



T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RUTİN HEMODİALİZ HASTALARI VE DİABETES
MELLİTUSLU HASTALARDA SERUM
ANGİOPOİETİN İLİŞKİLİ BÜYÜME FAKTÖRÜ
DÜZEYLERİ

Dr. Semra ÖZKAN
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

SİVAS

2011



T.C

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RUTİN HEMODİALİZ HASTALARI VE DİABETES
MELLİTUSLU HASTALARDA SERUM
ANGİOPOİETİN İLİŞKİLİ BÜYÜME FAKTÖRÜ
DÜZEYLERİ**

Dr. Semra ÖZKAN

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Prof. Dr. Füsun GÜLTEKİN

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

SİVAS

2011

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile uygun görülen Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi'ne göre hazırlanmıştır.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Prof. Dr. Füsun GÜLTEKİN

Üye: Doç. Dr. Hilmi ATASEVEN

Üye: Doç. Dr. Saadettin KILIÇKAP

Bu tez 23.06.2011 tarih ve 2011/9 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Gökhan KÖYLÜOĞLU
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Tez danışmanım sayın Prof. Dr. Füsun GÜLTEKİN'e, anabilim dalımızın tüm öğretim üyelerine, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve anabilim dalımız personeline teşekkür ederim.

Her zaman desteğini yanımda hissettiğim aileme sonsuz teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım esnasında yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR, Uzm. Dr. Gürsel YILDIZ, Doç. Dr. Yusuf TUTAR, Uzm. Dr. Fatih KILIÇLI 'ya ayrıca teşekkür ederim.

ÖZET

Rutin Hemodializ Hastaları ve Diabetes Mellituslu Hastalarda Serum Angiopietin İlişkili Büyüme Faktörü Düzeyleri,

Semra Özkan, Dahiliye Anabilim Dalı, Sivas, 2011

Obesite ve ilişkili olduğu metabolik sendrom gelişmiş ülkelerde sosyal ve medikal bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Angiopietin ilişkili büyüme faktörü metabolizma ve angiogenezi düzenleyen yeni bir hepatokindir. Hayvan deneylerinde insülin duyarlılığını artırdığı, lipit profilini iyileştirdiği ve enerji harcanmasını artırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte insanlarda fizyolojik fonksiyonları henüz tanımlanmamıştır.

Çalışmamızda angiopietin ilişkili büyüme faktörünün renal fonksiyonlar ve tip 2 diabetes mellitusla ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Glomeruler filtrasyon hızı normal değerlerde olan 44 kişide (22'si diyabetik ve 22'si diyabetik olmayan) ve 44 rutin hemodializ hastasında (22'si diyabetik ve 22'si diyabetik olmayan) serum angiopietin ilişkili büyüme faktörü, C reaktif protein, kreatinin, insülin, parathormon, albümin, trigliserid, kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein , yüksek dansiteli lipoprotein, açlık kan şekeri düzeyleri bakılmıştır. Ayrıca bel/kalça çevresi oranı, vücut kitle indeksi, kreatinin klirensi, homeostasis model insulin direnci hesaplanmıştır.

Çalışmamızda angiopietin ilişkili büyüme faktörü ile kan kreatinin, kreatinin klirensi, parathormon, düşük dansiteli lipoprotein, kolesterol, trigliserit, albümin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$). Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda angiopietin ilişkili büyüme faktörü düzeyinin diyabetik olmayan bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır ($p<0.05$). Vücut kitle indeksi, bel/kalça çevresi oranı, açlık kan şekeri, homeostasis model insulin direnci değeri , C reaktif protein, insülin ile angiopietin ilişkili büyüme faktörü arasında pozitif korelasyon; sistolik ve diastolik kan basıncı,

yüksek dansiteli lipoprotein, yaş ile angiopoietin ilişkili büyüme faktörü arasında negatif korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$).

Sonuç olarak serum angiopoietin ilişkili büyüme faktörü düzeylerinin tip 2 diabetes mellituslu hastalarda artmış olduğunu; son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda ise anlamlı ilişki bulunmadığını söyleyebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Angiopoietin ilişkili büyüme faktörü , İnsulin Direnci, Tip 2 Diabetes Mellitus, Kronik Hemodializ

ABSTRACT

Serum Levels of Angiopoietin-related Growth Factor in Diabetes Mellitus and Chronic Hemodialysis,

Semra Özkan, Internal Medicine Department, Sivas, 2011

Obesity and related metabolic syndrome appears to be a social and medical problem in developed countries. Angiopoietin-related growth factor is known to be a novel hepatokine that modulates angiogenesis and metabolism. In animal experiments, angiopoietin-related growth factor increased energy expenditure and improved insulin sensitivity and lipid profiles. Although the physiologic functions of human angiopoietin-related growth factor have not yet been identified.

In the current study, we investigated circulating angiopoietin-related growth factor levels in relation to renal function and type 2 diabetes mellitus. We determined serum angiopoietin-related growth factor, C-reactive protein, creatinine, insulin, parathyroid hormone, albumin, triglycerides, cholesterol, low density lipoprotein, high density lipoprotein, fasting blood glucose in 44 subjects with a normal glomerular filtration rate (n = 44, 22 diabetic and 22 non-diabetic) and in 44 patients on chronic hemodialysis (n = 44, 22 diabetic and 22 non-diabetic). Furthermore we calculated waist/rip ratio, body mass index, creatinine clearance, the homeostasis model of assessment- insulin resistance.

In the current study, a statistically significant correlation was not detected between serum angiopoietin-related growth factor and creatinine, creatinine clearance, parathyroid hormone, low density lipoprotein, cholesterol, triglycerides and albumin ($p>0.05$). It is detected that, angiopoietin-related growth factor levels in diabetic patients as compared with nondiabetic subjects had a statistically significant increase ($p<0.05$). We found positive correlation between angiopoietin-related growth factor and body mass index, waist/rip ratio, homeostasis model of assessment- insulin resistance, fasting serum glucose, insulin, C-reactive protein and negative correlation between angiopoietin-related growth factor and high density lipoprotein, systolic and diastolic blood pressure, age ($p<0.05$).

As a conclusion; this study indicates that serum angiotensin-related growth factor levels elevate in type 2 diabetic patients, but not significant relationship in and stage renal failure patients.

Key words: Angiotensin-related Growth Factor, Insulin Resistance, Type 2 Diabetes Mellitus, Chronic Hemodialysis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET(ABSTRACT)	iv
SİMGE VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İnsulin Direnci	2
2.2.İnsülin Direncinin Sebepleri	3
2.3. İnsülin Direncinde Klinik	3
2.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus	4
2.5. Kronik Böbrek Yetmezliğinde İnsülin Direnci	4
2.6. İnsülin Direnci ve Enflamasyon	5
2.7. Angipoinetin-Like Proteinler	6
2.8. Angipoinetin-like Protein 6	6
3. BİREYLER VE YÖNTEM	8
3.1. Çalışma Grubu	8
3.2. Ölçümler	8
3.3.İstatistiksel Analiz	11
4. BULGULAR	12
5. TARTIŞMA	21

6. SONUÇLAR	27
7. KAYNAKLAR	29
8. ÖZGEÇMİŞ	34

EK 1: Etik Kurul Kararı

SİMGELER VE KISALTMALAR

- AGF=Angiopietin ilişkili Büyüme Faktörü
- AKŞ: Açlık kan şekeri
- CRP: C reaktif protein
- DKB: Diastolik kan basıncı
- DM: Diabetes mellitus
- ELISA: Enzim bağlayıcı immunosorbent ölçüm
- HOMA-İR: Homeostasis model assesment insulin resistance
- HDL: High density lipoprotein
- KBY: Son dönem böbrek yetmezliği
- LDL: Low density lipoprotein
- PTH: Paratiroid hormon
- SKB: Sistolik kan basıncı
- PGC : Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator
- PI-3K/ Akt/FoxO1: Phosphatidylinositol 3-kinases sinyal activation yolu
- PPAR: Peroxisome proliferator-activated receptors
- VKİ=BMi: Vücut kitle indeksi
- WHR: Bel/kalça çevresi oranı

ŞEKİLLER

Şekil 2.1 İnsülin Direncinin Klinik Sonuçları.....	3
Şekil 4.1 Grupların Angiopoietin İlişkili Büyüme Faktörü Dağılım Grafiği.....	18

TABLÖLAR

Tablo 4.1. Gruplara göre yaş dağılımı	12
Tablo 4.2. Gruplara ait antropometrik ölçümler ve kan basınçları.....	13
Tablo 4.3. Gruplara ait açlık kan şekeri, insülin, lipit değerleri.....	15
Tablo 4.4. Gruplara ait C reaktif protein, renal fonksiyon göstergeleri.....	16
Tablo 4.5. Gruplara ait angiopoietin ilişkili büyüme faktörü düzeyleri.....	17
Tablo 4.6. Hemodializ ve angiopoietin ilişkili büyüme faktörü düzeyleri.....	17
Tablo 4.7. Diabetes mellitus ve angiopoietin ilişkili büyüme faktörü düzeyleri.....	18
Tablo 4.8. Angiopoietin ilişkili büyüme faktörü ile çeşitli parametrelerin korelasyonu	20

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Metabolik sendrom; obesite, insülin rezistansı, dislipidemi, hipertansiyon, tip 2 diabetes mellitus, mikroalbüminüri ile karakterizedir. Ayrıca kardiyovasküler hastalık için risk oluşturmaktadır. Patogenezinde değişik sitokinler suçlanmaktadır. Son zamanlarda tanımlanan angiopietin ilişkili büyüme faktörü (AGF) karaciğer kaynaklı bir protein olup metabolik olaylar ve angiogenezde rol oynar (1). Fare deneylerinde insülin duyarlılığını artırdığı, lipit profilini iyileştirdiği, enerji harcanmasını artırdığı saptanmıştır. İn vitro ölçümler AGF ile tedavi sonrası hepatik glukoneogenezde azalma göstermiştir (2). Bu sonuçlar AGF ile tedavinin lipit ve insülin profilinde iyileşme ile sonuçlanabileceği hipotezini desteklemektedir.

Son zamanlarda genel görüş obesite ile ilişkili insülin rezistansına yönelik tedavi yaklaşımları ve etkili koruyucu önlemler geliştirmek için adipoz doku inflamasyonunun altındaki mekanizmayı açıklamak şeklindedir. Obeslerde adipoz dokuda proinflamatuvar yolların düşük düzeyde devamlı aktivasyonu sistemik insülin rezistansını geliştirir (3,4). Buna rağmen insan çalışmaları henüz bu hipotezi desteklememiştir. İnsanlarda yapılan iki çalışmada preeklampsi ve diabetes mellituslu hastalarda AGF'nin paradoks olarak artmış olduğu bildirilmiştir (5,6).

Hemodializ hastalarında AGF düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmış olduğu gösterilmiştir ancak nedeni bilinmemektedir (6).

Bu çalışmada erişkin olgularda AGF'nin renal fonksiyonlar ve tip 2 diabetes mellitus (DM) ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnsülin Direnci

İnsülinin metabolik etkileri anaboliktir. Karaciğerde glikoneogenez ve glikojen yıkımını inhibe ederek glukoz üretimini azaltır. Kas ve karaciğerde, glikojen sentezini artırır. Kas ve yağ dokusunda, hücre membranlarındaki glukoz taşıyıcılarını arttırarak glukoz alımını çoğaltır. Yağ dokusunda hormon duyarlı lipazın aktivitesini inhibe ederek dolaşımdaki yağ asitlerini azaltır. Çoğu dokuda aminoasitlerin hücre içine girişini ve protein sentezini uyarır (7,8).

İnsülin direnci, hedef dokuların (kas, karaciğer ve yağ dokusu) insüline olan cevabının azalmasıdır. Tip 2 DM gelişiminin altında yatan primer defektlerden biri olduğu düşünülmektedir. Tip 2 DM hastalarının % 85'inde insülin direnci mevcuttur. İskemik kalp hastalığı ve hipertansiyon gibi birçok hastalığın patogeneğinde önemli rol oynar. İnsülin direncinin genetik komponentlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak obezite, yaşlanma ve sedanter yaşam biçimi gibi edinilen faktörlerin, insülin direncinin gelişimine ve sonuçta tip 2 DM gelişimine katkıda bulunduğu inanılmaktadır (9,10).

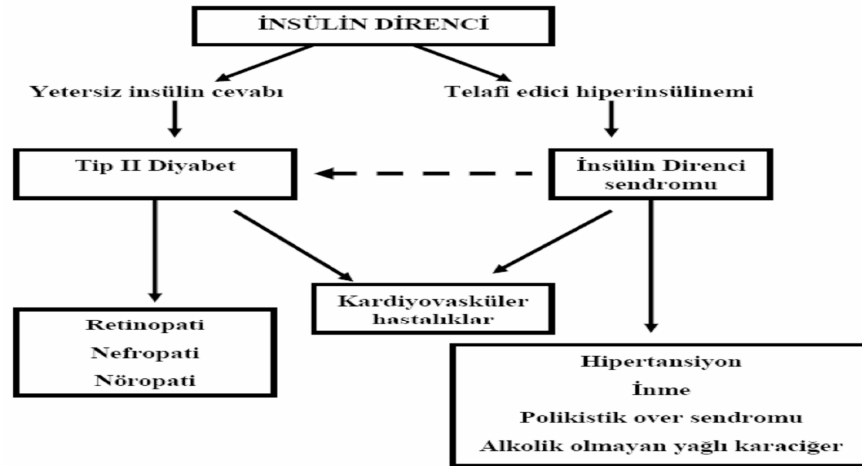
İnsülin direnci, kas ve yağ dokusuna glikoz alımını bozar ve karaciğerin glikoz üretimini artırır. Bu defektler artmış insülin sekresyonu ile kısmen kompanse edilir. İnsülin direnci tüm insülin duyarlı dokularda eşit oranda olmayabilir hatta bazı dokularda insülin etkisinde nispi bir artma olabilir. Örneğin insülin böbrekte renal tubuler tuz ve su absorpsiyonunu kolaylaştırır ve hipertansiyon gelişimine katkıda bulunabilir. Karaciğerde hiperinsülinemi trigliserit sentezinde artmaya ve sonuçta hipertrigliseridemiye, düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), artmış serbest yağ asidi düzeylerine yol açar. Damar düz kasında insülin veya insulin-like growth factor reseptörü ile etkileşerek endotel proliferasyonunu arttırabilir ve ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olabilir (10-12).

2.2. İnsülin Direncinin Sebepleri

- 1) Beta hücrelerinden anormal yapı ve fonksiyonda hormon üretimi.
- 2) İnsülin antagonistleri: Kontrregulatuvar hormon seviyelerinde artış, sitokinler, serbest yağ asitleri, anti-insülin antikörleri, anti-insülin reseptör antikörleri.
- 3) Hedef hücre defektleri: İnsülin reseptör defektleri, post-reseptör defektleri (13,16).

2.3. İnsulin Direncinde Klinik

İnsülin direncinin çok geniş bir klinik spektrumu vardır. Glukoz dengesi tamamen normal olabilir veya hiperglisemi görülebilir. Hatta bazı hastalarda hipoglisemi olabilir. İnsülin rezistansı her iki cinste her yaşta ortaya çıkabilir. Ciddi insülin rezistansı olan birçok hastada aşikar diyabet görülmez. Fakat çoğunda akantosis nigrikans, alopesi, otoimmün hastalık bulguları, over kaynaklı hiperandrojenizm, amenore, hirsutizm, büyüme gelişme bozuklukları, obezite, hipertrigliseridemi, lipoatrofi, lipodistrofi, psodoakromegali bulunabilir (14). Diğer komponentleri ise yüksek plasminojen aktivatör inhibitörleri, hiperürisemi ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) partiküllerinin boyutlarında azalmadır (15). İnsülin direncinin klinik sonuçları Şekil 1’de özetlenmiştir.



Şekil 2.1: İnsülin Direncinin Klinik Sonuçları

Eğer hastanın birinci derece akrabalarında tip 2 DM varsa, kendisinde gestasyonel diyabet, polikistik over sendromu, bozulmuş glukoz toleransı, obezite mevcutsa insülin direncinden şüphelenilmelidir (15).

İnsülin direncinin tedavisi, yaşam tarzı değişikliklerini içerir. Bunlar, egzersiz, düşük kalorili diyet ve kilo verilmesidir. Kalori kısıtlanmasından kısa bir süre sonra kilo kaybı olmasa bile insülin sensitivitesi artar. Metformin ve tiazolidinedion grubu ilaçlar insülin direncini azaltırlar. Fakat Amerikan Diyabet Cemiyeti eğer diyabet yoksa insülin direnci için farmakoterapi önermemektedir (15-20).

2.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Karaciğer, kas ve adipoz dokuda insülin duyarlılığının azalması ve beta hücre fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Her yaşta ortaya çıkabilmektedir. Vakaların çoğunu obez hastalar oluşturmaktadır (% 80-90). Aile öyküsü önemlidir. Tip 2 DM'nin doğal seyrinde 3 faz vardır. Başlangıçta birinci fazda insülin rezistansı olmasına rağmen henüz plazma glikozu normaldir. Bu dönemde hiperinsülinemi vardır. İkinci fazda insülin rezistansı dahada ilerlemiştir ve insülin seviyesi yüksektir, ancak postprandial hiperglisemi başlamıştır. Üçüncü fazda ise insülin rezistansında değişiklik olmamasına rağmen insülin sekresyonu azalmaktadır ve açlık hiperglisemisi ile aşikar DM meydana gelmektedir (17,18).

2.5. Kronik Böbrek Yetmezliğinde İnsülin Direnci

Kronik renal yetmezlik (KBY), glomeruler filtrasyon değerinde azalma sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanabilir (21).

KBY'de azalmış insülin sensitivitesi, yetersiz insülin sekresyonu ve artmış hepatik glukoneogenez insülin direncine katkı sağlar. Anemi, metabolik asidoz, bazı toksik ürünlerin birikimi, artmış serbest yağ asitleri, insülinin etkisine karşı hormonlar, psödoüridin, protein metabolizmasından kaynaklanan nitrojen ürünleri ve akut faz reaktanları, egzersiz intoleransı, vitamin D eksikliği, sekonder

hipoparatiroidizm de renal yetmezlikte bozulmuş glukoz metabolizmasına ve insülin direncine katkıda bulunurlar (25) .

KBY'li hastalarda intravenöz insüline cevap bozulmuştur ve glikozun periferik dokular tarafından kullanımı azalmıştır. Ek olarak, hiperglisemiye cevap olarak pankreatik beta hücre cevabı bozulması sebebiyle insülin sekresyonu da bozuktur (25).

KBY'de insülin direnci ve hiperinsülinemi aterosklerotik komplikasyonlardan da sorumlu tutulmaktadır. Kardiyovasküler olaylar bu hastalarda en önemli ölüm sebebidir. Yaş, hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi (serbest yağ asitlerinde ve trigliserit düzeyinde artma, plazma HDL düzeylerinde düşme) gibi yaygın aterojenik risk faktörleri üremi ile daha ilişkili durumlardır (21-23).

Üremide insülin direnci, diyaliz ile büyük ölçüde azalır. Hemodializde toksinlerin temizlenmesi hiperglisemiye beta hücre cevabı ve insüline doku hassasiyetini artırır. Hemodializ ile insülin seviyesinde önemli değişiklik olmamaktadır (25).

Sekonder hiperparatiroidizm pankreatik beta hücrelerinden insülin sekresyonunu azaltabilir. Bozulmuş glukoz toleransı ile paratiroid hormon (PTH) düzeyi arasında kuvvetli korelasyon saptanmıştır. Hiperparatiroidinin düzeltilmesi insülin sensitivitesinde değişiklik yapmaksızın glukoz toleransı ve insülin sekresyonunu artırır. Üremide bozulmuş glukoz toleransından D vitamini eksikliği de sorumlu olabilir (25).

2.6. İnsülin Direnci ve Enflamasyon

İnsülin direnci visseral obesite ile yakından ilişkili olup, düzeyleri artan serbest yağ asitlerinin, Phosphatidylinositol 3 aktivitesini inhibe ederek, glukoz oksidasyonu ve glikoz transport molekülü-4 mobilizasyonunu azaltarak, insülin aracılığı ile olan periferik glukoz alımını inhibe ettiği görülmüştür. Sağlıklı bireylerde düşük şiddette enflamasyonun göstergesi olan C reaktif proteinin (CRP) koroner arter hastalığı göstergesi olduğu, endotel disfonksiyonu ve insülin direnci ile korele olduğu gösterilmiştir (26)

2.7. Angipoietin-like Proteinler

Aşırı beslenme, inaktivite gibi yaşam değişikliklerinin yol açtığı obezitedeki hızlı artış; gelişmiş ve gelişen ülkelerde artan medikal ve sosyal bir problemdir. Erken fazda obesitenin ana metabolik etkisi sistemik insülin rezistansıdır (27,28). Son zamanlarda genel görüş obesite ilişkili insülin rezistansına yönelik tedavi yaklaşımları ve etkili koruyucu önlemler geliştirmek için adipoz doku inflamasyonunun altındaki mekanizmayı anlamının ipucu sağlayacağı yönündedir, obeslerde adipoz dokuda proinflamatuvar yolların düşük düzeyde devamlı aktivasyonu sistemik insülin rezistansını geliştirir (27-30).

Toplam 7 adet angipoietin-like protein tanımlanmıştır: Angptl1/angioarrestin, Angptl2, Angptl3, Angptl4/PPAR γ angipoietin-related/fasting-induced adipose factor/hepatic fibrinogen/angipoietin-related protein, Angptl5, Angptl6, Angptl7 (1) .

Angipoietin-like proteinler yapıcı angipoietinlere benzer, C terminalinde fibrinojen benzeri alan içerir. Angipoietinler protein sekresyonu için N terminalde sinyal dizisine sahiptir ve tirozin kinaz reseptör Tie 2 aracılığı ile hemopoetik kök hücreler ve vasküler sistemin fonksiyonlarını sürdürmek için sekrete edilirler. Angipoietin-like proteinler ise Tie1 ve Tie2 reseptörlerine bağlanmazlar, angipoietinlerden farklı fonksiyonlu orphan ligandları olduğu öne sürülmüştür. Çeşitli çalışmalar angipoietin-like proteinlerin genel olarak angiogenezi regüle ettiğini; bazı angipoietin-like proteinlerin glukoz, lipit ve enerji metabolizmasında rol aldığını göstermiştir (31).

2.8. Angipoietin-like Protein 6

AGF esas olarak karaciğerden salgınır, diğer dokularda da düşük düzeyde salgınır (29). Endotelial hücrelerde extracellular signal-regulated kinase-endothelial nitric oxide synthetase- nitric oxid yolu aktivasyonu ile arteriogenez ve anjiogenezi uyarır (31-34).

Fare deneylerinde AGF' nin sistemik enerji kullanımını arttırarak obezitenin etkisini antagonize ettiği raporlanmıştır (35). AGF salgılamayan fareler azalmış enerji harcanması ve insülin direncinden dolayı belirgin obezite göstermiştir. Tersine,

artmış AGF ekspresyonu gösteren fareler artmış enerji harcanmasına eğilimli fenotip göstermiştir (1, 28, 36). Bu bulgular dolaşımdaki AGF'nin obezite ve ilişkili insülin direncini, sistemik enerji tüketimini artırarak etkisizleştirdiğini göstermiştir (28). Bu sonuçlar AGF'nin lipit profili ve insülin direncinde iyileşme nedeniyle tedavi yaklaşımlarında yeni tedavi ajanı olarak düşünülmesini sağlamıştır.

İnsan çalışmaları şimdiye kadar bu hipotezi desteklememiştir. Preeklampsi ve DM'de artmış AGF düzeyleri ile ilgili iki çalışma yayınlamıştır (5,6). AGF düzeyinin obezlerde ve diyabetik durumlarda paradoksal olarak yükseldiğini göstermiştir. Bu durum DM'de insülin rezistansına benzer şekilde AGF rezistansı ya da kompanzatuvar mekanizma olarak açıklanmıştır (6).

Son zamanlarda yapılan MONİCA çalışmasında 3402 kişilik populasyonda AGF gen polimorfizmi ve metabolik sendromla bağlantılı fenotipler arasında ilişki incelenmiştir. Tek nükleotid polimorfizmi (G alel ss65112063) düşük plazma glukoz düzeyi ile ilişkilidir. Metabolik sendrom riskinde % 20 artışla da ilişkilidir (37).

Bazı çalışmalarda iskelet kasının aşırı enerji yüküne cevapta artmış enerji harcanmasını peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR)-alpha, PPAR-delta, PPAR-gama ve PPAR-gama koaktivatörü Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator (PGC) -1alpha ve beta aracılığıyla regüle ettiği gösterilmiştir (11, 12, 38).

DeneySEL çalışmalarda AGF salgılanmayan farelerde iskelet kasında PPAR-alpha, PPAR-delta ve PGC-1alpha ekspresyonunda önemli düşüş; AGF transgenik farelerde ise artış tespit edilmiştir (36). AGF proteini C2C12 myositine bağlanır ve p38 mitogen-activated protein kinase fosforilasyonunu stimüle ederek PGC-1alpha aktivasyon ve stabilizasyonunu direkt artırır (11). Ayrıca rat hepatositlerinde fosfotidilinositol 3-kinaz sinyal yolunu aktive ederek ve glukoz-6-fosfataz ekspresyonunu azaltarak glukoneogenezi baskıladığı gösterilmiştir. AGF esasen hepatositlerde eksprese edilmesinden dolayı, bu hücrelerde glukoneogenezi otokrin/ parakrin etkiyle baskılayabilir. Bununla birlikte, AGF aktivasyon sinyali obesite ve insülin direncine karşı koyabilir. AGF transkripsiyonunun nasıl düzenlendiğini aydınlatmak ve AGF reseptörleri ve etkilerini tanımlamak için daha ileri çalışmalar gerekmektedir (2).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Çalışmamız için Sivas Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 29.09.2010 tarih ve 2010-06/62 sayılı karar ile izin alınmıştır.

Kasım 2010-Ocak 2011 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Dahiliye ve Nefroloji Kliniği'nde takip edilen hastalar ve sağlıklı erişkinler çalışmaya alındı. Toplam 88 olgu çalışmaya dahil edildi.

Genel inflamasyon gösteren çeşitli romatolojik hastalıklar, son dönem maligniteli hastalar çalışma dışında tutuldu.

Olgular dört alt gruba ayrıldı:

1- Sağlıklı erişkinlerden oluşan 11'i kadın ve 11'i erkek olmak üzere toplam 22 kişilik kontrol grubu ,

2- 11'i kadın ve 11'i erkek olmak üzere toplam 22 kişilik haftada üç kez kronik hemodiyalize giren hastalar,

3- 11'i kadın ve 11'i erkek olmak üzere toplam 22 kişilik haftada üç kez kronik hemodiyalize giren ve diabetes mellitusu olan hastalar,

4- 11'i kadın ve 11'i erkek olmak üzere toplam 22 kişilik diabetes mellitusu olan hastalardan oluşmuştur.

3.2. Ölçümler

Hastalarda değerlendirilen başlıca parametreler aşağıdadır:

- 1) Beden kitle indeksi (BMI, kg/ m²)
- 2) Açlık kan şekeri (mg/dl)
- 3) Açlık insülin düzeyi (mg/dl)
- 4) Serum trigliserid düzeyi (mg/dl)
- 5) Serum total kolesterol düzeyi (mg/dl)
- 6) Serum HDL düzeyi (mg/dl)

- 7) Serum LDL düzeyi (mg/dl)
- 8) Homeostaz modeli insülin direnci ölçümü (HOMA-IR)
- 9) Bel/Kalça çevresi oranı (WHR, cm)
- 10) Serum kreatinin düzeyi (mg/dl)
- 11) Serum albümin düzeyi (g/dl)
- 12) Paratiroid hormon(intakt, pg/ml)
- 13) CRP (mg / L)
- 14) AGF (ng/ml)
- 15) Kreatinin klirensi(ml/dk)

Çalışmaya alınan 88 hastanın kreatinin klirensi Cockcroft-Gault formülü kullanılarak hesaplandı. Hastaların yarısı hemodiyalize giren son dönem böbrek yetmezlikli hastalar idi. Haftada iki veya üç gün hemodiyalize giren hastaların hemodiyaliz yapma süresi 1 ay ile 20 yıl arasında değişmekte olup, ortalama diyaliz süresi 27 ay idi. Kalan hastaların kreatinin klirensi normal değerlerde idi.

Hastaların boyları metre cinsinden ve kiloları kilogram cinsinden ölçülerek kilo boyun karesine bölünerek vücut-kitle indeksi(VKİ=BMI) hesaplandı.

$$BMI = \text{Vücut Ağırlığı(kg)} / \text{Boy}^2 (m^2)$$

Göbek hizasından bel çevresi, gluteus maksimus kasının en çıkıntılı noktasından ve pubis üzerinden geçen hat hizasında kalça çevresi mezur kullanılarak cm cinsinden ölçüldü ve bel çevresi kalça çevresine bölünerek bel-kalça çevresi (WHR) oranı hesaplandı..

$$WHR = \text{Bel Çevresi(cm)} / \text{Kalça Çevresi(cm)}$$

Hastalar, en az 5 dakika dinlendirildikten sonra oturur vaziyette, sağ koldan uygun manşon ile kan basınçları ölçüldü, sistolik ve diastolik kan basınçları mm Hg olarak kaydedildi. 5 dakika ara ile yapılan 3 ölçümde sistolik kan basıncı 140 mmHg, diastolik kan basıncı 90 mmHg'nin üstünde olan bireyler hipertansif kabul edildi. Çalışmaya alınan hastaların 54'ü hipertansif hastalardan oluşmaktadır. Bu hastaların 36'sı oral antihipertansif ilaç kullanmakta idi.

Tip 2 DM için açlık kan şekerinin en az 126 mg/dl olması ile tanı koyuldu veya oral hipoglisemik ajan kullanan hastalar çalışmaya alındı. Çalışma hastalarının

DM süresi 1-26 yıl arasında değişmekte olup hastalık süresi ortalama 4.4 yıl idi. Kontrol grubunda diabetes mellitus tanısı OGTT ile dışlandı.

İnsülin rezistansı HOMA formülü ile hesaplandı:

$HOMA-IR = \text{Açlık Glikoz (mmol/l)} \times \text{Açlık İnsülin (mU/l)} / 22,5$.

HOMA skoru $\geq 2,5$ olan hastalar insülin direnci pozitif olarak kabul edildi.

Tüm hastalarda 12 saatlik açlık sonrası glukoz, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit, insülin, kreatinin, PTH, C reaktif protein, albümin değerlerine bakıldı.

Serum glukoz, total kolesterol, trigliserid ve HDL, LDL kolesterol, kreatinin, albümin düzeyleri enzimatik ölçümlerle Beckman Coulter LX20 otoanalizöründe ölçüldü.

Serum insülin konsantrasyonları Cobas e 601 otoanalizöründe electrochemiluminescence ölçüm yöntemiyle Roche ticari kitleri kullanılarak ölçüldü.

Serum intakt parathormon konsantrasyonları Cobas e 601 otoanalizöründe electrochemiluminescence ölçüm yöntemiyle Roche ticari kitleri kullanılarak ölçüldü.

Serum CRP konsantrasyonları Beckman Coulter İmage 800 otoanalizöründe immunoturbidimetrik yöntemle ölçüldü.

AGF seviyesi için kan örnekleri sabah 8:00 ve 9:00 arasında, on iki saat açlık sonrasında, vakumlu tüplere alındı, santrifüj öncesi 30 dakika oda sıcaklığında bekletildi. 20 dakika 1000 rpm de santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Alınan serum örneği $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de dondurularak 1 ay süreyle saklandı ve enzim bağlayıcı immunosorbent ölçüm (ELISA) yöntemiyle ticari kitler kullanılarak çalışıldı (USCN, E82468H ANGPTL-6, China). ELISA okuyucusunda 450 nm'de okuma yapıldı ve sonuçlar hesaplandı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızın verileri SPSS (ver: 14.0) programına yüklendi. Verilerin değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis testi, Mann Whitney U testi ve Korelasyon analizi kullanıldı. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama \pm standart sapma şeklinde belirtildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma gruplarındaki bireylerin cinsiyetleri incelendiğinde her gruptaki bireylerin 11'i (% 50) kadın, 11'i (% 50) erkek idi.

Çalışmaya alınan alt gruplardaki bireylerin yaşları karşılaştırıldığında yaşlar arasındaki fark önemsiz bulundu ($p>0,05$). Gruplara göre yaş dağılımı Tablo 4.1 de verildi.

Tablo 4.1. Gruplara göre yaş dağılımı

Yaş(yıl)	
Gruplar	Ortalama± Standart sapma
Kontrol	56,82±13,394
Tip 2 diabetes mellitus	66,41±10,206
Tip 2 diabetes mellitus+son dönem böbrek yetmezliği	61,36±11,412
Son dönem böbrek yetmezliği	61,95±16,258
Sonuç:	KW=5,163 P=0,160

Total olarak hastaların yaş ortalaması: 61,64 yıl, yaş aralığı 28- 83 yıl idi. Erkeklerin yaş ortalaması: 62,41 yıl ve kadınların yaş ortalaması: 60,86 yıl idi.

Tip 2 DM'li hastaların yaşları 37-83 yıl, yaş ortalaması 63.8 yıl idi. Tip 2 DM olmayan hastaların yaşları 28-80 yıl arasında olup yaş ortalaması 59.3 yıl idi.

Kronik hemodiyaliz hastalarının yaş aralığı 30-80 yıl olup yaş ortalaması 61.6 yıl idi. Hemodiyalize girmeyen hastaların yaş aralığı 28-83 yıl olup yaş ortalaması 61.6 yıl idi.

Çalışma gruplarının vücut kitle indeksi, HOMA değerleri, sistolik ve diastolik kan basınçları ve bel/kalça oranları incelendiğinde:

HOMA değerleri yönünden gruplar arası farklılık önemli bulundu ($p<0,05$). Gruplara ait değerler ikili karşılaştırıldığında kontrol grubu ve diyabetikler grupta HOMA değeri hemodiyaliz grubu ve diyabetik hemodiyaliz grubundan yüksekti.

Vücut-kitle indeksleri yönünden gruplar arası farklılık önemli bulundu ($p<0,05$). Gruplara ait değerler ikili karşılaştırıldığında diyabetikler ve diyaliz hastaları arasındaki farklılık önemli bulundu.

Bel/kalça çevresi oranları yönünden gruplar arası farklılık önemli bulundu ($p<0,05$). Gruplara ait değerler ikili karşılaştırıldığında diyabetikler ve diyabetik hemodiyaliz hastaları, diyabetikler ve hemodiyaliz hastaları arasındaki farklılık önemli bulundu.

Sistolik ve diastolik kan basınçları yönünden gruplar arasındaki fark önemsiz bulundu ($p>0,05$).

Grupların antropometrik ölçümler ve kan basınçları Tablo 4.2 de verildi.

Tablo 4.2. Gruplara ait antropometrik ölçümler ve kan basınçları

ÖLÇÜMLER	1. GRUP	2. GRUP	3. GRUP	4. GRUP	SONUÇ
	Kontrol	Diyabetes mellitus	Diyabetes mellitus+kronik böbrek yetmezliği	kronik böbrek yetmezliği	
	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS
Homeostaz model insülin direnci	2,0±1,2	8,2±5,3	6,5±6,4	1,3±0,3	KW=41,9 P=0,001
Vücut kitle indeksi(kg/m ²)	28,0±6,0	31,6±5,5	27,5±5,4	25,9±5,9	KW=11,6 P=0,009
Bel/kalça çevresi oranı(cm)	0,9±,01	0,9±,01	0,8±0,1	0,8±0,1	KW=13,7 P=0,003
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	135,4±13,3	134,0±11,4	137,2±11,6	135,4±17,9	KW=1,8 P=0,162
Diastolik kan basıncı (mm Hg)	84,5±10,1	80,0±7,5	81,3±17,9	81,8±10,0	KW=2,9 P=0,404

$p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

SS:Standart sapma

Çalışma gruplarının açlık kan şekeri, insülin ve lipit paneli incelendiğinde:

İnsülin değerleri yönünden gruplar arası farklılık önemli bulundu ($p<0,05$). Gruplara ait değerler ikili karşılaştırıldığında kontrol ve diyabetik grup, diyabetikler ve diyabetik diyaliz hastaları, diyabetikler ve diyaliz hastaları, diyabetik diyaliz hastaları ve diyaliz hastaları arasında farklılık önemli bulundu.

Açlık kan şekeri değerleri yönünden gruplar arası farklılık önemli bulundu ($p<0,05$). Gruplara ait değerler ikili karşılaştırıldığında kontrol ve diyabetik grup, kontrol ve diyabetik diyaliz hastaları, diyabetikler ve diyaliz hastaları, diyabetik diyaliz hastaları ve diyaliz hastaları arasında farklılık önemli bulundu.

Total kolesterol değerleri yönünden gruplar arası farklılık önemli bulundu ($p<0,05$). Gruplara ait değerler ikili karşılaştırıldığında kontrol ve diyaliz hastaları, kontrol ve diyabetik diyaliz hastaları arasında farklılık önemli bulundu.

HDL değerleri yönünden gruplar arası farklılık önemli bulundu ($p<0,05$). Gruplara ait değerler ikili karşılaştırıldığında kontrol ve diyabetik diyaliz hastaları arasında farklılık önemli bulundu.

LDL değerleri yönünden gruplar arası farklılık önemli bulundu ($p<0,05$). Gruplara ait değerler ikili karşılaştırıldığında kontrol ve diyaliz hastaları, kontrol ve diyabetik diyaliz hastaları arasında farklılık önemli bulundu.

Trigliserid düzeyleri yönünden gruplar arasındaki fark önemsiz bulundu ($p>0,05$).

Çalışmadaki grupların açlık kan şekeri, insülin, lipit değerleri Tablo 4.3 te verildi.

Tablo 4.3. Gruplara ait açlık kan şekeri, insülin, lipit değerleri

ÖLÇÜMLER	Kontrol	Diyabetes mellitus	Diyabetes mellitus+kronik böbrek yetmezliği	Kronik böbrek yetmezliği	SONUÇ
	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	
İnsülin (mg/dL)	9,5±5,8	21,0±7,6	13,9±12,4	5,8±5,7	KW=32,2 P=0,001*
Açlık kan şekeri (mg/dL)	81,1±11,8	173,2±57,9	184,0±59,5	93,9±29,6	KW=55,5 P=0,001*
Trigliserid (mg/dL)	137,0±80,3	127,5±77,8	173,0±133,1	133,8±94,3	KW=2,8 P=0,417
Kolesterol (mg/dL)	189,0±61,7	157,9±57,0	141,7±55,9	140,0±45,2	KW=10,3 P=0,016*
Yüksek dansiteli lipoprotein (mg/dL)	36,9±11,9	29,4±9,	24,6±8,3	28,7±12,5	KW=13,0 P=0,005*
Düşük dansiteli lipoprotein (mg/dL)	116,2±44,2	101,5±35,3	76,2±28,9	77,3±31,0	KW=14,7 P=0,002*

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

SS: Standart sapma

Hasta gruplarının CRP, kreatinin, kreatinin klirensi, albümin, parathormon değerleri incelendiğinde:

CRP değerleri yönünden gruplar arası farklılık önemli bulundu (p<0,05). Gruplara ait değerler ikili karşılaştırıldığında kontrol ve diyaliz hastaları, kontrol ve diyabetik diyaliz hastaları arasında farklılık önemli bulundu.

Albümin değerleri yönünden gruplar arası farklılık önemli bulundu (p<0,05). Gruplara ait değerler ikili karşılaştırıldığında kontrol ve diyabetik diyaliz hastaları, diyabetikler ve diyabetik diyaliz hastaları arasında farklılık önemli bulundu.

Kreatinin klirensi yönünden gruplar arası farklılık önemli bulundu (p<0,05). Gruplara ait değerler ikili karşılaştırıldığında diyalize girenler ve girmeyenler arasında farklılık önemli bulundu.

Parathormon düzeyleri yönünden gruplar arası farklılık önemli bulundu (p<0,05). Gruplara ait değerler ikili karşılaştırıldığında diyalize girenler ve girmeyenler arasında farklılık önemli bulundu.

Kreatinin düzeyleri yönünden gruplar arası farklılık önemli bulundu ($p<0,05$). Gruplara ait değerler ikili karşılaştırıldığında diyalize girenler ve girmeyenler arasında farklılık önemli bulundu.

Grupların renal fonksiyon göstergeleri ve CRP değerleri Tablo 4.4'de gösterildi.

Tablo 4.4. Gruplara ait C reaktif protein, renal fonksiyon göstergeleri

ÖLÇÜMLER	Kontrol	Diyabetes Mellitus	Diyabetes mellitus+Kronik böbrek yetmezliği	Kronik böbrek yetmezliği	SONUÇ
	Ort \pm SS	Ort \pm SS	Ort \pm SS	Ort \pm SS	Ort \pm SS
C Reaktif Protein (mg/L)	8,7 \pm 9,2	16,8 \pm 10,8	21,4 \pm 12,2	22,1 \pm 23,2	KW=12,4 P=0,006*
Albümin (g/dl)	3,4 \pm 0,9	3,1 \pm 0,71	2,3 \pm 0,7	2,8 \pm 0,6	KW=22,4 P=0,001*
Kreatinin klirensi(ml/dk)	110,8 \pm 23,0	98,4 \pm 21,7	12,5 \pm 6,1	10,8 \pm 2,9	KW=66,2 P=0,001*
Parathormon (pg/ml)	39,2 \pm 18,3	59,0 \pm 37,0	277,3 \pm 124,7	288,8 \pm 194,4	KW=45,7 P=0,001*
Kreatinin (mg/dl)	0,8 \pm 0,1	0,8 \pm 0,1	6,9 \pm 2,3	7,0 \pm 3,0	KW=65,8 P=0,001*

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı

SS: Standart sapma

Gruplara ait AGF düzeyleri incelendiğinde gruplar arası farklılık önemli bulundu ($p<0,05$). Gruplara ait değerler ikili karşılaştırıldığında kontrol ve diyabetik diyaliz hastaları, kontrol ve diyaliz hastaları, kontrol ve diyabetik hastalar, diyabetikler ve diyaliz hastaları arasında farklılık önemli bulundu.

Gruplara ait AGF düzeyleri Tablo 4.5 te gösterildi.

Tablo 4.5. Gruplara ait angiotensin ilişkili büyüme faktörü düzeyleri

ÖLÇÜMLER	Kontrol	Diyabetes Mellitus	Diyabetes mellitus+Kronik böbrek yetmezliği	Kronik böbrek yetmezliği	SONUÇ
	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS
Angiotensin ilişkili Büyüme Faktörü(ng/ml)	104,3±31,8	249,0±84,4	196,0±90,6	175,9±72,3	KW=30,8 P=0,001*

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

SS: Standart sapma

Hemodiyalize giren son dönem böbrek yetmezlikli hastalar ve diyalize girmeyen hastalar arasında AGF düzeyleri bakımından fark saptanmadı (p>0.05).

Tablo 4.7 de grupların AGF değerleri verildi.

Tablo 4.6 Hemodiyaliz ve angiotensin ilişkili büyüme faktörü düzeyleri

Angiotensin ilişkili Büyüme Faktörü	Ortalama ± Standart sapma
Hemodiyalize girenler	176,6± 96,6
Hemodiyaliz olmayanlar	186,0±81,7
Sonuç	KW=0,2 p=0,626

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

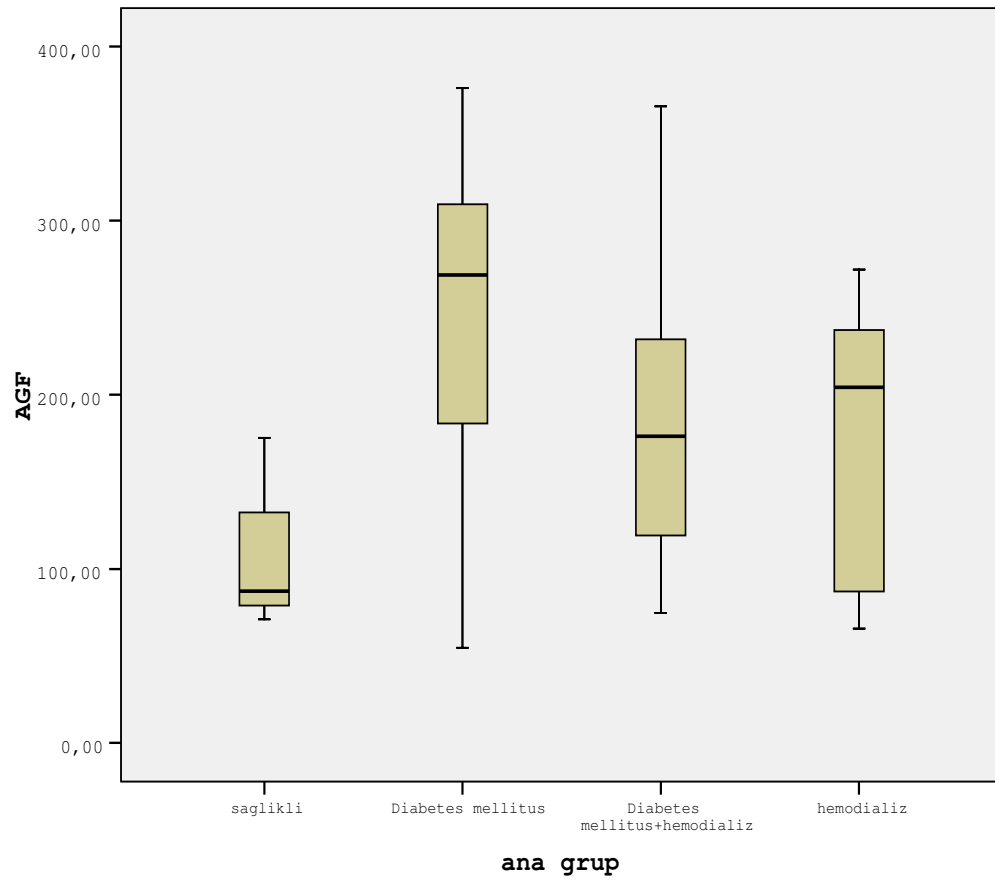
Diyabetes mellituslu hastalarda diyabeti olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü(p<0.05). Tablo 4.8' de DM için AGF değerleri verildi.

Tablo 4.7 Diyabetes mellitus ve angiotensin ilişkili büyüme faktörü düzeyleri

Angiotensin İlişkili Büyüme Faktörü	Ortalama \pm Standart sapma
Diyabetes mellitus olmayanlar	140,12 \pm 66,06
Diyabetes mellitus olanlar	222,56 \pm 90,61
Sonuç	KW=23,78 p=0,001*

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Hasta gruplarının AGF dağılımları Şekil 4.1’de grafik halinde gösterildi.



Şekil 4.1 Grupların AGF Dağılım Grafiği

Hastalara ait biyokimyasal parametreler ve antropometrik ölçümlerin AGF ile ilişkisi değerlendirildiğinde AGF ve vücut kitle indeksi arasında anlamlı pozitif korelasyon, AGF ve HOMA değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon, AGF ve HDL arasında anlamlı negatif korelasyon, AGF ve bel/kalça çevresi oranları arasında anlamlı pozitif korelasyon, AGF ve açlık kan şekeri düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon, AGF ve insülin arasında anlamlı pozitif korelasyon, AGF ve CRP arasında anlamlı pozitif korelasyon, AGF ve sistolik kan basıncı arasında anlamlı negatif korelasyon, AGF ve diastolik kan basıncı arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı.

AGF ile trigliserid, total kolesterol, LDL, kreatinin, kreatinin klirensi, albümin, parathormon düzeyleri arasında korelasyon saptandı.

AGF ile yaş arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Cinsiyetle AGF ilişkisi değerlendirildiğinde erkeklerde AGF düzeyi kadınlardan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

AGF'nin çeşitli parametrelerle korelasyonu Tablo 4.8'de gösterildi.

Tablo 4.8. Angiopoietin ilişkili büyüme faktörü ile çeşitli parametrelerin korelasyonu

Parametre	Pearson Korelasyon Katsayısı	P
Vücut kitle indeksi	r=0,773**	P=0,001
Homeostaz model insülin direnci	r=0,814**	P=0,001
Diabetes Mellitus	r=0,465**	P=0,001
Hemodializ	r=0,053	P=0,626
Düşük dansiteli lipoprotein	r=-0,090	P=0,407
Yüksek dansiteli lipoprotein	r=-0,770**	P=0,001
Kolesterol	r=-0,123	P=0,252
Trigliserid	r=-0,069	P=0,522
Kreatinin	r=-0,058	P=0,593
Parathormon	r=-0,050	P=0,640
Kreatinin klirensi	r=-0,077	P=0,476
Albümin	r=-0,099	P=0,357
Diastolik kan basıncı	r=-0,609**	P=0,001
Sistolik kan basıncı	r=-0,535**	P=0,001
C reaktif protein	r=0,737**	P=0,001
Bel/kalça çevresi oranı	r=0,776**	P=0,001
Açlık kan şekeri	r=0,557**	P=0,001
İnsülin	r=0,760**	P=0,001
Cinsiyet	r=-0,639**	P=0,001
Yaş	r=-0,356**	P=0,001

**P< 0.01 istatistiksel olarak anlamlı

5. TARTIŞMA

Aşırı beslenme ve inaktivite gibi yaşam değişikliklerinin yol açtığı obezitede hızlı artış; gelişmiş ve gelişen ülkelerde artan medikal ve sosyal bir problemdir (34).

Obezite ve metabolik sendrom dünyada giderek daha fazla sayıda insanı etkileyen önemli bir morbidite nedenidir (39).

Obezite; tip 2 DM, hipertansiyon, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalıkları kapsayan metabolik hastalıklarla ilişkili riski arttırmaktadır. Erken fazda obezitenin ana metabolik etkisi sistemik insülin rezistansıdır (18).

İnsülin direnci; hedef doku defektlerinin oluşumuna neden olan abdominal obezite, fiziksel aktivite yetersizliği, karbonhidrat içeriği yüksek diyetlerin tüketimi, aşırı yemek yeme, hormonal değişiklikler, yaşlanma ve genetik nedenlerle ortaya çıkmaktadır. Hiperinsülinemi ile gelişen hiperglisemi, hipertansiyon ve dislipidemi insülin direnci sendromunu ortaya çıkarmaktadır. Sendromu oluşturan bileşenlerin her birinin aterojenik etkileri kardiyovasküler hastalık riskini arttırmakta olup, sendromun tedavisi bu bileşenlerin ortadan kaldırılmasına yönelik olmalıdır (4). Sağlıklı zayıflama diyeti, egzersiz, ağırlık kaybı, dislipidemiye yönelik tedavi, hiperglisemi ve hipertansiyon tedavisi uygulanan başlıca tedavi yaklaşımlarıdır (17).

Gelişen insülin rezistansının adipoz dokuda direkt olarak proinflamatuvar yolları kronik olarak aktive ettiği görüşü son zamanlarda ortaya atılmıştır. Otokrin/parakrin tarzda adipoz dokuyu etkileyen ve adipoz doku hücrelerini aktive eden çeşitli proinflamatuvar sitokinler adiposit ve makrofaj yüzeyinde bulunabilir (40).

Son zamanlarda genel görüş obezite ilişkili insülin rezistansına yönelik tedavi yaklaşımları ve etkili koruyucu önlemler geliştirmek için adipoz doku inflamasyonunun altındaki mekanizmayı anlamının ipucu sağlayacağı yönündedir. Obezlerde adipoz dokuda proinflamatuvar yolların düşük düzeyde devamlı aktivasyonu sistemik insülin rezistansını geliştirir (1,4).

Obezitede gelişen kalıcı kilo alımı enerji için gerekenden daha fazla kalori alımına ihtiyaç duyar. Bu durumdan dolayı sistemik enerji harcanmasını arttıran AGF bir anti obezite ilaç olarak etkili olabilir (27,41).

Çeşitli çalışmalar bazı angiopoietin-like proteinlerin angiogenezi regüle ettiğini; glukoz, lipit ve enerji metabolizmasında rol aldığını göstermiştir (31).

Toplam 7 adet angiopoietin-like protein tanımlanmıştır. Bunlardan biri olan AGF esas olarak karaciğerden salgınır, diğer dokularda da düşük düzeyde salgınır. AGF ilk olarak epidermal proliferasyon ve remodeling uyarıcısı olarak tanımlandıktan sonra (40) angienez ve yara iyileşmesindeki rol oynadığı bildirilmiştir (42). Endotelial hücrelerde ERK 1/2-e NOS-NO yolu aktivasyonu ile arterienez ve anjiogenezi uyardığı gösterilmiştir (31-34).

AGF'nin hayvan deneylerinde sistemik enerji kullanımını artırarak obesitenin etkisini giderdiği raporlanmıştır (35). Ancak insan çalışmaları şimdiye kadar bu hipotezi desteklememiştir. Bir araştırma grubu insanlarda DM ve preeklampside AGF ile ilgili iki çalışma yayınlamıştır (5,6). Son zamanlarda yapılan bir çalışma insanlarda dolaşan AGF düzeyinin obezler ve diyabetiklerde arttığını göstermiştir (40). Bu çalışma metabolik sendromlularda AGF düzeyinin sağlıklı gruptan daha yüksek olduğunu ve metabolik sendromun kendisinin AGF düzeyinin bir prediktörü olduğunu göstermiştir (40).

Ebert ve arkadaşları GFR > 50 ml/dk olan 60 kişi (30'u diabetik ve 30'u diabetik olmayan) ve 60 hemodializ hastasında (32'si diabetik ve 28'i diabetik olmayan) AGF ile bazı parametrelerin ilişkisini incelemiştir (6). AGF'nin kontrol grubuna göre son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığını göstermiştir (6).

Stephan ve arkadaşları 20 preeklampitik gebe ve 20 kişilik kontrol grubunda AGF'nin hipertansiyonla ilişkisini incelemiştir. Preeklampsili gebelerde kontrol grubuna göre sistolik kan basıncı yüksek bulunmuştur (5).

Namkung ve arkadaşlarının yaptığı 138 metabolik sendromlu ve 78 sağlıklı kontrol grubunu kapsayan 216 kişilik çalışmada AGF ile çeşitli biyokimyasal parametreler ve antropometrik ölçümlerin ilişkisi araştırılmıştır. Metabolik

sendromlu kişilerde AGF düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (40).

Mirzaei ve arkadaşları 62 obes ve 41 obes olmayan kişide AGF'nin metabolizma hızı ve insülin direnci ile ilişkisini araştırmıştır. İstirahat metabolizma hızı yüksek olanlarda AGF'nin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (43).

Legry ve arkadaşları 3402 kişilik MONICA çalışmasında AGF gen polimorfizmi ve metabolik sendromla bağlantılı fenotipler arasında ilişkiyi incelenmiştir. Tek nükleotid polimorfizmi (G alel ss65112063) düşük plazma glukoz düzeyi ile ilişkilidir. Metabolik sendrom riskinde % 20 artışla da ilişkili bulunmuştur (37).

Ebert ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada AGF düzeyinin diabetik bireylerde diabetik olmayan bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış olduğunu göstermiştir (6). Hayvan deneylerinde obesite ve diyabet için AGF'nin bir hepatokin olduğu gösterilmesine rağmen (35); insanlarda AGF DM, preeklampsi ve metabolik sendrom hastalık gruplarında yapılmış çalışmalarda paradoks up-regülasyon göstermiştir (5,6,40). Bizim çalışmamız Ebert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde diabetes mellituslu hastalarda AGF düzeyinin sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış olduğunu göstermiştir. Bu paradoks up-regülasyon nedenleri olarak şunlar düşünülebilir:

1-AGF hastalık gruplarında metabolik profili iyileştirmiş olabilir.

2-Hasta kişilerde AGF rezistansına yol açan AGF'ye duyarlılıkta azalma olabilir.

3-İnsan ve hayvanlarda AGF'nin rolü farklı olabilir.

Ayrıca AGF'nin tip 2 DM başlangıcından önce insülin rezistansını antagonize ettiği ancak DM aşık hale geldikten sonra AGF'nin antagonize edici etkisinin kısa süreli olması da olasıdır (40). Bu fenomenin gerçek mekanizmasını doğrulamak için insanlarda AGF'nin fonksiyonu tanımlanmalıdır. Ancak bu deneyler henüz gerçekleştirilmemiştir. AGF rezistansı hipotezini kanıtlamak için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Namkung ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada cinsiyet ile AGF düzeyinin ilişkili olduğunu göstermiştir (40). Metabolik sendrom ve cinsiyete göre iki gruba

bölündüğünde AGF düzeyi sağlıklı grup veya tüm populasyonla karşılaştırıldığında metabolik sendromlu bireylerde istatistiki olarak anlamlı şekilde artmıştır. Kadınlarda AGF düzeyi erkeklere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kadınlarda AGF düzeyinin daha yüksek saptanması daha önce Kore populasyonunda yapılan iki çalışmaya benzer şekilde Kore toplumunda metabolik sendrom prevalansının kadınlarda erkeklerden daha fazla olmasına bağlanmıştır. Aynı çalışmada AGF düzeylerinde cinsiyet bağımlı farklılığın seks hormonlarının olası etkisine bağlı olabileceği öne sürülmüştür (40). Bu durumu doğrulamak için geniş çaplı yeni çalışmalara gereksinim vardır. Ebert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cinsiyet ve AGF arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda serum AGF düzeyi cinsiyetle ilişkili idi. Ancak bizim çalışmada AGF düzeyleri erkeklerde kadınlardan anlamlı şekilde daha yüksek idi. Bu durum çalışmamızdaki erkeklerin vücut-kitle indeksinin kadınlardan anlamlı şekilde yüksek olması ile izah edilebilir. Ebert ve arkadaşlarının çalışması ile Namkung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kullanılan AGF kiti aynı olmasına rağmen düzeyler ikinci çalışmada birinciden yaklaşık olarak iki kat yüksek saptanmıştır (6,40). Bu durum etnik ve yaşam tarzı ile ilişkili değişiklik olabileceğini düşündürmektedir.

Ebert ve arkadaşları yaşla AGF arasında anlamlı ilişki saptamamıştır (6). Namkung ve arkadaşlarının çalışmasında AGF yaşla negatif korele olarak saptanmıştır (40). Bizim çalışmamızda AGF ile yaş arasında anlamlı negatif korelasyon gösterilmiştir.

Ebert ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada AGF düzeyleri ile açlık kan şekeri pozitif korelasyon göstermiştir (6). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde AGF ile AKŞ anlamlı olarak pozitif korele idi. Bu bulgular diabetik durum veya obezlerde AGF direnci olduğu görüşünü desteklemektedir. Enerji tüketimini arttırarak ve iştahı azaltarak vücut ağırlığını azalttığı bilinen leptinin obesiteyle pozitif korele olduğu gösterilmiştir (47). İnflamasyon mekanizması net bilinmemesine rağmen obez insan ve hayvanlarda hiperleptinemi gelişmesine neden olan leptin rezistansına sebep olur. Benzer şekilde hiperleptinemi obezite ve diyabetiklerde insülin direnci gelişiminin sonucudur. Bu durum insülin duyarlılığını artıran ve kilo alımını etkisizleştiren düzenlemelerin normalde karaciğerden AGF

üretimini sağlamasına rağmen obez durumda AGF etkisinin azalmış olabileceğini düşündürmektedir (44-47).

Ebert ve arkadaşları hemodiyaliz hastalarında AGF düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmış olduğunu bildirmiştir (6). Bu negatif korelasyona azalmış renal fonksiyonların serum AGF düzeyini azaltması veya kronik diyaliz hastalarında AGF regülasyonuna katkıda bulunan inflamatuvar durumun sebep olabileceği düşünülmektedir (6,40). Namkung ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada AGF kreatinin düzeyi ile negatif korelasyon göstermiştir (40). Bizim çalışmamızda ise hemodializ hastalarında AGF düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma saptanmamıştır. Kan kreatinin ve kreatinin klirensi ile AGF düzeyleri arasında da ilişki saptanmamıştır. Ancak hala AGF'nin renal eliminasyonu olup olmadığını, insanlarda fizyolojisi ve regülasyonunun nasıl olduğunu ve kronik hemodiyaliz hastalarında inflamasyonun katkısını açıklamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Stephan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 44 beyaz ırk gebede preeklampsili hastalarda AGF düzeyi kontrol grubuna göre yüksek olup AGF; SKB ile pozitif korelasyon göstermiştir (5). Başka bir çalışmada ise sistolik ve diastolik kan basıncı ile AGF ilişkisi incelendiğinde genel populasyon ve sağlıklı grupta değerlendirildiğinde AGF ile kan basıncı anlamlı korelasyon göstermemiştir (40). Bizim çalışmada ise sistolik ve diastolik kan basınçları AGF ile anlamlı negatif korelasyon gösterdi.

Yapılan bir çalışmada metabolik sendrom komponentlerinden bel çevresi serum AGF prediktörü olarak istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (40). Bu çalışmada sağlıklı kişilerde adipositler ve hepatositlerden AGF ekspresyonu göreceli olarak karşılaştırıldığında; AGF'nin hepatik ekspresyonunun adipositlerden 10 kat fazla olduğu ve total vücut yağı veya visseral yağ ile AGF arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Böylece yüksek bel çevreli kişilerde AGF up-regülasyonu adipoz dokuya benzer diğer dokularda veya karaciğerde artmış AGF sentezi kompensasyonuna bağlı olabilir (40). Başka bir çalışmada ise AGF ve bel çevresi arasında korelasyon gösterilmemiştir (6). Bizim çalışmamızda vücut kitle

indeksi ve bel/kalça çevresi oranı AGF ile ilişkili bulunmuştur. Bu da AGF'nin obesite ve insülin direnci ile ilişkili olduğunu desteklemektedir.

AGF ve albümin arasında ilişkiyi inceleyen bir çalışmada AGF ile albümin arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (40). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde albümin ve AGF arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktu.

AGF bir çeşit hepatokin olarak bilinmektedir. HOMA-İR ve AGF arasında Ebert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pozitif korelasyon saptanmıştır (6). Namkung ve arkadaşları ise yaptığı çalışmada HOMA-İR ve AGF arasında genel popülasyonda korelasyon saptamamıştır ancak sağlıklı grupta pozitif korelasyon ve metabolik sendrom grubunda negatif korelasyon göstermiştir (40). Bizim çalışmamızda HOMA-İR ve AGF arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Lipit paneli ve AGF ilişkisi araştırılmıştır. Ebert ve arkadaşlarının çalışmasında trigliserid ve total kolesterol, HDL, LDL arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (6). Namkung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada trigliserid ve total kolesterol, LDL arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ancak HDL ve AGF arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (40). Bizim çalışmamızda da trigliserid, total kolesterol, LDL arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. AGF ile HDL arasında ise anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.

Enflamasyonun göstergesi olan, endotel disfonksiyonu ve insülin direnci ile korele olduğu bilinen C reaktif proteinin AGF ile ilişkisi de çalışmalarda yer almaktadır. Ebert ve arkadaşları kronik hemodializ hastalarında CRP ve AGF arasında pozitif korelasyonu göstermiştir (6). Biz çalışmamızda AGF ve CRP arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğunu gösterdik.

6. SONUÇ

Çalışmamızda AGF'nin tip 2 DM ve renal fonksiyonlarla ilişkisi incelenmiştir. Çalışmaya 4 eşit gruba ayrılmış olarak kontrol grubu, tip 2 diyabetes mellituslu hastalar, hemodiyalize giren diyabetes mellituslu hastalar ve rutin hemodiyaliz hastaları olmak üzere 44'ü kadın ve 44'ü erkek toplam 88 olgu dahil edilmiştir. Çalışma sonunda elde ettiğimiz sonuçlar;

1-AGF ile VKİ, HOMA, bel/kalça çevresi oranları arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Bu da AGF'nin insülin direnci ile ilişkili olabileceği hipotezini desteklemektedir. Bu durumda insülin direnci sendromunda zaten beklenen sonuçlardan biridir.

AGF ve HDL arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. AGF'nin lipit profili ile ilişkisini açıklamak için ileri çalışmalara gereksinim vardır, AGF ve insülin arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Bu durum diyabetes mellitusta insülin direncine benzer şekilde AGF direnci olasılığını düşündürmektedir. Ayrıca diyabetes mellitusta artan angiogenezle olan ilişkisi nedeniyle artmış olması da olasıdır.

AGF ve CRP arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Bu durum AGF'nin inflamasyonla ilişkisini düşündürmektedir.

2-AGF ile trigliserid, total kolesterol, LDL, kreatinin, kreatinin klirensi, albümin, parathormon arasında korelasyon saptanmadı. AGF ile HDL arasında ise negatif korelasyon saptandı. Yani bu çalışmada renal fonksiyonlar AGF ile ilişki göstermemiştir. AGF'nin lipit metabolizması ile ilişkisi net bilinmemektedir. Bizim çalışmamıza dahil edilen hastalarda antihiperlipidemik kullanan hastalar dahil edildiğinden sonuçları etkilemiş olabilir.

3-Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda AGF düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu durum diyabetes mellitus için neden veya sonuç ilişkisi net değildir. Bunun için ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç olarak obesitede adipoz dokudaki düşük dereceli inflamasyonun, direkt olarak sistemik insülin direncini artırdığı ortaya çıkmıştır. Sistemik enerji harcanmasını arttıran AGF insülin direncinde iyileşmeye neden olduğu hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Ancak ileri çalışmalardan sonra obezite tedavisinde anti-obezite ilaç olarak kullanılıp kullanılmayacağı netleşebilir. Biz bu çalışmanın

AGF'nin insülin direnci patogenezindeki rolünü açıklamaya yönelik faydalı olacağı kanısındayız. Ancak bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Oike Y, Tabata M. Angiotensin-like proteins: potential therapeutic targets for metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Circ J*, 73: 2192–2197, 2009.
2. Kitazawa M, Ohizumi Y, Oike Y, Hishinuma T, Hashimoto S. Angiotensin-related growth factor suppresses gluconeogenesis through the Akt / forkhead box class O1-dependent pathway in hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther*, 323:787–793, 2007.
3. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP).Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 106:3143-421, 2002.
4. Perez-Tilve D, Stern JE, Tschop M. The brain and the metabolic syndrome: not a wireless connection. *Endocrinology*, 147:1136-9, 2006.
5. Stepan H, Ebert T, Schrey S, Reisenbüchler C, Stein S, Lossner U et al. Serum levels of angiotensin-related growth factor are increased in preeclampsia. *Am J Hypertens*, 22(3):314-8, 2009.
6. Ebert T, Bachmann A, Lossner U, Kratzsch J, Bluher M, Stumvoll M et al.. Serum levels of angiotensin-related growth factor in diabetes mellitus and chronic hemodialysis. *Metabolism*, 58: 547–551, 2009.
7. Haffner S, Taegtmeyer H. Epidemic Obesity and the Metabolic Syndrome, *Circulation*, 108:1541–1545, 2003.
8. Sowers J, Frohlich D. Insulin and Insulin Resistance: Impact on Blood Pressure and Cardiovascular Disease, *Med Clin N Am*, 88:63–82, 2004.
9. Kip E, Marraquin O. Clinical Importance of Obesity versus the Metabolic Syndrome in Cardiovascular Risk in Women, *Circulation*, 109:706–713, 2004.
10. Alexander CM, Landsmann PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP – defined Metabolic Syndrome, Diabetes and Prevalence of Coronary Heart Disease

Among NHANES III Participants Age 50 Years and Older. *Diabetes*, 52:1210–1214, 2003.

11. Puigserver P, Spiegelman BM. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1a (PGC-1a): transcriptional coactivator and metabolic regulator *Endocr Rev*, 24:78–90, 2003.

12. Evans RM, Barish GD, Wang YX. PPARs and the complex journey to obesity. *Nat Med*, 10:355–361, 2004.

13. Jones CNO, Pei D, Staris P. Alterations in the glucose-stimulated insulin secretory dose-response curve and in insulin clearance in nondiabetic insulin resistant individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 82:1834-38, 1997.

14. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF. Increased adipose tissue expression of tumour necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.*, 95:2409-15, 1995.

15. Prager R, Wallace P, Olefsky JM: In vivo kinetics of insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output in normal and obese subjects. *J Clin Invest.*78:472-81, 1986.

16. Bar RS, Gordon P. Fluctuations in the affinity and concentration of insulin receptors on circulating monocytes of obese patients: Effects of starvation, refeeding and dieting. *J Clin Invest*, 58: 1123-35, 1976.

17. Wesołowski P, Saracyn M. Insulin resistance as a novel therapeutic target in patients with chronic kidney disease treated with dialysis. *Pol Arch Med Wewn.*,120 (1-2): 54-58, 2010.

18. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*, 288:2709-16, 2002.

19. Kim ES, Han SM, Kim YI. Prevalence and clinical characteristics of metabolic syndrome in a rural population of South Korea. *Diabet Med*, 21:1141-3, 2004.

- 20.** Choi SH, Ahn CW, Cha BS. The prevalence of the metabolic syndrome in Korean adults: comparison of WHO and NCEP criteria. *Yonsei Med J*, 46:198-205, 2005.
- 21.** Bostom AG, Gohh RY, Beaulieu AJ, Nadeau MR, Hume AL, Jaques PF et al. Treatment of hyperhomocysteinemia in renal transplant recipients. *Ann Intern Med*, 127:1089-1092, 1997.
- 22.** Sechi LA, Zingaro L, De Carli S, Sechi G, Catena C, Falletti E et al. Increased serum lipoprotein(a) levels in patients with early renal failure. *Ann Intern Med*, 129:457-461, 1998.
- 23.** Jungers P, Massy ZA, Nguyen Khoa T, Fumeron C, Labrunie M, Lacour B et al. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients. *Nephrolgy Transplant*, 12:2597-2602, 1997.
- 24.** De Santo NG, Capodicasa N, Senatore R. Glucose utilisation from dialysate in patients on CAPD. *Int J Artif Organs*, 2:119-25, 1979.
- 25.** Saini V. Molecular mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*, July 15; 1(3): 68-75, 2010.
- 26.** Lu B, Yang Y. Insulin resistance in Chinese patients with type 2 diabetes is associated with C-reactive protein independent of abdominal obesity. *Cardiovascular Diabetology*, 9:92, 2010.
- 27.** Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J* 73, 411–418, 2009.
- 28.** Oike Y, Akao M, Kubota Y, Suda T. Angiotensin-like proteins: potential new targets for metabolic syndrome therapy. *Trends Mol Med*, 11:473–479, 2005.
- 29.** Hato T, Tabata M, Oike Y. The role of angiotensin-like proteins in angiogenesis and metabolism. *Trends Cardiovasc Med*, 18: 6–14, 2008.

- 30.** Jun N, Sang Baek K, In Deok K, Jong-Whan C, Byung Y. Serum levels of angiopoietin-related growth factor are increased in metabolic syndrome. *Metabolism*, 60(4):564-8, 2011.
- 31.** Nistala R, Stump CS. Skeletal muscle insulin resistance is fundamental to the cardiometabolic syndrome. *J Cardiometab Syndr*, 1:47-52, 2006.
- 32.** Patel SB, Reams GP, Spear RM. Leptin: linking obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep*, 10:131-7, 2008.
- 33.** Bahr MJ, Boeker KH, Manns MP. Decreased hepatic RBP4 secretion is correlated with reduced hepatic glucose production but is not associated with insulin resistance in patients with liver cirrhosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 70:60-5, 2009.
- 34.** Lee SY, Park HS, Kim DJ. Appropriate waist circumference cutoff points for central obesity in Korean adults. *Diabetes Res Clin Pract*, 75:72-80, 2007.
- 35.** Bays H, Blonde L, Rosenson R. Adiposopathy: how do diet, exercise and weight loss drug therapies improve metabolic disease in overweight patients. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 4:871-95, 2006.
- 36.** Oike Y, Akao M, Yasunaga K, Yamauchi T, Morisada T, Ito Y et al. Angiopoietin-related growth factor antagonizes obesity and insulin resistance. *Nat Med*, 11: 400–408, 2005.
- 37.** Legry V, Goumidi L, Huyvaert M, Cottel D, Ferrieres J, Arveiler D. Association between angiopoietin-like 6 (ANGPTL6) gene polymorphisms and metabolic syndrome-related phenotypes in the French MONICA Study. *Diabetes Metab*, 35: 287 – 292, 2009.
- 38.** Wu Z, Puigserver P, Andersson U, Zhang C, Adelmant G, Mootha V et al. Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. *Cell*, 98:115–124, 1999.
- 39.** Furukawa N, Ongusaha P, Jahng WJ, Araki K, Choi CS, Kim HJ. Role of Rho-kinase in regulation of insulin action and glucose homeostasis. *Cell Metab*, 2: 119-129, 2005.

40. Oike Y, Yasunaga K, Ito Y. Angiopoietin-related growth factor (AGF) promotes epidermal proliferation, remodeling, and regeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100:9494-9 2003.

41. Kakafika AI, Mikhailidis DP. Smoking and aortic diseases. *Circ J* 71, 1173–1180, 2007.

42. Zhang Y, Hu X, Tian R, et al. Angiopoietin-related growth factor (AGF) supports adhesion, spreading, and migration of keratinocytes, fibroblasts, and endothelial cells through interaction with RGD-binding integrins. *Biochem Biophys Res Commun*, 347:100-8, 2006.

43. Mirzaei K, Hossein-Nezhad A, Chamari M, Shahbazi S. Evidence of a role of ANGPTL6 in resting metabolic rate and its potential application in treatment of obesity. *Minerva Endocrinol.*, 36(1):13-21, 2011.

44. Patel SB, Reams GP, Spear RM. Leptin: linking obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep*, 10:131-7, 2008.

45. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet*, 351:737–742, 1998.

46. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395:763–770, 1998.

47. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*, 334:292–295, 1996.

ÖZGEÇMİŞ

Dr. Semra ÖZKAN, 13 Mayıs 1983 tarihinde Bulgaristan'da doğmuş olup, ilköğretimini ve liseyi Sivas'ta tamamlamıştır.

2006'da Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi' ni bitirmiştir.

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimine Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı' nda 2007 yılında başlamıştır.