



T.C.

**TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**AMLODİPİN VE VALSARTAN'IN HİPERTANSİF
HASTALARDA PERİLİPİN, İRİSİN VE ADROPİN
SEVİYELERİNE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Hazırlayan
Nermin AKKAYA**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Hüsamettin ERDAMAR**

Ankara-2014



T.C.

**TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**AMLODİPİN VE VALSARTAN'IN HİPERTANSİYF
HASTALARDA PERİLİPİN, İRİSİN VE ADROPİN
SEVİYELERİNE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Hazırlayan
Nermin AKKAYA**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Hüsamettin ERDAMAR**

Ankara-2014

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİM SAYFASI

Turgut Özal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı beyan ederim.

İmza

Nermin AKKAYA

ONAY

Nermin AKKAYA tarafından hazırlanan "Amlodipin ve Valsartan'ın Hipertansif Hastalarda Perilipin, İrisin ve Adropin Seviyelerine Etkisi" başlıklı bu çalışma, 13.01.2014 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda (oybirliği/oyçokluğu) ile başarılı bulunarak jürimiz tarafından Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

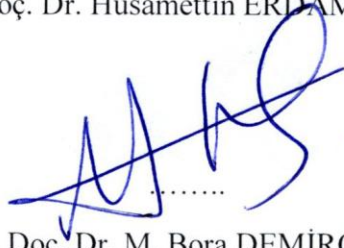


Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Ramazan YİĞİTOĞLU

.....

Doç. Dr. Hüsamettin ERDAMAR



Yrd. Doç. Dr. M. Bora DEMİRÇELİK



Yrd. Doç. Dr. Mehmet NAMUSLU



Yrd. Doç. Dr. H. Tuğrul ÇELİK

ÖNSÖZ

Hipertansif hastalarda perilipin, irisin ve adropin seviyeleri hakkında literatürde çok az sayıda çalışma mevcuttur. Bu nedenle çalışmamızda, hipertansif hastaların perilipin, irisin ve adropin seviyelerinin kontrol grubu ile kıyaslamasının yapılması ve antihipertansif ilaçlardan amlodipin ve valsartanın bu parametreler üzerine etkisini araştırmak hedeflenmiştir.

Yüksek lisans eğitimim ve yüksek lisans tezim boyunca Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nın tüm personeline teşekkür ederim. Bu sebeple, manevi desteğini daima üzerimde hissettiğim Prof. Dr. M. Ramazan YİĞİTOĞLU'na, çalışmamda bilgi ve deneyimini benden hiç esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Hüsamettin ERDAMAR'a, yardımlarından dolayı Dr. Fatmanur KAZANCI, Sümeyye GÖK, A. Sırma KARAKAŞ TURAN, Yunus Emre BİLGİN ve Yudum YARAL'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunuyorum.

ÖZET

AKKAYA, Nermin. Amlodipin ve Valsartan'ın Hipertansif Hastalarda Perilipin, İrisin ve Adropin Seviyelerine Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2014.

Halk sağlığı sorunlarından biri olan hipertansiyon, pek çok hastalık için önemli bir risk faktörüdür. Hipertansiyon oluşumunun en önemli sebeplerinden biri obezitedir. Perilipin, irisin ve adropin obezite ile ilişkili proteinlerdir. Bu çalışmaya hipertansiyon tanısı konmuş olan 47 hasta, 32 kontrol grubu olmak üzere 79 olgu dahil edildi. Hastaların hipertansiyon teşhisi ABD Birleşik Ulusal Kurul Kılavuzu (Joint National Committee VIII) kriterlerine göre konmuştur. Sistemik hastalığı olanlar ve ilaç kullananlar çalışmaya alınmadı. Tedaviye başlamadan önce ve 3 aylık tedavi sonrası kanları alınan hastaların perilipin, irisin ve adropin düzeylerinin değişimleri incelendi. Perilipin, irisin ve adropin tayini için her birinin kendi ELISA kitinde okuma yapıldı.

Perilipin'in serumda yapılan ölçümlerinde kontrol grubuna göre hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu, 3 aylık tedavi sonrası artış olduğunu gözlemledik.

Bu çalışmada serum irisin düzeylerinde kontrol grubu ile hasta grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır.

Serum adropin düzeylerinde yapılan ölçümlerde ise kontrol grubuna göre hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu gözlemledik.

Antihipertansif ilaç olan amlodipin veya valsartan kullanımının perilipin, irisin ve adropin seviyeleri açısından istatistiksel olarak farklı olmadığı bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Hipertansiyon, Amlodipin, Valsartan, Perilipin, İrisin, Adropin

ABSTRACT

AKKAYA, Nermin. The Effect of Amlodipine and Valsartan on the level of Perilipin, Irisin and Adropin to Hypertensive Patients, Master's Thesis, Ankara, 2014.

Hypertension which is one of the problems of public health is an important risk factor for many diseases. One of the most important reasons for formation of hypertension is obesity. Perilipin, irisin and adropin are proteins related with obesity. Into this study 47 patients diagnosed hypertension, 32 control group members and so totally 79 cases included. The hypertension has been diagnosed according to the criterias of Joint National Committee VIII. The ones who have systemic diseases and who use drug are not included into the study. The patients' blood taken before starting the study and after three months treatment has been analyzed and the chances of the levels of perilipin, irisin and adropin have been studied. To set perilipin, irisin and adropin each has been studied on its ELISA kit.

During Perilipin's measurements in serum when compared with the control groups meaningful decrease has been observed and after three months treatment we observed increase.

At this study no meaningful statistic result has been found of the level of serum irisin when control group and patient group compared.

At the measurement of serum adropin a meaningful increase has been observed at the patients' group when compared with control group.

It is found that the usage of antihypertensive drug amlodipine or valsartan has no statistical difference on the levels of perilipin, irisin and adropin.

Key Words: Hypertension, Amlodipine, Valsartan, Perilipin, Irisin, Adropin

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
TABLolar	viii
ŞEKİLLER	ix
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. HİPERTANSİYON.....	3
2.1.1. Hipertansiyonun Tanımı.....	3
2.1.2. Hipertansiyonun Sınıflandırılması.....	3
2.1.3. Hipertansiyonun Farmakolojik Tedavisi.....	5
2.1.3.1. Valsartan.....	5
2.1.3.2. Amlodipin.....	6
2.2. OBEZİTE.....	7
2.2.1. Obezitenin Tanımı.....	7
2.2.2. Obezitenin Sınıflandırılması.....	8
2.3. Hipertansiyon-Obezite İlişkisi.....	9
2.4. PERİLİPİN.....	10
2.5. İRİSİN.....	15
2.6. ADROPİN.....	19
GEREÇ ve YÖNTEM	21
3.1. ÇALIŞMA GRUBU.....	21
3.2. BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER.....	22
3.2.1. Perilipin Düzeyi Ölçümü.....	22
3.2.2. İrisin Düzeyi Ölçümü.....	24

3.2.3. Adropin Düzeyi Ölçümü.....	26
3.2.4. İstatistiksel Hesaplamalar	27
BULGULAR	28
TARTIŞMA	31
KAYNAKLAR	34

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ADR	: Adropin
ADRP	: Adiposit Farklılaşması ile İlişkili Protein
AKB	: Arteriyel Kan Basıncı
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blokerleri
AT I	: Anjiotensin I
AT II	: Anjiotensin II
ATGL	: Adiposit Triaçilgliserol Lipaz
BAT	: Kahverengi Yağ Dokusu
BMI	: Body Mass Index
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CGI-58	: Comparative Gene Identification-58
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EDRF	: Epidermal Büyüme Faktör Reseptör
ENHO	: Energy Homeostasis Associated gene (Enerji Homeostazi İlişkili gen)
ESH/ESC	: Avrupa Hipertansiyon Derneği ve Avrupa Kardiyoloji Derneği
FNDC5	: Fibronectin III Domain Containing Protein 5
GDM	: Gestasyonel Diyabet
HSL	: Hormon Sensitiv Lipaz
HT	: Hipertansiyon
IRI	: İrisin
JNC	: ABD Birleşik Ulusal Kurul Kılavuzu (Joint National Committee)
KKB	: Kalsiyum Kanal Blokerleri
LSDP5	: Lipid Depo Damlacık Proteini 5
NHANES	: National Health and Nutritional Examination Survey
PAT	: Perilipin, Adipophilin ve TIP47
PGC-1 α	: PPAR γ Ko-aktivatör-1 α

PLIN	: Perilipin
PKA	: Protein Kinaz A
PPAR	: Peroksizom Proliferatör ile Aktive Olan Reseptör
RAAS	: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
TAG	: Triaçilgliserol
TC	: Total Kolesterol
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör- α
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Araştırması
UCP1	: Uncoupling Protein 1
WAT	: Beyaz Yağ Dokusu

TABLULAR

Tablo 1.	JNC VIII'e göre HT'nin sınıflandırılması.....	4
Tablo 2.	ESH/ESC 2013'e göre HT'nin sınıflandırılması.....	4
Tablo 3.	DSÖ'nün BMI'ne Göre Obezite Sınıflandırması.....	8
Tablo 4.	Kontrol ve hasta gruplarının demografik verileri.....	28
Tablo 5.	Kontrol ve hasta gruplarının perilipin, irisin ve adropin değerleri.....	29
Tablo 6.	Amlodipin ve Valsartan ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası perilipin, irisin ve adropin değerleri	29

ŞEKİLLER

- Şekil 1.** Adipositlerde PKA ile uyarılmış lipoliz modeli 12
- Şekil 2.** 3T3-L1 adiposit kültürlerinin immünofloresan boyaması 13
- Şekil 3.** Beyaz Yağ Dokusunda İrisin'in ‘‘Kahverengileşmeye’’ Etkisi 16
- Şekil 4.** PGC-1 α ve İrisin ile egzersize bağılı yağ doku kahverengileşmesi..... 18
- Şekil 5.** Kontrol grubu ve Amlodipin ile tedavi gören hasta grubuna ait
PLIN, IRI ve ADR değerleri 30
- Şekil 6.** Kontrol grubu ve Valsartan ile tedavi gören hasta grubuna ait
PLIN, IRI ve ADR değerleri 30

GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon (HT) ve obezite günümüzde en yaygın görülen kronik halk sağlığı problemlerindedir. Bu iki önemli sorundan korunma ve tedavisi, diğer birçok sağlık probleminin oluşmasını engellemektedir.

Arteriyel kan basıncının (AKB) normal sınırlar üzerine çıkmasına “sistemik arteriyel HT” veya kısacası “HT” adı verilir. Esansiyel (sebebi bilinmeyen) HT, tüm HT vakalarının %90’ını oluşturur. Genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimi ile ortaya çıkar, ailevi özellik gösterir. Artmış sempatik aktivite, sıvı elektrolit dengesizlikleri, renin-anjiyotensin sistemi bozuklukları (RAAS), Diyabetes Mellitus (DM), obezite ve iyon transportundaki bozukluklar esansiyel HT ile sıklıkla ilişkili bulunan diğer durumlardır.

Antihipertansif ilaçlar kan basıncını düşürmek için kullanılır. Monoterapi olarak kullanıldığında anjiyotensin II reseptör blokleri (ARB) valsartan ve kalsiyum kanal blokleri (KKB) amlodipinin güvenli ve etkili bir anti-hipertansif ajanlar oldukları kanıtlanmıştır [1, 2].

Yüksek kan basıncı olan hastaların büyük bölümü aşırı kiloludur ve zayıf kişilere göre obezlerde HT altı kat daha sıktır [3]. Obezite hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde endişe verici bir hızla artmaktadır [4]. Obezite, vücutta normalden fazla miktarda yağ dokusu birikmesi sonucu ortaya çıkan, giderek artan bir prevalans gösteren multifaktöriyel bir hastalıktır. Body Mass Index (BMI=ağırlık (kg) / boy² (m²)) erkeklerde %25, kadınlarda ise %30’dan fazla olması obezite olarak kabul edilmektedir [5, 6, 7].

Perilipin (PLIN)’ler hücre içi nötral lipid damlacıklarının yüzeyi ile reaksiyona giren protein ailesinin bir parçasıdır [8]. Yağ damlacıklarının yüzeyinde lokalize olan PLIN’ler, adiposit proteinlerini yüksek oranda fosforile eder. Siklik adenozin monofosfat (cAMP)’ın protein kinaz A (PKA)’yı aktive etmesinden sonra PLIN’in fosforillenmesiyle, PLIN’in lipid damlacığının yüzeyinden uzaklaşması sonucu hormon sensitiv lipaz (HSL)’in trigliserid (triacilgliserol (TAG)) çekirdeğini hidrolize etmesine izin verir [9]. Deneysel ve gözlemsel veriler ele alındığında “PLIN geni obezite patogeneğinde rol oynar” hipotezini desteklemektedir [10, 11].

İrisin (IRI) (aynı zamanda Fibronectin III Domain Containing Protein 5 (FNDC5) olarak da bilinir), 2012 yılında Boström ve arkadaşları tarafından keşfedilmiş, peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör γ (PPAR γ) ko-aktivatör-1 α (PGC-1 α)'nın aktivasyonuna tepki olarak salgılanan bir myokindir. IRI ısı (termogenez) oluşturmak için kalori yakarken “beyaz yağ dokusu (WAT)’nun kahverengi yağ dokusu (BAT)’na” dönüşümünü kolaylaştırdığı bildirilmektedir [12]. Lichtenbelt ve arkadaşları BAT miktarının aşırı kilolu ve obez insanlarda düşük olduğunu, vücut kitle indeksi ve vücut yağı yüzdesinin ikisinin de BAT’la arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermiştir [13].

Adropin (ADR), 2008 yılında Kumar ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. ADR enerji-homeostazi ilişkili gen (gen sembolü: Enho) tarafından kodlanan, beslenmeyi düzenleyen yeni bir salgı proteinidir [14]. Lean C57BL/6J fareler de açlık sonrası ekspresyon seviyesi kontrol grubuna göre daha düşük iken, yüksek yağlı diyet ile beslendikten sonra hızlı bir artış göstermiştir [14]. Ayrıca Kumar ve arkadaşları, artan yağlanma ile insülin direnci, ADR eksikliği arasında bir ilişki göstermiştir [14]. Obeziteye bağlı karaciğer yağlanması ve hiperinsülinemiye karşı koruyucu bir ajan olan ADR, glukoz ve lipid dengesini düzenleyen bir faktör olabilir [14].

Biz bu çalışmada kontrol grubu ile kıyasladığımızda HT ile PLIN, IRI ve ADR seviyelerinin değişip değişmediğini ve amlodipin ve valsartanın PLIN, IRI ve ADR seviyelerine etkisini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

2.1. HİPERTANSİYON

2.1.1. Hipertansiyonun Tanımı

Kan basıncı çok değişken olabilen kantitatif bir özelliktir [15, 16]. AKB'nin normal sayılan sınırların üzerine çıkmasına HT denir. Kan basıncı genellikle aşağıdaki formülle hesaplanır [17].

$$\text{Kan Basıncı} = \text{Kardiyak Debi} \times \text{Periferik Rezistans}$$

Anormal sayılması gereken kan basıncı düzeyi konusundaki tartışmalar sürmektedir. Normal kan basıncının kardiyovasküler komplikasyonların oluşacağı spesifik bir üst sınırı yoktur. Bu nedenle, HT'nin tanımı görecelidir ama hastanın değerlendirilmesi ve tedavisinde klinik kullanım için gereklidir. Esansiyel HT renovasküler hastalık, böbrek yetmezliği, feokromasitoma ve aldesteronizm gibi sekonder nedenlerin bulunmadığı yüksek kan basıncı olarak tanımlanır ve tüm HT nedenlerinin %95'inden sorumludur [18]. Bugün sistolik kan basıncının 140 mmHg, diastolik kan basıncının da 90 mmHg veya üzerinde olması ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olması HT olarak tanımlanır [19, 20].

2.1.2. Hipertansiyonun Sınıflandırılması

HT ile ilgili kılavuzlarda tanım ve sınıflama bakımından yıllar içinde sürekli değişiklikler olmuştur. En son yayınlanan ABD Birleşik Ulusal Kurul Kılavuzu (Joint National Commitee; JNC VIII)'nda HT sınıflaması Tablo 1'de gösterilmiştir. JNC VIII HT'yi JNC VII ile aynı Şekilde sınıflandırmıştır. Buna göre JNC VII'de, JNC VI'da yer alan normal ve yüksek-normal HT tanımları "prehipertansiyon" tanımı altında toplanmış; evre I HT tanımı aynı kalmış, ancak evre II ve evre III HT ise evre II tanımı olarak birleştirilerek $\geq 160/90$ mmHg olarak tanımlanmıştır [21].

Tablo 1. JNC VIII'e göre HT'nin sınıflandırılması

Kategori	Sistolik (mmHg)		Diastolik (mmHg)
İdeal	< 120	ve	< 80
Pre-hipertansiyon	120-139	veya	80-89
Evre 1 hipertansiyon	140-159	veya	90-99
Evre 2 hipertansiyon	≥ 160	veya	≥ 100

Avrupa HT Derneği ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESH/ESC)'nin 2003 ve 2007 arteriyel HT tedavisi kılavuzlarındaki sınıflama, optimal, normal ve yüksek-normal kan basıncı yanında HT'yi üç evrede incelemektedir [22]. 2007 ESH/ESC kılavuzunda, JNC VII'de "prehipertansiyon" olarak tanımlanan kan basıncı değerleri, normal ve yüksek-normal olarak tanımlanmış ve bu iki grupta HT gelişme riskinin farklı olması nedeniyle, aynı kategoride birleştirilmek istenmemiştir. JNC VII raporundan farklı olarak bu kan basıncı değerlerindeki hastaların hipertansif hasta kategorisine dahil edilmemesi, bunun oluşturabileceği endişe ve gereksiz doktor kontrolü kaygısı ve çeşitli risk gruplarında bu kategorideki kan basıncı tedavisinin farklı olması gibi gerekçelerle 2007 ESH/ESC kılavuzunda JNC VII'de önerilen "prehipertansiyon" kategorisi yer almamaktadır. 2013 ESH/ESC kılavuzu 2007 ESH/ESC kılavuzuyla aynı şekilde HT'yi sınıflandırmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. ESH/ESC 2013'e göre HT'nin sınıflandırılması

Kategori	Sistolik (mmHg)		Diastolik (mmHg)
İdeal	< 120	ve	< 80
Normal	120-129	veya	80-84
Yüksek normal	130-139	veya	85-89
Evre 1 hipertansiyon	140-159	veya	90-99
Evre 2 hipertansiyon	160-179	veya	100-109
Evre 3 hipertansiyon	≥180	veya	≥110
İzole sistolik hipertansiyon	≥140	ve	<90

2.1.3. Hipertansiyonun Farmakolojik Tedavisi

Hem JNC VII raporu hem de 2007 ESH/ESC kılavuzunda sistolik kan basıncı 140 mmHg'nın ve/veya diastolik kan basıncı 90 mmHg'nın üzerinde değerlerde tedavi önerilmektedir [21, 22]. 2007 ESH/ESC kılavuzunda ve 2009 yeniden değerlendirme raporunda; antihipertansif ilaç tedavisinin faydasının kullanılan ilacın cinsinden bağımsız olup, büyük ölçüde düşen kan basıncının kendisine ait olduğu belirtilmektedir. 2013 ESH/ESC kılavuzunda da kan basıncını düşürmekte kullanılan 5 ana sınıftaki ilaçların hepsinin aynı özellikte olup uygun hastalarda ilk tercih olarak kullanılabilceği belirtilmektedir. Bu nedenle tekli veya kombinasyon tedavisi olarak tiazid tipi diüretikler, KKB, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, ARB ve beta-blokerlerin hepsi tedaviye başlarken, uygulama sırası fark etmeden kullanılabilir. Kılavuza göre bu beş grup ilaç da ilk tedavi olarak kullanıldıklarında kan basıncında yeterli düşüş sağlayıp kardiyovasküler riski azaltabilmektedir. Antihipertansif ilaçlar farklı hasta gruplarında, kendi ilaç grubuna ait farklı özellikler gösterebilmektedir ve bu kanıtların da unutulmaması gerekmektedir.

2.1.3.1. Valsartan

Valsartan, oral yolla alındığı zaman aktif olan, spesifik bir anjiotensin II (AT II) reseptör antagonistidir. Özellikle anjiotensin I (AT I) reseptör alt-tipi üzerinde seçici bir etki gösterir. AT I reseptöründe hiçbir kısmi agonist etkisi olmayan valsartanın bu reseptöre olan afinitesi, AT II reseptörüne olan etkisinin yaklaşık 20000 katıdır. Valsartan, aynı zamanda kininaz II adıyla da bilinen, AT I'i AT II'ye dönüştüren ve bradikinini parçalayan bir enzim olan "ACE" yi inhibe etmez. Valsartan, diğer hormon reseptörlerine veya kardiyovasküler düzenlemede önemli oldukları bilinen iyon kanallarına bağlanmaz ya da onları bloke etmez. HT hastalarına valsartan verilmesi sonucunda, nabız sayısı değişmez ve kan basıncı azalır. Hastaların çoğunda antihipertansif etki, bir tek oral dozun alınmasından sonraki iki saat içerisinde başlar ve dört-altı saat içerisinde en yüksek düzeye ulaşır. Antihipertansif etki dozun verilmesinden sonra 24 saat boyunca devam eder.

Tekrarlanan dozlar kullanıldığı zaman, maksimal kan basıncı azalması, hangi doz kullanılırsa kullanılsın genellikle 2-4 hafta içerisinde elde edilir ve uzun süreli tedavi sırasında aynı şekilde devam eder. Ağızdan alınan valsartan hızla emilir, ancak emilen miktar çok değişik olabilir.

2.1.3.2. Amlodipin

Amlodipin uzun etkili, yani uzun eliminasyon yarı ömrüne sahip bir dihidropiridin türevi KKB'dir [23, 24, 25]. Amlodipin HT, kronik stabil anjina, vasospastik anjina, myokardial iskemi, konjestif kalp yetmezliği ve reynaud hastalığında kullanılır [26]. Miyokard hücrelerinde, kardiyak pacemaker hücrelerinde ve vasküler düz kas hücrelerindeki yavaş kalsiyum kanallarını bloke eder ve membranlar arası kalsiyum salınımını önler ve böylece damarlarda vazodilatasyon sağlar [27].

En spesifik avantajı yavaş etkili ve uzun aktivite süresine sahip olmasıdır. Uzun yarı ömrü nedeniyle kronik kullanımda plazma seviyesi yükselir. Eliminasyon yarı ömrü 35–48 saattir. Kronik kullanımda plazma seviyesi yükselir [28]. Günlük dozu 5–10 mg/gün olup bu dozlarda vazodilatatör etkileri çok azdır [28, 29, 30]. İskemik epizodlarda, amlodipinin 10 mg' ı ST değişikliğini ve semptomatik anjinayı azaltır [29]. Prinzmetal anjinada amlodipin, semptomları ve ST değişikliklerini azaltır. HT tedavisinde kullanılırken kan noradrenalin seviyelerini yükselterek refleks sempatik aktivasyon oluşturabilir [30]. Yapılan klinik çalışmalar amlodipinin ayrıca antiaterojenik etkisinin de olduğunu, bu nedenle tansiyonu düşürmekle kalmayıp aterom plaklarının gelişim ve büyümesini de önleyerek HT ve aterosklerozise bağlı gelişen birçok komplikasyonu gelişmeden önlediği gösterilmiştir [31, 32]. Antiaterojenik etkisini vasküler endotelde bulunan aterom plaklarında oluşan inflamasyonu nitrik oksid sentaz inhibisyonu ile azalttığı ve/veya durdurduğu yapılan hayvan çalışmalarında gösterilmiştir [32]. Ayrıca yapılan son çalışmalarda amlodipinin kanser tedavisinde kullanılan epidermal büyüme faktör reseptör (EDRF) aktivasyonunu sağlayan EDRF kinazın fosforilasyonunu inhibe ettiği gösterilmiş

olup kanserli ve aynı zamanda HT’li hastalarda kullanımının çok önemli faydalar sağlayacağı söylenmektedir [33]. Bunu destekleyen bir başka çalışmada ise amlodipinin epidermoid karsinomunun büyüme ve gelişmesini *invivo* ve *invitro* ortamda durdurduğu gösterilmiştir [34]. En önemli yan etkisi hastaların yaklaşık % 10’da görülen periferel ödemdir.

2.2. OBEZİTE

2.2.1. Obezitenin Tanımı

Obezite, genel olarak fazla kiloluluk olarak bilinmekle birlikte DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından obezitenin tanımı: “Sağlığı bozacak ölçüde yağ dokularında anormal veya aşırı miktarda yağ birikimi.” şeklinde yapılmıştır. Diğer bir deyişle obezite, vücut yağ oranının artması ve buna bağlı olarak davranış, endokrin, metabolik değişikliklerle karakterize kompleks, multifaktöriyel bir hastalıktır. Obezite, besinlerle alınan enerji miktarının, metabolizma ve fiziksel aktivite ile tüketilen enerji miktarını aştığı böylece vücuttaki yağ kitlesinin yağsız vücut kitlesine oranla arttığı durumlarda ortaya çıkar. Obez bireylerdeki fazla yağlanma, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, hormonal sistem, sindirim sistemi gibi sistemleri etkileyen birçok önemli hastalığa zemin hazırlar. Obezitenin: HT, tip 2 DM, dislipidemi, kalp damar hastalıkları ve belirli tipteki (kolon, meme, safra kesesi) kanserlere yakalanma risklerini artırdığı gösterilmiştir [35].

Epidemiyolojik veriler ülkemizde 1998’de yapılan TURDEP-I (Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Araştırması) çalışmasının sonuçlarına göre kadınlarda %30, erkeklerde %13, genelde ise %22.3 düzeylerinde obezite prevalansı tespit edilmiştir [36]. 2010’da tamamlanan TURDEP-II çalışmasının sonuçlarına göre ise Türkiye’de obezite sıklığı %32’dir ve 1998’de yapılan TURDEP-I’e göre, 12 yılda obezite sıklığı %44 artmıştır.

2.2.2. Obezitenin Sınıflandırılması

Obezitenin gelişiminden sadece aşırı yağ alımı sorumlu değildir, protein ve karbonhidratlarla alınan fazla kalorilerin yağ dokusu olarak depolanması da önemlidir. Günümüzde obezitenin artmasında aşırı yağlı, fazla kalorili yiyecek ve içeceklerin oluşturduğu sağlıksız beslenme ilk neden olarak yer almaktadır. Diğer önemli faktör ise teknolojik gelişmelerin sağladığı kolaylıklar nedeniyle günlük aktivitelerde harcanan enerji miktarının azalmasıdır.

BMI veya “Quetelet Index” obezitenin değerlendirilmesi için kullanılan en pratik ve en kabul gören metoddur. 1835 yılında, Quetelet tarafından tanımlanan bu indeks, ölçülen ağırlığın (kg) boyun (m) karesine oranıdır. DSÖ, obeziteyi BMI'nin 30 ve üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır. DSÖ'nün, BMI'ne göre obezite sınıflandırması Tablo 3’de gösterilmiştir [37].

Tablo 3. DSÖ’nün BMI’ne Göre Obezite Sınıflandırması

Grup	BMI
Zayıf	<18.5
Normal	18.5- 24.99
Kilolu	25- 29.99
İlımlı Obez (sınıf 1)	30- 34.99
Aşırı Obez (sınıf 2)	35- 39.99
Morbit Obez (sınıf 3)	40≤

Obezitenin ikincil nedenleri daha nadir görülse de leptin yetersizliği, hipotiroidi, Cushing Sendromu, büyüme hormonu eksikliği ve hipotalamik hasar göz önünde bulundurulmalıdır. Obeziteye neden olabilen ilaçlar arasında antipsikotikler, antidepresanlar, lityum, antiepileptikler, insülin, sülfonilüreler, oral kontraseptifler ve kortikosteroidler sayılabilir [38].

2.3. Hipertansiyon-Obezite İlişkisi

Sistolik ve diastolik kan basıncı yüksekliği, koroner kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalık için önemli bir risk faktörüdür. HT'ye obez popülasyonda daha sık rastlandığı bilinmektedir. HT sıklığı, 5-10 kg'lık kilo artışı ile 1.7 kat, 25 kg'dan fazla olan kilo artışlarında ise 5.2 kat fazla görülmektedir [39]. Framingham çalışmasında da hipertansif olgularda obeziteye daha sık rastlandığı ortaya konmuştur [40]. National Health and Nutritional Examination Survey (NHANES) III çalışmasında obezlerde sistolik ve diastolik kan basıncının arttığı gösterilmiştir [41]. Obezite kardiyovasküler sistemde kan hacminde, kalp atım sayısında, kardiyak out putta, kalp kütlesinde ve sistemik kan basıncında artış gibi değişikliklere neden olmaktadır [42, 43]. Yapılan çalışmalarla sodyum tutulumunun, obezite ilişkili HT'de öncelikli olarak sorumlu olduğu belirtilmiştir. Bunun nedeninin sempatik sinir sistemi aktivitesi [44, 45], RAAS [46, 47], natriüretik peptidler [45], insülin sensitivitesi [48], böbrek yapısındaki değişiklikler [49], leptinin miktar ve işlevindeki değişiklikler olabileceği ileri sürülmüştür. Normotansif obezlerde bile plazma hacminin ve sodyum tutulumunun normotansif obez olmayanlara göre arttığı gösterilmiştir [42, 50]. Obez bireyler, salin yüklenmesine normal kilodalakilere göre daha düşük düzeyde natriüretik cevap vermektedirler [51]. Geniş çaplı bir çalışmada, yüksek sodyumlu diyet uygulanan obezlerde, kardiyovasküler mortalite ve morbiditede belirgin artış olduğu, obez olmayan grupta ise böyle bir artışın olmadığı gösterilmiştir [52]. Sempatik sistem etkisiyle ilgili olarak yapılan bir çalışmada, obez sıçanlarda, böbreklerde bilateral sempatik innervasyon sonrasında tuz duyarlı HT gelişmediği gösterilmiştir [53]. Leptin ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda uzun dönem leptin verilmesi ya da obeziteye bağlı leptin yüksekliği durumunda, böbreğin sempatik innervasyonun artmasına bağlı olarak kan basıncının arttığı gösterilmiştir [54].

RAAS sistemi obez bireylerde değişmektedir. Yapılan çalışmalarda aldosteron düzeylerinin obez bireylerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ratlarda, yağ asiti maruziyeti sonrası karaciğerden kaynaklanan bir faktörün, adrenal hücrelerden, aldosteron sentezini arttırdığı gösterilmiş ve bu nedenle karaciğere

ulaşan yağ asidi miktarının arttığı visseral obezitede, aldosteron salınımının artabileceği düşünülmektedir [55]. Ayrıca yağ dokusunda, lokal RAAS'nin var olduğu tespit edilmiştir. Yağ dokudaki anjiotensinojenin, gıda alımı ile ayarlandığı, açlık durumunda anjiotensinojen ekspresyonunun arttığı, gıda alımı sonrasında ise ekspresyonun azaldığı gösterilmiştir [56]. Obezitenin sıklıkla birliktelik gösterdiği insülin direncinin, sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış, böbreklerden su ve sodyum emilimi, Na⁺-K⁺ ATPaz pompa aktivitesinde artış, AT II tip-I reseptörlerinin upregülasyonu gibi mekanizmalarla HT'ye neden olduğu belirtilmektedir.

Bunun yanında HT'nin, insülin düzeyindeki yükseklikle ilişkili olmadığı da belirtilmektedir. İnsülinoma hastalarında HT sıklığının, insülinoma bulunmayanlardan farklı olmadığı görülmüştür [48].

Obezite ilişkili HT'den sorumlu tutulan diğer bir faktör natriüretik peptit düzeyindeki azalmadır. Natriüretik peptitlerin; natriürez, RAAS ve sempatik sistemin baskılanması gibi etkilerinin azalmasıyla obezlerde tansiyon yüksekliğinin ortaya çıkabileceği ileri sürülmektedir [57].

2.4. PERİLİPİN

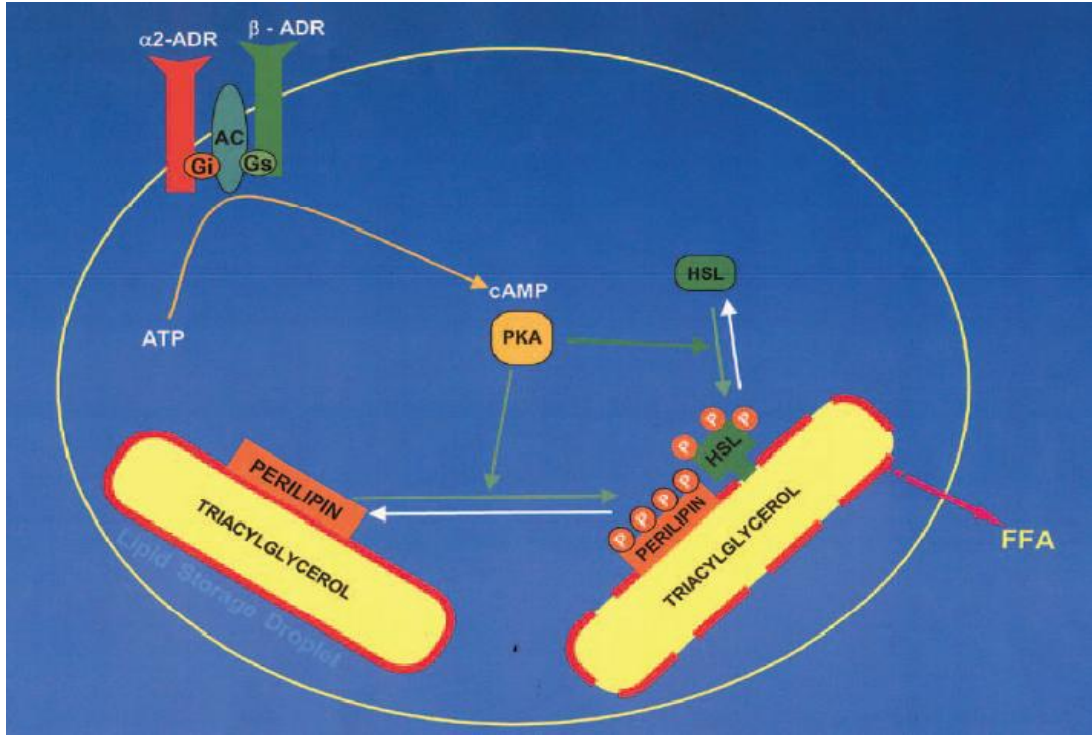
1980'lerin sonlarında ilk kez Londos Laboratuvarı (ABD'de) yoğun PKA ile fosforillenmiş protein tespit etti. Lipid damlacıklarını çevreleyen fiziksel konumundan dolayı PLIN A diye isimlendirildi [58]. PLIN'ler adipositler, steroid üreten hücreler ve reptüre aterosklerotik plakta lipid damlacıkları yüzeyinde lokalize proteinlerdir ve onlar TAG depolanmasında ve mobilizasyonunda hücrel düzenlemede önemli bir rol oynar [59]. Bazal durumda, PLIN, lipid damlacıkları yüzeyindeki enzimleri (örneğin; HSL ve adiposit TAG lipaz (ATGL)) ayırarak lipid çekirdeğini lipazlardan korur [60]. İlginç bir şekilde, PLIN sadece adipositlerde ve steroidojenik hücrelerde bulunur, hücre içi nötral lipid depoları adipositlerde HSL tarafından ve steroidojenik hücrelerde kolesterol esteraz adı verilen enzimler tarafından aynı şekilde metabolize edilir. Adipositlerde, adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu ile PKA PLIN'i fosforiller ve bu HSL'nin lipoliz etkisini kolaylaştırır

[61, 62]. PLIN ekspresyonu preadipositlerin adipositlere dönüşmesi sırasında artar. PKA'nın cAMP tarafından aktivasyonunun ardından PLIN fosforillenmesi sonucunda lipid damlacığının yüzeyinden uzaklaştırılır, sonuçta HSL TAG çekirdeğini hidrolize eder [9]. İnsan PLIN geni 15q26. kromozomundadır ve DM [63], hipertrigliseridemi [64] ve obezite [65] lokusuyla bağlantılıdır.

En iyi karakterize edilmiş ve kantitatif olarak en önemli yağ damlacığı proteinleri PLIN'lerdir, şu anda bilinen 5 protein tipi vardır: PLIN-1-5. PLIN alt tipleri lipid damlacıklarının olgunlaşmasıyla ilişkilidir. Örneğin, adipositlerde olgunlaşmamış lipid damlacıkları PLIN 3 ve 4 ile kaplıdır, ancak onlara TAG'lar eklenir ve büyürler, bu PLIN'ler, PLIN 2 ve PLIN 1 ile yer değiştirirler [66]. PLIN 1 PLIN, adipophilin ve TIP47 (PAT) ailesine mensup lipid damlacıklarıyla kaplı proteinlerdir. PLIN 1 ve 2 öncelikle yağ damlacıkları yüzeyinde lokalize olur, oysa PLIN 3, 4 ve 5 sitoplazmada stabildir ve artan TAG sentezine bağlı olarak yağ damlacıklarının gelişmeye başlamasıyla yer değiştirir [67].

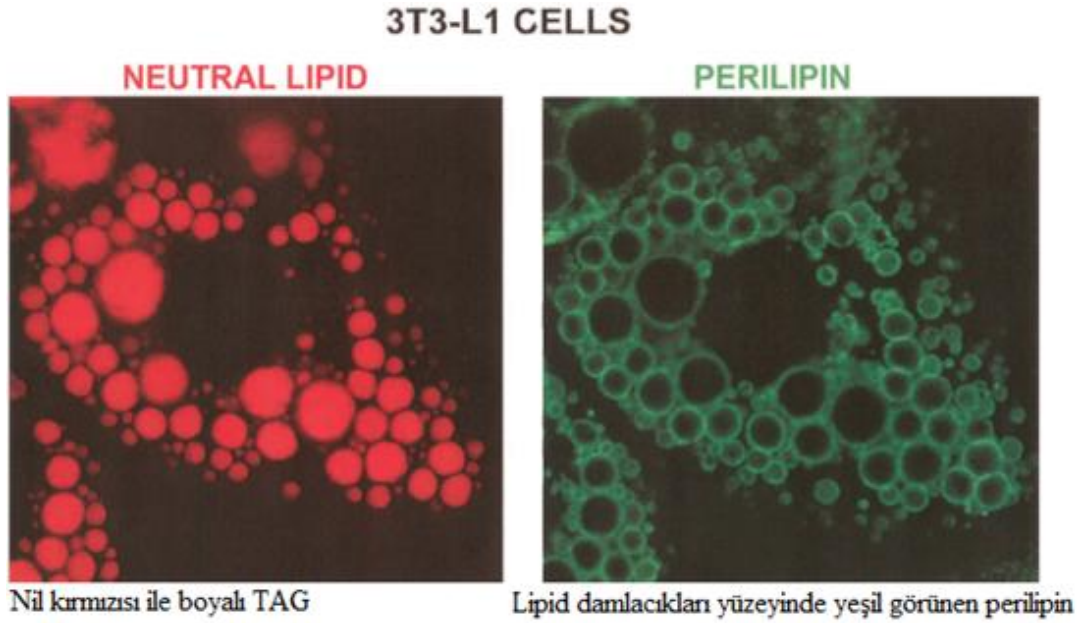
PLIN 1 esas olarak adipositlerde ve steroidjenik hücrelerde eksprese edilir. Bu PLIN'in alternatif olarak eklenen mRNA'nın translasyonundan ortaya çıkan üç protein izoformu (A, B ve C izoformu) tanımlanmıştır [68, 69]. PLIN A büyük bir protein (517 amino asit) ve adiposit lipid damlacıklarında en bol bulunan proteindir [61, 68]; PLIN B daha az bulunan bir protein, C-terminalindeki (farelerde) farklı 17 amino asit tarafından 405 amino asitle PLIN A'yı takip eder [69, 70]; PLIN C sadece steroidjenik hücrelerde ifade edilen daha da kısa bir izoformdur [8, 69]. PLIN A, PKA ile aktive olan en bol adiposit lipid fosfoproteindir ve çeşitli proteinler tarafından kontrol edilerek adipositlerde lipid metabolizmasının düzenlenmesinin merkezinde rol oynadığı düşünülmektedir [70]. PLIN A'nın fibroblastlarda ekspresyonunun artmasıyla, lipoliz ve lipid döngüsünde azalmasıyla ilişkili olarak, TAG depolanması artar [71, 72]. WAT'dan PLIN A'nın ablasyonu artan bazal lipoliz ile karakterize adiposit lipid deposunun bozulmasına neden olur ve PKA ile uyarılmış lipoliz azalır ve WAT kitlesinde dramatik bir azalma ile sonuçlanır [73, 74]. WAT'da PLIN A'nın rolü PKA stimülasyon yokluğunda lipolizi bastırmak ve PKA stimülasyon ile (100 kat) lipolizi arttırmaktır [58, 75]. PLIN A damlacık yüzeyinde HSL'yi kısıtlayarak lipolizi bloke eder [76]. Şekil 1, PKA aracılı adiposit

lipoliz için oluşturulan güncel modeli göstermektedir. Buna karşılık, fosforillenmiş PLIN A lipid damlacığı yüzeyi ile HSL'nin normal etkileşimi için gereklidir.



Şekil 1. Adipositlerde PKA ile uyarılmış lipoliz modeli [77]

3T3-L1 (beyaz yağ hücresi öncülü fare embriyonik fibroblast klon hücre tipi) adipositlerde tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) tarafından lipolizin uyarılması PLIN'in toplam hücre ekspresyonunda bir azalmayla birlikte lipid damlacığı yüzeyinden PLIN'in uzaklaşmasıyla ilişkili bulunmuştur [71] (Şekil 2). Buna ek olarak, TNF kaynaklı lipoliz adipositlerde PLIN'in aşırı ekspresyonunu inhibe eder [71]. Nötral lipidlerin hidrolizinde PLIN A'nın kritik bir rol oynadığı sonucuna varılmıştır. Souza ve arkadaşları 3T3-L1'de lipolizde bir artışla birlikte TNF- α 'nın PLIN A mRNA'sı ve protein ekspresyonunu azalttığını gösterdi [78].



Şekil 2. 3T3-L1 adiposit kültürlerinin immüno Floresan boyaması [77]

PLIN A ve PLIN B'nin uyarılmış aşırı ekspresyonu TNF'nin lipolitik etkisini önler [71]. PLIN 1 eksikliği olan fareler küçük yağ lipid damlacıklarınca fakir, diyetle bağlı obeziteye dayanıklı, artmış bir bazal lipolitik hızı ve hormonun stimüle ettiği lipolize dirençli bir cevaba sahiptir [76]. Çeşitli çalışmalar obezite riski ve insülin direnci ile ilişkili PLIN 1 geninde ortak polimorfizmlerin olduğunu göstermiştir [59, 79, 80]. Özellikle PLIN 1 11482G>A polimorfizmi obez hastalarda kilo kaybı direnciyle ilişkili bulunmuştur [80]. Diğerlerinin de diyet bileşenleriyle gen-diyet ilişkisinin olduğu bildirilmiştir [81, 82]. Daha yakın zamanda, Jenkins ve arkadaşları [83] obezite ve bazı metabolik faktörler ile PLIN 1-egzersiz etkileşimini göstermiştir.

PLIN 2 (adiposit farklılaşması ile ilişkili protein (ADRP) olarak da bilinir) yaygın olarak eksprese edilir [84]. PLIN 2 damlacıklar ile ilişkilidir ve nötral lipidlerin yokluğunda bozulur [85]. Ekspresyonu hücrede nötral lipidlerin miktarıyla ilgilidir [85] ve artmış damlacık oluşumunda ADRP'nin aşırı ekspresyonu olur [86, 87].

PLIN 3 (TIP47 olarak da bilinir) ilk olarak trans-Golgi ve endozomlar arasında mannoz-6 fosfat reseptörlerini hücre içi taşınmasında görevli olduğu bildirildi [88, 89], şu anda lipid damlalarında mevcut olduğu bilinmektedir [90].

ADRP aksine, TIP47 yağ asitlerinin yüksek düzeyde varlığında lipid damlacıklarının oluşmasını sağlar ve sitoplazma boyunca yaygın olarak görülebilir [90].

PLIN 4 (aynı zamanda S3-12 olarak da bilinir) WAT'ta eksprese edilir ve diğer PLIN'ler ile benzer bazı sekanslara sahiptir [66]. PLIN 4 yeni sentezlenen TAG'ların paketlenmesinde ve beslenme sırasında enerji depolanmasının artırılmasında görevlidir [91].

PLIN 5 (lipid depo damlacık proteini 5 (LSDP5) olarak da bilinir) özellikle tip 1 iskelet kası, kalp, karaciğer ve BAT gibi oksidatif dokularda eksprese edilir [92]. LSDP5'in lipid damlacıklarının, TAG çekirdeğinin bozulmasını önlediği gösterilmiştir. LSDP5 WAT'ta PPAR γ tarafından, çizgili kas ve karaciğerde PPAR α tarafından transkripsiyonel olarak düzenlenir [92, 93].

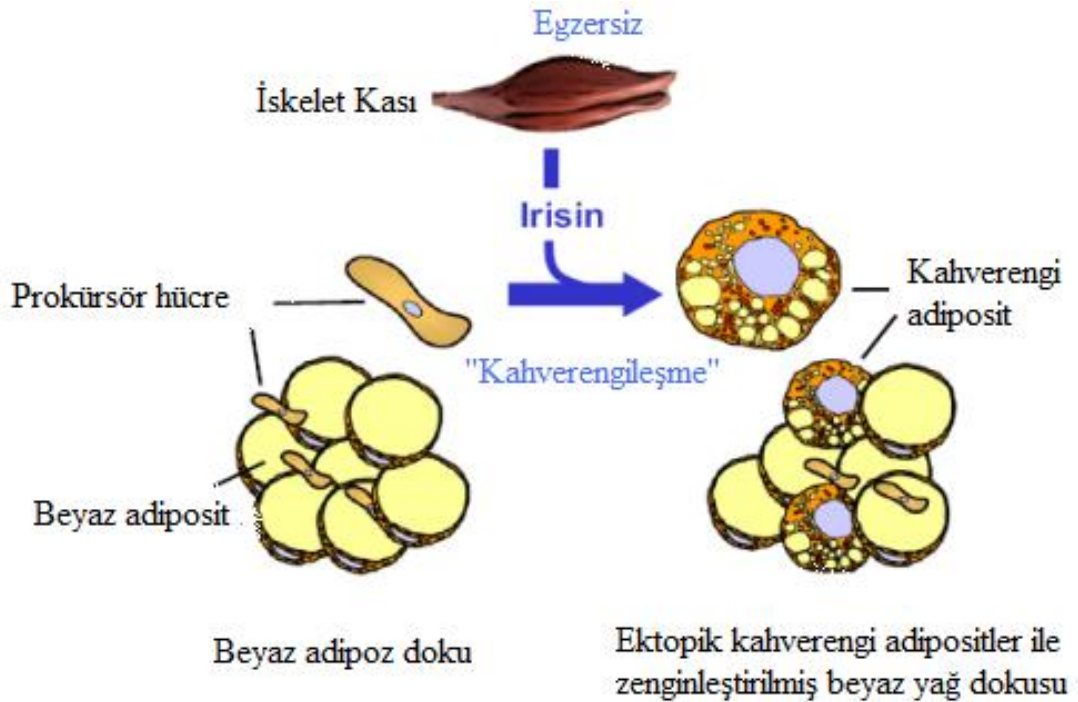
Comparative Gene Identification-58 (CGI-58) TAG'ın katabolizmasında oynadığı rol çok az bilinmektedir. Chanarin-Dorfman Sendromu (nötral lipid depo hastalığı) adı verilen CGI-58 mutasyonu insanlarda nadir görülen bir hastalıktır, yağ doku olmadığı halde birçok hücre ve dokuda TAG'lerin aşırı birikimi ve iktiyozis ile karakterizedir [94]. Bu nedenle, CGI-58 çok sayıda hücre ve dokuda TAG homeostazında önemli bir rol oynar. Chanarin-Dorfman Sendromu olan insanların fibroblastlarında yapılan çalışmalarda, TAG döngüsünün bozulmuş olduğu gösterilmiştir [95, 96], öncelikle yağ asidi döngüsünün artması ve lipoliz sırasında açığa çıkan diaçilgliserolün TAG biyosentezine katılmasında artış olduğu sonucuna varılmıştır [96, 97]. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, CGI-58'in ATGL'nin koaktivatörü olarak TAG hidrolizini 20 kat daha artırdığı sonucuna varılmıştır [98, 99]. CGI-58 bazal koşullarda adiposit lipid damlacıklarına PLIN A'yı bağlar, CGI-58 β -adrenerjik reseptörlerin uyarılmasından sonra sitoplazma içine dağılır [100, 101]. Alternatif hipotez [99, 102], ATGL ile ilişkisini önlemek için bazal şartlarda PLIN yağ damlacıklarından CGI-58'i sekestre ettirir, lipolitik stimülasyonlar altında CGI-58'in lipid damlacıkları yüzeyinden salgılanması onun ATGL ile sitozolde etkileşimini artırır, PLIN'in kontrolünde çalışan lipid damlacıklarını bağlayan bir enzim kompleksi oluşturur.

2.5. İRİSİN

Molekül ağırlığı 12,587 kDa olup, 112 amino asit kalıntısından oluşur. BAT genellikle sadece yetişkinlerde az miktarda depolanır, ancak bebeklerde ve çocuklarda sıkça rastlanır [103]. IRI egzersizin metabolizma üzerine olumlu etkilerine aracılık eden miyositlerden salgılanan yeni bir hormondur [12]. İskelet kası ve karaciğerden salgılanan IRI'ya "myokin" de denir ve bu "Lenfokin" in analogudur. PGC-1 α tarafından düzenlenen IRI dolaşıma katılmadan önce FNDC5 geni ürününün proteolitik aşamalardan geçmesi gerekir. Boström ve arkadaşları gen ekspresyon dizileri ve protein sekresyonunun bilgisayar tabanlı tahminini bir arada kullanarak, membran proteini FNDC5'in proteolizinden sonra iskelet kasından kana bırakılan bir sinyal proteini olarak IRI'yı tespit etti [12]. FNDC5 geni IRI olarak bilinen bir tip 1 membran proteini kodlar, bu protein kana salgılanan yeni bir hormon oluşturmak üzere proteolitik olarak işlenir. Önceki çalışmalar FNDC5'in, iskelet hücreleri ve nöronların [104, 105] farklılaşması ile bağlantılı gen olduğunu peroksizom matriksi içinde bulunduğunu öne sürmüşlerdir [104]. Boström ve arkadaşları proteinin C-terminali kuyruğunun sitoplazmada bulunduğunu tanımladı, oysa yeni bir haberci molekül gibi tanımlanan IRI, hücre dışı N-terminal kısmının bölünmüş ve serbest olması gerekiyordu [12]. Üç hafta koşu bandında yürütülen farelerde gelişmiş kas mRNA ekspresyonu ve yüksek IRI plazma konsantrasyonu (%65) gösterilmiştir. Buna ek olarak, 10 haftalık gözetim altında egzersiz yapan yaşlılardan oluşan bir grupta, egzersiz yapmamış olanlara göre, dolaşımdaki IRI düzeylerinde iki kat artış gösterildi [12]. Fare ve insan çalışmalarının her ikisinde de IRI plazma düzeylerinde egzersizin uzun dönem etkileri analiz edildi.

PGC-1 α enerji metabolizmasıyla ilgili birçok biyolojik programa aracılık eden bir transkripsiyonel koaktivatördür. PGC-1 α iskelet kasında oksidatif metabolizmayı uyarır ve egzersizle uyarılan alt moleküler olaylara aracılık ettiği kabul edilir. PGC-1 α 'nın oluşumu kasta egzersizle indüklenir ve iyi bilinen birçok etkileri; mitokondrial biyogenez, anjiyogenez ve lif tipinin değişimi, oluşur [106]. Ayrıca mükümler distrofi ve denervasyona bağımlı kas atrofisine karşı direnç sağlar [107].

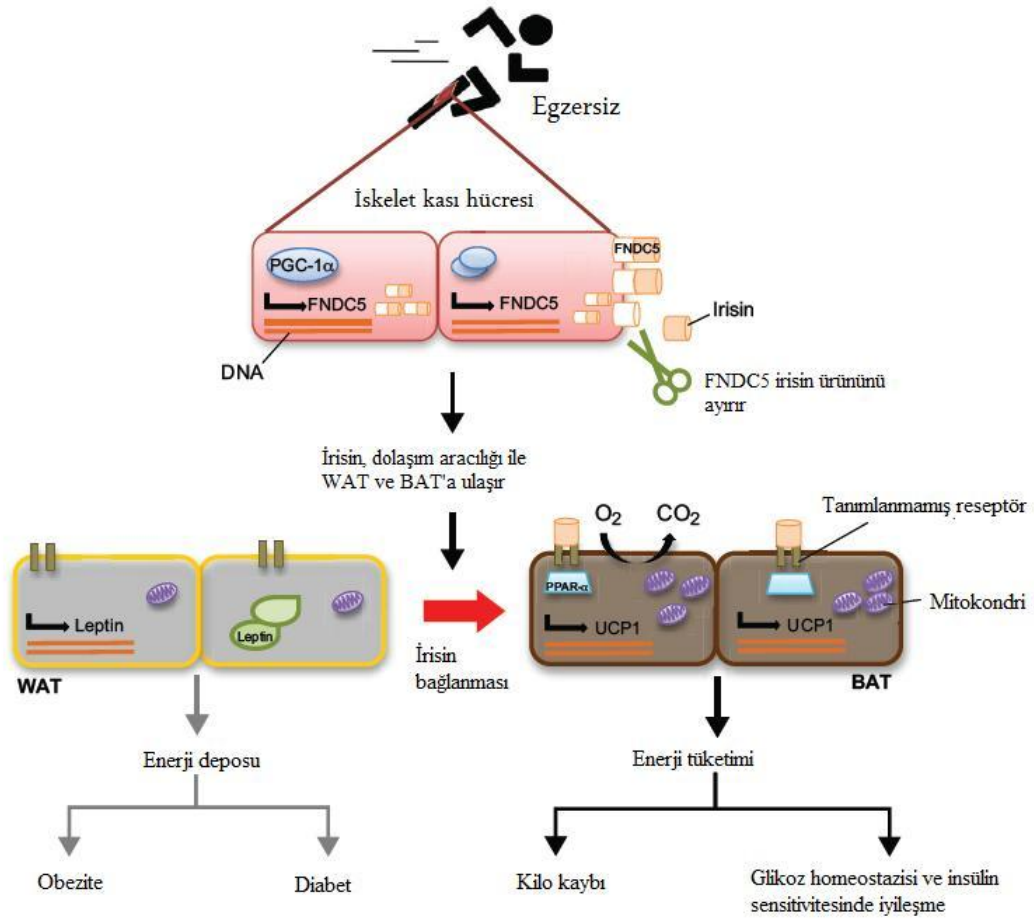
IRI insan plazmasında [108] ve farelerde kolayca saptanabilir [12]. Kemirgenler esas olarak fetal dönemde gelişebilen farklı anatomik yerlerinde BAT depolarına sahiptir. Transgenik farelerde kasta PGC-1 α 'nın hafif yüksekliği, yaşa bağlı obezite ve diyabete karşı direnç sağlar, yaşam süresini uzatır. Önceki çalışmalar diyabetik olmayan kontrol grubuna göre tip 2 DM de, miyositlerde düşük PGC-1 α ekspresyonu ve aktivitesi ve düşük IRI sirkülasyonu göstermiştir [108]. FNDC5 kültür ve fare modellerinin her ikisinde UCP1 (uncoupling protein1) seviyelerini arttırarak subkutan adipositlerin BAT'a dönüşmesine ve termogeneze katkıda bulunduğu gösterilmiştir [12]. FNDC5'i tam olarak eksprese edebilen adenoviral vektörler kullanılarak karaciğer FNDC5'in mRNA'da 15 kat artışı, IRI plazma seviyelerinde de 3-4 kat bir artış elde edilmiştir [12]. Böylece yüksek yağlı diyetle beslenen farelerin glukoz toleransında iyileşmeye yol açmıştır. IRI seviyesi egzersiz sonrası yükselir [12]. Araştırmacılar, egzersizin dolaşımında IRI seviyesini yükseltmiş olduğunu gösterdi. IRI'nın temel görevi WAT'ın 'kahverengileşmesi' olarak da bilinen bir süreç WAT depolarında kahverengi adipositlerin indüksiyonudur (Şekil 3).



Şekil 3. Beyaz Yağ Dokusunda İrisin'in "Kahverengileşmeye" Etkisi [109]

Termojenik aktivasyondan sonra sempatik sinir uçları tarafından salgılanan norepinefrin BAT'ta termojenik aktiviteyi artırır. Aktive edilmiş BAT, dolaşımdaki lipid ve glukoz için gerçek bir kaynaktır, bunlar temizlenmek ve ısı üretmek için oksitlenir [110]. Bej/Brite isimli indüklenebilen kahverengi adipositler, myojenik hücre ve gelişimsel programlı kahverengi adipositler gibi aynı soydan gelmez [111] ve hücrel mekanizmaları altında yatan esmerleşme işlemi halen tartışmalıdır. Boström ve arkadaşları obez farelerde, fare karaciğerinde FNDC5'in adenoviral aracılı aşırı ekspresyonu sayesinde IRI seviyesinde deneysel bir artışa ulaştığını, IRI prokürsörü WAT'ın esmerleşmesine, kilo kaybına, gelişmiş oksijen tüketimiyle geliştirilmiş glukoz toleransına ve insülin hassasiyetine neden olduğunu gözlemledi. PPAR α , termogenezle lipid katabolizması ve yağ oksidasyonu koordinasyonunu bir ana transkripsiyonel düzenleyici gibi davranan nükleer bir reseptördür [112]. Boström ve arkadaşları insan kasında ve kanında IRI ekspresyonunun varlığını tanımladı. Ancak, egzersizle insanlarda beyaz yağ esmerleşmesinin varlığı henüz gösterilemedi.

IRI farelerde ve insanlarda egzersizle uyarlılır ve kanda IRI seviyesinde hafif artış, hareket veya gıda alımında hiçbir değişiklik olmadan enerji harcamasında bir artışa neden olur. Bu obezite ve glukoz homeostazisinde iyileşmelere yol açar (Şekil 4). IRI insan metabolik hastalığı ve egzersizle geliştirilmiş diğer hastalıklar için bir tedavi proteini olabilir.



Şekil 4. PGC-1 α ve İrisin ile egzersize bağlı yağ doku kahverengileşmesi [113]

Farelerde, IRI obezite ile ilişkili insülin direncine direnç ve toplam vücut enerji tüketiminde önemli bir artışa neden olur. İnsanlarda, IRI üretiminde fiziksel egzersizin çelişkili etkileri bildirilmiştir [114, 115].

Son yapılan iki çalışmada PGC1- α mRNA seviyesi ve fiziksel egzersizle IRI FNDC5 gen ekspresyonu ve IRI seviyeleri arasında bir ilişki bulundu [115, 116]. İnsan dokusunda, FNDC5 ekspresyonun dağılımı farede tanımlanan bulgulara benzer şekilde, yağ dokusuna göre kasta daha fazla artmıştır [116]. Aslında, dolaşımdaki IRI konsantrasyonunun düşüşü yaşla ilgili kas kaybıyla koreledir [116].

Son yapılan çalışmalarda, dolaşımdaki IRI konsantrasyon seviyesi adiponektin ile negatif korelasyonlu, BMI, açlık kan şekeri ve total kolesterol (TC) ile pozitif korelasyonludur [117]. Ayrıca, obezite cerrahisine bağlı kilo kaybından sonra, dolaşımdaki IRI seviyeleri yanı sıra kas FNDC5 gen ekspresyonu önemli

derecede azalır [117]. Araştırmacılara göre, bu korelasyonlar, IRI'ya insülin sensitivitesi ve glukoz/lipid metabolizması bozulmasında kompanzatuvar bir rol oynayabilir [116]. İnsan yağ dokusunda bej adipositlerin uyarılması obezite ilişkili metabolik bozuklukları düzeltmek için olası bir tedavi olarak öne sürülmüştür [118]. Çünkü farelerde bej yağ hücrelerini aktive eden bir dolaşım faktörü olan IRI [12], insanlarda da aynı görevi yapabilir.

2.6. ADROPİN

ADR (Latince “aduro”[ateşe vermek] ve “pinquis” [katı ya da sıvı yağ] kelimelerinin birleşmesiyle oluşur) Enho tarafından kodlanmıştır. ADR enerji homeostazisinin ve insülin yanıtının sürdürülebilmesine iştirak ettiği düşünülen, başlıca karaciğer ve beyinde eksprese edilen, 76 amino asit rezidüsünden oluşan, molekül ağırlığı 7,927 kDa hesaplanmış olan son zamanlarda keşfedilmiş bir proteindir [14]. Bu gen, memelilerde küçük peptidler oluşturur, bu karaciğerde boldur ve dolaşıma salgılanır [14]. Dolaşım ADR konsantrasyonu enerji alımı tarafından düzenlenir. ADR kardiyovasküler ve özellikle endotelial fonksiyonlara katılmaktadır [14, 119]. Kumar ve arkadaşları ADR eksikliğinde yağlanma artışı ve insülin direnci arasında bir ilişki olduğunu göstermişlerdir [14]. Bu peptidin sıçan beyni, beyincik, böbrekler, kalp, karaciğer ve pankreasda varlığı ve streptozotosin ile oluşturulmuş diyabette seviyesinin arttığı gösterilmiştir [120]. Bu peptid inek sütü ve plazma içinde mevcuttur, ayrıca peynir altı suyunda bulunmaktadır [121].

Metabolik stresin iki önemli bileşeni olan insülin rezistansı ve glukoz intoleransı, diyete bağlı obez farelerde ADR'nin genetik yüksek ekspresyonu veya sistemik olarak verilmesiyle belirgin olarak azalmıştır [14]. Plazma ADR seviyesinin kalp yetmezliği olan hastalarda kalp yetmezliğinin şiddeti ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir [122].

ADR'nin ekspresyonu enerji durumu ve diyet besin içeriği ile düzenlenir ve obezite ile değişir [14]. Lipogenez'in önemli bir düzenleyicisi olan ADR, hepatik lipojenik gen ekspresyonu ve adipoz dokuda PPAR γ tarafından regüle edilir [14].

ADR bu nedenle, obeziteyle ilişkili hepatosteatoz ve hiperinsülinemiye karşı koruyan, glukoz ve lipid homeostazisini düzenleyen bir faktör olabilir [14]. ADR, metabolik sendromunu obezite komponenti üzerinden azaltır, obezitede ADR'nin vücut ağırlığı ve kilo kaybına etkisi vardır.

Çelik ve arkadaşları anne ve kord serum ADR konsantrasyonu ortalamasının kontrol grubuna göre gestasyonel diyabeti (GDM) olan kadınlarda düşük olduğunu göstermiştir [123].

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUBU

Çalışmaya başlamadan önce Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonundan etik onay alındı. Sonra tüm katılımcılara çalışma ile ilgili bilgi verilerek hasta onam formu dolduruldu.

Çalışmamıza, Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'nde ilk kez HT tanısı alan 47 hasta birey ve 32 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 79 olgu dahil edilmiştir.

Vakalarımızın HT teşhisi: JNC VIII raporundaki kriterlere göre konmuştur. Buna göre müracatlarda 30 dakika dinlendikten sonra yatarak veya oturarak yapılan arteriyel tansiyon ölçümleri 140/90 mm Hg'nin üzerinde tespit edilen değerler HT olarak kabul edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hasta ve olgular için bir çalışma protokolü belirlendi. Buna göre hastalardan detaylı öyküler alındı. Öncelikle hastaların boy, kilo ölçümleri yapılarak BMI'leri hesaplandı. Sistemik hastalığı olanlar ve ilaç kullananlar çalışmaya alınmadı. Sigara, alkol kullanımıyla, yemeklerde ki yağ oranı ve niteliği soruldu.

Hastalara yapılacak olan testler ve klinik anlamları hakkında bilgi verildi ve sözlü onayları alındı.

Kan basıncı ölçümü, ölçüm prosedürleri göz önüne alınarak yapıldı. Buna göre:

- 1- Kan basıncı ölçümüne başlamadan önce hastaların sessiz bir odada birkaç dakika oturması sağlandı.
- 2- 1-2 dakikalık aralıkla en az iki ölçüm yapıldı ve ilk iki ölçüm birbirinden çok farklı ise ek bir ölçüm daha yapıldı.
- 3- Standart (12-13 cm uzunluğunda ve 35 cm genişliğinde) bir manşon kullanıldı, ancak kalın ve ince kollar için sırasıyla daha büyük ve daha küçük manşon da bulunduruldu.
- 4- Hasta hangi pozisyonda olursa olsun, manşonu kalp seviyesinde tutuldu.

- 5- Sistolik ve diyastolik kan basıncını belirlemek için faz I ve faz V (sesin kaybolması) Korotkoff sesleri kullanıldı.
- 6- Periferik damar hastalıklarına bağlı olası farklılıkların saptanması amacıyla kan basıncı ilk kontrolde her iki koldan ölçüldü. Bir farklılık saptandıysa, saptanan daha yüksek değer referans değer olarak kabul edildi.
- 7- Hastada oturur konumda gerçekleştirilen ikinci kan basıncı ölçümünden sonra (en az 30 saniye süreyle) nabız sayılarak kalp atım hızı saptandı.

Kan örnekleri 12 (10-14 ortalama) saatlik gece açlığından sonra alındı. Önce 10 dk oturtularak hastaların dinlenmeleri sağlandı.

Yukarıdaki kriterlere göre HT tanısı alan 33 kadın, 14 erkek çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak da 22 kadın, 10 erkek sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilerek tedavi öncesi (0. ay) ve tedavi sonrası (3. ay) olmak üzere iki kez kan örnekleri alındı. Alınan kanlar pıhtılaşması beklendikten sonra 10 dk 3000 devirde santrifüj edildi.

- Çalışmaya katılan bireylerde yapılan ölçümler:

- Kontrol ve hasta gruplarının tamamından antekubital bölgesinden düz biyokimya tüpü içine venöz kan örnekleri alındı. Alınan kandan serum kısımları ayrıldı.
- Rutin biyokimya testleri aynı gün içinde çalışıldı. Diğer parametreler için serum örnekleri -20°C'de çalışılincaya kadar saklandı.

3.2. BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER

3.2.1. Perilipin Düzeyi Ölçümü

Prensip: Serum örneklerinde Wuhan EIAab Science Co., Ltd. firmasının ürettiği human Perilipin-1 ELISA Kit'i (Katolog No:E1436h) kullanılarak çalışıldı.

Kullanılan Reaktifler ve Cihazlar:

- Anti-human Perilipin-1 antikor kaplı 96 kuyucuklu plate
- İnsan Perilipin-1 standardı

- Örnek dilisyonu: 20 mL
- Dilüsyon A: 10 mL
- Dilüsyon B: 10 mL
- Wash Buffer: 30 mL (30 mL wash buffer distile su ile 750 mL'ye tamamlanır.)
- Reaktif A: 120 µl, örnek: 1:100
- Reaktif B: 120 µl, örnek: 1:100
- Substrat: 10 mL
- Stop solüsyonu: 10 mL
- ELISA yıkama cihazı
- ELISA reader
- Etüv
- Mikropipet
- 8'li mikropipet

Deneyin yapılışı:

Örnekler -20°C 'den çıkartılarak çalışmaya başlamadan önce oda ısısına gelmesi beklendi. Çalışma için gerekli solüsyonların hazırlanması işlemi insan PLIN-1 ELISA kit prospektüsünde belirtildiği gibi yapıldı.

Çalışmada iki tane PLIN-1 ELISA plate'i kullanıldı. İlk ELISA plate'nin ilk 16 kuyucuğu ve ikinci ELISA plate'nin ilk 8 kuyucuğu sırasıyla 10.0, 5.00, 2.50, 1.25, 0.62, 0.31, 0.15, 0 ng/mL PLIN-1 standardı, 17. kuyucuk ilk plate de, 9. kuyucuk ikinci plate de kör olacak şekilde, diğer kuyucuklar örnekleri pipetlemek için tasarlandı.

Standartlar ilk plate de ilk onaltı kuyucuğa ve ikinci plate de ilk 8 kuyucuğa 100 µl, ilk plate de 17. kuyucuğa ve ikinci plate'de 9. kuyucuklara örnek dilisyon buffer dan eklendi. Örnekler, kendileri için tasarlanmış olan kuyucuklara 100 µl eklendi ve plate'in üstü kapatılarak 37°C 'de 2 saat etüvde inkübe edildi. Etüvden alınan plate'in içi tamamen döküldü ve kuyucuklardaki sıvının tamamen boşaltılması için plate ters çevrilerek kağıt havlu üzerinde emilmesi sağlandı. Kuyucukların tamamen kurutulmamasına dikkat edildi. Hazırlanmış olan reaktif A tüm kuyucuklara 100 µl olacak şekilde eklendi ve üzeri kapatılarak 37°C 'de 1 saat etüvde inkübasyona bırakıldı. Etüvden çıkarılan plate daha önce hazırlanmış olan 750 mL

Wash Buffer ile 3 kez her kuyucuk 400 µl yıkama solüsyonu alacak şekilde ELISA yıkama cihazı (BioTek, USA 0211-3030 ELX50/8) ile yıkandı. Plate yıkama sonunda ters çevrilerek kâğıt havlu üzerinde içindeki sıvını tamamen boşaltılması için emdirildi. Plate kurumadan daha önceden hazırlanmış reaktif B çalışma solüsyonu her bir kuyucuğa 100 µl olacak şekilde eklendi ve üzeri kapatılarak 37°C 1 saat etüvde inkübasyona bırakıldı. Üçüncü basamaktaki yıkama işlemi bu defa 5 kez olacak şekilde yıkama yapıldı. Hazırlanmış olan renk geliştirici substrat solüsyonundan her kuyucuğa 90 µl eklendi, üzeri kapatılarak ışıktan korumuş bir şekilde 37°C 15-30 dakika etüvde inkübasyona bırakıldı. Renklenmenin sonunda stop solüsyonu 50 µl her kuyucuğa eklendi. Renk değişimi ELISA reader (BioTek 0211-3030 ELX808, USA) cihazında 450 nm'de ölçüm yapıldı. Birimi ng/mL olarak verildi.

3.2.2. İrisin Düzeyi Ölçümü

Prensip: Serum örneklerinde Wuhan EIAab Science Co., Ltd. firmasının ürettiği insan FNDC5 ELISA Kit'i (Katolog No:E1582h) kullanılarak çalışıldı.

Kullanılan Reaktifler ve Cihazlar:

- Anti-human FNDC5 antikor kaplı 96 kuyucuklu plate
- İnsan FNDC5 standardı
- Örnek dilisyonu: 20 mL
- Dilüsyon A: 10 mL
- Dilüsyon B: 10 mL
- Wash Buffer: 30 mL (30 mL wash buffer distile su ile 750 mL'ye tamamlanır.)
- Reaktif A: 120 µl, örnek: 1:100
- Reaktif B: 120 µl, örnek: 1:100
- Substrat: 10 mL
- Stop solüsyonu:10 mL
- ELISA yıkama cihazı
- ELISA reader

- Etüv
- Mikropipet
- 8'li mikropipet

Deneyin yapılışı:

Örnekler -20°C den çıkartılarak çalışmaya başlamadan önce oda ısısına gelmesi beklendi. Çalışma için gerekli solüsyonların hazırlanması işlemi insan FNDC5 ELISA kit prospektüsünde belirtildiği gibi yapıldı.

Çalışmada iki tane FNDC5 ELISA plate'i kullanıldı. Her iki ELISA plate'nin ilk 16 kuyucuğu sırasıyla 5000, 2500, 1250, 625, 312, 156, 78, 0 pg/mL FNDC5 standardı, 17. kuyucuk her iki plate de kör, ikinci plate'in 95 ve 96. kuyucuklarında kör olacak şekilde, diğer kuyucuklar örnekleri pipetlemek için tasarlandı.

Standartlar ilk onaltı kuyucuğa 100 μl ve 17. kuyucuğa ve ikinci plate'deki 95 ve 96. kuyucuklara örnek dilisyon buffer dan eklendi. Örnekler, kendileri için tasarlanmış olan kuyucuklara 100 μl eklendi ve plate'in üstü kapatılarak 37°C 'de 2 saat etüvde inkübe edildi. Etüvden alınan plate'in içi tamamen döküldü ve kuyucuklardaki sıvının tamamen boşaltılması için plate ters çevrilerek kağıt havlu üzerinde emilmesi sağlandı. Kuyucukların tamamen kurutulmamasına dikkat edildi. Hazırlanmış olan reaktif A tüm kuyucuklara 100 μl olacak şekilde eklendi ve üzeri kapatılarak 37°C 'de 1 saat etüvde inkübasyona bırakıldı. Etüvden çıkarılan plate daha önce hazırlanmış olan 750 mL Wash Buffer ile 3 kez her kuyucuk 400 μl yıkama solüsyonu alacak şekilde ELISA yıkama cihazı (BioTek, USA 0211-3030 ELX50/8) ile yıkandı. Plate yıkama sonunda ters çevrilerek kâğıt havlu üzerinde içindeki sıvını tamamen boşaltılması için emdirildi. Plate kurumadan daha önceden hazırlanmış reaktif B çalışma solüsyonu her bir kuyucuğa 100 μl olacak şekilde eklendi ve üzeri kapatılarak 37°C 1 saat etüvde inkübasyona bırakıldı. Üçüncü basamaktaki yıkama işlemi bu defa 5 kez olacak şekilde yıkama yapıldı. Hazırlanmış olan renk geliştirici substrat solüsyonundan her kuyucuğa 90 μl eklendi, üzeri kapatılarak ışıktan korumuş bir şekilde 37°C 15-30 dakika etüvde inkübasyona bırakıldı. Renklenmenin sonunda stop solüsyonu 50 μl her kuyucuğa eklendi. Renk değişimi ELISA reader (BioTek 0211-3030 ELX808, USA) cihazında 450 nm'de ölçüm yapıldı. Birimi pg/mL olarak verildi.

3.2.3. Adropin Düzeyi Ölçümü

Prensip: Serum örneklerinde Wuhan EIAab Science Co., Ltd. firmasının ürettiği human Adropin ELISA Kit'i (Katolog No:E4245h) kullanılarak çalışıldı.

Kullanılan Reaktifler ve Cihazlar:

- Anti-human Adropin antikor kaplı 96 kuyucuklu plate
- İnsan Adropin standardı
- Örnek dilisyonu: 20 mL
- Dilüsyon A: 10 mL
- Dilüsyon B: 10 mL
- Wash Buffer: 30 mL (30 mL wash buffer distile su ile 750 mL'ye tamamlanır.)
- Reaktif A: 60 µl, örnek: 1:100
- Reaktif B: 120 µl, örnek: 1:100
- Substrat: 10 mL
- Stop solüsyonu:10 mL
- ELISA yıkama cihazı
- ELISA reader
- Etüv
- Mikropipet
- 8'li mikropipet

Deneyin yapılışı:

Örnekler -20°C den çıkartılarak çalışmaya başlamadan önce oda ısısına gelmesi beklendi. Çalışma için gerekli solüsyonların hazırlanması işlemi insan ADR ELISA kit prospektüsünde belirtildiği gibi yapıldı.

Çalışmada iki tane ADR ELISA plate'i kullanıldı. ELISA plate'nin ilk 16 kuyucuğu her iki platede de sırasıyla 5000, 2500, 1250, 625, 312, 156, 78, 0 pg/mL ADR standardı, 17. kuyucuk her iki plate de ve ikinci plate'in 95 ve 96. kuyucukları kör olacak şekilde, diğer kuyucuklar örnekleri pipetlemek için tasarlandı.

Standartlar iki plate de ilk onaltı kuyucuğa 50 µl, iki plate'in de 17. kuyucuğuna ve ikinci plate'in 95 ve 96. kuyucuklarına örnek dilisyon buffer dan eklendi. Örnekler, kendileri için tasarlanmış olan kuyucuklara 50 µl eklendi.

Hazırlanmış olan reaktif A tüm kuyucuklara 50 µl olacak şekilde eklendi ve üzeri kapatılarak 37°C’de 1 saat etüvde inkübasyona bırakıldı. Etüvden alınan plate’in içi tamamen döküldü ve kuyucuklardaki sıvının tamamen boşaltılması için plate ters çevrilerek kağıt havlu üzerinde emilmesi sağlandı. Kuyucukların tamamen kurutulmamasına dikkat edildi. Etüvden çıkarılan plate daha önce hazırlanmış olan 750 mL Wash Buffer ile 3 kez her kuyucuk 400 µl yıkama solüsyonu olacak şekilde ELISA yıkama cihazı (BioTek, USA 0211-3030 ELX50/8) ile yıkandı. Plate yıkama sonunda ters çevrilerek kâğıt havlu üzerinde içindeki sıvını tamamen boşaltılması için emdirildi. Plate kurumadan daha önceden hazırlanmış reaktif B çalışma solüsyonu her bir kuyucuğa 100 µl olacak şekilde eklendi ve üzeri kapatılarak 37°C 45 dakika etüvde inkübasyona bırakıldı. Üçüncü basamaktaki yıkama işlemi bu defa 5 kez olacak şekilde yıkama yapıldı. Hazırlanmış olan renk geliştirici substrat solüsyonundan her kuyucuğa 90 µl eklendi, üzeri kapatılarak ışıktan korumuş bir şekilde 37°C 15-30 dakika etüvde inkübasyona bırakıldı. Renklenmenin sonunda stop solüsyonu 50 µl her kuyucuğa eklendi. Renk değişimi ELISA reader (BioTek 0211-3030 ELX808, USA) cihazında 450 nm’de ölçüm yapıldı. Birimi pg/mL olarak verildi.

3.2.4. İstatistiksel Hesaplamalar

Tüm veriler ortalama±standart sapma olarak verildi. İstatistiksel hesaplamalar ve grafiklerin çiziminde SPSS 16 ve Mikrosoft Excel programları kullanıldı. Bulguların değerlendirilmesinde Wilcoxon testi ile Mann-Whitney U testi kullanıldı.

$p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı,

$p > 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamsız.

BULGULAR

Tablo 4'te kontrol ve hasta gruplarının ortalama demografik bilgileri verilmiştir.

Tablo 4. Kontrol ve hasta gruplarının demografik verileri

	KONTROL	HASTA
Yaş	49.34±10.29	51.36±12.92
BMI (kg/m²)	23.55±2.54	30.36±4.38
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	108.50±9.83	155.90±10.55
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	72.90±6.71	93.00±8.14
HGB (g/dL)	13.90±1.26	14.44±1.16
WBC (x10³/L)	5.98±1.47	7.19±1.47
PLT (x10³/uL)	254.18±47.44	257.14±61.50
Glukoz (mg/dl)	89.75±8.13	97.08±12.16
Üre (mg/dl)	25.18±6.16	29.50±9.06
Kreatinin (mg/dl)	0.83±0.13	0.88±0.12
TC (mg/dl)	192.46±31.14	223.43±44.52
TG (mg/dl)	107.96±65.06	143.47±49.58
HDL (mg/dl)	55.26±10.83	52.29±12.79
LDL (mg/dl)	114.63±25.03	145.62±32.74
Sedimantasyon (mm/1h)	12.50±7.32	16.80±10.67
TSH (uIU/ml)	1.73±0.85	1.76±1.29
HbA1C (%)	4.47±0.46	5.04±0.51

Demografik veriler açısından hasta ile kontrol grupları arasında herhangi bir fark bulunmamıştır (BMI hariç) (p>0.05 tüm değerler için).

Tablo 5'te kontrol grubu ve total hasta grubunun ortalama PLIN, IRI ve ADR değerleri verilmiştir.

Tablo 5. Kontrol ve hasta gruplarının perilipin, irisin ve adropin değerleri

	KONTROL n=32 (10E+22K)	TOTAL HASTA GRUBU n=47 (14E+33K)	
		TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI
Perilipin (ng/ml)	2.15±0.21	a ₁ 1.00±0.25	b 2.20±0.46
İrisin (pg/ml)	129.87±55.35	a ₂ 107.59±39.32	b 118.94±54.69
Adropin (pg/ml)	155.93±38.71	a ₁ 247.95±83.29	b 411.96±176.32

(Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; a₁: p<0.001, a₂: p=0.068, Tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında; b: p>0.05).

Tedavi öncesi hasta grubu kontrol grubuna göre daha düşük serum PLIN (p<0.001) ve IRI (p>0.05) seviyelerine sahip iken daha yüksek serum ADR (p<0.0001) seviyelerine sahipti.

Tablo 6'da amlodipin ve valsartan ile tedavi gören hastalar ayrı ayrı gruplandırılarak değerlendirildiğinde elde edilen bulgular sunulmuştur.

Tablo 6. Amlodipin ve Valsartan ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası perilipin, irisin ve adropin değerleri

	AMLODİPİN n=20 (8E+12K)		VALSARTAN n=27 (6E+21K)	
	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI
Perilipin (ng/ml)	0.90±0.30	b 2.28±0.20	1.10±0.21	b 2.14±0.11
İrisin (pg/ml)	114.60±41.20	b 121.20±10.02	103.10±35.80	b 117.24±16.23
Adropin (pg/ml)	235.90±91.60	b 409.90±163.10	262.00±77.40	b 413.60±167.11

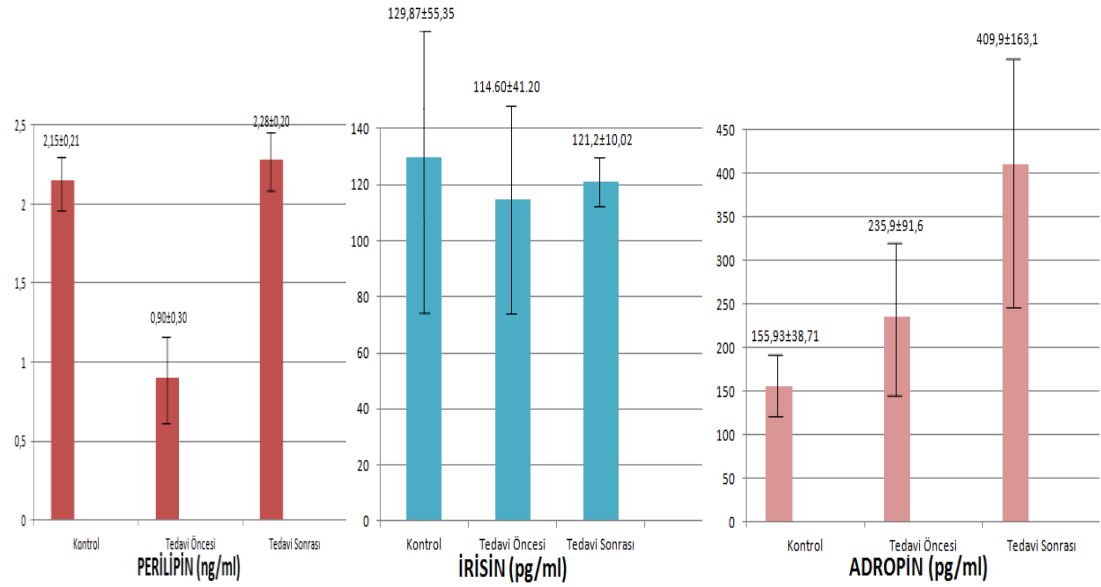
(Tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında; b: p>0.05).

3 aylık amlodipin tedavisi ile HT hastalarında PLIN, IRI ve ADR değerleri yükselirken bu yükseliş istatistiksel olarak anlamsızdır (p>0.05).

Benzer şekilde valsartan tedavisi gören HT'li hastalarda PLIN, IRI ve ADR değerleri tedavi ile yükselirken bu değişiklikler anlamsız bulunmuştur.

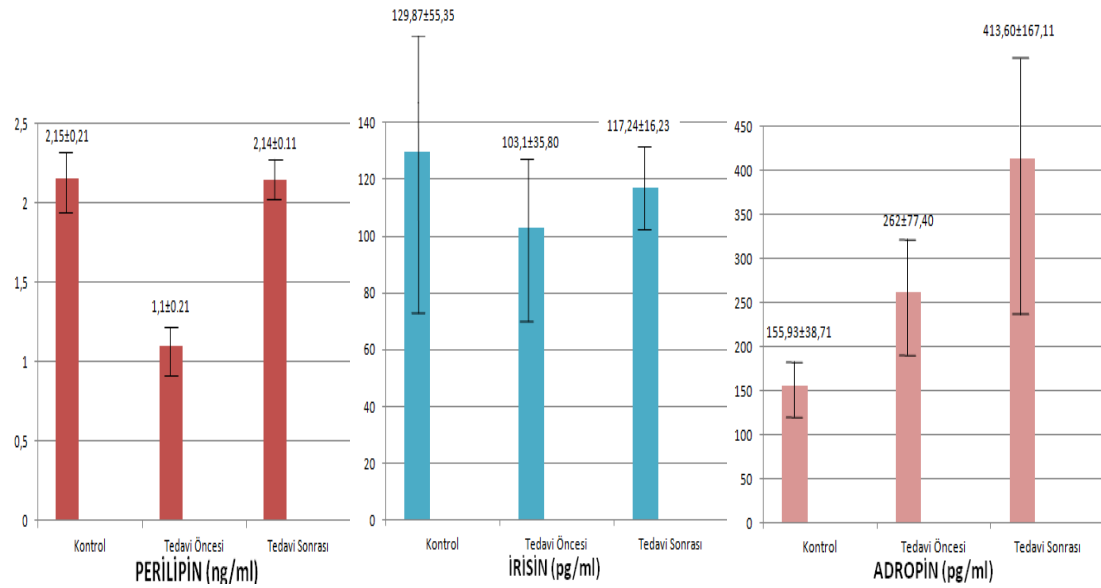
Şekil 5 ve 6'da amlodipin ve valsartan ile tedavi gören hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası perilipin, irisin ve adropin değerleri gösterilmiştir.

AMLODİPİN



Şekil 5. Kontrol grubu ve Amlodipin ile tedavi gören hasta grubuna ait PLIN, IRI ve ADR değerleri

VALSARTAN



Şekil 6. Kontrol grubu ve Valsartan ile tedavi gören hasta grubuna ait PLIN, IRI ve ADR değerleri

TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar en sık ölüm sebebi olup obezite kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olmakla beraber obezite sıklığı giderek artmaktadır. Obeziteyle HT arasındaki ilişkiyi araştırmak için yaptığımız çalışmamızda elde ettiğimiz majör bulgular:

1. Kontrol grubuyla kıyaslandığı zaman HT'li hastalarda PLIN seviyesinin anlamlı düşük, ADR seviyesinin anlamlı yüksek olduğudur.
2. IRI seviyesi HT'li hastalarda düşük olmakla beraber bu düşme istatistiksel olarak anlamlı değildir.
3. Tedavi sonrası PLIN ve ADR seviyesi anlamlı olarak artmıştır.
4. PLIN, IRI ve ADR seviyeleri üzerine amlodipin veya valsartan tedavisinin istatistiksel olarak farkı bulunmamaktadır.

Bu çalışmada PLIN seviyesi, kontrol ve hipertansif hasta gruplarında karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı bir şekilde düşük, 3.ayda ilaç kullanımıyla PLIN seviyesi artmış olarak bulunmuştur. Hipertansif hastalarda azalmış PLIN düzeyleri bize, hastalarımızın artmış bazal lipolize sahip olduğunu göstermektedir. Sonuçlarımız Mottagui-Tabar S. ve arkadaşlarının bulguları ile paralel doğrultudadır [124]. Yan W. ve arkadaşlarının yapmış olduğu PLIN polimorfizmleri ile HT, obezite ve ilgili klinik olayların kombinasyonunun ilişkisinin araştırıldığı çalışmada, Çinlilerde PLIN genindeki 1243 polimorfizmi hipertansiyon, obezite ile ilişkisiz, fakat TC seviyesi ile ilişkili bulunmuştur. HT-obezite ve yüksek TC ile HT-obezite ve normal TC olanlar arasındaki karşılaştırmada 1243T taşıyıcıları HT-obezite ve yüksek TC olanlarda daha fazla görülmüştür ($p<0.003$) [10].

Çalışmamızda hipertansif hastalardaki IRI seviyesi, kontrol grubuna göre düşük olarak bulunmuştur. 3.ayda ilaç kullanımıyla hasta grubunda IRI seviyesi artmıştır. Ancak kontrol grubuna göre hasta grubunda 3. aydaki artış daha düşük tespit edilmiştir. Bu sonuçlar bize kanda IRI seviyesinde hafif bir artışın, enerji harcamasında bir artışa neden olduğunu göstermektedir. Sonuçlarımız Lichtenbelt ve arkadaşlarıyla aynı doğrultudadır. Lichtenbelt ve arkadaşları BAT miktarının

obeziteyle birlikte önemli ölçüde azaldığını, BAT miktarı ile BMI ve vücut yağ yüzdesi arasında ters orantılı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir [13]. Çalışmamızda serum IRI seviyesi kontrol ve hasta grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Bu çalışmada hasta ve kontrol grubu vaka sayısı azdır ve IRI seviyesini belirleyen faktörler ortaya konmamıştır. Park KH ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bazal IRI seviyesi metabolik sendromu olmayan bireylere kıyasla metabolik sendromlu hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ve IRI sistolik ($r=0.17$ $p=0.004$) ve diastolik ($r=0.27$ $p=0.001$) kan basıncı ile pozitif ilişkili sonuçlar vermiştir [125]. Jian-Jun Liu ve arkadaşlarının dolaşımdaki IRI'nın diyabetik olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında, tip 2 DM olan bireylerde anlamlı derecede düşük buldukları çalışmada, diyabeti olmayan olgularda dolaşımdaki IRI diastolik kan basıncı ($r = 0.306$ $p<0.05$) ile pozitif ilişkili bulunmuştur [126]. Bu sonuçlar bizim bulgularımızla çelişmektedir.

Bizim çalışmamızda ADR seviyesi, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde artmış, üç aylık tedavi sonrası ADR seviyesi daha da artmış olarak bulunmuştur. Hipertansif tedavi sonrası daha da artan ADR seviyesi bize ADR eksikliğinde yağlanma artışı olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar Kumar ve arkadaşlarının bulgularıyla aynı doğrultudadır [14]. Andrew A. Butler ve arkadaşlarının metabolik sendrom risk faktörleri ve plazma ADR seviyesi arasındaki ilişkiye de baktığı çalışmada; 43 erkek, 56 kadın toplam 99 olguda plazma ADR seviyesi ve metabolik risk faktörlerinden biri olan kan basıncı (sistolik $p=0.014$, diastolik $p=0.006$) arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermişler ve ayrıca plazma ADR seviyesini BMI ($p<0.001$) ile negatif ilişkili bulmuşlardır [127].

Geçmişteki çalışmalardan, yeni tanı almış hipertansif hastaların lipid profillerinin değiştiği bilinmektedir [128, 129]. Çalışmamızda kullandığımız amlodipin ve ARB'den olan valsartanın hipertansif hastalarda PLIN seviyesine etkisiyle ilgili literatürde bir çalışmaya rastlamadık. Ancak yine ARB'den olan telmisartanla ilgili bir çalışma yapılmıştır. Shimabukuro ve arkadaşları [130] bilgisayarlı karın tomografi taraması ile belirlenen viseral yağ alanının 24 hafta boyunca telmisartan ile tedavi edilen hipertansif hastalarda azalmış olduğunu, amlodipinin hastaların tedavisinde karın yağını etkilemediğini göstermişlerdir.

Hongbo He ve arkadaşları [131] telmisartanın lipolitik ve UCP'leri etkilediğini, fosforillenmiş PKA'yı ve HSL'yi artırdığını, ama PLIN ekspresyonunu azalttığını, sonuç olarak 3T3-L1 preadipositlerde adipogenezini inhibe ettiğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise hipertansif hastalarımızın 3 aylık valsartan ve amlodipin kullanımı sonucu PLIN ekspresyonu artmıştır. Ancak valsartan ve amlodipinin hipertansif hastalarda PLIN seviyesine etkisi istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ($p>0.05$). Amlodipin ve valsartanın hipertansif hastalarda IRI ve ADR seviyelerine etkisiyle ilgili çalışma da literatürde bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda hipertansif hastaların 3 aylık valsartan ve amlodipin kullanması sonucu IRI ve ADR seviyeleri artmıştır. Ama bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sonuç olarak hipertansiyonun patogenezinde obezite çok önemli olup, antihipertansif ilaçların PLIN, IRI ve ADR seviyelerine etkisini araştırmayı amaçladığımız bu çalışmamızda, amlodipin ve valsartan tedavisinin PLIN, IRI ve ADR seviyelerini anlamlı olarak etkilemediğini bulduk. Bu nedenle çok merkezli ve çok daha fazla hastanın katıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- [1] Weir MR, Crikelair N, Levy D, Rocha R, Kuturu V, Glazer R. Evaluation of the dose response with valsartan and valsartan/ hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *J Clin Hypertens* 2007; 9(2):103–112.
- [2] Tyler HM. Amlodipine: an effective once-daily antihypertensive agent. *J Human Hypertens* 1991; 5(Suppl 1):61–66.
- [3] Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Et al. Weight and blood pressure: Findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA* 1978; 240:1607-1610.
- [4] Smith PD, O'Halloran P, Hahn DL, Grasmick M, Radant L: Screening for obesity: clinical tools in evolution, a WREN study. *Wisconsin Medical Journal* 2010,109(5):274-278.
- [5] Pekcan G: Şişmanlık ve saptama yöntemleri. Şişmanlık, çeşitli hastalıklarla etkileşimi ve diyet tedavisinde bilimsel uygulamalar, Türkiye diyetisyenler derneği yayını no:4, Ankara, 1992 kitabında, s:7-37.
- [6] Sencer E:Şişmanlık. “Beslenme ve Diyet, Bayda A.Ş,2.Baskı 1991” kitabında, s:258.
- [7] Gray DS: Diagnosis and prevalance of obesty. *Med Clin Nort Am* 73:1-14,1989.
- [8] Lu, X., Gruia-Gray, J., Copeland, N. G., Gilbert, D. J., Jenkins, N. A., Londos, C., and Kimmel, A. R. (2001) The murine perilipin gene: the lipid droplet-associated perilipins derive from tissue-specific, mRNA splice variants and define a gene family of ancient origin. *Mamm. Genome* 12, 741 – 749.
- [9] Londos C, Gruia-Gray J, Brasaemle DL, Rondinone CM, Takeda T, Dwyer NK, Barber T, Kimmel AR, Blanchette-Mackie EJ 1996 Perilipin: possible

- roles in structure and metabolism of intracellular neutral lipids in adipocytes and steroidogenic cells. *Int J Obes Relat Metab Disord* 20(Suppl 3):97–101.
- [10] Yan W, Chen S, Huang J, Shen Y, Qiang B, Gu D 2004. Polymorphisms in PLIN and hypertension combined with obesity and lipid profiles in Han Chinese. *Obes Res* 12: 1733–1737.
- [11] Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, Ordovas JM 2008 Influence of genetic factors in the modulation of postprandial lipemia. *Atheroscler Suppl* 9: 49–55.
- [12] Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012;481:463-8.
- [13] van Marken Lichtenbelt, W. D., Vanhommerig, J. W., Smulders, N. M., Drossaerts, J. M., Kemerink, G. J., Bouvy, N. D., Schrauwen, P. and Teule, G. J. (2009). Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N. Engl. J. Med.* 360, 1500-1508.
- [14] Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, Suttan GM, Koza RA, Chouljenko VN, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metab* 2008;8:468-81.
- [15] Oparil S, Calhoun DA. High blood pressure. In: Dale DC, Federman DD, eds. *Scientific American medicine*. New York: Scientific American, 1997; vol. 1, sect. 1, subsect 2:1
- [16] Harrap SB, Genetics. LN, Oparil S, Weber MA, eds. *Hypertension: companion to Brenner and Rector's The kidney*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1999: ch. 4.
- [17] *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine* 6th Edition Eugene Braunwald, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Norman M. Kaplan. Chapter 28. Page 941-972.

- [18] Crawford Kardiyoloji 1.Baskı 2.Cilt, Michael H Crawford, John P DiMarco, Bölüm 3: Hipertansif Kalp Hastalığı, Sayfa:1.1-11.16.
- [19] Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). Arch Inter Med 1997;157:2413-46.
- [20] Guidelines Subcommittee of the WHO-International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999;17:151-83.
- [21] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Gren LA, Izzo JI JR, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT JR, Rochella EJ. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Hypertension. 2003;42(6):1206-1252.
- [22] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25:1105-87.
- [23] ABERNETHY DR. (1989) The pharmacokinetics profile of amlodipine. Am. Heart. J. 118:1100-1103.
- [24] MEREDITH PA, ELLIOTT HL. (1992). Clinical pharmacokinetics of amlodipine. Clin Pharmacokinet. 22: 22-31.
- [25] KURAMOTO K, ICHIKAWA S, HIRAI A, KANADA S, NAKACHI T, OGIHARA T. (2003). Azelnidipine and amlodipine: a comparison of their pharmacokinetics and effect on ambulatory blood pressure. Hypertens Res. 26:201-208.
- [26] HUTCHISON TA, SHANAN DR, (2003)eds. DRUGDEX System. MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado.115.
- [27] BURGESS R, MOISEY, D. (1994) Unique pharmacologic properties of amlodipine. Amer J Cardio. 73:2A-9A.

- [28] Fischell TA, Maheshwari A. Current applications for nifedipine in invasive and interventional cardiology. *J Invasive Cardiol* 2004;16(8):428-432.
- [29] Asanuma H, Kitakaze M. Calcium channel blockers increasing coronary blood flow via NO-dependent mechanism. *Nippon Rinsho* 2004;62(9):567-572.
- [30] Malacco E, Piazza S, Scandiani L, Zoppi A. Effects of valsartan/hydrochlorothiazide and amlodipine on ambulatory blood pressure and plasma norepinephrine levels in high-risk hypertensive patients. *Adv Ther* 2004;21(3):149-161.
- [31] Kataoka C, Egashira K, Ishibashi M, Inoue S, Ni W, Hiasa K, Kitamoto S, Usui M, Takeshita A. Novel anti-inflammatory actions of amlodipine in a rat model of arteriosclerosis induced by long-term inhibition of nitric oxide synthesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286(2):768-774.
- [32] Jukema JW, Van Der Hoorn JW. Amlodipin and atorvastatin in atherosclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5(2):459-468.
- [33] Yin X, Polidano E, Faverdin C, Marche P. Role of L-type calcium channel blocking in epidermal growth factor receptor-independent activation of extracellular signal regulated kinase 1/2. *J Hypertens* 2005; 23(2); 337-350.
- [34] Yoshida J, Ishibashi T, Nishio M. Antitumor effects of amlodipine, a Ca²⁺ channel blocker, on human epidermoid carcinoma A431 cells in vitro and in vivo. *Eur J Pharmacol* 2004; 25;492(2-3):103-12.
- [35] Dünya Sağlık Örgütü web sayfası: “What are the health consequences of being overweight? <http://www.who.int/features/qa/49/en/index.html>
- [36] Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, 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(9):1551-6.
- [37] World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic, Report of a WHO Consultation. Singapore, WHO; 2004.

- [38] Bray GA, Ryan DH. Medical Approaches to Treatment of the Obese Patients. In: Mantzoros CS, Editors. Obesity and Diabetes. 1 st Ed. New Jersey: Humana Press, 2006; 457- 469.
- [39] Alpert MA, Hashimi MW. Obesity and th heart. Am J Med Sci 1993;306(2):117.
- [40] Kannel WB, Brand M, Skinner J The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham study. Ann Intern Med. 1967 Jul;67(1):48-59.
- [41] Van Itallie TB. The problem of obesity: Health implications of overweight and obesity in the united states. Ann Intern Med. 1985;103(6): 983-8.
- [42] Rocchini AP. Cardiovascular regulation in obesity-induced hypertension. Hypertension 1992;19:156-60.
- [43] Ferrannini E. The haemodynamics of obesity: a theoretical analysis. J Hypertens 1992; 10: 1417-23.
- [44] Tuck ML,. Obesity, the sympathetic nervous system, and essential hypertension. Hypertension1992;19: 167-77.
- [45] Landsberg L. The sympathoadrenal system, obesity and hypertension: an overview. J Neurosci Methods 1990;34: 179-86.
- [46] Licata G, Scaglione R, Ganguzza A, Corrao S, Donatelli M, Parrinello G, Dichiaro MA, Merlino G, Cecala MG. Central obesity and hypertension. Relationship between fasting serum insulin, plasma renin activity, and diastolic blood pressure in young obese subjects. Am J Hypertens. 1994;7(4 Pt 1):314-20.
- [47] Licata G, Scaglione R, Corrao S, Ganguzza A, Mazzola G, Arnone S, Dichiaro MA, Licata A, Merlino G, Di Chiara T. Heredity and obesity-associated hypertension: impact of hormonal characteristics and left ventricular mass. J Hypertens. 1995;13(6):611-8.

- [48] Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med.* 1996;334(6):374-81.
- [49] Hall JE, Brands MW, Henegar JR. Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity. *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 892: 91-107. Review.
- [50] Reisin E. Sodium and obesity in the pathogenesis of hypertension. *Am J Hypertens* 1990; 3: 164-7.
- [51] Licata G, Volpe M, Scaglione R, Rubattu S. Salt regulating hormones in young normotensive obese subjects: effects of saline load. *Hypertension* 1994; 23(1): 120-4.
- [52] HE J, Ogden LG, Vupputuri S, Bazzano LA, Loria C, Whelton PK. Dietary sodium intake and subsequent risk of cardiovascular disease in overweight adults. *JAMA.* 1999;282(21):2027-34.
- [53] Morgan DA, Anderson EA, Mark AL. Renal sympathetic nerve activity is increased in obese Zucker rats. *Hypertension.* 1995;25(4 Pt 2):834-8.
- [54] Schec EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998; 31: 409-14.
- [55] Goodfriend TL, Egan BM, Kelley DE. Aldosterone in obesity. *Endocr Res* 1998; 24: 789-96.
- [56] Engeli S, Negrel R, Sharma AM. The physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. *Hypertension* 2000; 35: 1270-7.
- [57] Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-8.
- [58] Londos C, Sztalryd C, Tansey JT et al. Role of PAT proteins in lipid metabolism. *Biochimie* 2005;87: 45-49.
- [59] Tai ES, Ordovas JM 2007 The role of perilipin in human obesity and insulin resistance. *Curr Opin Lipidol* 18: 152–156.

- [60] Marcinkiewicz A, Gauthier D, Garcia A, et al. (2006) The phosphorylation of serine 492 of perilipin directs lipid droplet fragmentation and dispersion. *J Biol Chem* 281, 11901–11909.
- [61] Greenberg AS, Egan JJ, Wek SA, Garty NB, Blanchette-Mackie EJ, Londos C. Perilipin, a major hormonally regulated adipocyte-specific phosphoprotein associated with the periphery of lipid storage droplets. *J Biol Chem*. 1991;266:11341-6.
- [62] Egan JJ, Greenberg AS, Chang MK, Londos C. Control of endogenous phosphorylation of the major cAMP-dependent protein kinase substrate in adipocytes by insulin and beta-adrenergic stimulation. *J Biol Chem*. 1990;265:18769-75.
- [63] Mori Y, Otabe S, Dina C et al. Genome-wide search for type 2 diabetes in Japanese affected sib-pairs confirms susceptibility genes on 3q,15q, and 20q and identifies two new candidate Loci on 7p and 11p. *Diabetes* 2002;51: 1247-1255.
- [64] Duggirale R, Blangero J, Almasy L et al. A major susceptibility locus influencing plasma triglyceride concentrations is located on chromosome 15q in Mexican Americans. *Am J Hum Genet* 2000;66: 1237-1245.
- [65] Chagnon YC, Borecki IB, Perusse L et al. Genome-wide search for genes related to the fat-free body mass in the Quebec family study. *Metabolism: Clinical and Experimental* 2000;49: 203-207.
- [66] Wolins NE, Skinner JR, Schoenfish MJ, Tzekov A, Bensch KG, Bickel PE. Adipocyte protein S3–12 coats nascent lipid droplets. *J Biol Chem* 2003; 278: 37713–21.
- [67] Wolins NE, Brasaemle DL, Bickel PE: A proposed model of fat packaging by exchangeable lipid droplet proteins. *FEBS Lett* 2006, 580:5484-5491.
- [68] Greenberg, A. S., J. J. Egan, S. A. Wek, M. C. Moos, Jr., C. Londos, and A. R. Kimmel. 1993. Isolation of cDNAs for perilipins A and B: sequence and

- expression of lipid droplet-associated proteins of adipocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 90: 12035–12039.
- [69] Servetnick, D. A., D. L. Brasaemle, J. Gruia-Gray, A. R. Kimmel, J. Wolff, and C. Londos. 1995. Perilipins are associated with cholesteryl ester droplets in steroidogenic adrenal cortical and Leydig cells. *J. Biol. Chem.* 270: 16970–16973.
- [70] Brasaemle DL (2007) The perilipin family of structural lipid droplet proteins: stabilization of lipid droplets and control of lipolysis. *J Lipid Res* 48: 2547–2559.
- [71] Souza SC, de Vargas LM, Yamamoto MT, et al. Overexpression of perilipin A and B blocks the ability of tumor necrosis factor alpha to increase lipolysis in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem.* 1998;273:24665-9.
- [72] Souza SC, Muliro KV, Liscum L, et al. Modulation of hormone-sensitive lipase and protein kinase A-mediated lipolysis by perilipin A in an adenoviral reconstituted system. *J Biol Chem.* 2002;277:8267-72.
- [73] Tansey JT, Sztalryd C, Gruia-Gray J, Roush DL, Zee JV, et al. (2001) Perilipin ablation results in a lean mouse with aberrant adipocyte lipolysis, enhanced leptin production, and resistance to diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 6494–6499.
- [74] Martinez-Botas J, Anderson JB, Tessier D, Lapillonne A, Chang BH, et al. (2000) Absence of perilipin results in leanness and reverses obesity in *Lepr(db/db)* mice. *Nat Genet* 26: 474–479.
- [75] Miyoshi H, Souza SC, Zhang HH, Strissel KJ, Christoffolete MA, et al. (2006) Perilipin promotes hormone-sensitive lipase-mediated adipocyte lipolysis via phosphorylation-dependent and -independent mechanisms. *J Biol Chem* 281: 15837–15844.
- [76] Sztalryd, C., Xu, G., Doward, H., Tansey J, T., Contreras, J. A., Kimmel, A. R., and Londos, C. (2002) Perilipin A is essential for the translocation of

- hormone-sensitive lipase during lipolytic activation of adipocytes. *J. Cell Biol.* 161, 1093 – 1103.
- [77] John T. Tansey, Carole Sztalryd, Erica M. Hlavin, Alan R. Kimmel and Constantine Londos. 2004. The Central Role of Perilipin A in Lipid Metabolism and Adipocyte Lipolysis. *IUBMB Life*, 56: 379–385.
- [78] Souza SC, Yamamoto MT, Franciosa MD, Lien P, Greenberg AS. BRL 49653 blocks the lipolytic actions of tumor necrosis factor- α : a potential new insulin-sensitizing mechanism for thiazolidinediones. *Diabetes*. 1998;47:691-5.
- [79] Qi L, Corella D, Sorli JV, et al. (2004) Genetic variation at the perilipin (PLIN) locus is associated with obesity-related phenotypes in White women. *Clin Genet* 66, 299–310.
- [80] Corella D, Qi L, Sorli JV, et al. (2005) Obese subjects carrying the 11482G. A polymorphism at the perilipin locus are resistant to weight loss after dietary energy restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 5121–5126.
- [81] Corella D, Qi L, Tai ES, et al. (2006) Perilipin gene variation determines higher susceptibility to insulin resistance in Asian women when consuming a high-saturated fat, low-carbohydrate diet. *Diabetes Care* 29, 1313–1319.
- [82] Smith CE, Tucker KL, Yiannakouris N, et al. (2008) Perilipin polymorphism interacts with dietary carbohydrates to modulate anthropometric traits in hispanics of Caribbean origin. *J Nutr* 138, 1852–1858.
- [83] Jenkins NT, McKenzie JA, Damcott CM, et al. (2010) Endurance exercise training effects on body fatness, VO₂max, HDL-C subfractions, and glucose tolerance are influenced by a PLIN haplotype in older Caucasians. *J Appl Physiol* 108, 498–506.
- [84] Brasaemle DL, Barber T, Wolins NE, Serrero G, Blanchette- Mackie EJ, Londos C. Adipose differentiation-related protein is an ubiquitously expressed lipid storage droplet-associated protein. *J Lipid Res* 1997; 38: 2249–63.

- [85] Heid HW, Moll R, Schwetlick I, Rackwitz HR, Keenan TW. Adipophilin is a specific marker of lipid accumulation in diverse cell types and diseases. *Cell Tissue Res* 1998; 294: 309–21.
- [86] Imamura M, Inoguchi T, Ikuyama S et al. ADRP stimulates lipid accumulation and lipid droplet formation in murine fibroblasts. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E775–83.
- [87] Magnusson B, Asp L, Bostrom P et al. Adipocyte differentiation-related protein promotes fatty acid storage in cytosolic triglycerides and inhibits secretion of very low-density lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1566–71.
- [88] Diaz E, Pfeffer SR. TIP47: a cargo selection device for mannose 6-phosphate receptor trafficking. *Cell* 1998; 93: 433–43.
- [89] Krise JP, Sincock PM, Orsel JG, Pfeffer SR. Quantitative analysis of TIP47-receptor cytoplasmic domain interactions: implications for endosome-to-trans Golgi network trafficking. *J Biol Chem* 2000; 275: 25188–93.
- [90] Wolins NE, Rubin B, Brasaemle DL. TIP47 associates with lipid droplets. *J Biol Chem* 2001; 276: 5101–8.
- [91] Dalen KT, Schoonjans K, Ulven SM et al. Adipose tissue expression of the lipid droplet-associating proteins S3–12 and perilipin is controlled by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Diabetes* 2004; 53: 1243–52.
- [92] Wolins NE, Quaynor BK, Skinner JR et al. OXPAT/PAT-1 is a PPAR-induced lipid droplet protein that promotes fatty acid utilization. *Diabetes* 2006; 55: 3418–28.
- [93] Yamaguchi T, Matsushita S, Motojima K, Hirose F, Osumi T. MLDP, a novel PAT family protein localized to lipid droplets and enriched in the heart, is regulated by peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *J Biol Chem* 2006; 281: 14232–40.

- [94] Lefevre, C., F. Jobard, F. Caux, B. Bouadjar, A. Karaduman, R. Heilig, H. Lakhdar, A. Wollenberg, J. L. Verret, J. Weissenbach, et al. 2001. Mutations in CGI-58, the gene encoding a new protein of the esterase/lipase/thioesterase subfamily, in Chanarin- Dorfman syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 69: 1002–1012.
- [95] Hilaire, N., R. Salvayre, J. C. Thiers, M. J. Bonnafe, and A. Negre- Salvayre. 1995. The turnover of cytoplasmic triacylglycerols in human fibroblasts involves two separate acyl chain length-dependent degradation pathways. *J. Biol. Chem.* 270: 27027–27034.
- [96] Igal, R. A., and R. A. Coleman. 1998. Neutral lipid storage disease: a genetic disorder with abnormalities in the regulation of phospholipid metabolism. *J. Lipid Res.* 39: 31–43.
- [97] Igal, R. A., and R. A. Coleman. 1996. Acylglycerol recycling from triacylglycerol to phospholipid, not lipase activity, is defective in neutral lipid storage disease fibroblasts. *J. Biol. Chem.* 271: 16644–16651.
- [98] Lass, A., R. Zimmermann, G. Haemmerle, M. Riederer, G. Schoiswohl, M. Schweiger, P. Kienesberger, J. G. Strauss, G. Gorkiewicz, and R. Zechner. 2006. Adipose triglyceride lipasemediated lipolysis of cellular fat stores is activated by CGI-58 and defective in Chanarin-Dorfman syndrome. *Cell Metab.* 3: 309–319.
- [99] Schweiger, M., R. Schreiber, G. Haemmerle, A. Lass, C. Fledelius, P. Jacobsen, H. Tornqvist, R. Zechner, and R. Zimmermann. 2006. Adipose triglyceride lipase and hormone-sensitive lipase are the major enzymes in adipose tissue triacylglycerol catabolism. *J. Biol. Chem.* 281: 40236–40241.
- [100] Yamaguchi, T., N. Omatsu, E. Morimoto, H. Nakashima, K. Ueno, T. Tanaka, K. Satouchi, F. Hirose, and T. Osumi. 2007. CGI-58 facilitates lipolysis on lipid droplets but is not involved in the vesiculation of lipid droplets caused by hormonal stimulation. *J. Lipid Res.* 48: 1078–1089.

- [101] Subramanian, V., A. Rothenberg, C. Gomez, A. W. Cohen, A. Garcia, S. Bhattacharyya, L. Shapiro, G. Dolios, R. Wang, M. P. Lisanti, et al. 2004. Perilipin A mediates the reversible binding of CGI-58 to lipid droplets in 3T3-L1 adipocytes. *J. Biol. Chem.* 279: 42062–42071.
- [102] Granneman, J. G., H. P. Moore, R. L. Granneman, A. S. Greenberg, M. S. Obin, and Z. Zhu. 2007. Analysis of lipolytic protein trafficking and interactions in adipocytes. *J. Biol. Chem.* 282: 5726–5735.
- [103] Tanuma Y, Tamamoto M, Ito T, Yokochi C. The occurrence of Brown adipose tissue in perirenal fat in Japanese. *Arch Histol Jpn* 1975;38:43-70.
- [104] A. Ferrer-Martínez, P. Ruiz-Lozano, and K. R. Chien, “Mouse PeP: a novel peroxisomal protein linked to myoblast differentiation and development,” *Developmental Dynamics*, vol. 224, no. 2, pp. 154–167, 2002.
- [105] M. S. Hashemi, K. Ghaedi, A. Salamian et al., “Fndc5 knockdown significantly decreased neural differentiation rate of mouse embryonic stem cells,” *Neuroscience*, vol. 231, pp. 296–304, 2013.
- [106] Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature*. 2008;454:463–469.
- [107] Sandri M, et al. PGC-1alpha protects skeletal muscle from atrophy by suppressing FoxO3 action and atrophy-specific gene transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:16260–16265.
- [108] Liu JJ, Wong MD, Toy WC, Tan CS, Liu S, Ng XW, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.03.002>. pii:S1056-8727(13)00057-3 [Epub ahead of print April 22].
- [109] Francesc Villarroya. Irisin, Turning Up the Heat. DOI 10.1016/j.cmet.2012.02.010.
- [110] Cannon, B., and Nedergaard, J. (2004). *Physiol. Rev.* 84, 277–359.

- [111] Seale, P., Bjork, B., Yang, W., Kajimura, S., Chin, S., Kuang, S., Scime` , A., Devarakonda, S., Conroe, H.M., Erdjument-Bromage, H., et al. (2008). *Nature* 454, 961–967.
- [112] Barbera, M.J., Schluter, A., Pedraza, N., Iglesias, R., Villarroya, F., and Giralt, M. (2001). *J. Biol. Chem.* 276, 1486–1493.
- [113] Jorge Iván Castillo-Quan. From white to brown fat through the PGC-1 α -dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. 5, 293-295 (2012) doi:10.1242/dmm.009894.
- [114] Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? *Nature*. 2012;488:E9–E10.
- [115] Lecker SH, Zavin A, Cao P, et al. Expression of the Irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2012;5(6): 812–818.
- [116] Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*. 2012; 61(12): 1725–1738.
- [117] Moreno-Navarrete, et al. Irisin Is Expressed and Produced by Human Muscle and Adipose Tissue in Association With Obesity and Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, April 2013, 98(4):E769–E778.
- [118] Wu J, Bostrom P, Sparks LM, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*. 2012;150: 366–376.
- [119] Kumar KG, Zhang J, Gao S, Rossi J, McGuinness OP, Halem HH, et al. Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:1394-402.
- [120] Aydin S, Kuloğlu T, Eren MN, Yılmaz M, Kalaycı M, et al. Expression of adropin in rat brain, cerebellum, kidneys, heart, liver, and pancreas in streptozotocin-induced diabetes. *Mol Cell Biochem* 2013;380:73-81.

- [121] Aydın S (2013) Presence of adropin, nesfatin-1, apelin-12, ghrelins and salusins peptides in the milk, cheese whey and plasma of dairy cows. *Peptides* 43:83-87.
- [122] Wenlin L, Xiaosong G, Yongwen Q, Xing Z. Elevated Plasma Levels of Adropin in Heart Failure Patients. *Intern Med*, 2011; 50: 1523-1527.
- [123] Celik E, Yılmaz E, Celik O, Ulas M, Turkcuoğlu I, Karaer A, et al. Maternal and fetal adropin levels in gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med* 2013;1-6.
- [124] Mottagui-Tabar S, Ryden M, Lofgren P, Faulds G, Hoffstedt J, Brookes AJ, Andersson I, Arner P 2003 Evidence for an important role of perilipin in the regulation of human adipocyte lipolysis. *Diabetologia* 46:789–797.
- [125] Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-Efe A, Joung KE, Tsoukas M, Geladari EV, Young Huh J, Dincer F, Davis CR, Crowell JA, Mantzoros CS. Circulating Irisin in Relation to Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. *JCEM* jc.2013-2373.
- [126] Jian-Jun Liu, Melvin D.S. Wong, Wan Ching Toy, Clara S.H. Tan, Sylvia Liu, Xiao Wei Ng, Subramaniam Tavintharan, Chee Fang Sum, Su Chi Lim. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2013 Jul-Aug;27(4):365-9.
- [127] Andrew A. Butler, Charmaine S. Tam, Kimber L. Stanhope, Bruce M. Wolfe, Mohamed R. Ali, Majella O’Keeffe, Marie-Pierre St-Onge, Eric Ravussin, and Peter J. Havel. Low Circulating Adropin Concentrations with Obesity and Aging Correlate with Risk Factors for Metabolic Disease and Increase after Gastric Bypass Surgery in Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 3783–3791, 2012.
- [128] Halperin R, Sesso H, Ma J, Buring J, Stampfer M, Gaziano J. Dyslipidemia and the risk of incident hypertension in men. *Hypertension* 2006; 47(1):45-50.

- [129] Hokanson J, Austin M. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3(2):213-219.
- [130] Shimabukuro M, Tanaka H, Shimabukuro T. Effects of telmisartan on fat distribution in individuals with the metabolic syndrome. *J Hypertens*. 2007;25:841-848.
- [131] Hongbo He, Dachun Yang, Liqun Ma, Zhidan Luo, Shuangtao Ma, Xiaoli Feng, Tingbing Cao, Zhencheng Yan, Daoyan Liu, Martin Tepel and Zhiming Zhu. Telmisartan Prevents Weight Gain and Obesity Through Activation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- δ -Dependent Pathways. *Hypertension*. 2010;55:869-879.