

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OBEZ BİREYLERDE ve TİP II DİYABETLİ HASTALARDA
LİPAZ AKTİVİTESİ ve LEPTİN DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Biyolog

Kenan İZKÜBARLAS

Danışman

Prof. Dr. Emine ATAKİŞİ

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

KARS- 2018

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OBEZ BİREYLERDE ve TİP II DİYABETLİ HASTALARDA
LİPAZ AKTİVİTESİ ve LEPTİN DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Biyolog

Kenan İZKÜBARLAS

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Emine ATAKİŞİ

2018-KARS

TC
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Kenan İZKÜBARLAS tarafından hazırlanmış olan '**Obez Bireylerde ve Tip II Diyabetli Hastalarda Lipaz Aktivitesi ve Leptin Düzeyinin Araştırılması**' adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sonucunda jüri üyeleri tarafından Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 05 / 09 / 2018

Adı Soyadı:

Başkan: Prof. Dr. Emine ATAKIŞI

Üye: Doç. Dr. Fatih Mehmet KANDEMİR

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Oğuz MERHAN

İmza:

.....
.....
.....

Bu tezin kabulü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/.....
/..... gün ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

.....
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Toplumda en fazla görülen diyabet tipi Tip 2 Diabetes Mellitus (DM)'tur. Önceleri insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM) olarak isimlendirilen Tip 2 DM kronik bir hastalıktır. Tip 2 DM değişken oranlarda insülin direnci, ilerleyici β (beta) hücre disfonksiyonu ile bazı kişilerde ise mutlak insülin sekresyonu eksikliği ile karakterize bir hastalıktır.

Obeziteyi WHO bütün ülkeler için 'global pandemi' olarak duyurmuştur. Obezite tüm dünyada çok geniş bir alanda yayılmakta ve çok hızlı bir şekilde artış göstermektedir. Genetik, metabolik ya da endokrin sistem bozuklukları gibi hastalıklarda ilerleyen ve tedavi edilmediği zaman yaşam süresini kısaltan ve kalitesini bozan ciddi bir hastalıktır. Obezitede kalp damar, diyabet, hipertansiyon, solunum sistemi hastalıkları, osteoartrit, kanser, safra taşı rahatsızlıkları 4-5 kat artmaktadır.

Obezite ile Tip 2 diyabet arasında yakın bir bağlantı bulunmaktadır. Tip 2 DM hastaların yaklaşık olarak %80'i obezdir. Beden Kitle İndeksi (BKİ) 35 kg/ m^2 üzerinde olan kişilerde DM görülme riski 80 kat artmaktadır. Obezite insülin direncine neden olarak tip 2 DM meydana gelmesini kolaylaştırmakta, aynı zamanda kan şekerini ve diyabet tedavisinin kontrolünü de zorlaştırmaktadır. Kilo verme ve egzersiz ile kan şekerini kontrol altına almak daha kolay olmaktadır. Diyabet ile obezite arasındaki bu yakın ilişki düşünüldüğünde erken tanı ile alınacak önlemlerle beraber, hastalıkların kontrolü ve sağlıklı bir yaşam için sonuçların olumlu olacağı düşünülmektedir.

Lipaz pankrestan salgılanan bir sindirim enzimidir. Lipazlar başta pankreatit olmak üzere, endokrin sistemi bozuklukları ve kalp damar sistemi hastalıkları gibi beraber birçok hastalığın teşhisinde önemli bir yerdedir.

Lipaz aktivitesi arttığı zaman, hastalarda plazma lipoprotein düzeyi azaldığından plazma trigliserit düzeyini arttırmakta, diğer taraftan da karaciğerde lipoprotein lipaz aktivitesini arttırarak HDL yıkımını hızlandırarak dislipidemi gelişmesine neden olmaktadır. Bunların sonucunda insülin direncinde artış, pankreas

hasarı, periferik dokularda insülin etkisine yanıtırsızlık, diyabet ve diyabete bağlı organ komplikasyonlarının gelişiminde ilerleme meydana gelmektedir.

Bu çalışmada, obez bireyler, Tip 2 diyabetik hastalar hem obez hem de tip II diyabetli hastalarda leptin, Total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit düzeyleri ve lipaz aktivitesinin belirlenmesi ve parametrelerin aralarındaki ilişkilerinin korelasyon analiziyle karşılaştırılması amaçlanmıştır.



TEŐEKKÜR

Bu çalıőmamın her aőamasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm danışman hocam Prof. Dr. Emine ATAKIŞI'ye, eğitimimde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Onur ATAKIŞI'ye, Biyokimya kürsüsünün değerli büyüğü Prof. Dr. őaban MARAŐLI'ya, bölüm hocalarım Doç. Dr. Metin ÖĞÜN'e, Dr. Öğr. Üyesi Oğuz MERHAN'a, çalıőmalarımda yardımlarını esirgemeyen Kars Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji uzmanı Dr. Bayhan BEKTÖRE'ye, desteğini ve varlığını her zaman hissettiğim sevgili eşime ve yaşama sevincim olan kızıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	I
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
TABLolar DİZİNİ	V
ÖZET	VI
SUMMARY	VII
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Obezite	1
1.1.1. Epidemiyolojisi ve Prevalansı	3
1.1.2. Türkiye’de Bölgelere Göre Obezite Dağılımı	3
1.1.3. Vücut Yağ Miktarı ve Dağılımının Belirlenmesi	5
1.1.4. Antropo ve Plikometrik Ölçümler	6
1.1.5. Beden Kitle İndeksi (Body Mass Index, Bki), Qutelet İndeks	6
1.1.6. Obezite ile Tip 2 DM Arasındaki İlişki	8
1.2. DİABETES MELLİTUS	10
1.2.1. Epidemiyoloji	10
1.2.2. Sınıflandırma	11
1.2.3. Tanı	12
1.2.3.1. Tip-I Diabetes Mellitus	12

1.2.3.2. Tip-II Diabetes Mellitus	13
1.2.4. Obezitenin İnsülin Direnci ve Tip II DM ile İlişkisi	14
1.3. LEPTİN	17
1.3.1. Leptin ve Endokrin Sistem	19
1.3.2. Kemik Oluşumu Üzerine Etkileri	20
1.3.3. Leptin Dağılımı ve Obezite ile İlişkisi	20
1.4. LİPAZLAR	23
1.4.1. Genel Özellikleri	23
1.4.2. Görevleri	23
1.4.3. Yapısı	24
1.4.4. Katalizlediği Reaksiyonlar	26
1.4.4.1. Hidroliz	26
1.4.4.2. Ester Değişimi	26
1.4.4.3. Transesterifikasyon	27
1.4.5. Aktif merkezleri	28
1.4.6. Bilinen Önemli Lipaz Türleri	31
1.4.6.1. Hepatik Lipaz	31
1.4.6.1.1. Gen	31
1.4.6.1.2. Protein yapısı	32
1.4.6.1.3. Görevleri	32
1.4.6.1.4. Patofizyoloji	33

1.4.6.2. Endotelyal Lipaz	33
1.4.6.2.1. Gen	33
1.4.6.2.2. Fonksiyonu	34
1.4.6.2.3. Klinik Önem	34
1.4.6.3. Lipoprotein Lipaz	34
1.4.6.3.1. Gen	34
1.4.6.3.2. Protein yapısı	35
1.4.6.3.3. Fonksiyonu	35
1.4.6.3.4. Fizyoloji	36
1.4.6.3.5. Patofizyoloji	36
1.4.6.4. Pankreatik Lipaz	37
1.4.6.4.1. Gen	37
1.4.6.4.2. Protein	38
1.4.6.4.3. Fizyoloji	38
1.4.6.4.4. Patoloji	39
1.4.6.4.5. Obezite Tedavisinde Rolü	39
1.4.6.5. Karboksil Ester Lipaz	39
1.4.6.5.1. Fizyoloji	40
1.4.6.5.2. Gen	40
1.4.6.5.3. Fizyolojik Fonksiyonu	41
2. MATERYAL ve METOT	42

2.1. Kan Örneklerinin Toplanması ve İşlenmesi	43
2.2. Biyokimyasal Analizler	44
2.2.1. Total Kolesterol, Trigliserit, HDL Kolesterol, LDL Kolesterol düzeyleri ve Lipaz Aktivitesinin Tayini	44
2.2.2. Serumda Leptin Tayini	44
2.3. İstatistiksel Analiz	45
3. BULGULAR	46
4. TARTIŞMA	48
5. SONUÇ	52
6. KAYNAKLAR	53
7. ÖZGEÇMİŞ	67

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ADA	: American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Derneği)
BIA	: Bioelectric Impedans Analysis (Biyoelektrik Direnç Analizi)
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BKO	: Bel-Kalça Oranı
BSSL	: Bile Salt Stimulated Lipase
BSDL	: Bile Salt-Dependent Lipase
CALB	: Candida Antartica Lipazı-B
CHD	: Coronary Heart Disease
DİE	: Devlet İstatistik Enstitüsü
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
E.C	: Enzim Komisyonu
EDL	: Endothelial Cell-Derived Lipase
FFA	: Free Fatty Acid
HDL	: High- Density Lipoprotein
HL	: Hepatik Lipaz
HLP	: Humicola Lanuginosa Lipazı
IDDM	: İnsülin Dependent Diabetes Melitus
IDF	: International Diabetes Federation

IEC	: Uluslararası Enzim Komisyonu
IR	: Insulin Resistance
IUBMB	: Uluslararası Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Birliği
KEL	: Karboksil Ester Lipaz
KSSS	: Kan-Serobrospinal Sıvı
K-BB	: Kan-Beyin Bariyeri
LDL	: Low-Density Lipoprotein
LPL	: Lipoprotein Lipaz
MAO	: Monoamin Oksidaz
MODY	: Maturity Onset Diabetes of the Young
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NHANES III	: 3.Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Kurulu
NIDDM	: Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PROCAM	: Prospektif Kardiyovasküler Munster
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
PL	: Pankreatik Lipaz
RM	: Rhizomucor Meihei Lipazı
SKB	: Sistolik kan basıncı
SNP	: Tek Nükleotit Polimorfizmi
STH	: Somatotropin Hormon
SYA	: Serbest Yağ Asitleri

TNF-ALFA	: Tumor Nekrozis Faktör-Alfa
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein (Çok düşük yoğunlukta lipoprotein)
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Türkiye’de Bölgelere Göre Obezite Dağılımı.

Şekil 2. BKİ ile Total Kolesterol, Trigliserit, HDL Kolesterol ve Sistolik Kan Basıncı (SKB) Arasındaki İlişki.

Şekil 3. Lipaz Enziminin Hidrolizdeki Etkisi.

Şekil 4. α/β Hidrolaz Katlanması.

Şekil 5. Trigliseridin Hidrolizi.

Şekil 6. Lipazlar Tarafından Katalize Edilen Reaksiyon.

Şekil 7. Lipazla Olan Reaksiyon Sonucu Farklı Yapıda Bir Ester ve Alkol Eldesi.

Şekil 8. Lipazla Olan Reaksiyon Sonucu, 2 Esterin Ester Değişimi ile Yeni İki Ester Eldesi.

Şekil 9. Lipazların Katalizlediği Reaksiyonların Şematik Gösterimi.

Şekil 10. (A) RM (R. meihei Lipazı), (B)HL (H. lanuginosa Lipazı), (C) CAL B (C. antartica Lipazı B).

Şekil 11. (A) RM ve (B) HL Lipazlarındaki Örtülü Aktif Merkezlerin Üç Boyutlu Yapısı.

Şekil 12. RM Lipazının Dietil Fosfat ile Aktive Olduktan Sonraki Yapıları.

Şekil 13. Lipazların Aktif Merkezlerindeki Esterleşme Mekanizması.

Şekil 14. Pankreatik Lipaz pankreatik Lipaz-Kolipaz ve İnhibitör Kompleksi.

Şekil 15. Karboksil Ester Lipaz.

Şekil 16. Leptin standart grafiği.

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Obeziteye Neden Olan İlaçlar.

Tablo 2. Vücut Kompartmanları ve Belirlemelerinde Kullanılan Yöntemler.

Tablo 3. Obezitenin BKİ Değerlerine Göre Sınıflandırması ve Değerlendirmesi.

Tablo 4. Beden Kitle İndeksi (Kg/m^2) İçin Sınır ve Hedef Değerler.

Tablo 5. Erkek ve Kadınlardaki Bel Çevresi Ölçümündeki Risk Skorları.

Tablo 6. Obez, Tip II Diyabetli ve Hem Obez Hem de Tip II Diyabetli Hastalarda Total Kolesterol, Trigliserit, LDL Kolesterol, HDL kolesterol, Leptin Düzeyleri ve Lipaz Aktivitesinin Ortalama ve Standart Hataları ($S \pm S_x$).

Tablo 7. Obez, Tip II Diyabetli ve Hem Obez Hem de Tip II Diyabetli Hastalarda Total Kolesterol, Trigliserit, LDL Kolesterol, HDL kolesterol, Yaş, Leptin Düzeyleri ve Lipaz Aktivitesinin Korelasyon Tablosu ($S \pm S_x$).

ÖZET

Çalışmada, obez bireyler, Tip 2 diyabetik hastalar hem obez hem de tip II diyabetli hastalarda leptin, Total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit düzeyleri ve lipaz aktivitesinin belirlenmesi ve parametrelerin aralarındaki ilişkilerinin korelasyon analiziyle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Materyal olarak Kars Hrakani Devlet Hastanesine başvuran; önceden Tip II diyabetli tanısı konulmuş başka hiçbir rahatsızlığı olmayan toplam 6 diyabetli, vücut kitle indeksi $24,99 \text{ kg/m}^2$ büyük toplam 6 obez, daha önceden Tip II diyabetli tanısı konulmuş ve aynı zamanda da vücut kitle indeksi $24,99 \text{ kg/m}^2$ büyük 6 tip 2 diyabetli ve obez hasta ile herhangi bir kronik veya akut hastalığı olmayan 6 sağlıklı birey olmak üzere toplam 24 kişinin kan örnekleri kullanılmıştır. Total Kolesterol, Trigliserit, HDL Kolesterol, LDL Kolesterol düzeyleri ve Lipaz aktivitesi spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. LDL-kolesterol (Friedewal formülü ile) ve total kolesterol – (HDL kolesterol+(trigliserit /5)) mevcut sonuçlar kullanılarak hesaplandı. Leptin analizi ticari leptin Eliza kiti ile spektrofotometrik olarak ölçüldü. Yapılan bu çalışmada leptin düzeyi sağlıklı kontrollere göre tip II diyabetli hastalarda yüksek ($p<0,05$) bulunurken, trigliserit düzeyleri de kontrollere göre önemli derecede yüksek ($p<0,05$) bulunmuştur. Lipaz aktivitesi ise hem obez hem de tip II diyabetli hastalarda sağlıklı kontrollere göre önemli derecede yüksek iken sadece obez olan grupta önemli derecede düşük ($p<0,001$) bulunmuştur. LDL kolesterol düzeyleri obez grubunda tip II DM ve tip II DM+obez gruplarına göre önemli derecede yüksek ($p<0,05$) bulundu. Yapılan korelasyon analizlerinde; serum lipaz düzeyleri ile leptin ve trigliserit düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli derecede pozitif, LDL düzeyi arasında ise negatif korelasyon bulundu. Serum kolesterol düzeyleri ile LDL kolesterol ve yaş düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli derecede pozitif korelasyon bulunurken, serum trigliserit ile LDL kolesterol arasında negatif bir korelasyon bulundu. Sonuç olarak; obez, tip II diyabet ve hem obez hem de tip II diyabet hastalarında özellikle lipid metabolizmasıyla ilgili olarak leptin, lipaz LDL ve trigliserit düzeylerinin değiştiği ve aralarında korelasyon olduğu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Obezite, tip 2 diyabetes mellitus, lipaz, leptin

SUMMARY

In this study, we aimed to detect leptin, total cholesterol, HDL, LDL, triglyceride levels and lipase activity in patients with obesity, Type II Diabetes Mellitus and having both disorders, and compare their relationship by correlation analysis. Blood samples from a total number of 24 patients admitted to Kars Harakani State Hospital were included in the study. Six of the patients were formerly diagnosed with Type II diabetes without any known other disorders, six patients were again formerly diagnosed with Type II diabetes with obesity (body mass index $>24,99$ kg/m²), six subjects were healthy individuals without any chronic or acute diseases, six subjects were obese (body mass index $>24,99$ kg/m²) people without any chronic or acute diseases. Total cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol, LDL cholesterol and lipase activity were studied by spectrophotometric method. LDL cholesterol (friedewal formula) and total cholesterol (HDL cholesterol+(triglycerides/5)) were calculated by using existing results. Leptin analysis was performed by spectrophotometric method with a commercial human Leptin Eliza kit. Leptin levels were found higher ($p<0,05$) in type II diabetic patients than healthy individuals. Triglyceride levels were significantly higher in other groups than control group($p<0.05$). Lipase activity was significantly high in both obese and Type II diabetic patients compared with the control group ($p<0.001$) and significantly low ($p<0.001$) in obese patients without any disorder. LDL cholesterol levels were found higher ($p<0,05$) in obese patients without any disorder than type II DM group and type II DM+obese patient group. Statistically significant positive correlation was found between serum lipase levels and serum leptin/triglyceride levels and statistically significant negative correlation was found between serum lipase and LDL levels. For serum cholesterol levels statistically significant positive correlation was found with LDL cholesterol and age status, and statistically significant negative correlation was found between serum triglyceride and LDL cholesterol. Finally; leptin, lipase, LDL and triglyceride levels vary in relation with lipid metabolism in obese, Type II DM and both obese and type II DM patient groups and also there is a correlation among these parameters.

Key words: Obesity, type 2 diabetes mellitus, lipase, leptin

1. GENEL BİLGİLER

1.1. OBEZİTE

Latince bir kelime olan ve ‘yemekten dolayı’ anlamına gelen ‘obesiteus’, İngilizce’de ise ‘obesity’ şişmanlık, fazla yüklenme anlamına gelmektedir.

Obezite, vücutta bölgesel veya yaygın bir şekilde aşırı miktarda yağ bulunması anlamına gelmektedir (Pekcan 1992). Genel olarak obeziteyi tanımlamak istersek, total vücut ağırlığındaki yağ miktarının erkeklerde % 25, kadınlarda ise % 30’dan fazla olması şeklinde tanımlanmaktadır. Obezite prevalansı giderek artan kronik ve multifaktöriyel bir hastalık olarak önümüze çıkmaktadır.

Günümüzde ‘aşırı kilo’ ile ‘obezite’ terimleri birbirinin yerine kullanılsa da bu iki terim birbirlerinden farklı anlamlar taşımaktadır. Obezite aşırı vücut yağlanması anlamına gelirken, aşırı kilo ise boyuna ve yaşına göre standarttan daha kilolu anlamına gelmektedir.

Obezitenin tanısı için çeşitli ölçümler geliştirilse de en yaygın olarak kullanılan formül bireyin Kg cinsinden ağırlığının, metre cinsinden boy ölçümünün karesine bölünmesiyle elde edilen Beden Kitle İndeksi (BKI)’dir (Arslan 1996).

Vücut ağırlığının fazla olması, adipöz doku, yağsız doku, kas kitlesi gibi nedenlerden ileri gelmektedir. Obezite, adipöz dokunun artışı olarak düşünülürse ‘overweight’ boya göre standart vücut ağırlığının artması anlamına gelmektedir. Adipöz doku biyolojik olarak aktif birçok maddeyi sentezleme kapasitesi nedeni ile metabolik anlamda dinamik bir organ olup (Coelho ve ark. 2013), Serbest yağ asitlerini (SYA) trigliserit şeklinde depolar ve gerektiğinde dolaşıma gönderir. Ayrıca adaptif termogenez ile ısı üretmektedir. Adipöz doku gestasyonun 3. trimestrinde oluşur ve hızla artar. Bunlar; yeni doğanda aylık %12,6 iken %25, ergenlikte %15-18, pubertede; kız %20-30, erkek %12-20 ’dir. Adipöz dokunun olduğu yerler; subkutan, intramuskuler, omentum ve iç organlardır. Trigliseritlerin aşırı depolanışı; enerji alımının enerji tüketiminden fazla olması, fiziksel aktivitenin azlığı, adipöz dokunun artmasındaki sebepler arasında sayılmaktadır (www.acikarsiv.ankara.edu.tr, Erişim tarihi: 20 Mayıs 2018).

İntrasellüler lipaz sisteminde obeziteyi etkileyen hormonlar:

- Stimüle edenler
 - Epinefrin
 - Norepinefrin
 - ACTH (Adrenokortikotropik Hormon)
 - STH (somatotropin Hormon)
 - Sempatik afferentler
 - Kafein
 - Teofilin
- İnhibe eden
 - İnsülin

Hipotalamik merkezler ise; ventro medial hipotalamus: doyma merkezi ve ventro lateral hipotalamus: beslenme merkezi olarak görev yapmaktadır.

Çeşitli hastalıklar nedeniyle kullanılan ilaçlar yan etkileri nedeniyle obeziteye neden olmaktadır. Bu ilaçların çoğu da hormonal dengeyi bozmaktadır. Obeziteye neden olan ilaçların bir kısmı Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Obeziteye Neden Olan İlaçlar.

Antipsikotikler	Bütün alt grupları
Antidepresanlar	Trisiklik antidepresanlar, Lityum, MAO inhibitörleri
Antikonvülzanlar	Valproat, Karbamazepin
Antimigren	Kriptoheptadin, Flunarizin, Pizotifen
Antihistaminikler	Prometazin, Meklizin, Buklizin, Sinarizin
Antidiyabetikler	Sulfonüreler, İnsülin, Glitazonlar
Glukortikoidler	Farmakolojik dozları
Beta blokerler	Nonspesifik (Örnek: Propranolol)
Seks hormonları	Östrojen (yüksek doz), Megestrol asetat, Tamoksifen
Diğer	Bazı Antineoplastik ajanlar

1.1.1. Epidemiyolojisi ve Prevalansı

Yüzyılımızın hastalığı olarak bilinen obezitenin prevalansı bütün ülkelerde hızla büyümeğe devam etmektedir. Obezite insidansı toplumun sosyoekonomik ve kültürel faktörler gibi özelliklerine göre değişebilmektedir (Satman ve ark. 1998). Bütün ülkelerde toplumlar için kabul edilen ortak görüş, yaşla kilo alımının arttığı ve kadınlarda erkeklere oranla 3-4 kat daha fazla görüldüğüdür.

Çoğu zaman obezite ergenlik çağından sonra gelişmektedir. Adölesan hayatın ilk zamanlarında obezite gelişme sıklığı her iki cinste fazladır. Burada kadınlar için temel durumu hamilelik göstermektedir. Erişkin yaş grubunda obezitenin ortaya çıkmasında en fazla düzensiz fiziksel aktivitenin olduğu ya da fiziksel aktivitenin olmadığı bir yaşam tarzı neden olmaktadır (Wilson ve ark. 1998). Ortalama 60 yaşına kadar kilo artışına rastlanması nadir görülmekle beraber, bu yaştan sonra kilo artışının olması normal olarak kabul görülmemektedir.

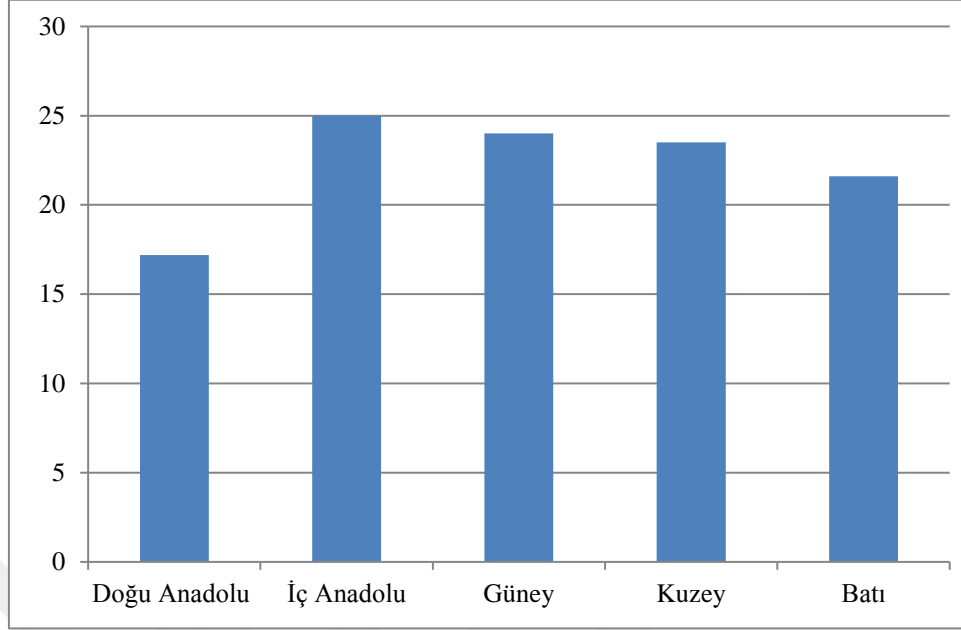
Son otuz yılda obezite prevalansı çocuklarla erişkinler arasında keskin bir artış göstermiştir. NHANNES III (3.Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Kurulu)'e göre, ABD 'de erişkinlerin %32'si aşırı kilolu,%22,5'u obezdir (Kiess ve ark. 2001).

1.1.2. Türkiye' de Bölgelere Göre Obezite Dağılımı

20-74 yaşları arasındaki erişkinlerde kilo artışı insidansının %24,2 olduğu bulunmuştur. Obezitenin prevalansı hem erkeklerde, hem de kadınlarda yaş ile artış göstermektedir. Yaş ve BKİ arttıkça Bel/Kalça (B/K) oranı da artış göstermektedir (Jakicic ve ark. 1993). Erkeklerde kilo fazlalığı 45-54 yaşları arasında zirve yaparak %31 değerine, kadınlarda ise 65-74 yaşları arasında %38,5 değerinde görülmektedir.

Ülkemizde obezite prevalansını ortaya koymak amacıyla yapılan (BKİ'sı 30'un üstünde olan kişiler obez kabul edilmiş olup) araştırmada bu oranın erkeklerde %9- 18,7 ve kadınlarda da %24-38,8 olduğu saptanmıştır (Onat ve ark. 1996).

TÜRKİYE'DE BÖLGELERE GÖRE OBEZİTE DAĞILIMI



Şekil 1. Türkiye’de Bölgelere Göre Obezite Dağılımı. (Bu tabloda kabul edilen obezite sınırı BKI 30’ un üzerinde olduğu kişilerdir).

Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Prevalansı’nın (TURDEP) yaptığı araştırmaya göre; Bölgesel dağılımlar göz önüne alındığında; obezite, Doğu anadolu’da en düşük (%17,2) ve İç anadolu’da en yüksek (%25,0) olmak üzere, güneyde %24, kuzeyde %23,5 ve batıda %21,6 bulunmuştur(Satman ve ark. 2002).

Türkiye’de Obezite Prevalans Çalışması; İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Metabolizma ve Diyabet Birimi, Obezite Araştırma Ünitesi, Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü (DİE) ve TC Sağlık Bakanlığının ortak yürütülen çalışmalarıyla, uluslararası pre-prevalans örneklem seçim kriterlerine göre belirlenen 24,788 (Kadın: 13,708,%55,3; Erkek: 11,080, %44,7) yetişkin birey (>19 yaş) üzerinde yapılmıştır (Mitrakou ve ark. 1992). BKI >30 kg/m² baz alınarak yapılan çalışmada, Türkiye’de obezite oranı %22,3 bulunmuştur (Satman ve ark. 1998). Bölgesel oranlar göz önüne alındığında; obezite, Doğu Anadolu’da en az (%17,2) ve İç Anadolu’da en fazla (%25) olmak üzere, güneyde %24, kuzeyde %23,5 ve batıda %21,6 olarak bulunmuştur. Tüm yerleşim birimleri ve coğrafi bölgelerde kadınlarda, görülme sıklığının erkeklerden fazla olduğu saptanmıştır. Genel olarak obezite sıklığının yaşlanmayla da arttığı gözlenmiştir. 55-59 yaş grubunda en fazla (%34,8) olmak

üzere, orta yaş (40-55) gruplarında çalışma kapsamındaki bireylerin %30'unun obez olduğu görülmüştür (Onat ve ark 1996).

1.1.3. Vücut Yağ Miktarı ve Dağılımının Belirlenmesi

Bireylerde obezite tanısı koyabilmek için vücudun kompozisyonunu bilmek gerekir. Wang ve ark. (1991) bu vücut kompozisyonu bilmek ve bileşimini belirlemek için atomik, moleküler, hücresel, anatomik (doku veya sistem) ve total vücut düzeyi olmak üzere 5 grup yöntem belirlemişlerdir.

Tablo 2. Vücut Kompartmanları ve Belirlemelerinde Kullanılan Yöntemler (Wang ve ark 1995).

Model	Ölçülen	Yöntem
Atomik	Oksijen, karbon, hidrojen ve diğer mineraller (Azot, Kalsiyum, Fosfor, Potasyum, Kükürt ve Sodyum gibi)	Manyetik rezonans Kadavra analizi <i>İn vitro</i> nötron aktivasyon Yöntemi
Moleküler	Yağ(Lipitler) ve yağsız doku(Su, Protein ve Mineraller)	Dual foton absorpsiyometresi
Hücresel	Hücre topluluğu (Konnektif doku hücreleri, epitelyal hücreler, nöral hücreler ve adale hücreleri), ekstraselüler sıvı, ekstraselüler mineraller	K43 ve K42 yöntemi Bilgisayarlı tomografi Batin ultrasonografisi cilt altı ultrasonografisi plikometre
Anatomik (Doku)	Kan ve serum ölçümleri, cilt altı yağ dokusu, iskelet kasları, düz kaslar ve kemik	Kadavra analizi
Tüm vücut	Elektrik geçirgenlik sudaki ağırlık Antropometre Dansitometre	Biyoelektrik impedans TOBEC

1.1.4. Antropo ve Plikometrik Ölçümler

İnsan vücudunun boyutu, ağırlık, boy ve vücut çapları ile ilgili parametreler antropometri bilimini, deri kıvrım kalınlıkları ile ilgili ölçümler ise plikometri biliminin ana kriterlerini oluşturmaktadır (Onat ve ark. 1996). Gövde ve ekstremitelerin çeşitli yerlerindeki çevre ölçümleri daha çok yağ toplanma biçimi ve vücut yağı hakkında ortalama olarak bilgi vermektedir (Lukaski 1987).

Obezite tanısı için çeşitli ölçümler geliştirilmiştir. Günümüzde obezitenin tayininde boy ve vücut ağırlığını kullanarak kişinin obez olup olmadığını tayin etmek en pratik ve oldukça doğru sonuç veren objektif bir ölçümdür. Kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle elde edilen BKİ en sık kullanılan obezite tanı yöntemidir (Seidell ve ark. 1987).

Uygulamada kullanılan ve güvenilirliği en çok olan ölçüm BKİ, Qutelet İndeks'tir.

1.1.5. Beden Kitle İndeksi (Body Mass Index, BKİ), Qutelet İndeks

Qutelet tarafından 1835 yılında ilk kez tanımlanan bu indeks boy ve ağırlık ölçümlerinden yararlanılarak hesaplanmaktadır. BKİ, Ağırlık (kg) / Boy(m²) formülü ile hesaplanır.

WHO çeşitli Avrupa epidemiyolojistlerince birkaç değişiklikler dışında kabul edilen bir uluslararası sınıflandırma geliştirmiştir (Tablo-3).

Tablo 3. Obezitenin BKİ Değerlerine Göre Sınıflandırması ve Değerlendirmesi (<http://www.who.int.>, Erişim tarihi: 12 Şubat 2018).

BKİ (Kg/m ²)	WHO Sınıflandırması	Genel Tanım
<18.5	Düşük kilo	Zayıf
18.5-24.9	Normal	Sağlıklı, normal
25.0-29.9	Pre-Obez	Fazla kilolu
30.0-39.9	Obez	Şişman (obez)
40	Morbid Obez	Aşırı Obez

Detaylı vücut kitle indeksi ile obezite hesaplamada ise, yaş ve cinsiyette dikkate alınarak kilo, vücut yağ yüzdesi ve bel çevresinin normal değerlerde olup olmadığını bilmesi gerekmektedir. Vücut kitle indeksi (kg/m^2) belirli yaş gruplarına göre farklılıklar göstermektedir. BKİ için yaş gruplarına göre bir değerlendirme de yapılabilir (Tablo 4).

Tablo 4. Beden Kitle İndeksi (Kg/m^2) İçin Sınır ve Hedef Değerler (Knowler ve ark. 2002)

Yaş	Sınırlar	Hedef
18-34 yaş	19-25	22
35 yaş üzeri	21-27	24

Yapılan çalışmalara göre BKİ $>30 \text{ kg}/\text{m}^2$ olanlarda santral adipozite dağılımında risk durumu, bel çevresi ve risk skoru aşağıdaki gibidir (Ashwell M ve ark. 1985).

Bel çevresi (cm) / kalça çevresi (cm)

Kadında > 0.85 , Erkeklerde > 0.90 ise RİSK (Rasmussen ve ark. 1993).

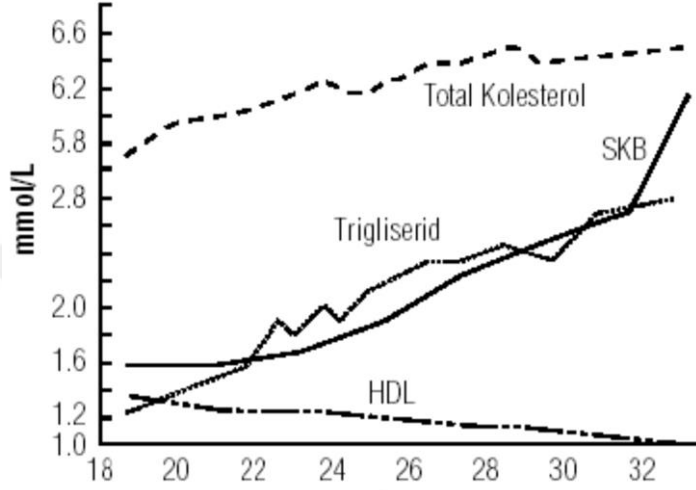
Bel Kalça Oranı (BKO)'nın tamamen masrafsız, iyi bir intraabdominal yağ oranı göstergesi olması koruyucu hekimlikte de kullanılabilir olması değerini arttırmaktadır.

İsveç'te yapılan prospektif bir çalışmada BKİ yüksek bulunan erkek ve kadınlarda iskemik kalp hastalığı, stroke (inme) ve mortalite oranının artmış olduğu gösterilmiştir (Larsson ve ark. 1984). Yüksek BKİ'ya sahip hastalarda, hipertansiyon daha sık görülmektedir.

Tablo 5. Erkek ve Kadınlardaki Bel Çevresi Ölçümündeki Risk Skorları (Brenner ve ark. 2001).

Bel çevresi (cm)	Risk skoru		
	Düşük (0)	Orta (+2)	Yüksek (+4)
Erkek	< 94	94-102	> 102
Kadın	< 80	80-88	> 88

Çok sayıda çalışmada preobez ve obezite ile hipertansiyon, diyabet, total kolesterol, LDL Kolesterol ve trigliserit yüksekliği, düşük HDL Kolesterol, insülin direnci ve trombojenik faktörler gibi koroner risk faktörleri arasındaki doğrudan ilişki kayıt altına alınarak izlenmiştir (Blair ve ark. 1984, Denke ve ark. 1993).



Şekil 2. BKİ ile Total Kolesterol, Trigliserit, HDL Kolesterol ve Sistolik Kan Basıncı (SKB) Arasındaki İlişki (Mahley ve ark. 1995).

1.1.6. Obezite ile Tip 2 DM Arasındaki İlişki

Obezite, Tip 2 DM için karakteristik olarak önemli bir ön belirleyicidir. Tüm obezlerde Tip 2 DM olmasa da Tip 2 DM'lu hastaların büyük çoğunluğunu obez bireyler oluşturmaktadır. Obez bireylerde varolan insüline karşı duyarsızlık kişiden kişiye değişmektedir. Obezite ile insülin direnci arasında hangisinin diğerinin sonucu olduğu konusunda kesin bir bilgi yoktur. Bu konuda bilinenler arasında özellikle insülin direnci ile abdominal obezite arasında sıkı bir bağlantı olduğudur.

Obezitede açlık plazma insülin düzeyi ve oral glukoz tolerans testine (OGTT) insülin yanıtı artmıştır. Portal plazmanın insülin düzeyleri (insülin sekresyonu indeksi olarak) abdominal tip ve alt ekstremitte tipi obezite arasında bir ayrım olmadığını göstermiştir. Ayrıca kilo artışı hepatik insülin duyarlılığında düşmeyle karakterizedir (Kopelman ve ark. 2003).

Hipertrofik yağ hücrelerinin sayısı arttıkça insüline direnç artmaktadır. Kilo kaybıyla birlikte yağ hücrelerinin boyutları küçülmekte, insülin bağlanması artmakta, insülinin reseptör sinyali düzelerek ve postprandial insülin aracılı glukoz transportu artmaktadır. (Smith SR. 1996).

İnsülin direnci ile birlikte obezitenin Tip 2 DM'a tam olarak nasıl dönüştüğü belli değildir. Kronik hiperinsülinemiden sonra beta hücre yetersizliği ortaya çıkar. Yağ dokusunun insüline direnci belirgin olarak hiperglisemi için önemli bir basamak olabilmektedir. Obezite üzerinde yapılan son çalışmalar insülin sekresyon paterninin değiştiğini göstermiştir. İnsülin pulzasyonundaki değişiklikler insülinin metabolik hormon yönünü etkilemektedir (Siedell ve ark. 1997, Smith 1996). Bununla birlikte bu değişiklikler insülinin mitojenik aktivitelerine de potansiyel aracılık yapar. Obeziteli bireylerde Tip 2 DM gelişmeden önce hızlı insülin pulzasyonu bozukluğu görülmektedir. Tip 2 DM'lu obezlerin yakın akrabalarında da hızlı insülin pulzasyonunun bozulduğu görülmüştür. Böylece beta hücre bozukluğu Tip 2 DM gelişmeden önce var olduğunu göstermiş olmaktadır.

SYA'nin artması insülin direncinin olası araçlarından biridir. Lipidlerin artmasına yanıt olarak obezitede SYA miktarı artmıştır. SYA insülinin kaslarda uyardığı glukoz kullanımını inhibe eder, hepatik glukozu artırır ve insülinin hepatik klirensini inhibe eder. Abdominal adipositlerin cilt altı yağ dokusuna göre lipolitik aktivitesinin daha aktif olması ve "intraabdominal obezite ile insülin direnci arasındaki ilişkinin olası nedeni SYA'dir" görüşünü desteklemektedir (Siedell ve ark. 1997).

İnsülin reseptör sayısının ve fonksiyonunun azalması ve postreseptör bozukluklar İnsülin direncinin obezlerde bir başka nedenidir. İnsülinin uyardığı kastaki glukoz transportunda görülen aksamalardan biride adipositlerde glukoz taşıyıcılarının sayı ve fonksiyonlarındaki bozukluktur. Bozulmuş glikojen sentezi insülin direncinin glikojen sentetazı inhibe etmesine bağlı olabilir. Obezlerin adipositlerinde artan TNF-alfa (Tümör nekrozis faktör-alfa) insülin direncindeki nedenlerden biridir (Smith 1996).

Gerald Reaven (1988) yılında insülinle uyarılmış glukoz uptake'ine direnç, glukoz intolerans, hiperinsülinemi, azalmış HDL kolesterol, artmış VLDL kolesterol düzeyleri ve hipertansiyondan oluşan, birlikteliğinde iskemik kalp hastalığı riskinin yükseldiği bulgular bütününe "Sendrom X" adını vermiştir. O dönemde bu tablo içine şişmanlık ve şişmanlık tipleri alınmamıştır (Özbey ve ark. 2003). Sendrom X bulgularının içine üst vücut şişmanlık eklenerek Sendrom X Plus olarak isimlendirilmiştir.

1.2. DİABETES MELLİTUS

DM insan vücudunda insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli eksikliği sonucu karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemi ile karakterize etiyolojisinde birden fazla faktörün rol oynadığı metabolik bir hastalıktır.

DM'ye klinik olarak benzeyen poliüri semptomlarının tarifine ilk olarak M.Ö. 15. yüzyılda Ebers papirüslerinde rastlanmıştır. Diabetes terimi ise ilk defa 2. yüzyılda artmış idrar atılımı ile giden durumların tanımı için Aretaeus tarafından kullanılmıştır. 18. yüzyıl sonlarında ise John Rollo, idrarın tatsız olduğunu ileri sürerek diğer poliüri semptomlarından ayırt edilmesi için bal anlamına gelen mellitus terimini kullanmıştır (MacFarlane ve ark. 1997).

1.2.1. Epidemiyoloji

DM tüm toplum ve ırklarda görülen bir hastalıktır. Özellikle yüksek refah seviyesine sahip ülkelerde sıklığı giderek artmaktadır. Günümüzde bütün dünya bir Tip 2 DM pandemisi ile karşı karşıya kalmaktadır.

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde diyabet çok sık görülmektedir. Modern çağda genetik özelliklere çevresel ve kültürel faktörlerin de eklenmesi ile Tip 2 DM prevalansında artmaya neden olmaktadır. Hastalık ilk yıllarda genellikle belirtilerini saklamakta iken gelişmiş ülkelerde bile diyabetiklilerin bilinmeyen diyabetlilere oranı 2/1 dir. WHO'nun yaptığı çalışmalar doğrultusunda 100 milyon civarındaki diyabetli sayısının önümüzdeki on yılın sonunda 200 milyona ve 21. yüzyılın ilk çeyreğinde de 300 milyona ulaşması beklenmektedir (King ve ark. 1993).

Ülkemizde 20 yaş üzeri erişkinlerde yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi araştırması (TURDEP) sonuçlarına göre 1998 yılında belirlenen diyabet prevalansı %7,2'dir. (daha önceden tanı konulmamış olanlar % 2,3). Diyabet prevalansı kadınlarda %8, erkeklerde %6,2'dir ($p<0,0001$). TURDEP sonuçlarına göre, diyabet tanımlaması OGTT 'nin 2. saat kan glukozuna göre yapılmıştır. Aynı çalışmada bozulmuş glukoz toleransı sıklığı ise %6,7 bulunmuştur (Satman ve ark. 1991).

TURDEP sonuçlarında hem diyabet hem de bozulmuş glukoz toleransının kırsal kesime göre şehirlerde daha yüksek olduğu gösterilmektedir. Bozulmuş glukoz toleransı yaş ile birlikte artmaktadır. Türkiye nüfusunun genç olduğu düşünülürse diyabet sıklığının Avrupa'dan daha yüksek olabileceği akla gelmektedir (Satman ve ark. 2001).

1.2.2. Sınıflandırma

I. Tip-I diyabetes mellitus

A. İmmun kaynaklı

B. İdiyopatik

II. Tip-II diabetes mellitus

A. Nonobez

B. Obez

III. Diğer spesifik tipler

A. β -hücre fonksiyonunda genetik bozukluklar

B. İnsülin etkisinde genetik bozukluklar

C. Pankreas hastalıkları

D. Endokrinopatiler

E. İlaç kullanımına bağlı

F. Enfeksiyonlar

G. Diyabetin bazen eşlik ettiği diğer genetik sendromlar

IV. Gestasyonel DM

V. Bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu (DeFronzo 1998).

Pankreas β -hücrelerinin yıkımı nedeniyle oluşan diyabet, Tip-I DM olarak tanımlanır. İnsülin sekresyonunda eksiklik veya İnsülin rezistansı (IR) nedeniyle

oluşan diyabet ise Tip-II DM olarak tanımlanır (American Diabetes Association 1997).

1.2.3. Tanı

DM tanısı fizik muayene, anamnez ve çeşitli koşullar altında plazmada glukoz değerlerinin ölçülmesiyle konur. Amerikan Diyabet Birliği (ADA), 1997 yılında mevcut DM tanı kriterlerinde bazı değişiklikler önermiştir. Buna göre aşağıdaki ölçümlerden birinin olması ile DM tanısı konmaktadır (American Diabetes Association 1997).

1. DM semptomları (poliüri, polidipsi, glukozüri ve ketonüri ile beraber açıklanamayan kilo kaybı) ve beraberinde herhangi bir zamanda bakılan plazma glukozunun 200 mg/dl (11,1 mmol/l) veya daha yüksek bulunması,
2. Açlık plazma glukozunun iki kez 126 mg/dl (7,0 mmol/l) veya üzerinde olması,
3. Oral glukoz tolerans testinin ikinci saat plazma glukoz değerinin 200 mg/dl veya 11,1 mmol/l üzerinde bulunması

Bozulmuş açlık glukozu ise;

Açlık plazma glukozu 110 ve 125 mg/dl arasındadır. Bozulmuş glukoz toleransında ise aşağıdaki 2 kriterle karşılaşılmalıdır;

1. Açlık plazma glukozu 126 mg/dl'den düşük
2. 2. saat OGTT plazma glukozu 140 ile 199 mg/dl arasında bulunması (American Diabetes Association 1997).

1.2.3.1. Tip-I Diyabetes Mellitus

İnsüline bağımlı diyabetes mellitus (insulin-dependent diyabetes melitus- IDDM) veya juvenil diyabet olarak da isimlendirilmektedir.

Diyabet hastalarının %10-20'sini Tip I diyabet oluşturmaktadır. DM'nin bu tipi, çocuklarda ve genç yetişkinlerde daha fazla olmakla birlikte günümüzde hemen

hemen her yaşta görülmektedir. Tip I diyabette, genetik faktörler oldukça iyi tanımlanmış olup diyabetin immün sistemi denetleyen genlerle de ilişkilidir.

1.2.3.2. Tip-II Diabetes Mellitus

Tip-II DM diğer bir isimle de İnsüline bağımsız (Non-insülin dependent diyabetes mellitus-NIDDM) genel popülasyondaki prevalansı toplumlara göre değişiklik göstermekle beraber (% 1-40), ortalama %5; diyabetli popülasyon arasındaki prevalansı ise %85-90 arasında değişmektedir.

Ortalama 40 yaşından sonra görülen Tip-II DM; aile öyküsü sıktır. Uzun süreli asemptomatik periyodu olması nedeniyle çoğu zaman geç teşhis edilmektedir. DM asemptomatik periyodu takiben poliüri, polidipsi, kilo kaybı gibi klasik semptomları (tip-II DM hastalarının yaklaşık % 50'si) ile ortaya çıkmaktadır. Uzun asemptomatik periyod süresince gelişen komplikasyonlar (retinopati, nefropati, aterosklerotik kalp hastalığı vs.) da hastalığın başlangıcı ile beraber gözlenebilir. Birçok hastada ise tesadüfen bulunan hiperglisemi veya glukozüri ile tanı konulmaktadır (Koloğlu 1996).

DM'un çok sık görülen bir hastalık olması, ciddi komplikasyonlara yol açması hastalığın erken veya asemptomatik safhada tanı alması oldukça önem arz etmektedir (American Diabetes Association 1997). Bu sebeple diyabet gelişimi için artmış risk taşıyan kişilerin gerekli tetkiklerin taranması gerekmektedir.

40 yaş üzerindeki kişilere, 1. derece akrabalarında DM öyküsü olanlara, BKİ $>27 \text{ kg/m}^2$ olan fazla kilolu ve BKİ >30 olan obezlere, yüksek risk taşıyan etnik popülasyon (ör: Afrikan-Amerikan, Hispanik, Yerli Amerikan) üyelerine, 4,5 kg'ın üzerinde bebek doğurmuş kadınlara veya gestasyonel DM öyküsü olanlara, hipertansif hastalara ($<140/90 \text{ mmHg}$), dislipidemisi olan kişilere (HDL-Kolesterol $<35 \text{ mg/dl}$ ve/veya trigliserit $>250 \text{ mg/dl}$) daha önceden bozulmuş glukoz toleransı veya bozulmuş açlık glukozu saptanmış kişilere tarama testleri uygulanması önerilmektedir (Sethu ve ark. 1998).

Tip-II DM etyolojik mekanizmalardaki altta yatan farklılıkları yansıtmaya gayesiyle “obez” olarak ve “nonobez” olarak alt gruplara ayrılır. Obezlerdeki

glukoz intoleransında, insülinin etkisine doku rezistansı daha önemli rol oynarken, obez olmayanlarda insülin sekresyonundaki bozukluk daha belirgin olmaktadır. Ancak iki mekanizma da aslında bu iki alt grupta mevcuttur (Keen ve ark. 1997).

Tip-II DM Patogenezi: Normal glukoz dengesi, insüline karşı olan doku duyarlılığı ile insülin salgısı arasındaki iyi dengelenmiş dinamik ilişkiye bağlıdır (DeFronzo 1999). İnsülin Rezistansı (IR) durumlarında bile, normal bir pankreas beta-hücresi, insülinin etkisindeki defektleri kapatacak kadar yeterli insülin miktarını salgılayabilmektedir (Polonsky 1995). Yani, tip-II DM gelişimi için hem insülin salınımı hem de insülin etkilerinde defekt olması şarttır. Ancak hangi bozukluğun primer olduğu tartışılmalıdır (Yki-Jarvinen 1994).

1.2.4. Obezitenin İnsülin Direnci ve Tip II DM ile İlişkisi

Obez olan her hastayla insülin direnci beraber anılsada, insülin direncinin derecesi değişken olup obezite, insülin direnci ve tip-II diabet arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamıştır.

Yağ dokusunun artması bize obeziteyi işaret etmektedir. Yağ dokusundan salınan insülin direncini artıran faktörler obezite ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi bize açıklamaktadır. Salınan bu adipozit ürünleri TNF- α , CRP (C-Reaktif Protein), IL-6, IL-2, leptin, ghrelin, resistin ve adiponektin'dir (Vendrell ve ark. 2004, Silha ve ark. 2003, Kern ve ark. 2001).

SYA, TNF- α ve leptin faktörleri yağ kitesinin artması ile insülin direncininin ortaya çıkmasında etkilidirler (Peter ve ark. 1998). İnsülin direnci ile bağlantılı olan viseral obeziteli hastalarda, sialik asit, CRP, IL-2 ve IL-6 gibi akut faz proteinlerinde bir artış olmaktadır (McCarty 1999).

İnsüline dirençli obez bireylerde SYA konsantrasyonları artar. Dolaşımda SYA düzeyinin artması insülin direncini başlatabilir (Frayn ve ark. 1996).

Adipozitlerin parçalanmasıyla serbestleşen SYA'nın dolaşımdaki düzeyleri obezitede artmaktadır (Boden 1997). Yağ kitlesi arttıkça bazal lipoliz hızı yükselir, fakat bunun sebebi bilinmemektedir. Glukoz-yağ asidi döngüsü yoluyla, yüksek SYA

düzeylerinin, karaciğer ve kasta insülin duyarsızlığını uyarabileceği bildirilmektedir (Randle ve ark. 1963).

Kaslarda SYA oksidasyonu sonucunda oluşan Asetil-CoA piruvat dehidrogenazı inhibe ederek glukoz kullanımının azalmasına yol açmaktadır. Buradan anlaşılıyor ki ortaya çıkan hücre içi glukoz artışı, glukozu hücre içine girmeye yönlendiren transmembran konsantrasyon gradyentini düşürür ve glukoz alımında ikincil bir azalmaya neden olur. Karaciğerde Asetil-CoA birikimi de piruvat karboksilazı inhibe edip, glukoneogenezi uyararak, glukoz metabolizması üzerinde etki göstermektedir. Bu sebeple artmış SYA konsantrasyonları hepatic glukoz üretiminin artmasına ve kas tarafından glukoz alımının azalmasına yol açar. Bundan dolayı kan glukoz konsantrasyonunu arttırma eğilimi gösterir ve insülinin etkisine etkili bir biçimde karşı koyar. Artan SYA konsantrasyonları ayrıca insülinin karaciğer tarafından dolaşıma verilmesini inhibe ederek, dolaşımdaki insülin konsantrasyonlarını daha da azaltmaktadır. SYA portal dolaşıma doğrudan salgılanarak, karaciğere gönderildiği için özellikle diabetojenik olabilir. Bu durum visceral yağ depolanması ile insülin arasında var olduğu bildirilen ilişkiyi de açıklayabilir (Abate ve ark. 1996, Boden 1997).

Sitokin yapımı ile obeziteyle ilişkili insülin direnci arasındaki en tutarlı açıklama, yağ dokusu tarafından artmış TNF- α ve IL-6 sekresyonudur. Plazma IL-6 seviyesi ile insülin duyarlılığı ilişkisi çok güçlüdür. Bunlar arasında da oldukça belirgin bir ters orantı vardır. Ayrıca insüline en dirençli grup ile en hassas grup arasında IL-6 seviyesi bakımından 5 kat fark bulunmuştur (Kern ve ark. 2001).

Bastard ve ark. (2000) yaptıkları çalışmada; IL-6, TNF- α , Leptin, CRP ve diğer inflamatuvar belirteçlerin dolaşımdaki konsantrasyonlarını, diyabeti olan ve olmayan obez kadınlarda, sağlıklı zayıf kadınlara göre oldukça daha yüksek bulmuşlardır. IL-6, TNF- α ve leptin serum konsantrasyonlarının bu kişilerin BKİ değerleri ile belirgin korelasyon içinde olmaları, bu sitokinlerin dolaşımdaki konsantrasyonlarının kısmende olsa yağ dokusu üretimini yansıttığını bize göstermektedir.

CRP, akut faz inflamatuvar proteini olup, insanlarda IL-6, IL-1 ve TNF- α dengesi sonucu üretilmektedir. Yapılan son çalışmalarda CRP serum konsantrasyonunun bazal durumda yağ dokusu IL-6 sekresyonu tarafından düzenlendiği ileri sürülmüştür (Bastard ve ark. 1999, Yudkin ve ark. 1999). IL-6 ve CRP serum konsantrasyonları arasındaki ilişki bu hipoteze paralel olmaktadır. CRP düzeylerinin vücut yağ dokusu ölçümleriyle orantılı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Mohamed-Ali ve ark. 1997, Fernandez-Real ve ark. 1999). Bu çalışmaların birinde, zayıflamanın CRP düzeylerinde düşmeye neden olduğu gösterilmiştir (Fernandez-Real ve ark. 1999). Bununla birlikte obezite ve CRP düzeyleri arasındaki bağlantının doğrudan yağ dokusu fazlalığından mı yoksa obeziteye bağlı metabolik değişikliklerden mi kaynaklandığı belli değildir. Örneğin insülin direncinin kilo kaybı ile azaldığı bilinmektedir (Peraldi ve ark. 1998, Kern ve ark. 2001, DeFronzo ve ark. 1997). Bu bağlamda obezite ve CRP düzeyleri arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalarda plazma CRP düzeyi ve açlık insülin düzeyi arasında da bağlantı olduğu gösterilmiştir (Mohamed-Ali ve ark. 1997, Muller ve ark. 1997, Shimomura ve ark. 1999, Ofei ve ark. 1996, Pradhan ve ark. 2001). İnsülin direncinin insülin duyarlılığını arttıran ajanlarla azaltılmasıyla kilo kaybının olmadığı durumlarda bile CRP düzeylerinde düşme saptanmıştır (Muller ve ark. 1997).

Cook ve ark. (2000) çocuklarda artmış yağ dokusunun artmış CRP düzeyleriyle birlikte olduğunu göstermişlerdir. Artmış CRP düzeyleri ile birlikte kardiyovasküler risk faktörleri, fibrinojen ve HDL kolesterol düzeyi arasında sıkı bir ilişki gözlenmiş olup bununla yaşam boyunca aterosklerozis ve kardiyovasküler hastalık gelişiminden sorumlu olacağı düşünülmüştür.

Erem ve ark. (2005) vasküler komplikasyonu olan, Tip-2 diabetli hastaların plazma fibrinojen ve Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1(PAI-1) düzeylerini inceleyerek, hastaların hiperkoagüle ve hipofibrinolitik durumda olduğunu ve nöropatisi olan diabetli hastalarda fibrinojen ve PAI-1 düzeylerinin oldukça arttığını göstermişlerdir.

Shetty ve ark. (2005) adipozitlerden salınan adiponektin ve resistinin, obezite ve insülin direnciyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Adiponektin düzeyinin BKİ ve

PAI-1 düzeyi ile negatif, HDL düzeyi ile pozitif yönde ilişkili olduğunu ayrıca resistin düzeylerinin CRP ile pozitif, HDL ile negatif yönde ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

NIDDM hastalarının %80'i obezdir ve obez hastaların %40-60'ında diyabet gelişmesi beklenmektedir (Plaisted ve ark. 1994). Genel olarak, obezitenin bağımsız bir şekilde NIDDM patogenezinin katıldığı düşünülmekle beraber iki hastalık arasında çeşitli ilişkiler ileri sürülmektedir. Birincisi, obezite NIDDM gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Diğeri, obezite altta yatan genetik glukoz metabolizması anomelilerinin açığa çıkmasını sağlamaktadır. Üçüncüsü, kazanılmış insülin yapımı bozukluğu gibi fonksiyonel defektler, aşırı ağırlık veya beslenme sonucu olmaktan daha ziyade tesadüfi bir birlikteliği yansıtmaktadır (Sparrow ve ark. 1986). Bir diğeri faktör, obezitenin insülinin periferik etkisini bozarak hiperinsülinemi ve insülin direnci yapmasıdır (McKeigue ve ark. 1992). Hiperinsülinemi ve insülin direnci birbirinden bağımsız metabolik bozukluklar olarak görünmesine rağmen, aralarında yakın bir ilişki mevcuttur (Flack ve ark. 1991).

1.3. LEPTİN

Zhang ve ark. (1994). tarafından, üzerinde geniş incelemeler yapılan obezite geninin 167 aminoasit ve 16 kDA ağırlığında, çoğunlukla yağ dokusundan oluşan, yağ dokusu ile orantılı olarak miktarı artan, uzun zincirli helikal sitokin olarak da bilinen peptid yapısında bir hormondur (Maffei ve ark. 1995). Leptin, kilo alımını hipotalamusta yer alan reseptörüne bağlanarak kontrol etmektedir. Araştırma sonuçlarına göre leptin metabolizmanın düzenlenmesi, üreme, cinsel gelişim, metabolik fonksiyonlar gibi birçok fizyolojik olayda rol oynamaktadır (Pralong ve ark. 1998).

Yapılan çalışmalara göre leptinin yarı ömrü insanlarda yaklaşık 25 dakika, sıçanda 3 ile 10 dakika arası fareler de ise 1-3 saat arasındadır (Flier 1995, Klein S. ve ark. 1996).

Kilo alımını kontrolü dışındaki etkileri saptanınca leptine olan ilgi daha da artmıştır (Vila ve ark.1998, Harris ve ark. 1997). Leptin enerji regülasyonu ile

birlikte immün sistem ve endokrin sistem üzerinde de oldukça önemli düzenleyici görevler üstlenmektedir (Van ve ark. 1997).

Leptin düzeyi direkt olarak vücuttaki yağ dokusunun miktarı ile ilişkilidir. Yağ dokusunun miktarı arttıkça vücuttaki leptin düzeyi de hızla artmaktadır (Frederich ve ark. 1995). Buna bağlı olarak da hipotalamustaki uzun form reseptörüne bağlanarak iştahı azaltmaktadır. Ancak yemeyi tamamen kesmemektedir. (Maffuci ve ark. 1995).Yapılan araştırmalarda leptinin etkisinin sadece santral olmadığı anlaşılmıştır. Leptin birçok organa etki etmektedir (Faggioni ve ark. 2001). Adipoz dokuda da lipolizi uyarmakta, pankreasta beta hücrelerinden insülin salınımını engellenmekte ve overlerden steroid salınımını baskılamaktadır. Ayrıca leptinin surrenal bezden dekortikosteroid yapımını baskıladığı göstermiştir (Siegrist-Kaiser ve ark. 1997).

Leptinin önemli pleiotropik olarak birçok etkileri vardır (Spicer ve ark. 1997). Örneğin, gıda alımında, endokrin ve metabolik sistemde önemli etkilere sahiptir ve organizma için enerji dengesinin düzenlenmesinde son derece önemli bir molekül olarak görev yapar (Pralong ve ark. 1998). Ayrıca leptin sitokin sentezinde, monosit-makrofaj aktivasyonunda, olası yara iyileşmesinde, angiogenezde, hematopoezde, üreme sisteminde, hipotamohipofizer aksın işlevinde önemli görevler yapmaktadır. İmmün sistem çalışmasında ise hem antijen spesifik hem de inflamatuvar efektör sisteme ait etkileri mevcuttur (Ahima ve ark. 2000).

Leptin, vücut yağ depoları hakkında beyine bilgi vermektedir. Bu ileti ile primer hormon olarak hipotalamik reseptörleri üzerinden gıda alımını azaltır ve metabolik hızı arttırmaktadır. Büyük oranda beyaz yağ dokusundan salgılanan leptin, besin alımını azaltmakta ve enerji harcamasının artmasına neden olmaktadır. Sekresyonu pulsatil ve diüurnal bir ritim özelliği göstermektedir (Fruhbeck ve ark. 2001).

Kilo alımı ile birlikte artan serum leptin seviyesi Th1 aktivesinde artışa neden olmaktadır. Leptin serum seviyeleri yağ kitlesi ile doğrudan ilişkilidir. Leptin antiobezite hormonu gibi düşünülmektedir. Ancak leptin T lenfositlerinde, lösemik hücrelerde ve hematolojik progenitör hücrelerde proliferatif ve antiapoptotik etkiye

sahiptir. Leptin hormonu lenfoid organların homeostazisinde ve T lenfositlerin fonksiyonlarında önemli etkileri vardır (Prins ve ark. 1997). Leptin beslenme durumu ve enerji dengesindeki değişikliklere karşı oluşabilecek proinflamatuvar Th1 immün cevabını düzenlemektedir. Diyet olarak yapılan gıda alımı kısıtlaması leptin seviyesini etkileyerek immün cevapta değişkenliğe yol açabilir. Leptin seviyesi enfeksiyonlarda ve inflamasyon durumlarında artış göstermektedir (Faggioni ve ark. 2000).

Leptin düzeyi vücuttaki yağ dokusu ile orantılı olmasına rağmen tamamen de ona bağımlı olmamaktadır (Fantuzzi ve ark. 2000). Açlık durumunda daha yağ dokusunda ciddi azalma olmadan leptin düzeyinin düşmesi ve beslenme ile daha yağ depoları dolmadan leptin düzeyinin artması bu durumu açıklamaktadır (Frederich ve ark. 1995).

1.3.1. Leptin ve Endokrin Sistem

Tokluk faktörü olarak bilinen leptinin enerji regülasyonu dışında endokrin ve immün fonksiyonları da düzenlediği bilinmektedir. Leptin reseptör izoformları çok çeşitli dokularda gösterilmektedir. Bu doku ve organlardan bazıları kalp, plasenta, akciğer, karaciğer, kas, böbrek, pankreas, dalak, timus, prostat, testis, over, ince bağırsak ve kolon, leptin reseptörlerinin varlığının bulunduğu dokulardır. Ön hipofiz hormonlarının salgılanmasında da regülatör olarak görev yapmaktadır (Himms-Hagen 1999).

Leptinin vücuttaki yağ miktarı ile kan leptin konsantrasyonu arasında orantı olduğu bilinmektedir. Kadınlardaki yağ oranının fazla ve dağılımının farklı olması nedeniyle leptin kan seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Ayrıca erkeklerde testesteronun fazla olması leptin seviyesinin baskılanmasında rol oynayan faktörler arasındadır.

1.3.2. Kemik Oluşumu Üzerine Etkileri

Leptinin hematopoesis ve osteogenesisde destekleyici rol oynadığı ayrıca kemik iliğindeki adipositlerden onları adipoz doku adipositlerinden farklı kılan regülasyonla sekrete edilmekte olduğu düşünülmektedir. Yapılan araştırmalara göre kemiklerin yeniden oluşumu ve buna bağlı olarak iskelet homeostazisi, endokrin ve humoral faktörler tarafından yönetildiği bilinmektedir (Laharrague ve ark. 1998).

Leptin insan kemik iliği stromal hücrelerinin osteoblastlara dönüşmesinde görev yapmaktadır. Leptin, hipotalamik yol ile kemik oluşumunu inhibe edici yönde etkide göstermektedir (Kume ve ark. 2002).

Vücut ağırlığı, kemik yoğunluğunun antropometrik ve metabolik faktörler arasında temel belirleyicisidir. Obezite oluşumu yıllarında daha yoğun kemik oluşmakta ve yaşamın daha sonraki dönemlerinde kemik kaybı oranı daha yavaşlamaktadır (Koistinen ve ark. 1998).

1.3.3. Leptin Dağılımı ve Obezite ile İlişkisi

Leptin için yapılan araştırmalardan hem beyin hem de periferik dokularda yerleşik reseptörlere sahip olduğu ve bu reseptörler aracılığıyla beslenme, termogenez, immun sistem, üreme, kemik dansitesi, beyin gelişimi, hemodinami, solunum, sempatik sinir aktivitesi ve karaciğerde insülin-ilişkili fonksiyonların düzenlenmesinde rol aldığı bilinmektedir. Metabolizmalardaki bu fonksiyonlarının büyük bir kısmı, merkezi sinir sistemi aracılığıyla gerçekleştirilmektedir. Leptinin merkezi sinir sistemindeki (MSS) etkileri çok daha yaygındır. Yapılan çalışmalarda leptin eksikliğinde beyin ağırlığında azalma, nöronlarda da yapısal bozuklukların ortaya çıktığı görülmüştür (Koistinen ve ark.1998).

Leptinin beyine girişi hakkında çok az bilgi mevcuttur. Beynin çeşitli bölgelerine ulaşabilmesi için Kan-Serebrospinal Sıvı (KSSS) ve/veya Kan-Beyin Bariyerinden (K-BB) geçmesi gerekmektedir. (Kennedy ve ark. 1997). Buna bağlı olarak erkeklerde serebrospinal sıvıdaki leptin oranı kadınlara göre daha yüksektir. Konuyla ilgili olarak Lönqvist ve ark. (Lönqvist ve ark. 1997), BKİ'ne bağlı olmaksızın kadınlarda serum leptin seviyesinin erkeklere göre 2 kat yüksek olduğunu

bulmuşlardır. Ayrıca serebrospinal sıvıdaki leptin konsantrasyonunu etkileyen diğer bir faktör transport sisteminin doyurulabilir olmasından kaynaklanmaktadır (Considine ve ark. 1996, Banks ve ark. 1996).

Son zamanlarda beyin perfüzyon çalışmaları leptinin hem KSSS hem de KBB'den taşınmasında rol oynayan taşıyıcıların tanımlanmasını ve kinetik özelliklerinin ortaya konmasını göstermiştir (Nam ve ark. 2001).

Leptin beynin her bölgesine K-BB yoluyla taşınmaktadır. Bu taşınma hızı beyinde bölgesel değişiklik gösterdiği gibi leptin miktarları da her beyin bölgesinde farklı olmaktadır. Leptin alımının en hızlı oranda görüldüğü beyin bölgesi hipotalamustur. En yavaş leptin alımı ise serebral kortekstedir. Serum leptin düzeyi ile beyin leptin transportu lineer bir ilişki göstermemektedir. Düşük serum leptin düzeyinde hızlı olan transport, serumda yükselen leptin düzeyiyle aynı hızda artmamaktadır. Bağımsız olan bu durum leptin taşıyıcılarının saturasyonunu göstermektedir. Leptin transportunda gözlenen bu saturasyon beynin değişik bölgelerinde farklılık göstermektedir. Serum leptin düzeyi düşükten yükseğe değiştiğinde bazı beyin bölgelerinin nispeten daha az transport duyarlılığı gösterdiğini ortaya koymaktadır. Serum leptin düzeyi yüksek iken (30 ng/ml) pons ve medulla en yüksek transport hızına sahip olmaktadır (Campfield ve ark. 1995). Bu süreçte hipotalamusta ise en yavaş transport hızı saptanır ve bu beynin ortalama transport hızından daha düşük olduğunu göstermektedir. Buna göre, beynin her bölgesi için transportu tetikleyen serum leptin düzeyi de farklıdır. Leptinin farklı etkileri farklı beyin bölgeleri aracılığı ile gerçekleşiyorsa o zaman leptinin her farklı etkisi için optimum serum leptin düzeyleri de farklı olmaktadır (Schwartz ve ark. 1996).

İnsanlarda gözlenen obezite için yalnızca leptin eksikliği sorumlu değildir. Leptinin obezlerde etkili olamamasının diğer bir sebebi de kendisine karşı ortaya çıkan leptin direncidir.

Obez hastalarda, plazma leptin düzeyleri beden yağ kitlesi ve insülin direncine paralel artmaktadır (Caro ve ark. 1996). Leptin ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu, leptinin obezite karşıtı etkileri ve kilo kaybını izleyerek insülin direncinde ortaya çıkan ikincil düzelmeler üzerinde olduğu dikkate alındığı

gözlemlenmiştir. Ancak son zamanlarda yapılan diğer çalışmalar ise, plazma leptin düzeylerinin insülin direnci ile obeziteden bağımsız bir ilişki gösterdiğini bildirmiş ve leptinin, insülinin hepatositler üzerindeki etkisini *invitro* koşullarda baskıladığını ve glukoneogenezin artmasına yol açtığını göstermiştir (Cohenve ark. 1996).

Bu direnç sendromunda önemli olan efektör düzeyidir. Leptine direnci yenmek için daha yüksek leptin düzeyi gerekmektedir. Bunun için yağ dokudan daha çok leptin salınır, daha çok leptin salınımı kendisini üreten yağ dokunun artışına yol açar (Banks ve ark. 2004).

Tip 2 DM'tan korunmanın en etkin yolu risk faktörlerinden birisi olan obezitenin önlenmesi ve geç kalınmadan tedavisinin yapılmasıdır. Yapılan araştırmalarda kilo kaybının insülin duyarlılığını artırdığı ve antidiabetik ilaç gereksiniminde azalma sağladığı gösterilmiştir. Kilo kaybının leptin düzeylerinde azalmaya, kilo alımının ise leptin düzeylerinde artışa neden olduğu bilinmektedir (Rosenbaum ve ark. 1997). Diyet uygulanan kişilerde kilo kaybı sonrasında oluşan düşük leptin düzeylerinin tekrar kilo alımı için uyarıcı olabileceği görülmüştür (Kennedy ve ark. 1997).

Obez bireylerde mortalite ve morbititenin belirlenmesinde önemli bir parametre olan vücut yağları ve özellikle diabetiklerdeki önemi daha fazla artmaktadır (Mantzoros ve ark. 1997). Tip 2 DM hastalardaki serum leptin düzeylerinin diabetik olmayan kişilerden farklı olmadığı ve BKİ ile korele olduğu saptanmıştır (Mantzoros ve ark. 1997, McGregor ve ark. 1996, Gültürk ve ark. 2003).

Van Gaal ve ark. (1999), leptin ile BKİ'yi karşılaştırdıklarında erkeklerdeki korelasyonun kadınlardakinden daha büyük bir seviyede olduğunu tespit etmişlerdir.

1.4. LİPAZLAR (Gliserol Ester Hidrolaz E.C: 3.1.1.3)

Lipaz (E.C: 3.1.1.3; triacylglycerol acylhydrolase)

Diğer Adı ve Kısaltma: Triaçilgliserol açilhidrolaz, LPS.

1.4.1. Genel Özellikleri

Biyokatalizörler içerisinde önemli bir yer tutan lipazlar hidrolaz enzim sınıfında geniş bir yer almakta ve ayrıca çeşitli endüstrilerde geniş kullanım alanına sahiptir.

Genel olarak yağların sindirimi, lipazlar ile safradan salgılanan safra asitleri yardımıyla yapılmaktadır. Yağları emülsiyon haline getirip enzimin çalışmasını kolaylaştırmak safra salgısının fonksiyonları arasındadır. (Ghosh ve ark. 1996). İshal ve esansiyel yağ asidi eksikliğine neden olan olguların başında yağların tam olarak sindirilmemesi gelir. Ayrıca, lipaz eksikliğinde ortaya çıkabilen hastalıklar arasında safra taşları, eklem ağrıları ve Wolman hastalığı (karaciğerde lipaz eksikliği) gelmektedir (www.clinicaltrials.gov, Son Erişim Tarihi: 27 Nisan 2018).

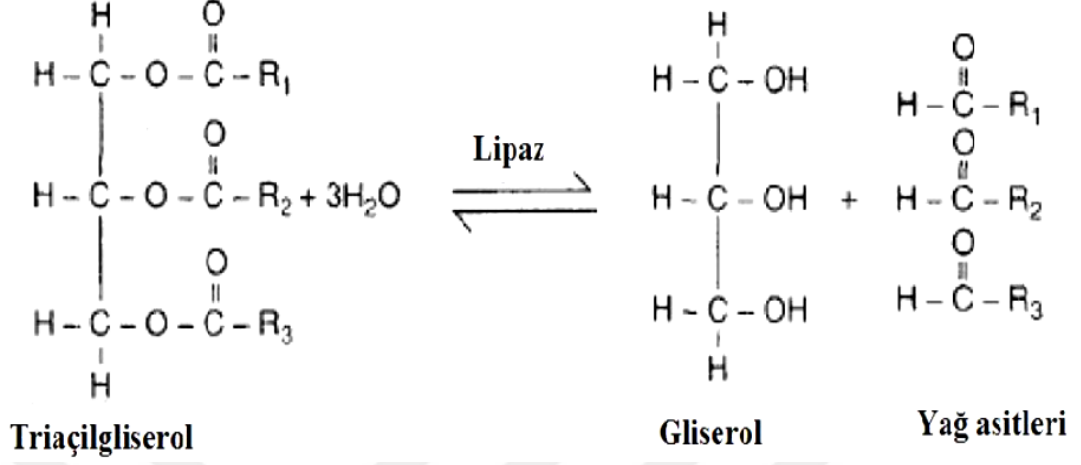
Lipazlar yağları, yağ asidi ve gliserol su-yağ ara yüzeyinde hidroliz ederek, su bulunmayan ortamlarda ters yöndeki tepkimeyi katalizlemektedir (www.laldeficiencysource.com, Son Erişim Tarihi: 27 Nisan 2018).

Lipazlar, deterjan endüstrisinde, biyolojik aktif bileşenlerin tasarımında, ilaç ve gıda endüstrisinde, organik maddelerin sentezlerinde, yağ endüstrisinde kullanılmaktadırlar. Özellikle normal koşullardaki organik tepkimelerde görev almaktadırlar. Gıda, yağ endüstrisi ve enantiyomerik saflıktaki kimyasalları içeren ilaçların sentezi gibi biyoteknolojik uygulamaların kullanım alanlarıdır. Aktiflik gösterebilmek için lipazlara kofaktör gerekli değildir (Kim ve ark. 1997).

1.4.2. Görevleri

Lipazlar bir lipit substratın gliserol omurgasının belli konumlarında etkir. Pankreatik lipaz sindirim sisteminde yağları sindirmekten sorumlu esas enzimidir. Bu enzim, yağlarda bulunan trigliseritleri monogliseritlere ve yağ asitlerine dönüştürür.

Lipaz, triaçilgliserollerin serbest yağ asitlerine ve gliserole hidrolizini katalizleyen (Şekil 3’de gösterildiği gibi) enzimdir.



Şekil 3. Lipaz Enziminin Hidrolizdeki Etkisi(Salameh ve ark. 2007).

Lipazlar, geniş kapsamlı olması nedeniyle, yoğun bir çalışma konusu olmaya devam etmekte ve önem arzetmektedirler. Lipaz ve lipidlerin ara yüzeylerindeki etkileşiminin nasıl olduğu tam olarak bilinmemekle beraber önemli bir araştırma konusu olmaya devam etmektedir.

Lipaz hakkında yapılan araştırmalar, kinetik eylem mekanizmasının aydınlatılması, genel karakterizasyon performansı, yapısal karakterizasyonu ve özellikle lipaz genini klonlama ve sıralama üzerine odaklanır.

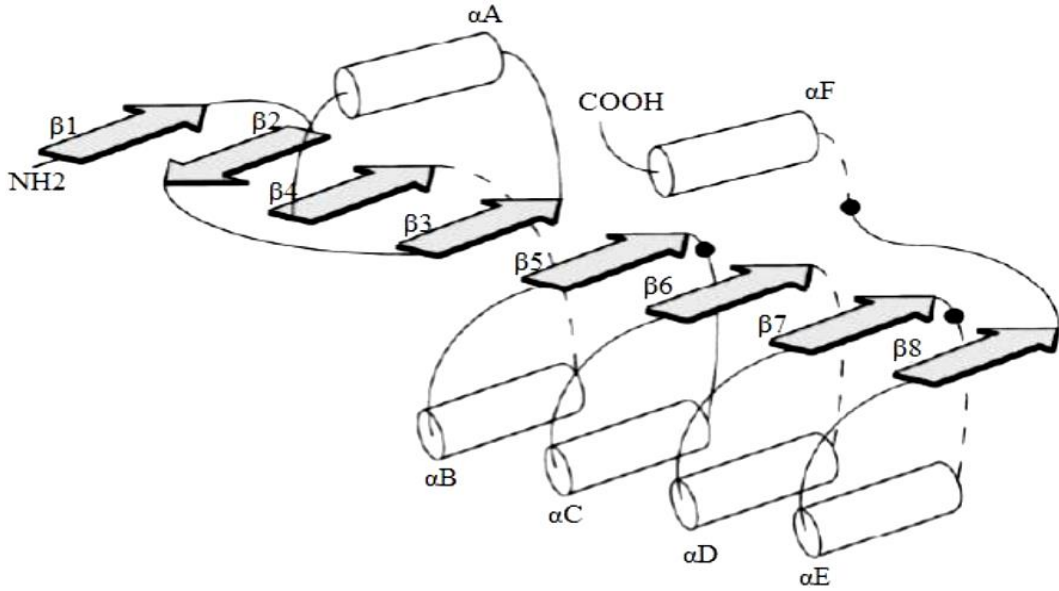
1.4.3. Yapısı

Lipazların amino asit dizisi bakımından birbirinden farklı çok çeşitleri vardır. Bu farklı lipazların protein yapıları ve katalitik fonksiyonları bakımından incelendiğinde birkaç tipten oluştuğu gözlenmektedir. Lipazların çoğu alfa/beta hidrolaz katlanmasına sahiptirler. Lipaz enziminin kullandığı hidroliz mekanizması kimotripsininkine benzer, bir serin nükleofil, bir asit kalıntı (genelde aspartik asit) ve bir histidinden oluşmaktadır.

Lipazların çoğu gram negatif bakteriler tarafından üretilmektedir. Lipazlar biyolojik olarak aktif biçimlerine kavuşabilmek için, doğru katlanmalarını sağlayan,

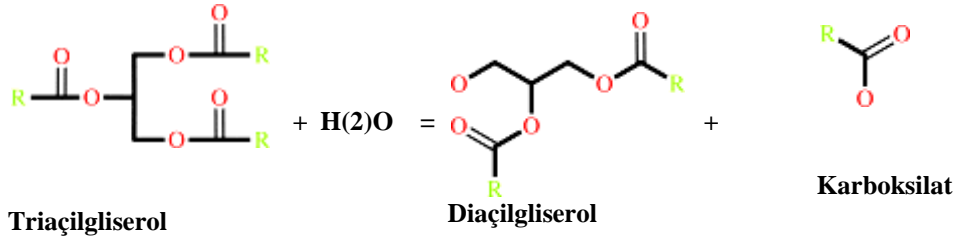
kendilerine has bir yardımcı proteine gerek duyarlar (wikipedia.org, Son Erişim Tarihi: 10 Ocak 2018).

Şaperonlar proteinlerin katlanarak üç boyutlu hâle gelmesi işleminde yer alan refakatçi proteinlerdir. Şaperonlarda merkezi β -bandı ile α -bandı arasında lipaz enziminin aktif bölgesi bulunmaktadır. Aktif bölgede yapılan bu çalışmalar bir üçlünün varlığını göstermiştir. C ucuna yakın kısımda bulunan histidin amino asidi, üç boyutlu yapıda nükleofilik amino aside hidrojen bağları ile bağlı bulunur. Asidik bir amino asit (aspartik asit ya da glutamik asit) yine hidrojen bağları ile nükleofilik amino aside bağlanmaktadır. Ayrıca bu üçlü grubun, enzimin katalitik aktivitesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Jaeger ve ark. 1999). Bu üçlü, üç boyutlu yapıda bir α bandı ile oluşturulan kapak yapısı ile korunur. Katalitik aktivitenin başlaması için bu kapak yapısının ayrılması şarttır. Lipaz enziminin aktivite koşulu olan ara yüzeyin oluşmasıyla beraber kapak yapısı ortadan kalkar ve lipaz enzimi aktiflik kazanır. Rhizomucor miehei ve insan pankreatik lipazı hakkında yapılan çalışmalar ile bu kapak yapısı gösterilmiştir (Brzozowski ve ark. 1991).



Şekil 4. α/β Hidrolaz Katlanması Silindirler α sarmallar, gölgeli oklar β iplikleri, içi dolu daireler Aktif-bölge rezidüleri (Serin-Asp/Glu-His) işaret etmektedir. Serin rezidüsü $\beta 5'$ 'den, Asp/Glu $\beta 7'$ 'den sonra gelmektedir. Histidin rezidüsü ise $\beta 8$ ile αF arasında yerleşmiştir (Jaeger ve ark. 1999).

Reaksiyon: Triacylglycerol + H(2)O = diacylglycerol + a carboxylate
(www.ebi.ac.uk, Son Erişim Tarihi: 22 Ocak 2018).



Şekil 5. Trigliseridin Hidrolizi

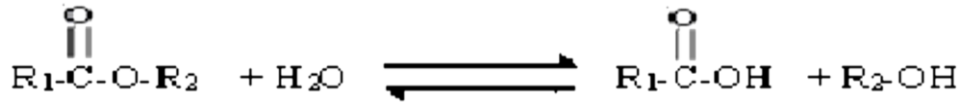
Sindirim Lipazı; gastrik ve pankreatik kaynaklı olup, safra tuzu ile uyarılabilirler.

Metabolik Lipaz; Hepatik lipaz, Lipoprotein lipaz, Endotelial lipaz (metabolik lipazlardandır).

1.4.4. Katalizlediği Reaksiyonlar

1.4.4.1. Hidroliz

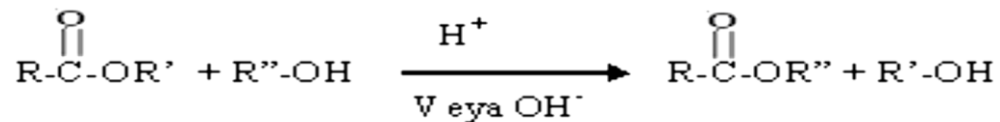
Ester bağlarının hidrolizi lipazlar tarafından katalize edilebilir.



Şekil 6. Lipazlar Tarafından Katalize Edilen Reaksiyon (Erdik ve ark. 2001).

1.4.4.2. Ester Değişimi

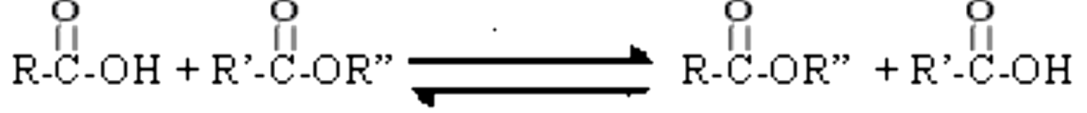
Lipazlarla olan reaksiyonlar sonucu; bir esterden ve yanında başka bir reaktif kullanılarak yeni bir ester oluşumudur.



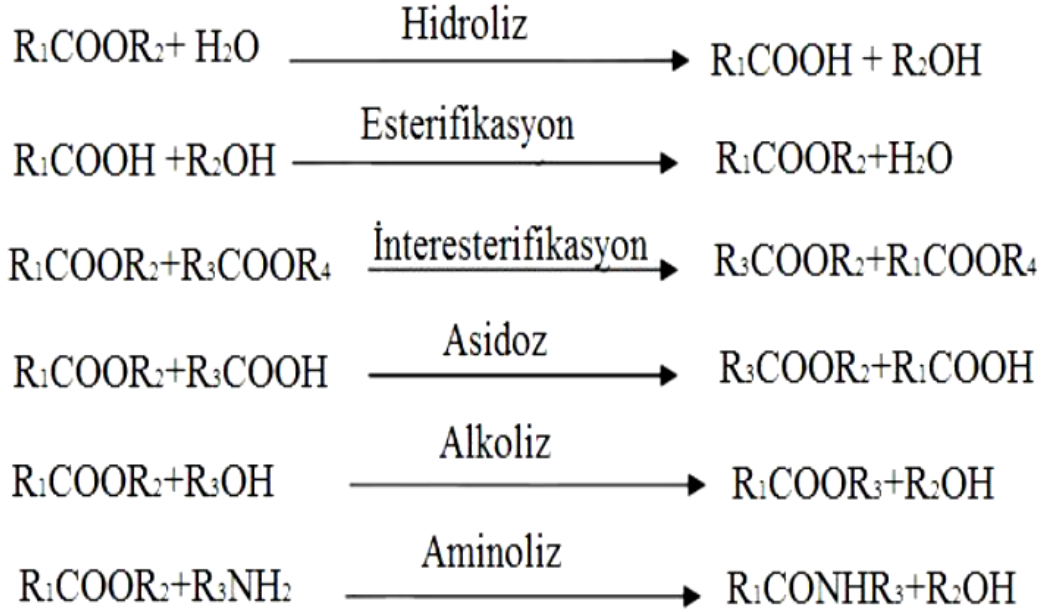
Şekil 7. Lipazla olan reaksiyon sonucu farklı yapıda bir ester ve alkol eldesi (Erdik ve ark. 2001).

1.4.4.3. Transesterifikasyon

Bir esterin asit kısmı diğeriyle yer değiştirdiğinde (eğer açıl veren serbest bir asitse asidoliz reaksiyonu; açıl veren bir esterse interesterifikasyon reaksiyonu; açıl alan grup nükleofil bir alkolse alkoliz; açıl alan grup bir amin grubu ise de aminoliz reaksiyonu) oluşmaktadır (Divakar ve ark. 2007).



Şekil 8. Lipazla olan reaksiyon sonucu, iki esterin ester değişimi ile yeni iki ester eldesi (Park ve ark. 1993).



Şekil 9. Lipazların Katalizlediği Reaksiyonların Şematik Gösterimi (Houde ve ark. 2003).

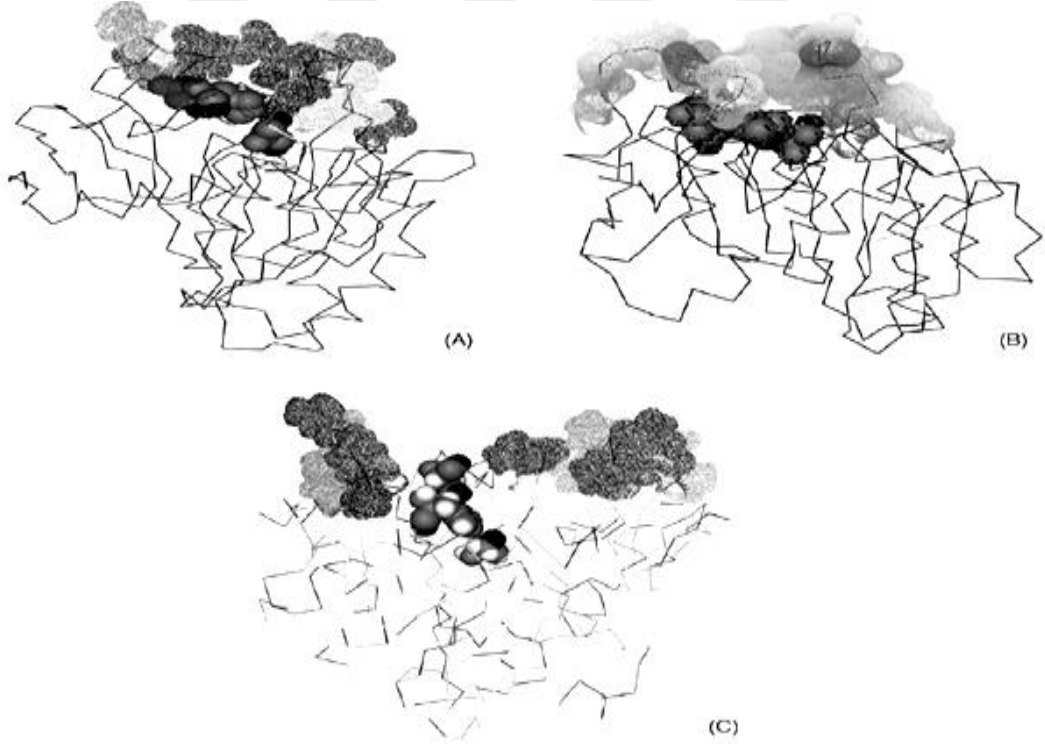
Lipazlar karboksilik asit esterlerinin hidrolizi ve sentezinin katalizini sınırlamaz. Alkol ve sudan başka bileşenleri de nükleofil olarak tanımaktadırlar. Böylece seçicilikle organik çözücülerde oksimoliz, transesterifikasyon, aminoliz gibi farklı reaksiyonları kataliz etme kabiliyetine sahip olmaktadır. Susuz ortamda esterlerin aminolizinde lipazların seçiciliği peptid ve yağ amit sentezi için başarıyla kullanılmıştır. Bu sonuçlar düşük maliyette yeni deterjanlar ve optikçe aktif peptidler, polimerler ve sürfaktantların sentezinde lipaz teknolojisi kullanılmasıyla ortaya çıkmaktadır.

1.4.5. Aktif Merkezleri

Lipazların katalitik davranışı, enzimin aktif merkezinin yapısı ve şekli bir lipazdan diğerine değişiklik gösterir. Lipazların birçoğunda enzim molekülünün aktif merkezi a-heliks yapısında bir kapakla örtülmüş ve aktif merkez Ser-His-Asp/ Glu katalitik üçlüsünden oluşmaktadır.

Lipazların aktif merkez incelemesinin yapıldığı literatür çalışmasında kullanılan lipazlar: *H. lanuginosa* lipazı, *R. miehei* lipazı ve *C. antarctica* lipaz B'dir (Petkar ve ark. 2006).

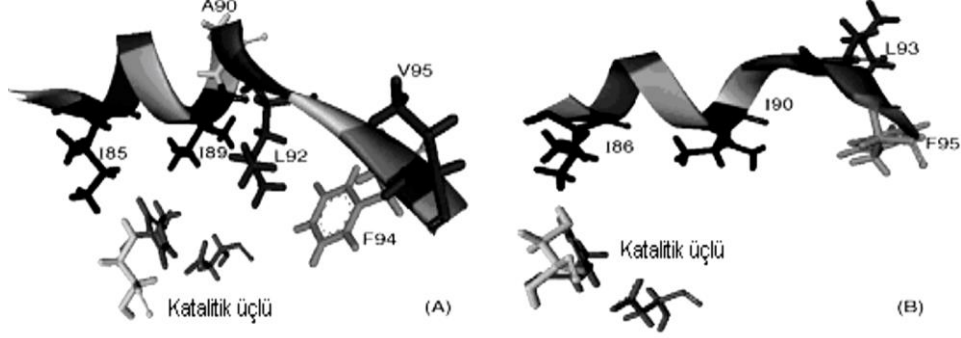
Humicola lanuginosa (*Thermomyces lanuginosus*), *Candida antarctica*, *Rhizomucor miehei* mantarlar alemine üye olan canlılardır. Bunlardan elde edilen lipazlar ticari olarak satılır ve çeşitli amaçlarla kullanılır.



Şekil 10. (A) RM (*R. Meihe Lipazı*), (B)HL (*H. Lanuginosa Lipazı*),(C) CAL B (*C. Antartica Lipazı* B)(Petkar M. ve ark. 2006).

HL lipazının ve RM lipazının her ikisinde de aktif bölgeyi örten bir kapağın varlığının ortaya çıktığı görülmektedir. Oysa CAL B lipazının böyle bir kapağı

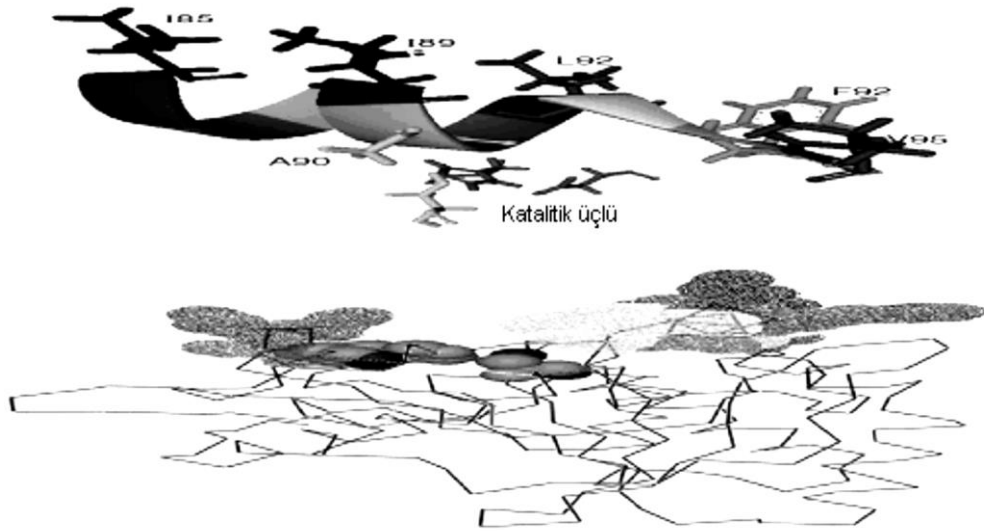
bulunmamaktadır. Şekil 11’de ise, RM ve HL lipazlarının katalitik bölgelerini örten heliks kapak ve kapağa bağlı hidrofobik uçları gösteren üç boyutlu yapıları görülmektedir.



Şekil 11. (A) RM ve (B) HL Lipazlarındaki örtülü aktif merkezlerin üç boyutlu yapısı (Petkar ve ark. 2006).

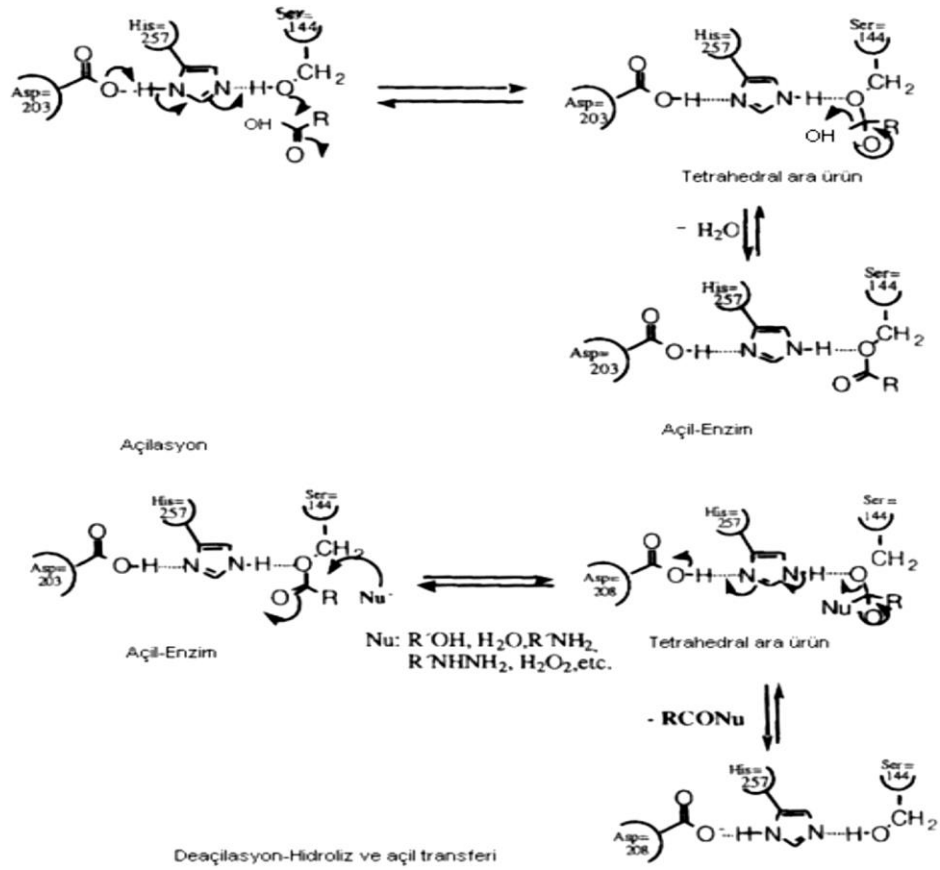
Bu durumda, HL lipazının ve RM lipazının aktive olmak için kapağın açılmasına ihtiyaçları varken, CAL B için böyle bir sistem gerekmemektedir. RM lipazının dietil fosfat ile aktive olduktan sonraki açık konformasyonu Şekil 12’de verilmiştir.

Hidrofobik ara yüzeyin var olmasında lipazın katalitik merkezi, kataliz reaksiyonuna uygun forma dönmektedir. Bu hidrofobik ara yüzey yağların hidrolizinde ve organik çözücü içindeki esterleşme durumunda sağlanmaktadır.



Şekil 12. RM Lipazının Dietil Fosfat İle Aktive Olduktan Sonraki Yapıları (Gandhi ve ark. 2000).

Lipazların meydana getirdiği esterleşme mekanizması iki tetrahedral ara ürün içermektedir. İlk tetrahedral arabileşik katalitik üçlü üzerindeki serin kalıntısının asit üzerine nükleofilik bombardımanı ile başlamakta ve bir ara ürün oluşmasını sağlamaktadır. Bu ara üründen bir su molekülü ayrılarak açil-enzim kompleksi oluşur. İkinci substrat açil-enzim kompleksi ile deaçilasyon basamağında başka bir tetrahedral ara ürün vermek üzere etkileşir. Sonuç olarak bu tetrahedral kompleksten doğal formdaki enzim tekrar oluşur ve bir molekül ester ayrılır (Muralidhar ve ark. 2002).



Şekil 13. Lipazların Aktif Merkezlerindeki Esterleşme Mekanizması (Muralidhar ve ark 2002).

1.4.6. Bilinen Önemli Lipaz Türleri

1.4.6.1. Hepatik Lipaz

Hepatik triaçilgliserol lipaz veya hepatic trigliserit lipaz, yaygın adıyla da hepatic lipaz, karaciğer, adrenal bezler ve overde, ayrıca makrofajlarda bulunan bir lipaz türüdür. LIPC geni tarafından kodlanmaktadır. Hepatic lipazın iki işlevi vardır: Trigliserit lipaz ve reseptör aracılıklı lipoprotein alımı.

Biyokimyada serumda analiz edilen lipaz kodu E.C. 3.1.1.3 olan triaçilgliserol açilhidrolaz enziminin aktivitesidir.

Hepatic lipaz pankreastan kaynaklandığı için serum lipazına, pankreatik lipaz da denir. Pankreatik lipazın çok az bir kısmı tükürük bezleri, mide, akciğer, barsak mukozasından kaynaklanmaktadır. Bunların katkısı ihmal edilebilir düzeyde olup çok fazla klinik önemi de yoktur (Gun'ko ve ark. 1989).

1.4.6.1.1. Gen

LIPC geni, ZNF202 ve HNF1 adlı transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenmektedir. HL kan düzeyleri ile serum adiponektin düzeyleri arasında korelasyon bulunmuştur (Chang ve ark. 1997).

Hepatic lipaz insanda LIPC geni tarafından kodlanır. LIPC geni, kromozom 15'te, 15q21 bandında konumlandırılmıştır. Farelerde kromozom 9'da bulunur (Kobayashi ve ark. 2005).

Endotel lipaz, hepatic lipaz ve lipoprotein lipaz (LPL) hem amino asit dizileri bakımından hem de ekson yapıları bakımından birbirlerine büyük benzerlik göstermektedirler. Bu yüzden evrimsel olarak aynı trigliserit lipaz gen ailesine ait oldukları düşünülmektedir. Bu proteinlerin artı yüklü bölgeleri var olmakla beraber bunların hücre yüzeyindeki asidik glikozaminoglikanlara bağlanmaya yaradığı tahmin edilmektedir(Cai ve ark. 1989).

1.4.6.1.2. Protein yapısı

Olgun hali 476 amino asit uzunluğunda bir protein kodlayan LPL geninin protein kanda bir dimer (ikili) olarak bulunur. Proteinin dimer olması, bir lipoprotein ile bir hücre arasında köprü kurmasını sağlamaktadır.

HL'de trigliserit hidrolizine kıyasla fosfolipit hidrolizi, LPL'ye kıyasla daha yüksektir. Aradaki farkın aktif bölgeyi örten bir kapak bölgesinden kaynaklandığı gösterilmektedir (Hill ve ark. 1996).

1.4.6.1.3. Görevleri

HL, sn-3 fosfolipitlerin sn-1 yağ asil ester bağlarını hidrolizler, ayrıca mono-, di- ve tri-gliseritlerin sn-1 bağlarını hidrolizler (Waite ve ark. 1973).

Trigliserit -> Diaçil gliserol + yağ asidi

Diasilgliserol -> Monoasil gliserol + yağ asidin

Fosfolipit -> Lizofosfolipid + yağ asidi

HL ayrıca diasilgliserol sentezleyebilir(Coffill ve ark. 1997).

2 monoasilgliserol'den veya bir monoasilgliserol ile bir fosfolipitten trigliserit ve fosfolipitleri hidroliz etmektedir.

HDL tanecikleri üzerinde yapılan ölçümlerde HL'nin başlıca yüzeyde bulunan diasilgliserit ve fosfolipitleri hidrolizlediği bulunmuştur. HL, apolipoprotein B içeren lipoproteinlerin LDL reseptörü ve LRP aracılığıyla, HDL'nin de SR-BI reseptörü aracılığıyla karaciğer içine alınmasını kolaylaştırır. Bu işlev, her iki tip lipoproteinde bulunan proteoglikanlara bağlanarak gerçekleştirilmektedir (Santamarina-Fojo ve ark. 2004).

Hepatik Lipaz, plazma lipit düzeylerinin düzenlenmesinde önemli rol oynayan enzimlerin başında gelmektedir. LPL ve HL belirli bir sırayla, karaciğer dışı ve karaciğer hücrelerinin yüzeyine bağlanmaktadır.

1.4.6.1.4. Patofizyoloji

HL, glukoz ve yağ asidi metabolizmasında görev almaktadır. Enzim aktivitesindeki metabolik bozukluklar DM ve koroner arterioskleroza neden olmaktadır. HL mutasyonu ender olan bir otozomal resesif bozukluktur. LIPC genindeki bir mutasyon sonucu kandaki HDL düzeyleri yüksek olmaktadır. Ayrıca hem HDL hem de LDL'deki trigliserit oranı yüksektir(Todorova ve ark. 2004).

LIPC geninde bulunan 9 polimorfizm (SNP) üzerinde yapılan bir araştırmada belli polimorfizmlerin düşük HDL ve yüksek LDL düzeyleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. İstenmeyen şekilde SNP'leri taşıyan kişilerin kardiyovasküler hastalık vakaları yaşama sıklığı daha yüksek olarak gözlenmiştir (Karackattu ve ark. 2006).

1.4.6.2. Endotelial Lipaz

Endotelial lipaz (EL) diğer bir isimle endotel hücre kaynaklı lipaz (İng. endothelial cell-derived lipase, EDL) endotel hücreler tarafından salgılanan bir lipaz türüdür (Ishida ve ark. 2004).

1.4.6.2.1. Gen

EL, LIPG geni tarafından kodlanmaktadır. LIPG kromozom 18 üzerinde, 18q21.1 konumunda yer almaktadır. LIPG geni, 11 eksondan oluşur ve 71.4 kb uzunluğundadır. EL; pankreatik lipaz, lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz enzimleri ile aynı evrimsel aileye aittir. Bu lipaz türlerinin proteinlerin amino asit dizisiyle, sırasıyla, %45, %40 ve %27 oranında benzerlik göstermektedir (Jaye ve ark. 1999).

EL proteinin, alternatif uç birleştirmesinden (splicing) kaynaklanan üç izoformu vardır. EDL1a protein olarak adlandırılanı tam uzunluktadır.

EDL2a ve EDL2b proteinlerinin ilk 80 amino asidi eksiktir. Ayrıca EDL2b'nin 74 amino asitlik bir bölümü daha eksik olup, bu bölüm aktif bölgenin üstünü örten kapak bölgesidir (Jaye ve ark. 1999).

1.4.6.2.2. Fonksiyonu

EL'nin fosfolipaz aktivitesi vardır. Trigliserit hidroliz aktivitesi ise göreceli olarak daha azdır.

1.4.6.2.3. Klinik Önem

EL'nin gende bulunan 2 yaygın SNP üzerinde yapılan araştırmalar, bu genlerdeki varyasyonların HDL-kolesterol düzeylerine etki eden faktörlerden biri olduğunu göstermektedir (Yamakawa ve ark. 2003).

Hayvanlarda 'aşırı' yani miktar olarak artış ifadesi durumunda HDL kolesterolü ve apoA-I düzeyleri azalmaktadır. Bunun aksine, gen delesyonu veya antikör etkisiyle EL ifadesinin azalmasıyla HDL tanecik sayısında önemli bir artışta meydana gelmektedir. Yapılan her iki çalışma da EL'in HDL metabolizmasında önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

1.4.6.3. Lipoprotein Lipaz

Lipoprotein lipaz (LPL), VLDL ve şilomikron lipoproteinlerindeki trigliseritleri bir monoaçilgliserol molekülü ve SYA'ya hidrolizleyen lipazdır. Reaksiyonların ürünleri dokunun kullanımına yaramaktadır. Kofaktör olarakda apolipoprotein C-II'ye gerek duyar. Lipoprotein lipaz, kılcal damarların çeperlerindeki endotel hücrelerde bulunur. LPL, hücrelerin yüzeyinde, damar lümeni tarafında bulunan, eksi yüklü heparansulfat-proteoglikan (HSPG) moleküllerine bağlıdır (Kim ve ark. 1996).

Lipoprotein lipazının reaksiyonu sonucu oluşan yağ asitleri, hücreye girdikten sonra ya yakılırlar ya da depo edilmek üzere tekrar trigliseride dönüştürülürler. LPL bozuklukları taşıyan kişiler koroner kalp hastalığı, ateroskleroz ve/veya obezite riski taşımaktadırlar.

1.4.6.3.1. Gen

Lipoprotein lipaz proteinini LPL geni (eski adıyla LIPD) kodlar. Gen, kromozom 8 üzerinde, 8p22 konumundadır. İki alternatif poliadenilasyon sinyali olması nedeniyle gen iki farklı mRNA kodlar. 10 eksonlu, 30 kb uzunluğundadır.

Hepatik lipaz ve pankreatik lipaz enzimlerinin genleri ile aynı gen ailesine aittir. Geni düzenleyen transkripsiyon faktörleri arasında ZNF202 bulunmaktadır (Okubo ve ark. 2007).

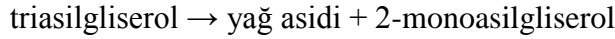
1.4.6.3.2. Protein yapısı

LPL'nin olgun hali 448 amino asit uzunluğundadır. Kütlesinin yaklaşık %12'si karbonhidratlardan oluşmaktadır. Proteinin belli bölgeleri apoC-II'ye ve heparin'e bağlanır (Miesenbock ve ark. 1993).

Lipoprotein lipazın farklı dokularda farklı izozimleri vardır. Adipositlerdeki LPL insülin tarafından aktive olurken kas ve miyokarda bu olay gerçekleşmemektedir. Farklı dokulardaki izozimler, plazmadaki VLDL'yi parçalayarak yağ dokusu içine çeken ve orada biriktirilmesine yol açan endotele bağlı LPL'yi uyararak yağ dokusu vekaraciğer hücrelerinde trigliserit sentez ve birikimini arttırmaktadır (Lipogenez).

1.4.6.3.3. Fonksiyonu

LPL bir homodimer olarak çalışır. Ayrıca LPL'nin iki işlevi vardır. Hem trigliserit hidrolaz, hem de reseptör aracılıklı lipoprotein alımında ligand veya köprüleme faktörü olarak rol alır.



Lipoprotein lipaz hem lipoproteine hem de hücre yüzeyindeki reseptör moleküllere bağlanarak bir köprü işlevi görür. Lipoprotein lipazın bağlandığı hücre proteinleri şunlardır: VLDL reseptörü, LDLreseptörü, LDL reseptörü ilişkili protein, HSPG, gp330 ve apoE reseptör 2.

Lipoprotein lipaz, köprü işlevini bir lipoproteinle hücre arasında yapabileceği gibi, iki hücre tipi arasında da yapabildiği gösterir. Ayrıca LPL, monosit yüzey HSPG ile arter endotel hücreler arasında köprü kurduğu göstermiştir.

1.4.6.3.4. Fizyoloji

Lipoprotein lipazın gerçekleştirdiği, hidroliz ardından geriye kalan şilomikron artıkları karaciğerde apoE'yi tanıyan bir reseptör aracılığıyla dolaşımdan alınmaktadır. VLDL tanecikleri ise bu hidroliz işlemi sonucunda IDL tanecikleri haline gelmektedir. IDL, LPL tarafından işlenmeye devam eder ve apoE'yi kaybettikten sonra LDL taneciklerine dönüşmektedir.

İnsülin adipositlerde LPL sentezini ve onun kapiller endotele yerleşimini hızlandırmaktadır. Fizyolojik şartlarda da LPL'nin enzim aktivitesini ya da RNA üretimini etkileyen düzenleyici faktörler arasında retinoik asit, tiroksin, östrojen, büyüme hormonu, glukokortikoidler, insülin, prolaktin, paratiroid hormonu, vitamin D₃ ve katekolaminler sayılabilir.

Lipoprotein lipazın sentezlendiği dokuların başında yağ dokusu, düz kas, miyokard ve aktif süt bezleri gelmektedir. Daha düşük düzeyde makrofajlarda, aort, dalak, bazı sinir hücreleri, adrenal bez, overlerde, testisler, akciğer ve böbrekte üretilmektedir.

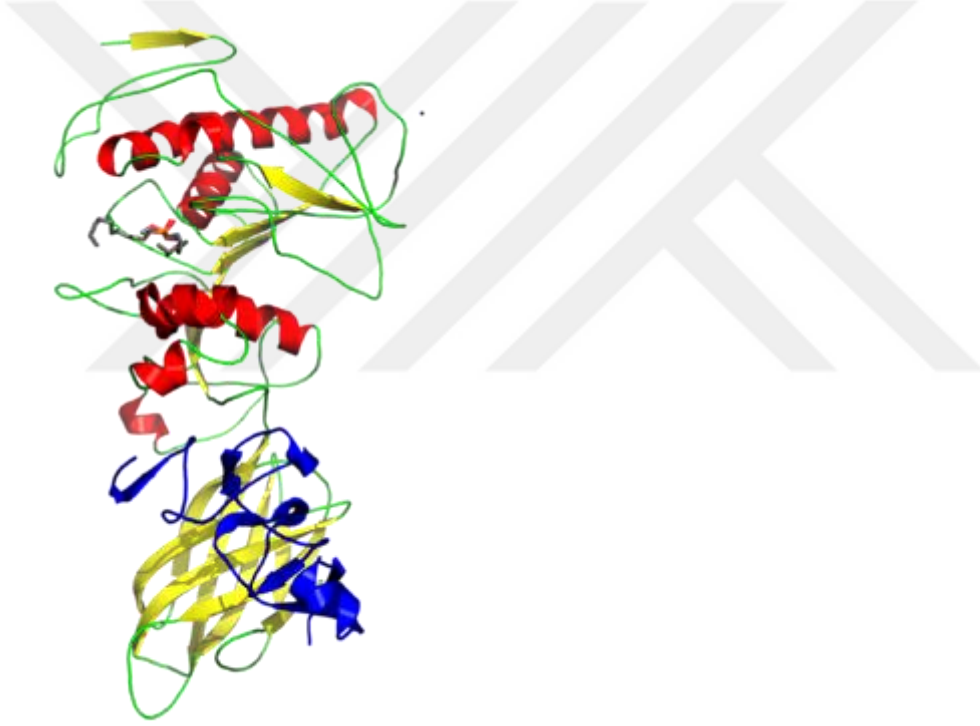
1.4.6.3.5. Patofizyoloji

LPL'nin gen ifadesi kalp, kas ve yağ dokularında olmaktadır. LPL eksikliğine neden olan mutasyonlar, metabolizma bozukluğu sonucu kan lipoproteinlerinin aşırı miktarda artması anlamına gelen tip hiperlipoproteinemia'ya neden olurlar. Daha az mutasyonlar ise lipoprotein metabolizmasında çeşitli bozukluklarla ilişkili olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu mutasyon bozuklukları hipertrigliseridemia'ya neden olur. Çok yağlı diyet belli dokularda spesifikaşırı LPL üretimine neden olur. Doku ve organlara özgün insülin direnci ve bundan kaynaklanan tip 2 diyabetes mellitus gelişmesi buna bağlanmaktadır.

Heterozigotlar normal LPL konsantrasyonunun yarısına sahiptirler. Bunlarda postprandial lipemia görülür. Ayrıca plazma TG düzeyleri bozulmaktadır. Bu hastalarda trigliserit toleransı bozulmuştur. Homozigotlarda ailesel şilomikronemia görülmektedir. Bu tip hastalarda erken ateroskleroz görülmektedir.

1.4.6.4. Pankreatik Lipaz

Pankreatik lipaz, trigliserit moleküllerini hidroliz eden, pankreasın duktal hücreleri tarafından salgılanan bir enzimdir. Kofaktör olarak da safra asitleri ve kolipaz kullanır. Pankreatik lipazın hidroliz reaksiyonu ile monoasilgliserol ve yağ asitleri oluşur. Ayrıca trigliserit hidroliz ürünleri ince bağırsak tarafından emilmektedir. Epitel hücrelerde başka enzimler tarafından tekrar trigliseride dönüştürülürler, sonra da vücuda dağıtılmak üzere, şilomikronlar içinde lenf sistemine salgılanırlar.



Şekil 14. Pankreatik Lipaz pankreatik Lipaz-Kolipaz ve İnhibitör Kompleksi. İnsan pankreatik lipaz (ikincil yapısına göre renklendirilmiş; alfa sarmal kırmızı, beta yapraklar sarı, rassal kısımlar yeşil) ve domuz kolipaz (mavi) ve bir küçük inhibitör molekül (yukarı solda) ile bir kompleks oluşturmuş (www.msxlab.org, Son Erişim Tarihi: 11 Mart 2018).

1.4.6.4.1. Gen

Pankreatik lipaz (PL), PNLIP geni tarafından kodlanmaktadır. PNLIP geni, kromozom 10 üzerinde, 10q26.1 konumundadır. Genin 13 eksonu vardır, 20 kb uzunluğundadır. PL, lipaz gen ailesinin bir üyesidir. Bu ailenin diğer üyeleri olan HL, LPL, EL ve gastrik/lingal lipaz genleri aynı ekson yapılarına sahiptirler.

Kodladıkları proteinler de benzer aminoasit dizileri içermektedir (Davis ve ark. 1991).

1.4.6.4.2. Protein

PL, olgun hali 449 amino asit uzunluğunda bir proteindir. Nötr en iyi pH'de çalışır. Salgılandığı haliyle aktif olup, inaktif formu yoktur.

PL, trigliseridlerin sn-1 ve sn-3 konumundaki ester bağlarını hidroliz etmektedir. Trigliseridi sindirdikten sonra 2-monogliserit ve iki yağ asidi üretir. 2-monogliseritler daha sonra ya bir esteraz tarafından hidroliz edilmekte, ya da bir izomeraz tarafından 1-monogliserit'e dönüştürülür, o da sonra bir lipaz tarafından hidroliz edilir. Safra asidi konsantrasyonu pankreatik lipazı inaktif hale getirmektedir. Kolipaz ise, lipazın aktif kalmasını sağlamaktadır. Kolipazın çoğu hayvanda yaklaşık 100 amino asit uzunluğunda, yaklaşık 10.000 Da kütesindedir. Ayrıca Kolipaz hem yağ misellerine hem de lipaz molekülüne bağlanarak bir çeşit köprü kurar (Chapus ve ark.1988).

1.4.6.4.3. Fizioloji

Trigliseridlerin %70-90'u PL tarafından sindirilir. Safra asitleri duodenuma salınır ve daha sonra mideden gelen besinlerdeki büyük yağ damlalarını kaplar ve onları daha küçük damlalara (misellere) emülsifiye ederler. Bunun sonucunda toplam yüzey artar, bu da pankreatik lipazın bu yağları daha kolay sindirmesini sağlamaktadır. Trigliseritlerin hidrolizi ile oluşan monogliseritler ve yağ asitleri ince barsaktaki villuslar tarafından emilir ve barsak epitel hücrelerinin içinde tekrar trigliseridlere dönüştürülmektedir. Trigliseritler şilomikron tanecikleri içinde lakteal kanallara salgılanmaktadır. Trigliseritlerin bu salgı işleminden sonrada lenf sistemine geçerler (Frederikzon ve ark. 1978).

PL miktarı yeni doğan bebeklerde yetişkinlere göre daha azdır. Çocuklarda beslenme ardından salgılanması yetişkinlerde olduğu gibi artmaz. Anne sütündeki trigliseritler, anne memesinde bulunan karboksil ester lipaz tarafından sindirilmektedir.

1.4.6.4.4. Patoloji

PL, pankreasın kanal sistemi aracılığıyla duodenuma salgılanır. Serumdaki konsantrasyonu çok düşüktür. Pankreatit veya pankreatik adenokarsinoma gibi anormal durumlarda, pankreas otolize gidebilmekte ve pankreatik lipazı seruma geçmektedir. Takibinde, pankreatik lipaz serum konsantrasyonunun ölçülmesiyle pankreatit tanısı konulabilmektedir. PL, eksikliği halinde yağlı dışkı (steatorea) görülmektedir (Smith ve ark. 2005).

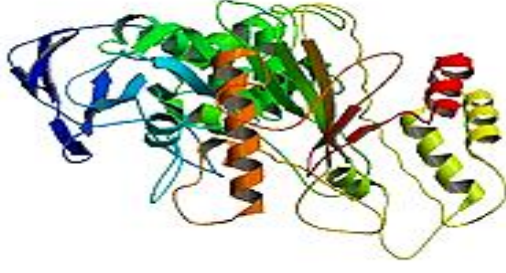
1.4.6.4.5. Obezite Tedavisinde Rolü

PL diyetdeki trigliseritlerin emiliminde rol oynamaktadır. PL, enzim yağ asitlerini trigliseritlerin gliserol bağından 1. ve 3. karbon pozisyonlarında koparmaktadır. Sonrasında ortaya çıkan SYA'ya monogliseridler safra asidi-fosfolipid misellerine bağlanmaktadır. Miseller ince barsakların yüzey hücreleri tarafından absorbe edilmektedir. Bununla birlikte şilomikron olarak periferik kan dolaşımına girmektedir. Barsak lipazların inhibe edilmesi trigliseritlerin parçalanmasını önleyecek ve parçalanmamış trigliserit feçesle atılmasını sağlayacaktır. Bu sebeple de PL'in seçici inhibisyonu kolesterol ve trigliserit emilimini azaltmaktadır (Drent ve ark. 1983).

Obezite tedavisinde kullanılan orlistat adlı ilaç PL'in inhibitörü olarak görev yapmaktadır. Ayrıca bu inhibitör trigliseritlerin sindirimine engel olarak vücuda besinsel yağ alımını durdurmaktadır (www.msxlabs.org, Son Erişim Tarihi: 11 Mart 2018).

1.4.6.5. Karboksil Ester Lipaz

Karboksil ester lipaz (KEL), diğer isimleri ile safra tuzu uyarılı lipaz (İng. Bile salt stimulated lipase; BSSL) veya safra tuzu bağımlı lipaz (İng. Bile salt-dependent lipase; BSDL) hayvanlarda ise pankreas ve süt bezleri tarafından salgılanan ve yağların sindirimine yardımcı bir enzimdir. KEL, trombositlerde de bulunup tip B karboksilesteraz/lipaz ailesinin bir üyesidir (Swan ve ark. 1992).



Şekil 15. Karboksil Ester Lipaz

1.4.6.5.1. Fizyoloji

Anne sütü ve hazır bebek mamalarında bulunan yağın %95'i triasilgileserol içermektedir. Trigliseritler çoğunlukla PL tarafından sindirilmektedir. Pankreatik lipazın aktivitesi yeni doğanlarda yetişkinlerden daha düşüktür. Pankreaslarındaki KEL üretimini, yetişkin süt bezleri ve pankreasındaki üretimden çok daha düşük olduğu bilinmektedir. Yeni doğanların salgıladıkları PL ve KEL enzimlerinin düşük seviyelerine rağmen lipit emilimin gayet iyi çalışmaktadır. Araştırmalar neticesinde süt bezi tarafından salgılanan ve süt içinde bulunan BSDL'nin sütteki trigliseritleri sindirerek diğer trigliserit hidrolizleyen enzimlerin azlığını telafi ettiği anlaşılmıştır (Panicot-Dubois ve ark. 2007).

KEL, safra tuzları yokluğunda da aktif olmakla beraber, safra tuzları olunca etkinliği çok daha yüksektir. İnce bağırsaktaki aktif hali bir protein ikilisi şeklinde olup her protein iki safra tuzu molekülü ile kompleks kurmuş durumdadır (Lombardo 2001).

Yetişkin bireylerde KEL, PL ve kolipaz ile beraber çalışarak gıdasal trigliseritlerin tam sindirimini sağlamaktadır. KEL, trombositlerin aktivasyonunda salınmaktadır. Ayrıca, CXCR4 ile etkileşerek pıhtı oluşumunda rol oynamaktadır (Sbarra ve ark.1998).

1.4.6.5.2. Gen

KEL, CEL geni tarafından kodlanmaktadır. CEL geni insanda kromozom 9'daki, 9q34.3 bandında yer alır. Gen, 9,8 kb uzunluğunda 11 eksondan

oluşmaktadır. Genin protein kodlayıcı bölgesinde değişken sayılı bitişik tekrarlar (İng. variable number tandem repeats; VNTR) vardır. CEL geni alternatif uç birleştirme ile iki farklı mRNA kodlar ve uzun olan protein enzimatik işlevi için gerekli tüm diziye sahip olmaktadır. CEL geninin mutasyona uğramasıyla gençlerin erişkin başlangıçlı tip 8 diyabeti (MODY8) arasında ilişki bulunmuştur (Raeder ve ark. 2006).

1.4.6.5.3. Fizyolojik Fonksiyonu

Karboksil ester lipazın substrat spesifisitesi geniştir. KEL, PL gibi trigliseritleri hidroliz etmenin yanı sıra, kolesterol esterleri, fosfolipitleri ve hidrofobik vitaminleri sindirebilmektedir (Bernback ve ark. 1990).

PL, trigliseritleri sindirdikten sonra bir tane 2-asilgliserol ve iki yağ asidi ortaya çıkmaktadır. KEL, 2-asilgliserol'u sindirip bir gliserol ve bir yağ asidi daha üretip, trigliseridi sindirerek bir diasil gliserol ve bir yağ asidi üretir. Ayrıca açığa çıkan diasil gliserol ise PL tarafından sindirilir. KEL, kolesterol esterleri sindirip bir kolesterol ve bir yağ asidi üretmektedir (www.msxlab.org, Son Erişim Tarihi: 12 Mart 2018).

2. MATERYAL ve METOT

Çalışma 26/10/2016 tarih ve 80576354-050-99/95 sayılı Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurul Başkanlığından Etik Kurul İzni alınarak; Kars Harakani Devlet Hastanesine başvuran; önceden Tip II diyabetli tanısı konulmuş başka hiçbir rahatsızlığı olmayan 3 kadın ve 3 erkek toplam 6 hastanın, BKİ 24,99 kg/m²'den büyük 1 kadın ve 5 erkek toplam 6 obez hastanın, daha önceden Tip II diyabetli tanısı konulmuş ve aynı zamanda da BKİ 24,99 kg/m²'den büyük 3 kadın ve 3 erkek toplam 6 tip 2 ve obez hastanın, kontrol grubu olarak ise herhangi bir kronik veya akut hastalığı olmayan, BKİ'i 18.5-24.9 kg/m² arasında olan 2 kadın ve 4 erkek toplam 6 birey olmak üzere 24 kişinin kan örnekleri kullanılmıştır. Gruplandırmada 1 grup Kontrol, 2 grup obez, 3. Grup tip II diyabetli hasta, 4. Grup ise hem obez hem tip II diyabetli hasta olarak gruplandırılmıştır.

Çalışmaya alınma kriterleri;

- 1-Bilinen diyabet yaşı 5 'i geçmeyen hastalar.
- 2-Son 6 ay içerisinde herhangi bir hiperlipidemi tedavisi almayan ve hiperlipidemiye yönelik bariz bir diyet ve egzersiz yapmayan hastalar.
- 3-Kanıtlanmış iskemik kalp hastalığı olmayan hastalar.
- 4-Hipertiroidi, hipotiroidi, cushing sendromu ve hastalığı gibi kan lipit düzeyini etkileyecek bilinen bir endokrin (diyabet dışında) bozukluğu olmayan hastalar.
- 5-Ailesinde bilinen bir lipid bozukluğu bulunmayan hastalar.
- 6- Trigliserit düzeyi 600 mg/dl'nin altında olan hastalar.
- 7-Sadece oral antidiyabetik kullanan hastalar.
- 8- Daha önce sigara içmemiş veya sigarayı bırakalı en az 1 yıl olmuş hastalar.

9-Alkol kullanmayan hastalar

Boy uzunluğu elik şerit metre kullanılarak hastaların ayakları çıplak ve birleşik olarak, baş arkası, sırt, kalça ve ayak topuklarının arkasının değmesi ve hazır ol durumunda durmaları sağlanarak başın üzerinden tabana kadar olan uzunluk ölçölerek alınmıştır.

Ağırlık ölçümü taşınabilen bir baskül düz bir zeminde sıfıra ayarlandıktan sonra, hastaların hafif giysili ve çıplak ayaklı olmalarına dikkat edilerek alınmıştır.

Boy ve kilo ölçümleri kullanılarak tüm örnek olan hastaların BKİ'leri [(ağırlık (kg)/ boy² (m²)] hesaplanmıştır. Kan örnekleri en az 12 saatlik gece açlığından sonra sabah alınmıştır.

LDL-kolesterol = Total kolesterol – {HDL kolesterol+(trigliserit/5)} hesaplandı.

2.1. Kan Örneklerinin Toplanması ve İşlenmesi

Çalışmada Kars Harakani Devlet Hastanesinde son 1 yıl içinde başvuran hastalar; uygun pozisyon verildikten sonra kan alınacak toplardamardan uygun sıralama takip edilerek (Dirseđin büküldüğü yerden itibaren median ven, basilik ven, sefalik ven) jelli biyokimya tüpüne kan alındı. Alınan kan numuneleri 10 dk soğutmalı NÜVE marka NF1200 R model santrifujde 4000 rpm de 10 dk santrifuj edilerek total kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol, LDL kolesterol, düzeyleri ve lipaz aktivitesi bekletilmeden ölçüldü. Kalan serum numuneleri Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında Leptin analizi yapıłana kadar – 20 °C'de muhafaza edildi.

2.2. Biyokimyasal Analizler

2.2.1. Total Kolesterol, Trigliserit, HDL Kolesterol, LDL Kolesterol düzeyleri ve Lipaz Aktivitesinin Tayini

Total Kolesterol, Trigliserit, HDL Kolesterol, LDL Kolesterol düzeylerine Lipaz aktivitesi Roche HITACHI marka cobas 6000 ve cobas c 501 model otoanalizöründe spektrofotometrik yöntemle çalışıldı.

Hasta serumları ticari kitlerde belirtilen test insertlerinin prensiplerine göre ölçüldü.

2.2.2. Serumda Leptin Tayini

Leptin analizi ticari marka leptin Eliza kiti (EIAab, China) ile mikropalak okuyucu kullanılarak spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Sonuçlar standart grafiği oluşturularak hesaplandı.

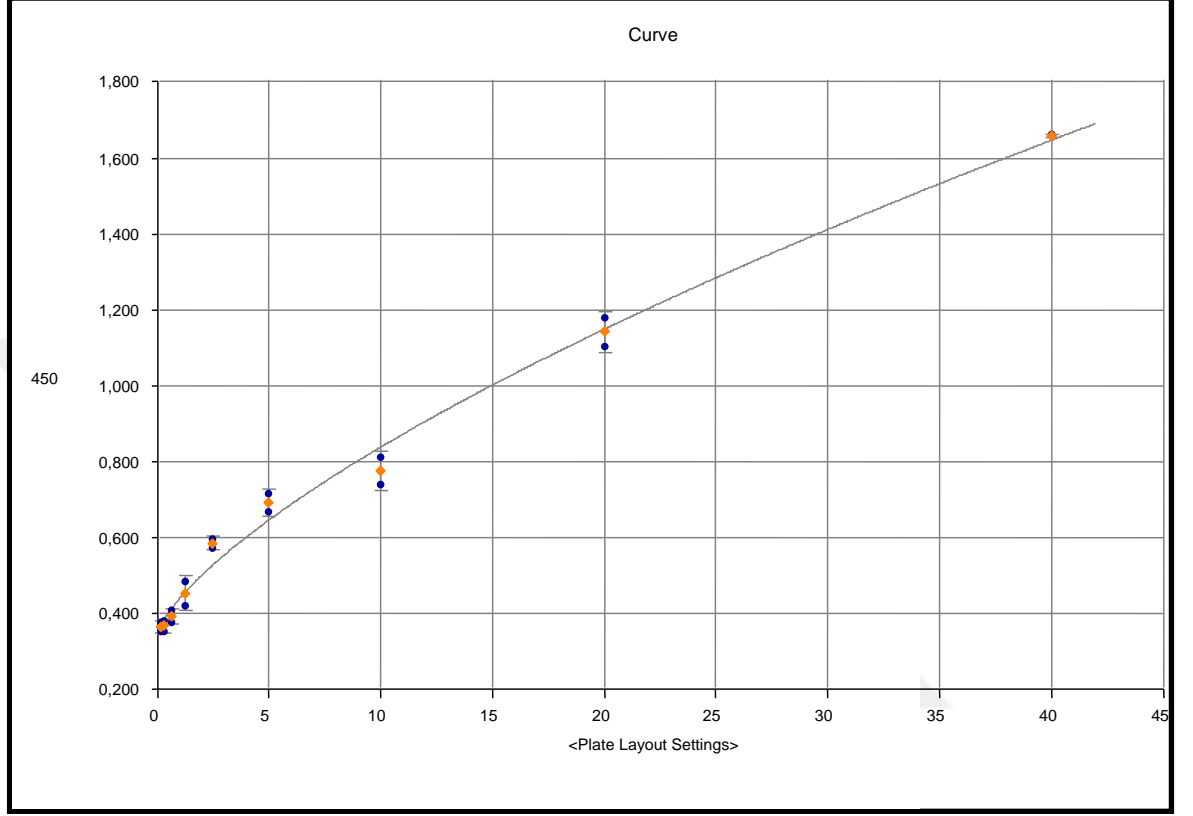
Referans aralığı: 0.625-40 ng/mL

Kitin Prensi: Kit içinde hedef antijene spesifik bir antikor ile önceden kaplanmış mikrotiter bir plaka vardır. Hedef antijene spesifik hazırlanmış biotin bağlı antikor kaplanmış mikropalaka kuyucuklarına analiz yapılacağı zaman standart ve numuneler eklenir. Daha sonra avidinle bağlı Horseradish Peroxidase (HRP) her bir mikropalaka kuyucuklarına ilave edilir ve inkübe edilir. Daha sonra TMB substrat çözeltisi, her bir kuyucuğa ilave edilir. Sadece hedef antijeni, biyotin-konjuge antikor ve enzim-konjuge avidin içeren kuyucukların renginde bir değişiklik görülmektedir. Enzim-substrat reaksiyonu sülfürik asit çözeltisi ilave edilerek sonlandırılır ve renk değişimi, 450 nm \pm 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Örneklerdeki hedef antijenin konsantrasyonu daha sonra standart grafiğine göre belirlenir.

Kalibrasyon Eğrisinin Hazırlanması:

Standart solüsyonu 2 ml örnek sulandırıcı ile sulandırılarak 40 ng/mL Stok Standart çözeltisi oluşturuldu. Stok standart çözeltisi kullanılarak 20-10-5-2,5-1,25-

0,625-0 ng/ml'lik dilüsyonlar hazırlandı. Testin ölçüm prosedürü uygulanarak 450 nm'de köre karşı optik dansiteleri okundu ve kalibrasyon eğrisi çizildi. Numunelerin leptin düzeyi bu kalibrasyon eğrisinden hesaplandı.



Şekil 16. Leptin standart grafiği. $Y=(A-D)/1+(X+C)^B+D$, $R^2=0.993$

2.3. İstatistiksel Analizler: Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 20.0 istatistik paket programı kullanıldı. Gruplar arasındaki istatistiksel farklılıklar ANOVA testi ile belirlendi. Çoklu karşılaştırmalarda Duncan testi kullanıldı. Parametreler arasındaki pozitif veya negatif ilişkiler pearson korelasyon testi ile belirlendi. $p<0.05$ seviyesindeki sonuçlar anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmada, serum leptin düzeylerinde Tip II diyabetli grupta kontrol grubuna göre $p=0.005$ düzeyinde fark bulundu. Serum lipaz aktivitesinde obez grubu ve Obez +tip II grubunda kontrol grubuna göre önemli derecede ($p<0.001$) fark tespit edildi. Bunun yanında Tip II diyabetli grup ile obez grubu ve obez +Tip II diyabet grubu arasında da önemli derecede fark ($p<0.001$) bulundu.

LDL Kolesterol düzeyleri obez grubunda, tip II ve Obez + tip II gruplarına göre önemli derecede yüksek ($p<0.005$) bulundu.

Serum trigliserit düzeyleri ile obez grubu ve obez +Tip II diyabet grubu arasında ($p<0.05$) fark tespit edildi.

Serum HDL ve Total Kolesterol düzeylerinde kontrol, obez, Tip II diyabet ve obez +Tip II diyabet grupları arasında istatistik açıdan bir fark bulunamadı.

Tablo 6. Obez, Tip II Diyabetli ve Hem Obez Hem de Tip II Diyabetli Hastalarda Total Kolesterol, Trigliserit, LDL Kolesterol, HDL kolesterol, Leptin Düzeyleri ve Lipaz Aktivitesinin Ortalama ve Standart Hataları ($S\pm S_x$).

Parametre	Kontrol $S\pm S_x$	Obez $S\pm S_x$	Tip II $S\pm S_x$	Obez + Tip II $S\pm S_x$	P
Leptin (ng/ml)	9.60±1.69 ^b	12.6±2.76 ^{ab}	20.8±3.75 ^a	17,33±2.28 ^{ab}	<0.05
Kolesterol(mg/dL)	181.6±5.20 ^a	199.33±13.42 ^a	195.5±11.88 ^a	211.33±12.36 ^a	NS
Trigliserit(mg/dL)	101±18.70 ^b	86.17±8.40 ^b	107.±20.47 ^b	286.17±88.79 ^a	<0.05
HDL Kolesterol(mg/dL)	43.83±5.97 ^a	41.67±8.60 ^a	56.67±5.57 ^a	45.17±6.91 ^a	NS
LDL Kolesterol(mg/dL)	122.67±2.16 ^{ab}	150.40±15.19 ^a	103.6±13.93 ^b	114±18.0 ^b	<0.05
Lipaz(U/L)	39.67±2.29 ^b	26.17±3.89 ^c	37.5±3.31 ^b	64.40±5.63 ^a	<0.001

a,b,c: Aynı satırdaki değerler arasındaki istatistiksel farkı gösterir.

Serum lipaz düzeyleri ile leptin ve trigliserit düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli derecede pozitif korelasyon (sırasıyla $R^2:445$, $R^2:520$), LDL arasında ise negatif bir korelasyon ($R^2:-449$) bulundu.

Serum kolesterol düzeyleri ile LDL kolesterol ve yaş düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli derecede pozitif korelasyon (sırasıyla $R^2:667$, $R^2:352$) bulundu.

Tablo 7. Obez, Tip II Diyabetli ve Hem Obez Hem de Tip II Diyabetli Hastalarda Total Kolesterol, Trigliserit, LDL Kolesterol, HDL kolesterol, Yaş, Leptin Düzeyleri ve Lipaz Aktivitesinin Korelasyon Tablosu ($S \pm Sx$).

	Lipaz	Leptin	Total Kolesterol	Trigliserit	LDL Kolesterol	Yaş
Lipaz		$R^2:445$ $P<0.05$		$R^2:520$ $P<0.05$	$R^2:-449$ $P<0.05$	
Leptin	$R^2:454$ $P<0.05$					
Total Kolesterol					$R^2:667$ $p<0.001$	$R^2:352$ $=0.099$
Trigliserit	$R^2:480$ $P<0.05$					
Ldl Kolesterol	$R^2:-449$ $P<0.05$		$R^2:667$ $p<0.001$			
Yaş			$R^2:352$ $=0.099$			

4. TARTIŞMA

Obezite, vücutta bölgesel veya yaygın bir şekilde aşırı miktarda yağ bulunması anlamına gelmektedir (Pekcan 1992). Genel olarak obeziteyi tanımlamak istersek, total vücut ağırlığındaki yağ miktarının erkeklerde % 25, kadınlarda ise % 30'dan fazla olması şeklinde tanımlanmaktadır. Obezite türlerinden olan santral obezite, karın (bel) çevresinde daha fazla yağ birikiminin olduğu obezite tipidir. Kardiovasküler hastalık riski daha yüksektir. Ayrıca Android obezite Elma tipi (Erkek) olarak gövde-omuzda olan, Gynoid obezite Armut tipi (Kadın) tipi kalça uylukta olan santral obezite tipidir. (<http://www.turkcerrahi.com>, Erişim tarihi: 10 Mayıs 2018).

Santral obezitenin tayininde genellikle BMI kullanılmaktadır. Bel çevresinin ölçümü de santral obeziteyi doğruluğunu bize göstermektedir. Böylece kilo azaltımının takibinde ve santral obezite derecelendirilmesinde bel çevresi değerlerine göre sınırları belirlenmektedir (Wood D. ve ark. 1998, Lean ve ark. MEJ 1995). Bundan dolayıdır ki BMI, epidemiyolojik çalışmalarda obezitenin belirlenmesinde en fazla kullanılan yöntemdir.

BMI'nin 18.0-24.9 kg/m² olması normal kilo, 25.0-29.9 kg/m² arasında olması kilo fazlalığı (preobez) ve ≥ 30 kg/m² olarak değerlendirmiştir. (Wood ve ark. 1998, WHO 1995, Erişim tarihi: 20 Haziran 2018). Bundan dolayı yapılan bu çalışmada ölçüt olarak BMI kullanıldı. Hasta grupları uluslararası kılavuzlarda belirtilen kriterlere göre belirlendi (WHO 1995, Erişim tarihi: 26 Haziran 2018).

Bugüne kadar BMI, lipaz ve leptin düzeylerinin; obez bireyler, tip 2 diyabetli hastalar ve hem obez hem tip 2 diyabet hastaları arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Haffner ve ark. 2000, Prof. Dr. Robert W. MAHLEY ve ark. 1995, Krauss ve ark. 1982, Raviapati ve ark. 2006, gibi birçok çalışmalar yapılmıştır.

Haffner ve ark. (2000) 1734 kişiyi 7 yıl boyunca izleyerek yaptıkları çalışmada, tip 2 diyabet gelişen 195 bireyde BMI düzeylerinin yüksek olduğu bunun

yanında kan basıncı ve plazma trigliserit düzeylerinin de yüksek, HDL kolesterol düzeylerinin ise düşük olduğunu bulmuşlardır.

MAHLEY ve ark. (1995) 196 erkek, 210 kadın gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmalarında obezite arttıkça total kolesterol, LDL-K ve trigliserit değerlerinin belirgin olarak yükseldiğini, HDL-K değerlerinin ise azaldığını bulmuşlardır. Ayrıca total-K/HDL-K oranının BMI'i normal sınırlarda olan erkeklerde 5.4, kadınlarda 4,2 iken obez erkeklerde 6.8 kadınlarda 5,8 olduğunu rapor etmişlerdir.

Dislipidemi ve tip 2 diyabetli hastalardaki ilişki prediyabetik dönemde ve tanı esnasında önem arz eden bir olgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Dislipidemi rutin hipoglisemik tedaviye rağmen varlığını sürdürmektedir (Syvanne ve ark 1998, Haffner ve ark. 1998).

Yapılan bir çalışmada trigliserit düzeyleri diyabetli hastaların %39, diyabetli olmayanlarda %21 yüksek, HDL kolesterol diyabetlilerde %27, diyabetli olmayanlarda %16 yüksek bulunmuştur (Petkar ve ark. 2006).

Düşük yoğunluklu LDL, glikolize LDL oksidasyon bakımından daha duyarlıdır. Okside olan LDL aterojenezin en önemli nedenidir. Yapılan bir çalışmada diyabetli kadınlarda diyabetli olmayan kadınlara göre plazma total kolesterol ve trigliserit düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunurken, plazma HDL kolesterolünde istatistik olarak anlamlı fark bulunmamakla birlikte diyabetli erkekler diyabeti olmayan erkekler ile karşılaştırıldığında plazma total kolesterolü ve trigliserit düzeylerinde anlamlı fark bulunurken, HDL düzeylerinde anlamlı fark saptamamışlardır (Onat ve ark 1991).

Bo ve ark. (1999)'da yaptıkları çalışmada kadınlarda BMI arttıkça trigliserit düzeyinin de arttığını, HDL kolesterol düzeyinin ise azaldığı, LDL kolesterol ve total kolesterol düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmadığı bildirilmiştir.

HbA1c nin % 7 nin altında olması vasküler komplikasyon açısından risklidir (Rohlfing ve ark. 2002). Yüksek HbA1c tip 2 diyabet, koroner arter hastalığının artmasıyla bağlantılıdır (Selvin ve ark. 2005, Ravipati ve ark. 2006).

Kalp damar hastalıkları için bir risk faktörü olan dislipidemi kolesterol ve trigliseritin kanda fazla miktarda bulunması olarak tanımlanmaktadır. Obezite ile bağlantılı olan dislipidemi temel olarak artmış miktarda serum plazma SYA'daki ve trigliserit düzeyleri, azalmış HDL ve anormal LDL olarak günümüzde en çok araştırma konularından biri olmuştur. Obezite ve dislipideminin en önemli etkenlerinden, lipoliz ile adipoz dokudan kontrolsüz serbest yağ asidi salınmasıdır. SYA miktarındaki artış, adipoz doku ve iskelet kasında bulunan lipoprotein lipazın ya aktivitesini ya da mRNA ekspresyonunu azaltarak VLDL sentezini artırmaktadır. Bu artış da karaciğerde şilomikronların lipolizini inhibe ederek hipertrigliseridemiye artırmakta, bunun sonucunda trigliseritten zengin kolesterol esterlerinin sentezi artarak, HDL kolesterol konsantrasyonu azalmaktadır (Saleh ve ark. 1999). Artan trigliserit düzeyleri hepatik lipaz tarafından hidrolize olan yüksek trigliserit içerikli LDL miktarını da artırmaktadır. Bunların sonucunda küçük yoğun LDL partiküllerinin oluşmasına neden olarak önemli kalp damar hastalıklarına sebep olmaktadır (Contois ve ark. 2011).

Obezite, tip 2 diyabet için önemli bir risk faktörüdür. Özellikle abdominal obezite bu risk artışı ile ilişkilidir. Obezite ve tip 2 diyabet arasındaki ilişki aslında obezite ve insülin direnci arasındaki ilişkiye dayanır.

İnsülin hormonunun artışı veya insülin direnci yağlanmanın oluşmasında ve obezitenin gelişmesinde etkili olmaktadır. Glisemik indeksi düşük bir beslenme programına uymak ve fiziksel aktivite kandaki insülin seviyesini düşürmekte ve insülin direncini azaltmaktadır. Ayrıca sağlıklı ve dengeli bir beslenme programı sonucunda %5-10'luk bir kilo kaybı tip 2 diyabet riskinin azalmasında önemli bir yer tutmaktadır.

Tip 2 diyabetli hastalarının % 90'dan fazlası kilolu veya obezdır. Parati (2002)'nin yaptığı bir çalışmada %10 ağırlık artışı ile sistolik kan basıncının 7 mm/Hg arttığını, 1 kg ağırlık kaybının ise 0,3-0,4 mm/Hg azaldığını bularak obezitenin kan basıncı üzerine etkisini net bir şekilde açıklamıştır.

Tip 2 diyabet ve obez bireylerde serum glukoz düzeylerinin normal değerlerde tutulması, antioksidan kapasiteyi artıracığından diyabete bağlı olarak

gelişen diyabetik nöropati, nefropati, retinopati, nefrotik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar gibi komplikasyonların yan etkilerini azaltabilmekte ve önleyebilmektedir (Rao ve ark 1998, Pool-Zobel 1997).

Diyet, diyabet tedavisinin vazgeçilmez bir parçasıdır. Yapılan bu perhizin medikal tedavi ile birlikte yürütülmesi olumlu sonuçlar almayı hızlandıracaktır. Yapılan diyet obez birey için normal kiloya yapılan bir tedavi şekli olsa da, Tip 2 diyabetlilerde bazen tedavinin tümünü de oluşturabilmektedir (Di Mascio ve ark 1989).

Leptin hormonu, sadece adipoz doku ile orantılı olarak salgılanan ve santral etkisiyle kilo alımını düzenleyen bir hormon değil, aynı zamanda immün sistem üzerine çok çeşitli etkileri bulunan düzenleyici bir sitokindir. Leptinin immün sistem üzerine olan etkileri, genetik olarak leptinden yoksun veya leptine dirençli deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda insanda konjenital leptin yetmezliği ile seyreden hasta sayısının çok az olduğu görülmektedir. Obezitede etkin olan mekanizmanın, sekonder leptin yetmezliği olduğu görüşüleri sürülmüştür (Juge-Aubry ve ark. 2002, Meier ve ark. 2002). Obez kişilerde fazla miktarda olan yağ dokusu ile orantılı olarak, fazla miktarda leptin sentezlediği, leptinin yapımından sorumlu bir molekül olan ve KBB'yi geçebilen IL-1Ra ile leptinin hipotalamus üzerindeki (IL-1 aracılığı ile) etkilerinin bloke edildiği bildirilmektedir (Juge-Aubry ve ark. 2002). Bu nedenle yemek yemenin kontrol altına alınamadığını ve kilo alımının devam ederek bir kısır döngü oluşturduğunu, obez insanlarda kontrollere göre yedi kat daha yüksek seviyede IL- 1Ra seviyelerinin bulunduğunu ve bu seviyelerin kilo verilmesiyle kontrol altına alındığı ileri sürülmektedir (Meier ve ark. 2002).Yapılan bu çalışmada tip II diyabetli hastalarda diğer gruplara göre leptin düzeyleri önemli derecede yüksek bulundu.

5. SONUÇ

Yapılan bu çalışmada leptin düzeyi kontrol grubuna göre Tip II diyabetli hastalarda yüksek bulunurken, obez ve hem obez hem tip II diyabetli hastalarda fark tespit edilememiştir. Trigliserit düzeyleri de kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulunmuştur. Lipaz aktivitesi ise hem obez hem de tip II diyabetli hastalarda sağlıklı kontrollere göre önemli derecede yüksek iken sadece obez olan grupta önemli derecede düşük bulunmuştur. LDL kolesterol düzeyleri obez grubunda tip II ve tip II+obez gruplarına göre önemli derecede yüksek bulundu.

Yapılan korelasyon analizinde; serum lipaz düzeyleri ile leptin ve trigliserit düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli derecede pozitif, LDL düzeyi arasında ise negatif korelasyon bulundu. Serum kolesterol düzeyleri ile LDL kolesterol ve yaş düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli derecede pozitif korelasyon bulunurken, serum trigliserit ile LDL kolesterol arasında negatif bir korelasyon bulundu.

Sonuç olarak; obez, tip II diyabet ve hem obez hem de tip II diyabet hastalarında özellikle lipid metabolizmasıyla ilgili olarak leptin, lipaz LDL ve trigliserit düzeylerinin değiştiği ve aralarında korelasyon olduğu saptanmıştır.

KAYNAKLAR

Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Adams-Huet B, Grundy SM. Relation ship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men with NIDDM. *Diabetes* 45, 1684-1693,1996.

Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol*; 269:543-6,2000.

Agarwal S, Rao AV. Tomato lycopene and lowdensity lipoprotein oxidation: a human dietary interventi on study. *Lipids*; 33: 981-984,1998.

Arslan M., Obezite. *Endokrinoloji Temel ve Klinik*, Koloğlu S(ed). Medical Network. Nobel Ankara; 775-87,1996.

Ashwell M., Cole TJ, Dixon AK: Obesity. New insight into the antropometric classification of fat distribution shown by computed tomography. *Br med J* 290: 1692-1694,1985.

Banks WA., Kastin AJ, Huang W., Jaspan JB, Maness LM.Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides*; 17: 305–311,1996.

Banks WA, Coon AB, Robinson SM, Moinuddin A, Shultz JM, Nakaoke R, Morley JE. Triglycerides Induce Leptin Resistance at the Blood-Brain Barrier. *Diabetes*; 53:1253-1260,2004.

Bastard JP, Jardel C, Delattre J, Hainque B, Bruckert E, Oberlin F. Evidence for a link between adipose tissue interleukin-6 content and serum C-reactive protein concentrations in obese subjects. *Circulation* 99: 2221-2222,1999.

Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Biondy P, Capeau J, Laville M, Vidal H, and Hainque B. Elavated levels of interleukin-6 are reduced inserum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3338-3342, 2000.

Bernback S, Blackberg, L, Hernell, O The complete digestion of human milk triacylglycerol in vitro requires gastric lipase, pancreatic colipase-dependent lipase, and bile salt-stimulated lipase *J Clin Invest* 85: 1221-6, 1990.

Blair D, Habicht J-P, Sims EAH, Sylwester D, Abraham S. Evidence for anin creased risk for hypertension with centrally located body fat and the effect of race and sex on this risk. *Am J Epidemiol*;119:526-40,1984.

Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 46,3-10,(1997).

Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators.; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*;345:861-9, 2001.

Brzozowski A.M., Erewenda U., Derewenda Z.S., Dodson G.G. Awson D.M., Turkenburg J.P., Bjorkling F., Iluge-Jensen T., Patkar S.A. and Thim L. A model for interfacial activation in lipases from the structure of a fungal lipase inhibitor complex. *Nature*. 351:491-494,1991.

Cai S.-J.; Wong, D. M.; Chen, S.-H.; Chan, L. : Structure of the human hepatic triglyceride lipase gene. *Biochemistry* 28: 8966-8971, 1989.

Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*; 269:546–549,1995.

Caro JF, Sinha MK, Kolaczybski JM, Zhang PL, Considine RV. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes* 45: 1455-1462,1996.

Chapus C, Rovey M, Sarda L, Verger R. "Minireview on pancreatic lipase and colipase". *Biochimie*. 70 (9), s. 1223–34, 1988.

Chang S. F., Scharf, J. G., Will, H. Structural and functional analysis of the promoter of the hepatic lipase gene. *Eur J Biochem* 247(1) 148-59, 1997.

Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: An endocrine organ. *Arch. Med. Sci.* 9: 191-200,2013.

Coffill C. R., Ramsamy, T. A., Hutt, D. M., Schultz, J. R., Sparks, D. L. Diacylglycerol is the preferred substrate in high density lipoproteins for human hepatic lipase. *J Lipid Res* 38(11) 2224-31, 1997.

Cohen B, Novick D & Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 274: 1185-1188,1996.

Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF. Serum immun reactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*; 334:292-295,1996.

Contois JH, Warnick GR, Sniderman AD. Reliability of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol and apo lipoprotein B measurement. *J ClinLipidol*;5: 264-272. 2011.

Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE, Miller GJ, Strachan DP. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*; 149:139-150, 2000.

Davis R. C.; Diep, A.; Hunziker, W.; Klisak, I.; Mohandas, T.; Schotz, M. C.; Sparkes, R. S.; Lusis, A. J. Assignment of human pancreatic lipase gene (PNLIP) to chromosome 10q24-q26. *Genomics* 11: 1164-1166, 1991.

DeFronzo RA., Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM; A balanced overview. *Diabetes Care*.15(3):318-368,1997.

DeFronzo RA. Classification and diagnosis diabetes mellitus. In: *Current Management of Diabetes Mellitus*. DeFronzo RA.,ed. Mosby, 1-4,1998.

DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann.Intern Med*.131:281-303,1999.

Denke MA, Sempos CT, Grundy SM. Excess body weight: an under recognized contributor to high blood cholesterol levels in white American men. *Arch InternMed*;153:1093-103, 1993.

Di Mascio P, Kaiser S, Sies H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch Biochem Biophys*.;274:532-53,1989.

Divakar S, Manohar B, Use of Lipases in Industrial Production of Esters, *Industrial Enzymes Structure Function and Applications*, Julio Polaina ve Andrew P. MacCabe, Springer, Spain, 283-300,2007.

Drent M, van der Veen E. Lipase inhibition: a novel concept in the treatment of obesity. *Int J Obes* 17:241, 1983.

Erdik E., Obalı M., Yüksekısık N., Öktemer, A., Pekel, T., Hsanoglu, E., "Denel Organik Kimya 4.baskı" A.Ü.F.F Döner Sermaye İşletmesi YayınlarıNo:44, Ankara, 93, 468-482, 2001.

Erem C, Hacıhasanoglu A, Celik S, Ovali E, Ersoz HO, Ukinc K, Deger O, Telatar M. Coagulation and fibrinolysis parameters in type 2 diabetic patients with and without diabetic vascular complications. *Med Princ Pract*;14(1): 22-30,2005.

Faggioni R, Jones-Carson J, Reed DA, Dinarello CA, Feingold KR, Grunfeld C et al. Leptin-deficient (ob/ob) mice are protected from T cell-mediated hepatotoxicity. Role of tumor necrosis factor alpha and IL-18. *Proc Natl Acad Sci USA*; 97: 2367-72,2000.

Faggioni R, Feingold KR, Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. *FASEB, Symposium 'Nutrients as regulators of the Immune System,2001*.

Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol.*; Oct; 68(4): 437-46,2000.

Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and inflammation an evolutionary perspective: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thirtiness. *Diabetologia.* 42: 1367-1374,1999.

Flack JM, Sowers JR: Epidemiologic and clinical aspects of insulin resistance and hyperinsulinemia. *Am J Med* 91(IA):11-17,1991.

Flier JS. The adipocyte: storage depot or node on the energy information super high way. *Cell*; 80: 15-8,1995.

Frayn KN, Williams CM, Arner P. Are increased plasma non-esterified fatty acid concentrations a risk marker for coronary heart disease and other chronic diseases. *Clinical Science* 90: 243-253.,1996.

Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Lollmann B, Lowell BB and Flier JS. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet induced resistance to leptin action. *Nat. Med.*; 1: 1311-1314, 1995.

Frederikzon B., Olivecrona, T. "Decrease of lipase and esterase activities in intestinal contents of newborn infants during test meals". *Pediatr. Res. Cilt* 12, s. 631-634, 1978.

Fruhbeck G, J.G. Ambrosi and J. Salvador, Leptin-induced lipolysis opposes the tonic inhibition of endogenous adenosine in white adipocytes. *FASEB J.*; 15: 333– 340,2001.

Gandhi N.N., Patil, N.S., Sudhirprakash, B., Sawant, Joshi, J.B., "Lipase- Catalyzed Esterification", *Catalysis Reviews Science and Engineering*, 42 (4): 439-480, 2000.

Ghosh P.K., Saxena, R.K., Gupta, R., Yadav, R.P., and Davidson, S. "Microbial lipases: Production and applications", *Sci. Prog.*, 79(2): 119-157, 1996.

Gun'ko RI, Bardychev MS, Krasnov AS. Pathological reconstruction of the tibia after radio therapy, 18: 81–97, 1989.

Gültürk S, Özdemir E, Erdal S, Candan F, Turaçlar UT, Erselcan T. Tip 2 Diabetes Mellitus'lu hastalarda serum leptin seviyeleri ile hesaplanan bazal metabolizma hızı, insülin ve vücut kitle indeksi arasındaki ilişki. *C. Ü. Tıp Fak Dergisi*; 25(3):117-122, 2003.

Haffner SM. American Diabetes Association technical review: management of dislipidaemia in adults with diabetes. *Diabetescare*; 21: 160-78, 1998.

Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, Burke JP, Stern MP. Insulin resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation*;191:975-80, 2000.

Harris RBS, Zhou J, Weigle DS, Kuijper JL. Recombinant leptin exchanges between parabiosed mice but does not reach equilibrium. *Am J Physiol*; 272: R1800–R1808, 1997.

Hill J. S., Davis, R. C., Yang, D., Wen, J., Philo, J. S., Poon, P. H., Phillips, M. L., Kempner, E. S., Wong, H. Human hepatic lipase subunit structure determination. *J Biol Chem* 271(37) 22931-6, 1996.

Himms-Hagen J. Physiological roles of the leptin endocrine system: differences between mice and humans. *Crit Rev Clin Lab Sci.*; 36: 575-655, 1999.

Houde A, Kademi A, Leblanc D, Lipases and their industrial applications, *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 118, 155-170, 2003.

Ishida T.; Zheng, Z.; Dichek, H. L.; Wang, H.; Moreno, I.; Yang, E.; Kundu, R. K.; Talbi, S.; Hirata, K.; Leung, L. L.; Quertermous, T. : Molecular cloning of nonsecreted endothelial cell-derived lipase isoforms. *Genomics* 83: 24-33, 2004.

Jaeger K.E, Dijkstra B.W, Reetz M.T, Bacterial biocatalysts: molecular biology, three-dimensional structures and biotechnological applications of lipases, *Annual Review of Microbiology*, 53: 315-351,1999.

Jakicic JM, Donnelly JE, Jawad AE, Jacobsen DJ, Gunderson SC, Pascale R. Association between blood lipids and different measures of body fat distributions: Effect of BMI and age. *Int J. Obes*;17: 131-137, 1993.

Jaye M.; Lynch, K. J.; Krawiec, J.; Marchadier, D.; Maugeais, C.; Doan, K.; South, V.; Amin, D.; Perrone, M.; Rader, D. J. : A novel endothelial-derived lipase that modulates HDL metabolism. *Nature Genet.* 21: 424-428, 1999.

Juge-Aubry CE, Meier CA. Immuno modulatory action of leptin. *Molecular and Cellular Endocrinology*; 194: 1-7, 2002.

Karackattu SL, Trigatti B, Krieger M "Hepatic lipase deficiency delays atherosclerosis, myocardial infarction, and cardiac dysfunction and extends lifespan in SR-BI/apolipoprotein E double knockout mice". *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 26 (3), s. 548–54, 2006.

Keen H, Barnes DJ. The diagnosis and classification of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. In: *Textbook of Diabetes . Volume 1. Second Edition* Pickup JC., Williams G., eds. Oxford: Black well Science LTD., 2.1-2.10, 1997.

Kennedy A, Gettys TW, Watson P, Wallace P, Ganavay E, Pan Q, Garvey T. The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relation ship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab*; 82: 1293-1300, 1997.

Kern PA, Subramanian R, Chunling LI, Linda W, and Gouri R. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280: E745-E751, 2001.

Kiess W, Galler A, Reich A, Müller G, Kapellen T, Deutscher J, Raile K, Kratzsch J.. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence, *obesity reviews*; 2: 19-24, 2001.

Kim K.K., Song, H.K., Shin, D.G.H., Hwang, K.y. and Suh, S.W. "The crystal structure of a triacylglycerol lipase from *Pseudomonas cepacia* reveals a highly open conformation in the absence of bound inhibitor", *Structure ResearchArticle*, 5(2): 173-185,1997.

Kim SY, Park SM, Lee ST "Apolipoprotein C-II is a novel substrate for matrix metalloproteinases". *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 339 (1), s. 47–54, 2006.

King H., Rewers M., and WHO ad hoc Diabetes Reporting group. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes care*;16: 157-177,1993.

Klein S, Coppack SW, Mohamed-Ali V, Landt M., Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. *Diabetes*; 45: 984–987,1996.

Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*;346:393-403, 2002.

Krauss RM, Burke DJ. Identification of multiple subclasses of plasma lowdensity lipoproteins in normal humans. *J Lipid Res* 1982;23: 97-104.

Kume K, Satomura K, Nishisho S, Kitaoka E, Yamanouchi K, Tobiume S, Nagayama M. Potential role of leptin in endochondral ossification. *J Histochem Cytochem.*, 50: 159-69,2002

Kobayashi J., Kusunoki, M., Murase, Y., Kawashiri, M., Higashikata, T., Miwa, K., Katsuda, S., Takata, M., Asano, A., Nohara, A., Inazu, A., Mabuchi, H. Relationship of lipoprotein lipase and hepatic triacylglycerol lipase activity to serum adiponectin levels in Japanese hyperlipidemic men. *Horm Metab Res* 37(8) 505-9, 2005.

Koistinen HA, Karonen S-L, Iivanainen M, Koivisto VA. Circulating leptin has saturable transport into intrathecal space in humans. *Eur J Clin Invest*; 28: 894–897,1998.

Koloğlu S. Diabetes Mellitus. In: Endokrinoloji. 1.baskı. Koloğlu S.,ed Medikal Network, 367-386,1996.

Kopelman PG, Dunitz M. Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul, 2003.

Laharrague P, Larrouy D, Fontanilles A-M, et al. High expression of leptin by human bone marrow adipocytes in primary culture. *FASEB J*; 12: 747–752, 1998

Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G: Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death. 13year follow up of participants in the study of men born in 1913. *BrMed J* 288:1401-1440, 1984.

Lean MEJ, Han TS, Morrison CE. Waist circum ferencein dicates theneed for weight management. *BMJ*; 311: 158-61, 1995.

Lombardo D. "Bile salt-dependent lipase: its pathophysiological implications". *Biochim. Biophys. Acta.* 1533 (1), s. 1–28, 2001.

Lönnqvist F, Wennlund A, Arner P. Relation ship between circulating leptin and peripheral fat distribution in obese subjects. *İnt J Obesity*; 21: 255-260.1997.

Lukaski HC. Methods for the assesment of human body composition: Traditional and new. *Am J Clin Nutr*;46: 537-556,1987.

MacFarlane IA, Bliss M, Jackson JGL, Williams G. The history of diabetes Mellitus. In: *Textbook of Diabetes. Volume 1. Second Edition.* Pickup JC., Williams G., eds. Oxford: Black well Science Ltd., 1.1-1.21,1997.

Maffuci M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight reduced subjects. *Nat. Med.*; 1: 1115-1161.,1995.

Maffei M, Fei H, Lee GH, Dani C, Leroy P, Zhang Y, Proenca R, Negrel R, Ailhaud G, Friedman JM.Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the db locus. *Proc Natl Acad Sci USA*; 92: 6957–60,1995.

Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, Dawson-Pepin J, Langlois AM, Cheung V, Onat H, Fulks P, Mahley LL, Vakar F,: Turkish Heart Study: Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *J Lipid Res*; 36: 839-859, 1995.

Mantzoros CS, Flier JS, Lesem MD, Brewerton TD, Jimerson DC. Cerebrospinal fluid leptin in anorexia nervosa: correlation with nutritional status and potential role in resistance to weight gain. *J Clin Endocrinol Metab*; 82: 1845-1851,1997.

Mascio P., Raiser S., Sies H. Institut für Physiologische Chemie I, Universität Düsseldorf & Maareuterstrasse 5, D. 40225 Düsseldorf - Federal Republic of Germany Received March 27,1989, and in revised form May 30; 384: 240-242, 1989.

McGregor GP, Desaga JF, Ehlenz K, Fischer A, Heese F, Hegele A, Lammer C, Peiser C. Radioimmunological measurement of leptin in plasma of obese and diabetic human subjects. *Endocrinology*; 137:1501-1504, 1996.

McCarty ME. Interleukin-6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes, and visceral obesity: down-regulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline (In Process Citation). *Med Hypotheses*; 52: 465-467, 1999.

McKeigue PM, Pierpoint T, Ferrie Je, Marmot MG: Relationship of glucose intolerance and hyperinsulinaemia to body fat pattern in South Asians and Europeans. *Diabetologia* 35: 785-791, 1992.

Meier CA, Bobbioni E, Gabey C, Assima copoulos jeannet F, Golay A, Dayer JM. Interleukin-1 receptor antagonist serum level sarein creased in human obesity: a possible link tother esistanceto leptin? *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 87: 1184-1188,2002.

Miesenbock G.; Holzl, B.; Foger, B.; Brandstatter, E.; Paulweber, B.; Sandhofer, F.; Patsch, J. R. : Heterozygous lipoprotein lipase deficiency due to a missense mutation as the cause of impaired triglyceride tolerance with multiple lipoprotein abnormalities. *J. Clin. Invest.* 91: 448-455, 1993.

Mitrakou A, Kelley d, Mogan M, Venemam T, Pangburn T, Reilly J, Gerich j. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 326: 22-29, 1992.

Muller G, Ertlj M, Preibisch G. Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. *J Biol Chem* 272: 10585-10593, 1997.

Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, and Coppack SW. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 4196-4200, 1997.

Muralidhar R.V., Chirumamilla, R.R., Marchant, R., Ramachandran, V.N., Ward, O.P., and Nigam, P., "Understanding lipase stereoselectivity", *WorldJournal of Microbiology & Biotechnology*, 18: 81–97,2002.

Nam SY, Kratzsch J, Kim KW, et al Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of leptin, NPY, and α -MSH in obese women and their relation ship to negative energy balance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; Vol. 86, No.10 4849- 4853,2001.

Neşe Özbey, Yusuf Orhan. *Diabetes Mellitus*.;69-70,2003

Ofei F, Hurel S, Newkirk J, Sopwith M, Taylor R. Effects of an engineered human anti-TNF- α antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycaemic control in patients with NIDDM. *Diabetes*. 45: 881-885,1996.

Okubo M, Horinishi A, Saito M; ve diğerleri. "A novel complex deletion-insertion mutation mediated by Alu repetitive elements leads to lipoprotein lipase deficiency". *Mol. Genet. Metab.* 92 (3), s. 229–33, 2007.

Onat A, Örnek E, Şenocak M.: Türkiye’de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 6. Diyabet ve obesite. *Türk Kardiyo Der. Arş*:19:178-85, 1991.

Onat A, Sansoy V, Soydan İ. Türk erişkinlerinde kalp sağlığı, risk profili ve kalp hastalığı (Tekharf çalışması) 2000: 62-70. 63. West DB. Genetic of obesity in human and animals. *Clin Endoc Metab North America*; 25: 801-13. 1996.

Panicot-Dubois L.; Thomas, G. M.; Furie, B. C.; Furie, B.; Lombardo, D.; Dubois, C. Bile salt-dependent lipase interacts with platelet CXCR4 and modulates thrombus formation in mice and humans. *J. Clin. Invest.* 117: 3708-3719, 2007.

Parati G. Obesity, hyper tension and the sympathetic nervous system. *J Hypertens*;20(5):835-837,2002.

Park T.G., Hoffman, A.S., “Thermal Cycling Effects on the Bioreactor Performances of Immobilized-Galactosidase in Temperature Sensitive Hydrogel Beads”, *Enzyme Microbial Technology*, 15: 476-556 .1993.

Pekcan G. Şişmanlık ve saptama yöntemleri. Şişmanlık, çeşitli hastalıklarla etkileşimi ve diyet tedavisinde bilimsel uygulamalar, Türkiye diyetisyenler derneği yayını no:4, Ankara, kitabında, s:7-37,1992.

Peraldi P, Spiegelman B. TNF- α and insulin resistance: summary and future prospects. *Mol Cell Biochem.* 182:169-175, 1998.

Peter G. Kopelman and Michael J. Stock *Klinik Obezite kitabında sayfa:311-348,1998.*

Petkar, M., Lali, A., Daminati, M., “Immobilization of lipases for non-aqueous synthesis”, *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 39: 83–90, 2006.

Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Report of WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organisation, 1993.

Ed Blackburn GL, Kanders BS, Chapman and Hall, Plaisted CS, Istfan Nw: Metabolic abnormalities of obesity "Obesity Pathophysiology, psychology and treatment. New York,,80-97,1994.

Polonsky KS: Lilly Lecture. The β cell in diabetes: from molecular genetics to clinical research. Diabetes. 44: 705-717,1995.

Pool-Zobel BL, Bub A, Muller H, Wollowski I, Rechkemmer G. Consumption of vegetables reduces genetic damage in humans: first result of a human intervention trial with carotenoid-rich foods. Carcinogenesis; 18: 1847-1850,1997.

Pralong FP, Roudit R, Waeber G, Castillo E, Mosimann F, Thorens B, Gaillard RC.. Leptin inhibits directly glucocorticoid secretion by normal human and rat adrenal gland. Endocrinology; 139: 4264-4268,1998.

Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM.. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus JAMA 14;286(18):2233,2001.

Prins JB, O'Rahilly S. Regulation of adipose cell number in man. Clin Sci; 92: 3-11,1997.

Raeder H.; Johansson, S.; Holm, P. I.; Haldorsen, I. S.; Mas, E.; Sbarra, V.; Neramo, I.; Eide, S. A.; Grevle, L.; Bjorkhaug, L.; Sagen, J. V.; Aksnes, L.; Sovik, O.; Lombardo, D.; Molven, A.; Njolstad, P. R. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. Nature Genet. 38: 54-62, 2006.

Randle PJ, Garland PB, Hales CN, &Newsholme CA. The glucose fatty acids cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet 1,785-789,1963.

Rao AV, AgarwalS. Bio availability and in vivo antioxidant properties of lycopene from tomato products and their possible role in the prevention of cancer. Nutr Cancer; 31: 199-203,1998.

Rasmussen MH. Anderson T, Bruem L, Hilsted J, Gøtzsche PC.:Observer variation in measurements of waist-hip ratio and the abdominal sagittal diameter. Int J Obes 17: 323-327,1993.

Ravipati G, Aronow WS, Ahn C, Sujata K, Saulle LN, Weiss MB. Association of hemoglobin A1c level with the severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. Am J Cardiol97: 968-969 Circulation 101:2040-2046, 2006.

Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: analysis of glucose profile and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 25: 275–278, 2002.

Rosenbaum M, Libel RL, Hirsch J. Obesity. *N Engl J Med*; 337:396-407, 1997.

Satman I., Yılmaz M.T., Baştar I., Şengül A., Sargin M., Salman F., Salman S., Karşıdağ K., Dinççağ N., Yillar G., Tütüncü Y., and TURDEP Group. Diabetes Epidemiology Study in Turkey: First step data result. *Diabetes*; 47 (suppl 1):A:384, 1480, 1998.

Salameh M, Wiegel J, Lipases from extremophiles and potential for industrial applications, *Advances in Applied Microbiology*, 61: 253- 283, 2007.

Santamarina-Fojo S, González-Navarro H, Freeman L, Wagner E, Nong Z. Hepatic lipase, lipoprotein metabolism, and atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 Oct;24(10):1750-4, 2004.

Satman I, Yılmaz T, Sengul A., Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççağ N, Karsidağ K, Kalaça S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*;25(9):1551-56, 2002.

Satman I, Yılmaz T: Dünyada ve Türkiye’ de obezite epidemiyolojisi. *Aktüel tıp dergisi*: 6: 9-12, 2001.

Saleh J, Sniderman AD, Cianflone K. Regulation of plasma fatty acid metabolism. *Clin Chim Acta*;286:163-180, 1999.

Sbarra V, Bruneau N.; ve diğerleri. "Molecular cloning of the bile salt-dependent lipase of ferret lactating mammary gland: an overview of functional residues". *Biochim. Biophys. Acta.* 1393 (1), s. 80–89, 1998.

Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D Jr.. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med*; 2: 589–593, 1996.

Seidell JC, Deurenberg P, Hatvast JGAJ: Obesity and fat distribution, in relation to health. Current insights and recommendations. *World Rev Nutr Diet* 50: 57-91, 1987.

Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Folsom AR, Steffes MW Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arch Intern Med* 165:1910–1916, 2005.

Sethu KS, Reddy MD. New guidelines streamline diabetes diagnosis. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 65:1,10-12, 1998.

Shetty GK, Economides PA, Horton ES, Mantzoros CS, Veves A. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care.*;28(3):754-5,2005.

Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, Brown MS, Goldstein JL. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature.* 401: 73-76,1999.

Siegrist-Kaiser CA, Pauli V, Juge-Aurby CE, Boss O, Pernin A, Chin WW, Cusin I, Rohner-Jeanraud F, Burger AG, Zapf J, Meier CA. Direct effects of leptin on brown and white adipose tissue. *J Clin. Invest.*; 100: 2858-2864,1997.

Siedell JC, Rissanen AM; Time trends in worldwide prevalence of obesity. *Handbook of obesity.* Bray GA (ed) Newyork Marcel decker; 79-91,1997.

Silha JV, Krsek M, Skrha J, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, leptin and adiponectin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol.*; 149(4):331-5,2003.

Smith RC, Southwell-Keely J, Chesher D "Should serum pancreatic lipase replace serum amylase as a biomarker of acute pancreatitis". *ANZ J Surg.* 75 (6), s. 399-404, 2005.

Smith SR. Obesity: The endokrinology of obesity. *Endokrinology and Metabolism Clinics of North America*;25(4):921-942,1996.

Sparrow d., Borkan GA, Gerzof SG, Wisniewski C, Silbert CK: Relation ship of fat distribution to glucose. Results of computed tomography in male participants of the normative aging study. *Diabetes* 35: 411-415,1986.

Spicer LJ, Francisco CC. The adipose obese gene product, leptin: evidence of a direct inhibitory role in ovarian function. *Endocrinology*; 138: 3374-3379,1997.

S. Bo L. Gentile P. Cavallo-Perin P. Vineis V. GhiaSex- and BMI related differences in risk factors for coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus, Accepted in revised form: 30 July 1999.

Swan JS, Hoffman MM.; ve diğerleri. "Two forms of human milk bile-salt-stimulated lipase". *Biochem. J.* 283 (1), s. 119-122, 1992.

Syvanne M. Taskinen M-R. Lipid sand lipoproteins as coronary risk factors innon insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet*;350 (suppl 1); S120-123,1997.

The American Diabetes Association: Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.*20: 1183-1201,1997.

Todorova B., Kubaszek, A., Pihlajamaki, J., Lindstrom, J., Eriksson, J., Valle, T. T., Hamalainen, H., Ilanne-Parikka, P., Keinanen-Kiukaanniemi, S., Tuomilehto, J., Uusitupa, M., Laakso, M. The G-250A promoter polymorphism of the hepatic lipase gene predicts the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes mellitus: the Finnish Diabetes Prevention Study. *J Clin Endocrinol Metab* 89(5) 2019-23, 2004.

Van Gaal LF, Wau ters MA, Mertens IL, Considine RV and De Leeuw IH. Clinical endocrinology of human leptin. *Int J of Obesity*; 23: 29-36,1999.

Van Heek M, Compton DS, France CF, Tedesco RP, Fawzi AB, Graziano MP, Sybertz EJ, Strader CD, Davis HR Jr. Diet-induced obese mice develop peripheral, but not central, resistance to leptin. *J Clin Invest*; 99: 385–390,1997.

Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gomez JM, Gutierrez C, Simon I, Soler J, Richart C. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res*.12(6):962-71,2004.

Vila R, Adan C, Rafecas I, Fernández-López JA, Remesar X, Alemany M. Plasma leptin turnover rates in lean and obese Zucker rats. *Endocrinology*; 139: 4466–4469,1998.

Waite M., and P. Sisson.. Utilization of neutral glycerides and phosphatidylethanolamine by the phospholipase A-I of the plasma membranes of rat liver. *J. Biol. Chem* 248 7985-7992, 1973.

Wang ZM, Pierson RN, Heymsfield SB: The five level model. A new approach to organizing body composition research. *Am J Clin Nutr* 54: 970-975, 1991.

Wilson DJ, Foster DW, Kronenberg MH, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology* 9th Edition, WB. Saunders Company, Philadelphia, 1998.

Wnag ZM, Heshka S, Pierson RN Jr, Heymsfield SB: Systematic organization of body composition methodology overview with emphasis on component based methods. *Am J Clin Nutr* 61: 457-465, 1995.

World Health Organization *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic*. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, 3-5 June 1997. Geneva: World Health Organization, WHO/NCD/98. 1, 1998.

Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of Europe and other Societies on coronary prevention. *EurHeart J*; 19: 1434-503,1998.

Yamakawa-Kobayashi K.; Yanagi, H.; Endo, K.; Arinami, T.; Hamaguchi, H. : Relationship between serum HDL-C levels and common genetic variants of the endothelial lipase gene in Japanese school-aged children. *Hum. Genet.* 113: 311-315, 2003.

Yki-Jarvinen H. Pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet.* 343: 91-95,1994.

Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppel SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue. *Arterioscler Thromb Vase Biol.* 19: 972-978,1999.

Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et Barone M, Leopold L, Friedman JM.. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*;372:425-432,1994.



7. ÖZGEÇMİŞ

1983 Yılında Kars'ta doğdu. İlk ve orta öğrenimini Kars'ta, lise öğrenimini Erzurum Sağlık Meslek Lisesinde tamamladı. 2005 yılında Erzurum Palandöken Devlet Hastanesinde laboratuvar teknisyeni olarak göreve başladı. Aynı yıl girdiği Atatürk Üniversitesi Erzurum Meslek Yüksekokulu Laboratuvar programından 2007 yılında mezun oldu. 2009 yılında Kars Harakani Devlet Hastanesinde Laboratuvar teknisyeni olarak devam etti. Yine 2009 yılında girdiği Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünden de eğitimini 2012 yılında tamamlayarak 2013 yılında Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalında Yüksek Lisansa başladı. 2015 ve 2016 yılları arasında Arpaçay İlçe Devlet Hastanesinde İdari ve Mali İşler Müdürü olarak görev yaptı. 2017 yılında yine Kars Harakani Devlet Hastanesinde Laboratuvar teknisyeni olarak görev yaptı. 2018 yılında Şırnak İl Sağlık Müdürlüğünde Biyolog olarak göreve başlamış olup aynı yıl itibariyle Kars Harakani Devlet Hastanesinde Biyolog olarak görevine devam etmektedir. Evli olup ve Öykü Nisa isminde bir çocuk babasıdır.