,322, p=0,048$) arasında korelasyon bulunmuştur. Tip-2 diabetlilerde MCP-1 mRNA düzeyinde non-diyabetli gruba göre artış gözlenmiştir. Ayrıca TNF-alfa mRNA' nın MCP-1 mRNA ekspresyonuna bağımsız katkısı olduğu gösterilmiştir. Sonuçta cMCP-1 sağlıklı erkeklerde insulin sensitivitesi ile ilişkili değildir. İnflamatuvar sitokinlerden TNF-alfa, subkutanöz adipoz dokusundaki MCP-1 ekspresyonu ile ilişkilidir şeklinde bir yorum yapılmıştır(109)

Bizim çalışmada bulduğumuz korelasyonlar ve MCP1 ilişkileri Kim ve arkadaşlarının(2006) obez bireylerle yaptıkları çalışmadakilerle uyumludur. Yine Chacon ve ark'ları(2006) cMCP-1 ile bel/ kalça oranı($r=0,322, p=0,048$) arasında bizimkine benzer korelasyon bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda bozulmuş glukoz toleransına sahip obez grupta MCP-1 düzeyi ile bel/kalça oranı arasında pozitif korelasyon bulduk ($r=0,484, p<0,012$).

RBP-4, retinol taşıyıcı bir proteindir. Son zamanlarda ise yağ hücrelerinden sentezlenen bir adipokin olarak dikkati çekmektedir. Yağ hücresinde eksprese edilen glukoz transport-4 (GLUT4) ile insulin rezistansı arasında olası ilişkinin başlatıcısı olarak görülmektedir(111)

Cho ve ark.'ları(2006) plazma RBP-4 konsantrasyonu ile insandaki çeşitli metabolik parametreler arası ilişkiyi araştırmışlardır. Bunun için normal glukoz toleransına(NGT) sahip 57 birey, bozulmuş glukoz toleransına(IGT) sahip 48 hasta ile tip-2 diabetli 49 hasta çalışmaya alınmıştır. Plazma RBP-4 konsantrasyonu NGT' na sahip olan bireylerle karşılaştırıldığında, IGT grubunda($P<0,0023$) ve tip-2 diabetli grubunda($P<0,0004$) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. IGT ve tip-2 diabetli grubunda plazma RBP-4 düzeyleri arasında bir fark bulunmamıştır. Normal glikoz toleransına sahip bireylerde RBP-4 düzeyleri ile bel çevresi($r=0,32$, $P<0,016$), açlık plazma glukozu($r=0,37$, $P=0,005$) ve HOMA-IR($r=0,28$, $P<0,038$) arasında orta derecede korelasyon bulunmuştur. Sonuçta plazma RBP-4 konsantrasyonunun IGF veya tip-2 diabetli hastalarda artmış olduğu gösterilmiştir(112).

Lee ve ark'ları (2009), obez ve nonobez yaşlı bireylerde RBP-4 ile insulin rezistansı arası ilişkiyi araştırmışlardır. 68 nonobez ve 43 obez toplam 111 sağlıklı 75 ± 4.8 yaş ortalamasına sahip birey alınmıştır. İnsulin rezistansı homeostasis model assessment (HOMA-IR) ile tanımlanmıştır. Serum RBP-4, ELİSA ile ölçülmüştür. Tüm bireylerde RBP-4 düzeyleri açlık insulin($r= 0,28$, $P<0,01$), HOMA-IR($r=0,31$, $P<0,01$) ve trigliserit($r=0,26$, $P<0,01$) düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Sadece obez grupta RBP-4 düzeyleri ile açlık glukoz ($r=0,34$, $P=0,01$), açlık insulin($r=0,45$, $P<0,01$) ve HOMA-IR ($r=0,47$, $P<0,01$) arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Sonuçta obez yaşlı grupta RBP-4 ile insulin rezistansı arasında ilişki olduğu ancak nonobez grupta böyle bir ilişki bulunamadığı sonucuna varmışlardır(113).

Broch ve ark.'ları(2007), dolaşımdaki RBP-4 ile insulin sekresyonu, insulin sensitivitesi ve insulin eğilim indeksini değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Tip-2 diabeti dışlamak amacı OGTT uygulanmıştır. Çalışmaya diabeti olmayan 25 zayıf($BMI<25$ kg/m^2), 52 aşırı kilolu (BMI $25-30$ kg/m^2) ve 30 obez ($BMI > 30$ kg/m^2) toplam 107 erkek hasta katılmıştır. Serum RBP-4 konsantrasyonu ile gruplar arasında önemli bir fark bulunmamıştır. Buna karşın dolaşımdaki RBP-4 özellikle obez grupta insulin sekresyonu ile negatif ilişki bulunmuştur ($r=-0,48$, $P=0,007$). Bu ilişki yine obez grupta insulin eğilimli indeks (insulin rezistansı ile ilgili) ile RBP-4 arasında da bulunmuştur ($r=-0,44$, $P=0,01$). Yaş, BMI, bel/kalça oranı ve intravenoz glikoz tolerans testi ile ölçtükleri insulin sensitivitesi ile dolaşımdaki RBP-4 arasında bir ilişki bulunamamıştır($r=-0,03$, $P=0,6$). OGTT sonucunda 107 hastadan sadece 5'i zayıf, 9'u aşırı kilolu ve 12'si obez olan toplam 26 katılımcıda bozulmuş OGTT' e

bulunmuştur. Ancak serum RBP-4 ile normal ve bozuk OGTT' si olan hastalarda obez(P=0,6) ve nonobezler arası(P=0,6) fark bulunamamıştır(114).

Lewis ve ark'ları,(2008) RBP-4 ile insulin rezistansı arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Bunun için diabeti olmayan ancak çeşitli derecede insulin direnci olan 222 hasta ile diabeti olan 63 hasta alınmıştır. RBP-4 ELİSA ile ölçülmüştür. İnsulin direnci HOMA-IR ile hesaplanmıştır. RBP-4 düzeylerinde gruplar arası fark bulunmamıştır. Oysa diabetli grupta HOMA-IR (p<0,001), açlık glukoz(p<0,001) ve bel çevresinde(p<0,089) önemli artış gösterilmiştir(115).

Bizim çalışmamızdaki benzer ilişkileri Cho ve ark'larının (2006) glukoz toleransı bozuk ve normal olan bireylerle yaptıkları çalışma görmekteyiz. Bu çalışmada normal glukoz toleransına sahip bireylerde RBP-4 düzeyleri ile açlık plazma glukozu(r=0,37, P=0,005) ve HOMA-IR(r=0,28, P<0,038) orta derecede korelasyon bulunmuştur. Bizim yaptığımız çalışmada normal glukoz toleransına sahip kontrol grubunda RBP4 ile açlık glukoz (r= -0,424, p<0,039) ile orta derecede negatif korelasyon ve HOMA-IR (r=0,455, p<0,026) ile pozitif korelasyon bulduk. Bizim RBP4 düzeyleri için obez ve nonobez ogtt bozuk gruplar arası fark bulunamamız da literatürdeki çalışmalarla uyumludur. Ancak bizim kontrol grubunda bulduğumuz fark literatürden farklıdır.

C-reaktiv protein (CRP) inflamasyonun nonspesifik belirteçidir(126), ve genelde sağlıklı bireylerde düşük veya hiç bulunmamaktadır. Son zamanlarda Metabolik Sendrom, tip-2 diabet ve ileride kardiyovasküler olaylar ve mortalitesi ile ilgili öngörücü ve prognostik faktör olarak rolü üzerindeki çalışmalar artmıştır(117,118).

Wasir ve ark'ları (2007) kentteki düşük sosyoekonomik düzeydeki postmenapozal Asyalı kadınlarda artmış CRP ile obezite ve insulin rezistansı arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Bu çalışmaya toplam 278 postmenapozal bayan katılmıştır. BMİ ve bel /kalça oranı hesaplanmış, kan şekeri, lipidler, açlık insulin düzeyi ve CRP düzeyi ölçülmüştür. %23,7'sinde aşırı kilo, % 28'inde abdominal obezite, % 24,6'sında açlık hiperinsulinemi, %24,3'ünde bozulmuş açlık glukozu, %12,2'sinde de diabet mevcuttur.% 44,7 kadında yüksek CRP bulunmuştur. CRP ve abdominal obezite (p=0,01) ile CRP ve % vücut yağ arasında(p=0,06) korelasyon bulunmuştur. Özellikle artmış CRP düzeyleri ile insulin rezistansı arasında ilişki bulunamamıştır(119).

Rhee ve ark'ları (2006) insulin rezistansı ve hsCRP ile açlık glukoz düzeyleri ile ilişkisini incelemişlerdir. Yaş ortalaması 45 olan ve 5535 erkek ve 4524 kadın olup toplam 10059 sağlıklı Koreli çalışmaya katılmıştır. Kan basıncı, BMI, açlık kan şekeri açlık insulin, lipid profili ve hsCRP düzeylerine bakılmıştır. İnsulin rezistansı HOMA-IR ile hesaplanmıştır.

Tüm bireyler açlık glukoz düzeyine göre 4 subgruba ayrılmıştır. Açlık glukoz artış gösterdikçe HOMA-IR ve log-trasforme(log)hsCRP veya Log(hsCRP) düzeylerinde önemli artış göstermiştir. Log(hsCRP) arttıkça HOMA –IR’da artış gözlenmiştir. Sonuç olarak normal açlık glukoz aralığında insulin resistans indeksi ve hsCRP’nin derece derece arttığı gösterilmiştir(120).

Gokulakrishnan ve ark’ları (2009), normal glukoz toleransına sahip bireylerde hsCRP ve lökosit sayıları ile metabolik anormalite ile ilgili ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışmaya normal glukoz toleransına sahip toplam 865 birey katılmıştır. hsCRP (nefelometrik metod) ve lökosit (flow sitometri) standart metodlar kullanarak ölçmüşlerdir. İnsulin resistansı HOMA-IR ile hesaplanmıştır. BMİ, bel çevresi, açlık plazma glukozu, HbA1c, serum kolesterol, LDL- kolesterol, HOMA-IR ve hsCRP artışı ile önemli derecede lökosit sayısının artışı ile ilişkili bulunmuştur($p < 0,001$). Ortalama lökosit sayısı($p < 0,001$) ve hsCRP($p=0,04$), metabolik anormalitesi olan Metabolik Sendromlu(MS) bireylerde bu değerler daha yüksek bulunmuştur. Sonuçta Aşyalı non-diabetik bireylerde bile sistemik inflamasyon(lökosit sayısı ve hsCRP) ve MS/ kardiyovasküler risk faktörleri ile önemli ilişkinin varlığı gösterilmiştir(121).

Bizim yaptığımız çalışmaya benzer sonuçlar Rhee ve ark’larının(2000) sonuçları ile uyumludur. Bu çalışmada hsCRP’de artışı HOMA-IR artışı ile uyumlu gözlenmiştir. Yaptığımız çalışmada non-obez grupta ise hsCRP ile insulin($r=0,565^{**}$; $p < 0,003$), c-peptid ($r=0,546$ $p < 0,005$) ve HOMA-IR ($r=0,595$, $p < 0,002$) ile pozitif korelasyon bulunmuştur.

Prokalsitonin, molekül ağırlığı yaklaşık olarak 14,5 kDa olan, 116 aminoasitten oluşan bir polipeptittir. Kan kalsiyum düzenleyici özelliğinde bir hormon olan kalsitoninin prekürsörüdür(35). PCT, hücre içi proteolitik olaylar sonucu aktif hormon olan kalsitonine dönüşür ve tiroid bezinin C hücrelerinden salgılanmaktadır(37). Sepsisli hamster modelleri ile yapılan çalışmalarda, sepsisi olmayan kontrol hamster modelleri ile karşılaştırıldığında kalsitonin- mRNA ekspresyonunun karaciğer, böbrek, pankreas ve beyinde gibi tiroid dışı dokularda olduğu gösterilmiştir(36). Ayrıca sepsise cevaben kalsitonin mRNA ekspresyonu insan tiroid dışı doku arasında yağ hücrelerinde de gösterilmiştir(38).

Puder ve arkadaşları, 20 polikistik over sendromlu hastayı BMI ve yaşa uygun olarak 15 kontrol grubu ile karşılaştırmışlar. Polikistik over sendromlu bireylerde, kontrole göre daha yüksek gövde- ekstremite yağ oranı ve yüksek düzeyde hsCRP, TNF-alfa, prokalsitonin (tümünde $p < 0,04$) bulunmuştur. Ayrıca birbirinden bağımsız olarak total vücut yağı ile birlikte gövde- ekstremite yağ oranı, insulin resistansı ve inflamatuvar mediyatörlerle korole olarak bulunmuştur ($p < 0,02$). Bu çalışma ile prokalsitonin vücut yağında inflamatuvar

aktiviteye sahip yeni bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür(3). Bu fikir doğrultusunda çalışmamızda prokalsitonin çalışılmıştır. Ancak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızdaki gruplar dağılımının farklılığı açısından ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası cinsiyet, sigara, ailede DM hikayesi, menapoz dağılımı bakımından farklılığın olup olmadığı incelenmiştir. Bu değerlendirme sonucunda gruplar arası cinsiyet ($p=0,093$), sigara ($p=0,130$), ailede DM hikayesinin varlığı ($p=0,418$) dağılımı bakımından istatistiksel olarak fark yoktur. Ancak gruplar arası menapoz ($p=0,037$, $p<0,05$) dağılımı bakımından farklılık anlamlı bulunmuştur.

Sonuç olarak Oneway Anova testi sonucunda varyanslar homojen olarak bulunmayan ve Dunnett T3 yöntemi ile karşılaştırılan açlık glukoz, OGTT, insulin, c-peptid, hsCRP ve HOMA'da testleri için gruplar arası anlamlı fark anlamlı bulunmuştur.

Nonobez, obez ve kontrol gruplarında grup içi yaş, bel/kalça oranı, açlık glukoz, OGTT, insulin, c-peptid, hsCRP ve HOMA parametrelerinde Kolmogorov- Smirnov testi kullanılarak incelendiğinde grup içi anlamlı fark bulunmamıştır. ($p>0,05$)

RBP-4 testi açısından nonobez ve kontrol grupları arasında ($p=0.002$) ve hsCRP için nonobez ve obez grupları arasında ($p=0,014$) ile obez ve kontrol grubu arasında ($p=0,009$) anlamlı fark bulunmuştur.

Çalışmamızda nonobez, obez ve kontrol grubu tümü birden ($n=75$) Pearson Korelasyon testi incelendiğinde, **hsCRP** ile OGTT ($r=0,252$, $p=0,029$), **hsCRP** ile insulin ($r=0,273$, $p=0,018$), **hsCRP** ile C-peptid ($r=0,286$, $p=0,013$) ve **hsCRP** ile HOMA ($r=0,304$, $p=0,008$) arasında anlamlı pozitif korelasyonlar bulunmuştur. **RBP-4** ile açlık glukoz ($r=0,332$, $p=0,004$), **RBP-4** ile OGTT ($r=0,275$, $p=0,017$) **RBP-4** ile c-peptid ($r=0,284$, $p=0,013$) arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. **MCP-1** ile bel/kalça oranı ($r=0,247$, $p=0,033$) arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur.

Nonobez grupta istatistiksel olarak parametreler arasında Pearson korelasyon testi incelendiğinde **hsCRP** ile insulin ($r=0,565$, $p=0,003$), **hsCRP** ile c-peptid ($r=0,546$, $p=0,005$) ve **hsCRP** ile HOMA ($r=0,595$, $p=0,002$) arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu. Nonobez grupta ise RBP-4 ile diğer parametreler arasında korelasyon bulunamadı.

Obez grupta yapılan korelasyon testine göre: **MCP-1** ile bel/kalça oranı ($r=0,484$, $p=0,012$) arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur.

Kontrol grupta yapılan Pearson korelasyon testine göre: **glukoz** ile RBP-4 ($r= -0,424$, $p=0,039$) arasında anlamlı **negatif korelasyon** bulunmuştur.

RBP-4 ile insulin ($r=0,502$, $p=0,012$), **RBP-4** ile c-peptid ($r=0,461$, $p=0,023$), **RBP-4** ile HOMA ($r=0,455$, $p=0,026$) arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. **hsCRP** ile c-peptid ($r=0,439$, $p=0,032$), **hsCRP** ile insulin ile ($r=0,421$, $p=0,041$) ve ***** **hsCRP** ile HOMA ($r=0,424$, $p=0,039$) arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur.

Çalışmamızda bir yenilik olarak hsCRP ile HOMA ($p=0,008$) ilişkisi pozitif korelasyon olarak nonobez grupta gösterilmiştir. Obez grupta ise MCP1 ile belkalça oranı ($p=0,012$) arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. Kontrol grubunda ise en çarpıcı bulgu RBP4 ‘ün açlık glikozu ($p=0,039$) ile negatif korelasyon, yine RBP-4 ‘ün HOMA ($p=0,026$) ile pozitif korelasyon gösterdiği ortaya çıkarılmıştır. Yine kontrol grubunda hsCRP ile HOMA ($p=0,039$) arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre İnsülin direncinin artışı hsCRP artışı ile beraber görüldüğünden inflematuar bir yanıtın varlığı hipotezini desteklemektedir.

RBP4’ün kontrol grubunda insülin, C peptid ve homa ile pozitif korelasyon gösterirken, açlık glikozu ile negatif korelasyon göstermesi en önemli bulgumuzdu. RBP4 ün insülin resistansı için iyi bir marker olmayabileceği sonucuna varılmıştır. hsCRP, RBP4 için daha geniş gruplarda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

VII. ÖZET

Amaç: Apipokinlerin regülasyon bozukluğu insülin rezistansı ve bozulmuş glukoz toleransı patogenezi ile yakından ilişkilidir. Çalışmadaki amacımız obezite ve bozulmuş glukoz toleransında inflamasyon belirteçlerden prokalsitonin, monosit kemoatraktan protein-1 ve retinol bağlayıcı protein-4'ün insülin rezistansı ile ilişkisini araştırmaktır.

Materyal- Metod: Kan alımları 26 obez, 25 nonobez gönüllü hastadan ve 24 yaş ve Beden kitle indeksi uyumlu kontrolden alındı. Hasta ve kontrol grubundan 75 gr'lık OGTT öncesi periferik venöz açlık kan örneğinden glukoz, insülin, c-peptid, hsCRP, RBP-4, MCP-1, Prokalsitonin, IL-6, TNF- α tayinleri yapıldı. Gruplar arası farklılıklar ANOVA testi (one-way anova varyans analizinde gruplar arası farklılık anlamlı olan parametreler için grupların ikili karşılaştırılmasında Benferoni testi, one way anova testinde homojen olmayan parametreler için ikili karşılaştırmalarında Dunnet T3 yöntemi) kullanıldı. İstatiksel analizler SPSS 10.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Dunnet T3 testi ile nonobez ve kontrol grubu arasında glukoz, OGTT, İnsülin, C peptid, HOMA parametreleri arasında anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $p=0.001, p=0.001, p=0.004, p=0.001, p=0.001$), obez grup ile kontrol grubu arasında ise glukoz, OGTT, İnsülin, C peptid, HOMA parametreleri arasında anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $p=0.001, p=0.001, p=0.002, p=0.001, p=0.001$), nonobez ile obez grup ve obez ile kontrol grubu arasında HsCRP için anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.014, p<0.009$) hsCRP ile HOMA ilişkisi pozitif korelasyon olarak nonobez grupta gösterilmiştir ($r=0,595, p=0,002$). Obez grupta ise MCP1 ile belkalça oranı ($r=0,484, p=0,012$) arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. Kontrol grubunda ise en çarpıcı bulgu RBP-4 'ün açlık glikozu ($r= -0,424, p=0,039$) ile negatif korelasyon göstermesi, RBP-4 'ün HOMA ($r=0,455, p=0,026$) ile pozitif korelasyon gösterdiğinin ortaya çıkarılmasıdır. Yine kontrol grubunda hsCRP ile HOMA ($r=0,424, p=0,039$) arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir.

Sonuç: İnsülin direncinin artışı hsCRP artışı ile beraber görüldüğünden sonuçlarımız obezitede inflamatuvar bir yanıtın varlığı hipotezini desteklemektedir. RBP4'ün kontrol grubunda insülin, C peptid ve HOMA ile pozitif korelasyon gösterirken, açlık glikozu ile negatif korelasyon göstermesi en önemli bulgumuzdu. Sonuçlarımız RBP4 ün bir insülin rezistansı parametresi olabileceği hipotezini desteklemektedir. hsCRP, ve RBP4 için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır.

Sonuç: Sonuçlarımız insülin rezistansının hs CRP artışı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Diğer taraftan RBP4 insülin rezistansı için iyi bir marker olmayabilir.

VIII-ABSTRACT

The association of Inflammatory markers, Procalcitonin, MCP-1 and Retinol Binding Protein4 with insulin resistance in obese and nonobese human subjects with impaired glucose Tolerance Test

Objective:The Dysregulation of adipokines is closely associated with the pathogenesis of insulin resistance and impaired glucose tolerance. Here we examine the relation of Inflammatory markers, Procalcitonin, MCP-1 and Retinol Binding Protein4 with insulin resistance in obese and nonobese human subjects with impaired glucose Tolerance Test

Method:Blood was drawn from 26 obese, 25 nonobese patients and compared with 24 control matched for body mass index and age patients. The levels of glucose, insulin, C peptid, Homa index, hsCRP, Procalcitonin, MCP-1, Retinol Binding protein4, IL-6, TNF- α was measured from all subjects whom an oral glucose tolerance test was performed.

Differences between groups were tested by ANOVA's test for continuous variables (Benferroni and Dunnet T3 methods). The relation between variables were tested using Pearson's test.in SPSS software.

Method: Serum Glucose, insulin, C peptid and HOMA levels were significantly different among nonobese and control groups ($p=0.001, p=0.001, p=0.004, p=0.001, p=0.001$.respectively) Serum Glucose, insulin, C peptid and HOMA levels were significantly different among obese and control groups. ($p=0.001, p=0.001, p=0.002, p=0.001, p=0.001$ respectively) Serum hs CRP concentrations were significantly different among the obese and the nonobese group and among the obese and the control group ($p=0.014, p<0.009$) hsCRP levels were positively correlated with HOMAindex in the nonobese group($r=0,595, p=0,002$). whereas MCP1 and waist to hip ratio were positively correlated in the nonobes group. ($r=0,484, p=0,012$)

Serum RBP4 levels were negatively correlated with the fasting serum glucose levels ($r= -0,424, p=0,039$) and were positively correlated with the HOMA index ($r=0,455, p=0,026$)in the control group..hs CRP levels and the HOMA index were also positively correlated in the control group only.

Conclusions: Our results suggest that insulin resistance increase with increased hs CRP levels.in the nonobese and the control group. RBP4 on the other hand is unlikely to be a marker of insulin resistance.

IX-KAYNAKLAR

- 1.Tüzün M, Obezitenin Genel Özellikleri: Tanım, Sıklık, Tanı, Sınıflandırma, Tipleri, Dereceleri ve Komplikasyonları; Ed.C Yılmaz, Obezite ve Tedavisi; Mart Matbaıcılık 1999 İstanbul;11-29.
- 2.de Luca C, Olefsky JM, Inflammation and insulin resistance:Minireview. FEBS Letters 2008; 582: 97-105
- 3.Puder JJ, Varga S, Kraenzlin M, Geyter C, Keller U, Müller B, Central Fat Excess in Polycystic Ovary Syndrome: Relation to Low-Grade Inflammation and Insulin Resistance.The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005; 90(11): 6014-6021
- 4.Chacon MR, Fernandez-Real JM, Richard C, Megia A, Gomez JM, Miranda M, Caubet E, Pastor R, Masdevall C, Vilarrasa N, Ricard W, Vendrell J, Monocyte Chemoattractant Protein-1 in Obesity and Type 2 Diabetes. Insulin Sensitivity Study. Obesity 2007 Vol 15: 664-672
- 5.Rao S.Shobna, Disraeli Phillip, Mcgregor Tamara, İmpaired Glucose Tolerance and İmpaired Fasting Glukose;American Family Physician 2004;69:1961-8,1971-2
- 6.Amerikan Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and clasification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1997; 20: 1183-1197,
- 7.Özarmağan S,Bozboru A, Obezitenin Tanımı ve Temel Bilgiler; Ed. Bozboru A, Obezite ve Tedavisi; Nobel Tıp Kitabevleri 2002 İstanbul; 1-13
- 8.Seidell JC, Deerenberg I. Obesity in Europe: Prevalence and consequences for use of medical care. Pharmacoeconomics 1994;5 (Suppl 1):38-44.
- 9.National Institute of health. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. National Institute of health Obes Res 1998;6:464.
- 10.Kuczmarski R, Flegal K, Campbell S, Johnson C. Increasing prevalence of overweight among US adults: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. JAMA 1994;205-11.
- 11.Molarius A, Seidel JC, Sans S, Toumlehto J, Kuulasmaa K. Varying sensitivity of waist action levels to identify subjects with overweight or obesity in 19 populations of the WHO MONICA Project. J Clin Epidemiol 1999;52:1213-24
- 12.Satman İ, Şengül AM, Uygur S, et al. Population based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care 2002;25:1551-6.
- 13.Onat A, Yıldırım B, Çetinkaya A, et al. Eriskinlerimizde Obezite ve santral Obezite göstergeleri ve ilişkileri: 1990-98'de düşündürücü obezite artışı erkeklerde daha belirgin. Türk Kardiyoloji Arşivi 1999;27:209-17.

- 14.Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V. Türkiye Obezite ve Hipertansiyon taraması sonuçları (TOHTA). Endokrinde Yönelişler Dergisi 2002;11:1-15.
- 15.Wang ZM, Pierson RN, Heymsfield SB: The five level model .A new approach to organizing body composition research. Am J Clin Nutr 1992; 56:19-28
- 16.Özbey N, Orhan Y, Vücut Yağ Miktarı ve Dağılımının Belirlenmesi; Ed. Bozboru A, Obezite ve Tedavisi; Nobel Tıp Kitabevleri 2002 İstanbul; 27-59
- 17.Fuller N, Jebb SA, Goldberg G. Inter-observer variability in the measurement of body composition. European Journal OF Clinical Nutrition .1991; 45:43-49.
- 18.WHO Consultation on Obesity, Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series 894, Geneva 2000
- 19.Vague J: The degree of masculine differentiation of obesities. A factor determining preposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease1956. Am J Clin Nutr,1999; 1: 89-90,
- 20.Lukaski HC: Methods for the assessment of human body composition. Traditional and new. Am J C LIN Nutr 1987;46: 537-556,
- 21.Kissebah AH, et al: Health risks of obesity. Med Clin North Am, 1989; 73:111-138,
- 22.Lukasky HC: Methods for the assessment of human body composition. Traditional and new. Am J C LIN Nutr, 1987;46: 537-556,
- 23.Hartz AJ, Rupley DC, Rimm AA: The association of girth measurements with disease in 32856 women. Am J Epidemiol, 1984;119: 71-80,
- 24.Kissebah A. Central obesity: measurement and metabolic effects. Diabetes Rev 1997; 5: 8-20.
- 25.Das UN. Is metabolic syndrome X an inflammatory condition?Exp Biol Med (Maywood)2002;227:989
- 26.Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity- linked insulin resistance. Science 1993; 259: 87
- 27.Cousin B, Munoz O, Andre M, Fontanilles AM, Dani C, Cousin JL, Laharrague P, Casteilla L, Penicaud L. A role for preadipocytes as macrophage-like cells FASEB J 1999; 13: 305
- 28.Charriere G, Cousin B, Arnaud E, Andre M, Bacou F, Penicaud L Casteilla L. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. J Biol Chem 2003; 278: 9850
- 29.Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. Circulation 2003; 108: 161
- 30.Castell JV, Gomez -Lechon MJ, David M, Hirano T, Kishimoto T, Heinrich PC. Recombinant human interleukin- 6 (IL- 6/ BSF-2/ HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes. FEBS Lett 1988; 232: 347
- 31.Cousin B, Andre M, Villena P, Casteilla L, Penicaud L.Human adipose cell as candidates in defense and tissue remodeling phenomena. Biochem Biophys Res Commun 2003; 309: 502

32. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante Fr. AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112: 1796.
33. Curat CA, Miranville A, Sengenès C, Diehl M, Tonus C, Buse R, Bouloumie A. From blood monocytes to adipose tissue- resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes. *Diabetes* 2004; 53: 1285
34. Christiansen T, Richelsen B, Bruun JM. Monocyte chemoattractant protein-1 is produced in isolated adipocytes, associated with adiposity and reduced after weight loss in morbid obese subjects. *Int J Obes* 2005; 29: 146
35. Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH Jr. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection and sepsis a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1512-25
36. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becher KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-receptor-like receptor 1 gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 396-404
37. Meissner M. Procalcitonin: A new, innovative infection parameter ;biochemical and clinical aspects. 3rd revised and extended Ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2000:9.
38. Linscheid P, Seboek D, Nylén ES, et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology* 2003; 144: 5578-84.
39. Carroll ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2002; 20: 1-9
40. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, Jäger L, Reinhart K. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999; 134:49-55
41. O'Hayre M, Salanga CL, Handel TM, Allen SJ, Chemokines and cancer: migration, intracellular signaling and intercellular communication in the microenvironment. *Biochem J* 2008; 409: 635-49
42. Conti P, DiGioacchino M. MCP-1 and RANTES are mediators of acute chronic inflammation. *Allergy Asthma Proc* 2001; 22:133-7
43. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112: 1796-808
44. Christiansen T, Richelsen B, Bruun JM. Monocyte chemoattractant protein-1 is produced in isolated adipocytes, associated with adiposity and reduced after weight loss in morbid obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005; 29: 146-50

45. De Taeye BM, Novitskaya T, McGuinness OP, Gleaves L, Medda M, Covington JW, Vaughan DE. Macrophage TNF- α contributes to insulin resistance and hepatic steatosis in diet-induced obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:713- 725
46. Sartipy P, Loskutoff DJ. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100: 7265- 7270
47. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005; 436: 337-8
48. Graham TE, Yang Q, Bluher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, Retinol-binding protein 4 and insuline resistance in lean, obese and diabetic subjects. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2552-2563
49. Lee JW, Im JA, Lee HR, Shim JY, You BS, Lee DC, Visceral adiposity is associated with serum retinol binding protein 4 levels in healty women. *Obesity.* 2007; 15: 2225-2232
50. Waage A, Bakke O, Glucocorticoids supress the production of tumor necrosis factor by lipopolysaccaride-stimulated human monocytes. *Immunology.* 1988; 63: 299-302
51. Mujatovic T, Kruys V, Caput D, Defrance P, Huez G. Interleukin-4 and -13 inhibit tumor necrosis factor alpha mRNA translational activation in lipopolysaccaride-induced mouse macrophages. *Journal of Biological Chemistry.* 1997; 22: 14394- 14398
52. Hotamisligil G, Arner P, Caro J, Atkinson R, Spiegelman B, Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insuline resistance. *Journal of Clinical Investigation.* 1995; 95: 2409- 2415
53. Gearing A, Beckett P, Christodoulou M, Churchill M, Clements J, Davidson AH, Drummond AH, Galloway WA, Gilbert R, Gordon JL, Leber TM, Mangan M, Miller K, Nayee P, Owen K, Patel S, Thomas W, Wells G, Wood LM, Woolley K. Processing of tumor necrosis factor- α precursor by metalloproteinases. *Nature.* 1994; 370: 555-557
54. Mujatovic T, Kruys V, Caput D, Defrance P, Huez G. Interleukin-4 and -13 inhibit tumor necrosis factor alpha mRNA translational activation in lipopolysaccaride-induced mouse macrophages. *Journal of Biological Chemistry.* 1997; 22: 14394- 14398
55. Sumida M, Shiosaka T, Nagar A, Isshikimasuda M, Okuda H, Hamada M. Supressive effect of tumor necrosis factor- α on adipogenic cell differentiation and on gene expression of hormone-sensitive lipase. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition.* 1997; 22: 1-11
56. Fried S, Zechner R, Cachectin/ tumor necrosis factor decreases human adipose tissue lipoprotein lipase messenger-RNA levels, synthesis and activity. *Journal of Lipid Research* 1989; 30: 1917
57. Stephens J, Pekala P. Transcriptional repression of the GLUT 4 and C/EBP genes in 3T3-L1 adipocytes by tumor necrosis factor- α . *Journal of Biological Chemistry.* 1991; 266: 21839-21845

58. Prins J, Niesler C, Winterford C, Bright NA, Siddle K, O'Rahilly S, Walker NI, Cameron DP. Tumor necrosis factor- α induces apoptosis of human adipocytes. *Diabetes*. 1997; 46: 1939-1944
59. Hauner H, Petruschke T, Russ M, Rohrig K, Eckel J. Effect of tumor necrosis factor- α (TNF- α) on glucose transport and lipid metabolism in newly-differentiated human fat cells in cell culture. *Diabetologia*. 1995; 38: 764-771
60. Dusserre E, Moulin P, Vidal H. Differences in mRNA expression of the proteins secreted by the adipocytes in human subcutaneous and visceral adipose tissues. *Biochim Biophys Acta*. 2000; 1500: 88
61. Montague CT, Prins JB, Sanders L, Zhang J, Sewter CP, Digby J, Byrne CD, O'Rahilly S. Depot-related gene expression in human subcutaneous and omental adipocytes. *Diabetes*. 1998; 47: 1384
62. Koistinen HA, Bastard JP, Dusserre E, Ebeling P, Zegari N, Andreelli F, Jardel C, Donner M, Meyer L, Moulin P, Hainque B, Riou JP, Laville M, Koivisto VA, Vidal H. Subcutaneous adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α is not associated with whole body insulin resistance in obese nondiabetic or in type 2 diabetic subjects. *Eur. J Clin Invest* 2000; 30: 302
63. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 847
64. Bastard JP, Maachi M, Tran Van Nhieu J, Jardel C, Bruckert E, Grimaldi A, Robert JJ, Capeau J, Hainque B. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 2084.
65. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Coppack SW. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 4196
66. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology*. 2004; 145: 2273
67. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003; 107: 363
68. Maachi M, Pieroni L, Bruckert E, Jardel C, Fellahi S, Hainque B, Capeau J, Bastard JP. Systemic low grade inflammation is related to both circulating and adipose tissue TNF- α , leptin and IL-6 levels in obese women. *Int J Obes. Relat Metab Disord* .2004; 28: 993
69. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148: 209

70. Ihle JN, Witthuhn BA, Quelle FW, Yamamoto K, Silvennoinen O. Signaling through the hematopoietic cytokine receptors. *Annu Rev Immunol.* 1995; 13: 369
71. Kroder G, Bossenmaier B, Kelerler M, Capp E, Stoyanov B, Mühlhöfer A, Berti L, Horikoshi H, Ullrich A, Haring H. Tumor necrosis factor-alpha and hyperglycemia- induced insulin resistance. Evidence for different mechanisms and different effects on insulin signalling. *J Clin Invest* 1996; 97: 1471
72. Piche ME, Lemieux S, Weisnagel SJ, Corneau L, Nadeau A, Bergeron J. Relation of high sensitivity C-reactive protein, Interleukin- 6, tumor necrosis factor- alpha and fibrinogen to abdominal adipose tissue, blood pressure and cholesterol and triglyceride levels in healthy postmenopausal women. *Am J Cardiol.* 2005; 96: 92-97
73. Mendall MA, Patel P, Asante M,. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart.* 1997; 78: 273-277
74. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct pro-inflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation.* 2000; 102: 2165-2168
75. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein the metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events: on 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women. *Circulation.* 2003; 107: 391-397
76. Ford ES, Galuska DA, Gillespie C, Will JC, Giles WH, Dietz WH. C-reactive protein and body mass index in children: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Pediatr.* 2001;138: 486-492..
77. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA.* 2003; 289: 1799-1804
78. Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. Energy restriction and weight loss on very low fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 968-970
79. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA.* 2003; 289: 1799-1804
80. Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET. Weight loss reduces C- reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation.* 2002; 105: 564-569
81. Kopp HP, Kopp CW, Festa A, Krzyzanowska K, Kriwanek S, Minar E. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patient. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 1042-1047 ,

- 82.**Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin-6 and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001; 286: 327-334
- 83.**Festa A, D'Agostino R, Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of Type diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*. 2002; 51: 1131-1137
- 84.**Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, Gaw A, Ford I, Lowe GD. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes*. 2002; 51: 1596-600
- 85.**Meijssen S, van Dijk H, Verseyden C, Erkelens DW, Cabezas M. Delayed and exaggerated postprandial complement component 3 response in familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22: 811-816
- 86.**Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB, Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group *Lancet* 1997; 349: 462-466
- 87.**Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PWM, Badiwala MV, Dhillon B, Weisel RD, Li RK, Mickle DA, Stewart DJ. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 2000; 106: 913-919
- 88.**Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet*. 2005; 6: 221-234
- 89.**Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89; 2548-2556
- 90.**Vohl MC, Sladek R, Robitaille J. A survey of genes differentially expressed in subcutaneous and visceral adipose tissue in men. *Obes Res*. 2004; 12: 1217-1222
- 91.**Arner P. Differences in lipolysis between human subcutaneous and omental adipose tissues. *Ann Med*. 1995; 27: 435-438
- 92.**Holland WL, Knott TA, Chavez JA, Wang K, Hoehn L, Summers SA. Lipid mediators of insulin resistance. *Nutrition Reviews*. 2007; 65: 39-46
- 93.**Kraegen EW, Cooney GJ, Ye J, Thompson AL. Triglycerides, fatty acids and insulin resistance-hyperinsulinemia. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2001; 109: 516-526
- 94.**Mlinar B, Marc J, Janez A, Pfeifer M. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clinica Chimica Acta*. 2007; 375: 20-35
- 95.**Ludovic B, Nolan JJ, Baloga J, Sacks D, Olevsky J. Effect of obesity on insulin resistance in normal subject and patient with NIDDM. *Diabetes* 1995; 44: 1121-1125,
- 96.**İnci A. Tip 2 diabetli olan ve olmayan obezlerde adiponektin düzeyinin insulin direnciyle ilişkisi (Tez). İzmir: Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2007. 43-44 s.

97. Bahadır Özgür. Metabolik sendromlu hastalarda telmisartan ve losartanın insülin direnci üzerine etkileri (Tez). İstanbul: Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2006. 19-20 s
98. WHO Technical report series, No: 797, Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a WHO study group. Geneva 1990
99. Emmioğlu G. Beden-Kitle indeksi ile kan lipidleri, açlık kan şekeri, kan basıncı ve antropometrik parametreler arasındaki ilişkiler üzerine bir araştırma. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Programı Bilim Uzmanlığı Tezi. Ankara 1991
100. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. WHO Obesity Technical Report Series 894. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000.
101. Zeyda M, Stulnig TM. Obesity, İnflammation and İnsulin Resistance- A Mini-Review. Gerontology, 2009; 55:379-386
102. Friedman JM, Halaas JL, Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature 1998; 395: 763-770
103. Kiefer FW, Zeyda M, Todoric J, Huber J, Geyeregger R, Weichhard T, Aszmann O, Ludvik B, Silberhumer GR, Prager G, Stulnig TM: Osteopontin expression in human and murine obesity: extensive local up-regulation in adipose tissue but minimal systemic alterations. Endocrinology 2008; 149: 1350-1357
104. Sartipy P, Loskutoff DJ. Monocyte chemoattractant protein-1 in obesity and insulin resistance. Proc Natl Acad Sci U S A., 2003;(100) :7265-7270.
105. Kamei N, Tobe K ¶, Suzuki R, Ohsugi M, Watanabe T, Kubota N, Ohtsuka-Kawatari N, Kumagai K, Sakamoto K, Kobayashi M, Yamauchi T, Ueki K, Oishi Y, Nishimura S, Manabe I, Hashimoto H, Ohnishi Y, Ogata H, Tokuyama K, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Nagai R, Kadowaki T. Overexpression of Monocyte Chemoattractant Protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance. Journal of Biological Chemistry, 2006; 281(36): 26602-26614
106. Sartipy P, Loskutoff DJ. Monocyte chemoattractant protein-1 in obesity and insulin resistance. PNAS, 2003;(100) :7265-7270
107. Kirk EA, Sagawa ZK, McDonald TO, O'Brien KD, Heinecke JW. Monocyte Chemoattractant Protein-1 deficiency fails to restrain macrophage infiltration into adipose tissue. Diabetes, 2008 (57): 1254-1261
108. Kim CS, Park HS, Kawada T, Kim JH, Lim D, Hubbard NE, Kwon BS, Erickson KL, Yu R. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. Int J Obes (Lond). 2006;30(9):1347-55
109. Chacón MR, Fernández-Real JM, Richart C, Megía A, Gómez JM, Miranda M, Caubet E, Pastor R, Masdevall C, Vilarrasa N, Ricard W, Vendrell J. Monocyte chemoattractant protein-1 in obesity and type 2 diabetes. Insulin sensitivity study. Obesity (Silver Spring). 2007; 15(3):664-72

110. Westerbacka J, Cornér A, Kolak M, Makkonen J, Turpeinen U, Hamsten A, Fisher RM, Yki-Järvinen H. Insulin regulation of MCP-1 in human adipose tissue of obese and lean women. : Am J Physiol Endocrinol Metab. 2008 May;294(5):E841-E845
111. Tamori Y, Sakaue H, Kasuga M. RBP-4, an unexpected adipokine. *Nat Med* 2006; 12(1): 30-1
112. Cho YM, Youn BS, Lee H, Lee N, Min SS, Kwak SH, Lee HK, Park KS. Plasma Retinol-Binding Protein-4 concentrations are elevated in human subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2006;29, (11): 2457-2461
113. Lee JW, Im JA, Park KD, Lee HR, Shim JY, Lee DC. Retinol binding protein 4 and insulin resistance in apparently healthy elderly subjects. *Clinica Chimica Acta*, 2009;400:30-32
114. Broch M, Vendrell J, Ricart W, Richart C, Fernandez-Real JM. Circulating Retinol-Binding Protein-4, insulin sensitivity, insulin secretion, and insulin disposition index in obese and nonobese subjects. *Diabetes Care*, 2007; 30(7): 1802-1806
115. Lewis JG., Shand BI, Elder PA, Scott RS. Plasma retinol-binding protein is unlikely to be a useful marker of insulin resistance. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2008; (80):e13-e15
116. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today* 1994;15:81-8
117. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327-34.
118. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98:731-3
119. Wasir JS, Misra A, Vikram NK, Pandey RM, Luthra K. C-reactive protein, obesity, and insulin resistance in postmenopausal women in urban slums of North India. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, (2007); 1: 83-89
120. Rhee EJ, Kim YC, Lee WY, Jung CH, Sung KC, Ryu SH, Oh KW, Kim SW. Comparison of insulin resistance and serum high-sensitivity C-reactive protein levels according to the fasting blood glucose subgroups divided by the newly recommended criteria for fasting hyperglycemia in 10059 healthy Koreans. Metabolism. 2006; 55(2):183-7
121. Gokulakrishnan K, Deepa R, Sampathkumar R, Balasubramanyam M, Mohan V. Association of leukocyte count and hsCRP with metabolic abnormalities in subjects with normal glucose tolerance (CURES - 64). J Assoc Physicians India. 2009; 57:27-32
122. Puder JJ, Varga S, Kraenzlin M, Geyter C, Keller U, Müller B. Central fat excess in polycystic ovary syndrome: relation to low-grade inflammation and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90:6014-6021
123. Ekrem Üçer. Yüksek Dguyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP) romatizmal mitral stenozlu sinüs

ritmindeki hastalarda gelişen asemptomatik atriyal fibrilasyon ve atriyal taşiaritmi ataklarını öngörmedeki rolü(Tez). İstanbul: Siyami Ersek Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2006, 12-13 s