

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**BOZULMUŞ AÇLIK GLUKOZU, BOZULMUŞ
GLUKOZ TOLERANSI, TİP 2 DİYABET VE
METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA SERUM
ADİPONEKTİN, APELİN VE RESİSTİN DÜZEYLERİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
ABDULLAH ÖNDER BARIM**

2013

ONAY

Doç.Dr.Oktay BURMA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans standartlarına uygun bulunmuştur.


Prof.Dr.Nevin İLHAN

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof.Dr.M.Ferit GÜRSU

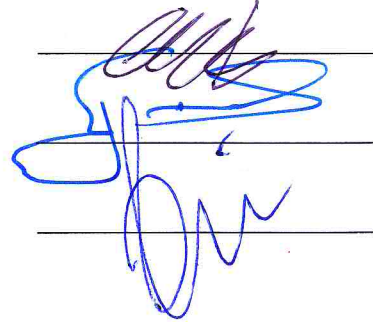
Danışman

Yüksek Lisans/Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Prof.Dr.Bilal ÜSTÜNDAĞ

Prof.Dr.Engin ŞAHNA

Prof.Dr.M.Ferit GÜRSU



Sevgi ve desteęini her zaman yanında hissettięimi Aileme,

Sevgili eşime ve kızım Melike Ada'ya....

Teşekkür

Yüksek Lisans eğitimim ve tez çalışmalarım sürecinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. M. Ferit GÜRSU'ya, teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmalarım sırasında ve eğitimim süresince hoşgörüsünü her zaman yanımda hissettiğim Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Nevin İLHAN'a teşekkürlerimi sunarım. Anabilim dalımızın değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Necip İLHAN'a Prof. Dr. İhsan HALİFEOĞLU'na, Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ'a, Doç. Dr. Süleyman AYDIN'a, Doç. Dr. Dilara KAMAN'a, tezimin her aşamasında destek ve yardımını gördüğüm Yrd. Doç. Dr. Funda GÜLCÜ BULMUŞ'a, Endokrinoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi Prof. Dr. Yusuf ÖZKAN'a ve asistanlarına, tezimin istatistik aşamasında destek ve yardımlarını gördüğüm Romatoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. S. Serdar KOCA'ya ve Fırat Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı görevli personeline teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasını TF.11.08 no'lu proje ile destekleyen Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projelendirme (FÜBAP) fonuna teşekkür ederim.

İçindekiler

Teşekkür.....	i
İçindekiler.....	ii
Tablo Listesi.....	iv
Şekil Listesi.....	v
Kısaltmalar Listesi	vi
1. ÖZET	viii
2. ABSTRACT	ix
3. GİRİŞ.....	1
3.1 Diabetes Mellitus	1
3.1.1 Diabetes Mellitusun Epidemiyolojisi	1
3.1.2 Diabetes Mellitusun Tanısı	2
3.1.3 Diabetes Mellitusun Sınıflaması	2
3.1.4 Diabetes Mellitusun Fiziopatolojisi	3
3.1.5 İnsülin Direnci.....	5
3.1.6 Diyabetin Genetiği	8
3.2 Bozulmuş Açlık Glukozu ve Bozulmuş Glukoz Toleransı	9
3.2.1 Bozulmuş Açlık Glukozu.....	9
3.2.2 Bozulmuş Glukoz Toleransı.....	9
3.3 Metabolik Sendrom (MeS)	11
3.3.1 Epidemiyoloji.....	12
3.3.2 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.....	12
3.3.3 Metabolik Sendromun Etyopatogenezi	14
3.4 Adiponektin.....	14
3.4.1 Adiponektin Reseptörleri ve Adiponektin Etki Mekanizması	15
3.4.2 Adiponektinin İnsülin Direnci, Obezite ve Tip 2 DM ile İlişkisi.....	18
3.5 Resistin.....	20
3.5.1 Resistinin yapısı	20
3.5.2 Resistinin İnsülin Direnci, Obezite ve Tip 2 DM İle İlişkisi	21
3.6 Apelin.....	22
3.6.1 Apelinin Biyokimyası ve Metabolizması.....	22
3.6.2 Apelinin İnsülin, Obezite ve Tip 2 DM ile İlişkisi.....	24
4. GEREÇ ve YÖNTEM	26
4.1 Hasta ve Kontrollerin Seçimi.....	26
4.2 Örneklerin Hazırlanması	26
4.3 Yöntemler	27

4.3.1	Serum Adiponektin Düzeylerinin Ölçümü.....	27
4.3.2	Serum Resistin Düzeylerinin Ölçümü.....	27
4.3.3	Serum Apelin Düzeylerinin Ölçümü.....	27
4.3.4	HbA1c Düzeylerinin Ölçümü	28
4.3.5	Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü	28
4.3.6	İstatiksel Analiz.....	28
5.	BULGULAR	29
5.1	Serum Adiponektin Düzeyleri	30
5.2	Serum Apelin Düzeyleri	31
5.3	Serum Resistin Düzeyleri	32
5.4	Serum İnsülin Düzeyleri	33
5.5	HOMA-IR Düzeyleri	34
5.6	Plazma HbA1c Düzeyleri.....	35
5.7	Serum Trigliserid Düzeyleri.....	35
5.8	Serum VLDL-K Düzeyleri	35
5.9	Serum LDL-K Düzeyleri	36
5.10	Serum HDL-K düzeyleri	36
6.	TARTIŞMA.....	45
7.	KAYNAKLAR.....	51
8.	ÖZGEÇMİŞ.....	60

Tablo Listesi

Tablo 1. Diyabetes mellitusun tanı kriterleri.....	2
Tablo 2. Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması.....	3
Tablo 3. MeS tanı kriterleri.....	13
Tablo 4. Grupların Demografik Özellikleri.....	29
Tablo 5. Gruplara ait serum adiponektin düzeyleri.....	30
Tablo 6. Gruplara ait serum apelin düzeyleri.....	31
Tablo 7. Gruplara ait serum resistin düzeyleri.....	32
Tablo 8. Gruplara ait serum insülin düzeyleri.....	33
Tablo 9. Gruplara ait HOMA-IR düzeyleri.....	34
Tablo 10. Gruplara ait Biyokimyasal Parametreler.....	37
Tablo 11. BAG Grubu Korelasyon Tablosu	40
Tablo 12. BGT Grubu Korelasyon Tablosu.....	41
Tablo 13. MeS Grubu Korelasyon Tablosu.....	42
Tablo 14. Tip 2 DM Grubu Korelasyon Tablosu.....	43
Tablo 15. Kontrol Grubu Korelasyon Tablosu.....	44

Şekil Listesi

Şekil 1. Tip 2 Diabetes Mellitus Klinik Dönemleri ve β Hücre fonksiyonları ile ilişkisi.....	4
Şekil 2. Glukoz homeostazisi ve diyabet spektrumu.....	10
Şekil 3. Adiponektinin yapısı ve izoform tipleri.....	15
Şekil 4. Adiponektin Reseptörlerinin (AdipoR1 ve AdipoR2) yapısı.....	16
Şekil 5. Adiponektin reseptörlerinin sinyal uyumu.....	17
Şekil 6. Obezite, Pre-Diyabet, Tip 2 DM ve MeS'da Adipokinlerin rolleri.....	19
Şekil 7. Gruplara ait serum adiponektin düzeyleri.....	30
Şekil 8. Gruplara ait serum apelin düzeyleri.	31
Şekil 9. Gruplara ait serum resistin düzeyleri.	32
Şekil 10. Gruplara ait serum insülin düzeyleri.	33
Şekil 11. Gruplara ait HOMA-IR düzeyleri.....	34
Şekil 12. BAG Grubunda Adiponektin İle Apelin Düzeyleri Arasındaki İlişki.....	38
Şekil 13. BAG Grubunda Resistin İle LDL Düzeyleri Arasındaki İlişki.....	38
Şekil 14. Tip 2 DM Grubunda Adiponektin İle İnsülin Düzeyleri Arasındaki İlişki.....	39
Şekil 15. Tip 2 DM Grubunda Adiponektin İle HOMA-IR Düzeyleri Arasındaki İlişki.....	39

Kısaltmalar Listesi

AACE	: Amerika Klinik Endokrinolojistler Birliği
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
AMPK	: Adenozin Monofosfat Aktive Protein Kinaz
ATP	: Yetişkin Tedavi Paneli
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
CRP	: C-Reaktif Protein
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DM	: Diabetes Mellitus
ELISA	: Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay
FABP-2	: Yağ Asidi Bağlayan Protein-2
GDM	: Gestasyonel Diyabet Mellitus
GLUT-4	: Glukoz Taşıyıcısı-4
HDL-K	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
HHS	: Hiperosmolar Hiperglisemik Sendrom
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assessment İnsülin Resistansı
HT	: Hiper Tansiyon
IDDM	: İnsülin Bağımlı Diabetes Mellitus
IRS-1	: İnsülin Reseptör Substrat-1
KKH	: Koroner Kalp Hastalığı
KVH	: Kardiyo Vasküler Hastalıklar
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MAPK	: Mitojen Aktive Protein Kinaz
METSAR	: Metabolik Sendrom Araştırması
m-RNA	: Mitokondriyal Ribonükleik asit
NCEP	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NDDG	: Ulusal Diyabet Veri Grubu
NEFA	: Trigliseridleri Esterleşmemiş Yağ Asidi
NIDDM	: İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus
PPAR-α	: Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör- Alfa

OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
TEKHARF	: Türkiye Erişkin Kalp Hastalığı Risk Faktörleri
TG	: Trigliserid
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji
TZD	: Thiazolidinedione
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Çok Küçük Dansiteli Lipoprotein

1. ÖZET

Bozulmuş Açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, Tip 2 Diyabet ve Metabolik sendromlu hastalarda serum adiponektin, Apelin ve resistin düzeyleri.

Tip 2 Diabetes Mellitus (Tip 2 DM), bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve metabolik sendrom (MeS) son derece ciddi, tüm dünyada giderek artış gösteren, epidemik olarak yayılan, sosyoekonomik problemlere yol açan ve insan sağlığını tehdit eden hastalıklardır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarla yağ dokusunun sadece bir enerji deposu değil aynı zamanda aktif endokrin bir organ olduğu ve bu dokudan salınan adiponektin, apelin ve resistinin ise, Tip 2 diyabet ve MeS ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Bu çalışmada; pre-diyabet evreleri olan BAG ve BGT ile Tip 2 DM ve MeS'lu hastalarda serum adiponektin, apelin, resistin ve insülin rezistansı parametrelerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya 18 tip 2 DM (9 kadın, 9 erkek), 18 BAG (9 kadın, 9 erkek), 18 BGT (9 kadın, 9 erkek), 18 MeS (9 kadın, 9 erkek) tanısı alan hasta ile 16 sağlıklı birey (8 kadın, 8 erkek) alındı ve serum adiponektin, apelin, resistin düzeyleri ile açlık, tokluk kan şekeri, insülin direnci belirteçleri ve lipid parametreleri ölçüldü.

Çalışmamızda serum adiponektin düzeyleri BGT, MeS ve Tip 2 DM gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük tespit edildi (sırasıyla $p<0.01$; $p<0.05$ ve $p<0.001$). Serum apelin düzeyleri BGT, MeS ve Tip 2 DM gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük tespit edildi (sırasıyla $p<0.05$; $p<0.05$ ve $p<0.001$). Serum resistin düzeyleri BGT ve Tip 2 DM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek tespit edildi (sırasıyla $p<0.01$ ve $p<0.001$). Bununla birlikte BAG grubunda ise; serum adiponektin, apelin ve resistin düzeyleri açısından kontrol grubuna göre anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Sonuç olarak adiponektin, apelin ve resistinin glukoz metabolizması ve insülin direncini etkileyebileceğini; BAG'lı bireylerde etkili olmamakla birlikte BGT'li bireylerde pre-diyabet döneminde erken tanı ile komplikasyonların önlenmesinde yararlı birer belirteç olabileceklerini ve apelin ile adiponektinin tedavide de potansiyel bir role sahip olabileceklerini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Metabolik Sendrom, Pre-Diyabet, Adiponektin, Apelin ve Resistin

2. ABSTRACT

Serum Adiponectin, Apelin, And Resistin Levels In Patients With Impaired Fasting Glucose, Impaired Glucose Tolerance, Type II Of Diabetes And The Metabolic Syndrome.

Type 2 Diabetes Mellitus (Type 2 DM), impaired fasting glucose (IFG), impaired glucose tolerance (IGT) and metabolic syndrome (MeS) are diseases that are exceptionally serious, ever-increasing all around the world, spreading epidemically, leading to socio-economical problems and threatening human health. In recent studies, it has been stated that adipose tissue is not only a source of energy, but also an active endocrine organ and that adiponectin, apelin and resistin excreted by this tissue are related to Type 2 diabetes and MeS. This study aims to compare and contrast serum adiponectin, apelin, resistin and insulin resistance parameters in patients with IFG and IGT, which are pre-diabetes phases, Type 2 DM and MeS.

The study was comprised of patients with 18 type 2 DM (9 females, 9 males), 18 IFG (9 females, 9 males), 18 IGT (9 females, 9 males), 18 MeS (9 females, 9 males) and 16 healthy individuals (8 females, 8 males), and serum adiponectin, apelin, resistin levels, fasting and postprandial blood glucose, insulin resistance markers and lipid parameters were measured.

In the study, it was determined that serum adiponectin levels in IGT, MeS and Type 2 DM groups were significantly lower in comparison with control group ($p < 0.01$; $p < 0.05$ and $p < 0.001$ respectively). Serum apelin levels were also determined to be significantly lower in IGT, MeS and Type 2 DM groups compared with control group ($p < 0.05$; $p < 0.05$ and $p < 0.001$, respectively). As for serum resistin levels, they were determined to be significantly higher in IGT and Type 2 DM groups compared with control group ($p < 0.01$ and $p < 0.001$, respectively). However, no significant differences were determined in IFG group rather than control group, in terms of serum adiponectin, apelin and resistin levels.

In conclusion, it may be considered that adiponectin, apelin and resistin could influence glucose metabolism and insulin resistance; become a kind of useful indicator in preventing complications with early diagnosis in pre-diabetes phase of individuals with IGT, rather than IFG, and apelin and adiponectin could have a potential role in treatment.

Key Words: Metabolic Syndrome, Pre-Diabetes, Adiponectin, Apelin and Resistin

3. GİRİŞ

3.1 Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM); akut ve kronik komplikasyonlar gösteren, bireyin sürekli izlem ve tedavisini gerektiren, yaşam boyu sürmesi nedeniyle hastanın yaşam kalitesini oldukça azaltan, morbiditesi, mortalitesi ve topluma maliyeti yüksek kronik metabolik bir hastalıktır. (1).

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektlerden dolayı organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, kronik bir metabolizma rahatsızlığıdır (2). Diabetes Mellitus klinik olarak polidipsi, poliüri, polifaji, ağırlık kaybı gibi klasik belirtiler ve hastalığa özgü retinopati, nöropati, nefropati gibi komplikasyonlar ile tanısı konabilir (3).

3.1.1 Diyabetes Mellitusun Epidemiyolojisi

Diabetes mellitus, tüm dünyada çok sayıda insanı etkilemekte ve ölüm raporları içerisinde yer verilememesine rağmen birçok ülkede ölüme neden olan ilk beş hastalık içerisinde yer aldığı belirtilmektedir (4,5).

Ülkemizde diyabet sıklığını belirlemeye yönelik Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP) çalışmasında 20 yaş üzeri tip 2 diyabet prevalansı %7.2, bozulmuş glukoz toleransı prevalansı (BGT) ise %6.7 olarak bulunmuştur (6). Bu oranlara göre ülkemizde 2.6 milyondan fazla tip 2 diyabetli ve yaklaşık olarak 1.8 milyon BGT'li hastanın yaşadığı söylenebilir. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde yapılan çalışmada ise diyabet sıklığının %11.3, BGT'nin %13.5 olduğu görülmüştür (7). Dünyadaki diyabet prevalansı; batılı toplumlarda % 6.0 ile % 7.6 arasında, Orta Doğu ve Batı Pasifik ülkeleri gibi bazı gelişmiş ülkelerde % 6'dan daha fazla olduğu görülmektedir. Dünyada en yüksek diyabet prevalansı Amerika'da yaşayan Pima Kızılderilileri'nde olup, %55 civarındadır (8).

2000 yılında yapılan bir analizde dünya nüfusunun %3.8'nin (141.9 milyon) tip 2 DM'li hasta olduğu belirtilmiştir. Tip 2 DM olguları, tüm DM vakalarının %85'ini oluşturmaktadır. Bunun da dünyada tüm erişkinlerin %10-15'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir. Diyabet prevalansı çocuklar arasında fiziksel aktivitede azalma ve obezitede artış sebebiyle de sabit bir artış göstermektedir

(8,9). Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından 2025'te tüm dünyada tip 2 DM'li hasta sayısının 334 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir (10). DM prevalansının dramatik olarak artması genetik faktörler yanında yaşam süresinin uzaması, sağlıksız beslenme, obezite ve fiziksel inaktivitenin önemli bir sonucudur.

3.1.2 Diyabetes Mellitusun Tanısı

Diyabetes mellitus tanı kriterleri 1997 ve 2003 yıllarında ADA, 1999 yılında DSÖ tarafından yeniden düzenlenmiştir. Diyabet tanısı en sık kullanılan metodlar; kan glukoz ölçümü ve oral glukoz tolerans testi (OGTT)'dir. Laboratuvarlarda kullanılan otomatik analiz cihazları plazma ve serum ile çalışmakta olduğundan kan glukozu yaygın olarak plazma ve serum örneklerinde ölçülmektedir. Amerikan Diyabet Birliği (ADA)'nın 1997 ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 1999 yılı raporlarındaki diyabetes mellitus tanı kriterleri belirtilmiş ve 2003 ile 2010 yıllarında revizyondan geçirilmiştir (Tablo 1)(2).

Tablo 1. Diyabetes mellitusun tanı kriterleri

1. Açlık kan şekeri (AKŞ) ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l) olması. Açlık en az 8 saat kalori alımının olmaması olarak tanımlanmıştır*. VEYA
2. Hiperglisemi semptomları ile beraber rastgele plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) olması. Rastgele en son yenilen yemeğe bakılmaksızın günün herhangi bir zamanı olarak tanımlanmıştır. Hipergliseminin klasik semptomları poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybıdır. VEYA
3. OGTT sırasında 2.saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) olması. Test Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımladığı şekilde, suda çözünmüş 75 g anhidroz glukozu eşdeğer glukoz yüküyle yapılmalıdır*. VEYA
4. HbA1c düzeyinin; ≥ 6.5 (≥ 48 mmol/mol) olması.

**Net hiperglisemi yokluğunda, başka bir gün testin tekrarı ile bu kriterler doğrulanmalıdır (2).*

3.1.3 Diyabetes Mellitusun Sınıflaması

Diyabetin sınıflandırılması ilk kez 1979 yılında Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) tarafından (11), bundan sonra da 1985 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılmıştır (12). DSÖ yaptığı sınıflamada diyabeti terminolojik

olarak insüline bağımlı (IDDM) ve insüline bağımlı olmayan (NIDDM) olarak adlandırmıştır. (13). ADA tarafından 1997 yılında başka bir sınıflama gösterilmiştir. Önerilen yeni sınıflama etiyolojik olup, insüline bağımlı olan ve insüline bağımlı olmayan diyabet yerine tip 1 ve tip 2 diyabet terimlerini kullanmıştır.

Diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve GDM) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir (14).

Tablo 2. Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması.

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan b-hücre yıkımı vardır)
A. İmmun aracılıklı
B. İdiyopatik
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)
Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet.
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri
A. β -hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)
B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler
C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
D. Endokrinopatiler
E. İlaç veya kimyasal ajanlar
F. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları
G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar
H. Enfeksiyonlar

3.1.4 Diyabetes Mellitusun Fizyopatolojisi

Tip 2 diyabetin fizyopatogenezi üç başlık altında toplamak mümkündür.

Bunlar:

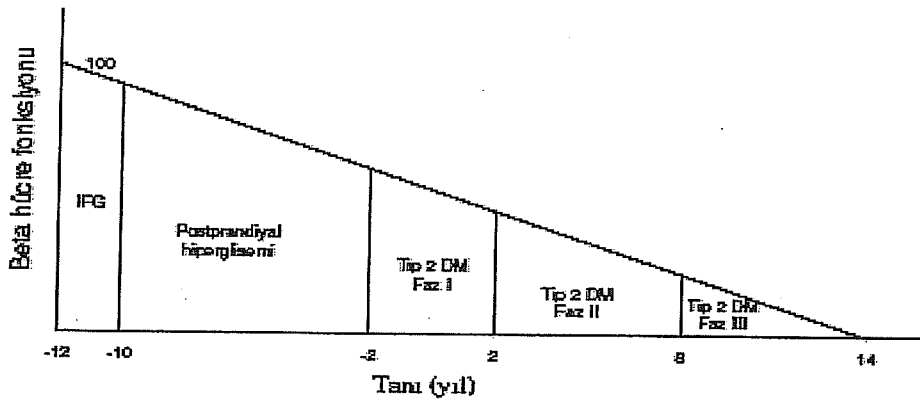
1. İnsülin duyarlılığında azalma veya insülin direnci.
2. Pankreas beta hücrelerinin fonksiyon bozukluğu ile birlikte göreceli insülin yetersizliği (insülin salgılanma defekti).
3. Karaciğerde glukoz üretiminde artış

Diabetes mellitusun kronik komplikasyonlarını ise makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olmak üzere 2 grupta toplamak mümkündür (15).

a.Makrovasküler komplikasyonlar: Diyabetik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalıklardır.

b.Mikrovasküler komplikasyonlar: Diyabetik nöropati, diyabetik nefropati ve diyabetik retinopatidir.

Tip 2 diyabet, β hücre fonksiyon bozukluğu ve insülin direncinin ilerlemesi ile ortaya çıkar. Tip 2 diyabetikli bireylerde açlık hiperglisemisi ve postprandiyal hiperglisemideki artış karakteristiktir. Bu duruma, hepatik glukoz yapımının baskılanamaması ve periferik glukoz kullanımının azalması yol açmaktadır. Faz I adını alan dönemde insülin direnci artışı ve β hücre fonksiyonunda azalma progresif olarak devam etmektedir. Fiziksel aktivite uygun diyet uygulamalarına ek olarak bazı oral ilaçlarla glisemik kontrol altında tutulmaya, bir sonraki aşama olan faz II döneminde ise glisemik kontrol sağlanması ancak çeşitli oral ilaç kombinasyonları sağlanabilmektedir. Tip 2 diyabetiklerde son dönem olan faz III ise, glisemik kontrol ancak insülin replasman tedavileri ile mümkün olmaktadır. Tip 2 diyabetiklerde sekonder direnç adını alan bu döneme geçişin %2-5 hasta/yıl olduğu belirtilmektedir. Şekil 1’de tip 2 diyabetin klinik dönemleri görülmektedir (16).



Şekil 1. Tip 2 Diabetes Mellitus Klinik Dönemleri ve β Hücre fonksiyonları ile ilişkisi (16).

3.1.5 İnsülin Direnci

İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturmaması, glukoz kullanımını uyarma etkisinin azalmasıdır. Plazma insülini belirli kan şekeri düzeyine göre bulunması gereken konsantrasyonun çok üzerinde (hiperinsülinemi) ise insülin direnci söz konusudur. Metabolik açıdan ise insülin direnci, insülinin hücre düzeyindeki metabolik olaylara etkisinin veya insüline karşı hücre düzeyindeki normaldeki duyarlılığın azalması olarak ifade edilebilir. Klinik açıdan insülin direnci, kişinin günlük metabolik faaliyetlerini optimal düzeyde sürdürebilmesi için pankreas adacık sisteminin salgılamak zorunda olduğu insülin miktarını aşan düzeyde insülin üretimi ve kullanımının zorunlu olduğu durum olarak ifade edilebilir (17,18). Normalde insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşın direnç oluşarak hepatik glukoz supresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile olan glukoz kullanımı azalır. Bu durumda insülin salgısının arttırılması ile metabolik durum kompanse edilir. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını arttırır. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normale oranla 1,5-2 kat yüksek bir seviye oluşur. Bu hiperinsülinemik kompensasyon sürecindeki beta hücrelerinde başlangıçta herhangi bir bozukluk yoktur. Fakat beta hücresinde fonksiyon kaybı başladığında insülin salgısı da giderek azalmakta ve diyabet ortaya çıkmaktadır. Prospektif çalışmalar insülin direnci olan bireylerde sonunda glukoz intoleransı veya insüline bağımlı olmayan diyabetin geliştiğini göstermektedir. İnsülin direnci, Tip 2 diyabet ve obezitede sık görülmekle birlikte obez olmayan ve normal OGTT olan sağlıklı bireylerin % 25'inde ve esansiyel hipertansiyonlu hastaların da % 25'inde saptanmıştır (15,19)

İnsülin direncine yol açan etkenler iki ana grupta incelenebilir:

a) Kalıtsal Faktörler

b) Edinsel Faktörler

a) Kalıtsal Faktörler

İnsülin duyarlılığının belirleyicileri arasında genetik faktörler önemli bir yer tutmakta ve sayıları her geçen gün artan çeşitli gen defektleri tespit edilmektedir. Genetik kökenli insülin direncinin en sık rastlanan şekli glikojen sentetaz geni mutasyonu olmakla birlikte, glukoz taşıyıcı proteinlere ait gen mutasyonlarına bağlı gelişen insülin direncinin nadir olduğu kabul edilmektedir. İnsülin reseptör substrat-1 (IRS-1) ve protein fosfataz- 1'in regülatör alt ünitelerini kodlayan genlerin bazı mutasyonları Tip 2 DM ile ilişkili bulunmuştur. Bu tür defektlerin teorik olarak Tip 2 DM'a yatkınlığın poligenik kalıtsal özelliğine katkıda bulunmasına rağmen etyolojik önemi tam olarak ortaya konulamamıştır. Son yıllarda, insülin direncine yol açan önemli faktörlerden biri olan obezitenin de genetik bir temeli olduğu düşünülmektedir. Halen insandaki obezitenin spesifik genetik nedeni tam olarak bulunamamışsa da bu konudaki iki gelişme ilgi çekmeye başlamıştır. Bunlardan birisi insandaki ob geni ve leptin bir diğeri ise lipoliz ve termogeneze önemli rol oynayan ve Tip 2 DM ve obeziteye yatkınlık oluşturan beta-3 adrenerjik reseptör genindeki mutasyondur (15,20).

b) Edinsel Faktörler

Günümüzde özellikle sağlıksız beslenme, sedanter yaşam şekli ve obezite başta olmak üzere pek çok faktörün çeşitli mekanizmalarla insülin direnci ve bununla ilişkili klinik tablolara zemin hazırladığı bilinmektedir (17,18). İnsülin direnci ile ilgili edinsel faktörler fizyolojik (puberte, yaşlılık, hamilelik gibi), metabolik (Tip 2 DM, diyabetik ketoasidoz, obezite, dislipidemi gibi), endokrin (tirotoksikoz, hipotiroidi, cushing sendromu gibi) ve endokrin dışı nedenler (yanık, sepsis, kronik karaciğer yetmezliği, romatoid artrit, konjestif kalp yetmezliği, esansiyel hipertansiyon) olarak özetlenebilir.

3.1.5.1 İnsülin Direncinin Hücresel Düzeyde Sınıflaması

İnsülin direnci hücresel düzeyde üç şekilde sınıflandırılır. Bunlar şu şekilde gösterilebilir:

1. Preresseptör düzeyinde (anormal beta hücre salgı ürünleri, dolasan insülin antikorları ve İskelet kası kan akımında ve kapiler endotel hücrelerde bozukluklar),
2. Reseptör düzeyinde (reseptör sayısında azalma, reseptör mutasyonları),
3. Postreseptör düzeyinde (reseptör sinyal iletiminde bozulma, tirozin kinaz aktivitesinde azalma, glukoz transportunda azalma, vb) (16)

3.1.5.2 İnsülin Direncinin Anatomo-Patolojik Sınıflaması

İnsülin aracılığı ile olan glukoz kullanımında defekt veya insülin direnci başlıca üç dokuda oluşur. Bunlar iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğerdir. İnsülin kas ve yağ dokusunda glukozun uptake'ini, depolanmasını ve kullanılmasını uyarır. Karaciğerde ise glikojen oluşumunu ve depolanmasını sağlayarak ve de glukoneogenez ve glikojenolizis inhibe ederek glukoz üretiminin azalmasına yol açar. Tip 2 diyabette insülin ile uyarılmış glukoz kullanımında defektin en fazla iskelet kasında olduğu gösterilmiştir. Özellikle beslenme sonrasında iskelet kası insülin direncinin primer yeridir. İskelet kasında insüline bağlı glukoz kullanımında defekt Tip 2 DM'li bireyler dışında non-diyabetiklerde de görülmektedir. İnsülin-reseptör bağlanmasında herhangi bir major bozukluk görülmemesi ve reseptör tirozin kinaz aktivitesinde minör azalmanın olması reseptörlerdeki bu değişikliklerin muhtemelen sekonder olarak geliştiğini göstermekte olması nedeniyle kastaki insülin direnci post reseptör düzeydedir (21-23). Açlık durumunda insülin direncinin primer yeri karaciğerdir. Hepatik glukoz üretimindeki artış açlık kan şekerinin artmasına yol açar. Karaciğerden glukoz yapımı glikojenolizis veya glukoneogenez yolu ile olur. Ağır hiperglisemili vakalarda hepatik glukoz çıkışında orta derecedeki artışlar kandaki glukozun yükselmesine katkıda bulunacaktır, çünkü üretilen glukoz özellikle normal olarak periferik dokular tarafından kullanılamamaktadır. Karaciğer seviyesinde insülin direnci, açıkça postreseptör birçok mekanizmaları ilgilendirmektedir. En azından bir kısmı belki visseral yağ dokusu tarafından üretilen, NEFA'nın taşınımının artışı ile açıklanabilmektedir (19). Yağ dokusundaki hormon sensitif lipaz trigliseridleri serbest yağ asidi (FFA) ve gliserole parçalar ve bu işlem insülin tarafından inhibe edilir. Bu nedenle yağ dokusundaki lipoliz insüline çok

duyarlıdır. İnsülin direnci ile hormon sensitif lipaz aktivitesi artışı FFA salınmasını arttırır. FFA diyabetiklerde hipergliseminin daha da artmasına yol açar. Yağ dokusundaki insülin direnci postreseptör düzeyde olup kesin nedeni tam olarak kesin değildir (15,24).

3.1.6 Diyabetin Genetiği

Tip 2 diyabetes mellitus, genetik predispozisyon ve çevresel faktörlerin etkisi ile oluşmaktadır. Hastalığın oluşumunda birden fazla anormal gen polimorfizmi rol oynamaktadır. Ayrıca her biri genetik kontrol altında olan insülin sekresyonu ve sensitivitesi bozuklukları da görülebilmektedir. Bunlar;(15).

1. Diyabetik ketoasidoz (DKA)
2. Hiperosmolar hiperglisemik sendrom (HHS)
3. Laktik asidoz
4. Hipoglisemi

Aile ve ikiz çalışmaları tip 2 diyabetin genetik komponentlerinin güçlü olduğunu göstermiştir. Ancak bu riske neden olan genlerin haritasını çıkarmak zor olmaktadır. Tip 2 diyabette genetik etyoloji yer almakla birlikte en sık rastlanan formlarının nedeni belirsizdir. Buna karşılık tip 1 diyabet riski %50 oranında tek bir majör lokus insan histokompatibilite antijeni tarafından belirlenir. Tip 2 diyabet patogenezinde genetik yatkınlığın önemli rol oynadığını düşündüren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda, beyaz ırk ve sarı ırkta %5, Pima ırkında %55'e kadar artan tip 2 diyabet oranı tespit edilmiştir (25). Bir başka neden de tek yumurta ikizlerinde ömür boyu konkordansın %100'e yaklaşıyor olmasıdır (20).

Tip 2 Diabetes Mellitusun Klinik evreleri

1. Bozulmuş Açlık Glukozu-Impaired Fasting Glycemia (BAG-IFG),
2. Bozulmuş Glukoz Toleransı-Impaired Glucose Tolerance (BGT-IGT) ve
3. Tip 2 Diyabet olarak özetlenebilir.

3.2 Bozulmuş Açlık Glukozu ve Bozulmuş Glukoz Toleransı

Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG) ve Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) olan kişiler yüksek diabetes mellitus riski taşırlar. Tüm BGT'li kişilerde DM gelişmez ve bazıları normal glukoz toleransına dönüşür. Ancak yaklaşık olarak bozulmuş glukoz toleransına sahip kişilerin üçte biri 10 yıl içerisinde tip 2 diabetes mellitus geliştirirler. Bu kişilerde DM gelişmedikçe, DM'a spesifik mikrovasküler komplikasyonlar saptanmaz. Fakat bir bölümünde, normalden daha fazla makrovasküler komplikasyon görülebilir. (26,27)

3.2.1 Bozulmuş Açlık Glukozu

Açlık plazma glukoz düzeyi 100-125 mg/dL (ADA 2004 kriterine göre) arasında olup, OGTT ile 2. saat plazma glukoz düzeyi 140 mg/dL'nin altında bulunan bu hastalarda, açlık glukoz homeostazı bozukluğu söz konusudur. Ancak bu durum diyabet tanısı için yeterli değildir. Bu grup hastalar (BAG) genellikle BGT şekline dönüşür (14).

3.2.2 Bozulmuş Glukoz Toleransı

Bozulmuş glukoz toleransını tanımlayabilmek için OGTT yapmak gereklidir. OGTT'de 2. saat plazma glukoz düzeyi 140-199 mg/dL olarak tespit edilen vakalarda glukoz toleransı bozukluğu söz konusudur ve BGT olarak adlandırılır. Bu grup hastalarda klinik diyabet henüz ortaya çıkmamıştır ve bu kişiler günlük yaşamlarında öglisemik olup, glikozile hemoglobin düzeyleri (%HbA1c) normal veya normale yakındır (27).

Açlık glukozu yüksek olan BGT'de, karaciğerde glukoz üretimi normaldir. Ancak bu kişilerde açlık plazma insülini tipik olarak yüksektir (27). BAG ve BGT'nin görülme sıklığı yaşa bağlı olarak artış göstermektedir. BAG ve BGT olan hastaları tanımlamak önemlidir, çünkü bu grup prediyabeti temsil eder ve gelecekte tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörüdürler. Şu andaki ortak fikir, her yıl BAG ve BGT'li kişilerin %2-5'inin açık diabetes mellitusa ilerlediğidir. Bu oran 10 yıl içinde %30 civarına varmaktadır. BGT normale dönse bile bu kişilerde normalden 3 kat daha fazla diyabet gelişme riski vardır (Şekil 2)(28).

Evreler Tipler	Normoglisemi	Hiperglisemi			
	Normal Glukoz Regölasyonu	Bozulmuş Glukoz Toleransı veya Bozulmuş Açlık Glukozu (Pre-Diyabet)	Diabetes Mellitus		
			İnsüline İhtiyaç yok	Kontrol İçin İnsülin Gerekli	Hayatı İdame İçin İnsülin Gerekli
Tip 1					
Tip 2					
Diğer Spesifik Tipler					
Gestasyonel Diyabet					

Şekil 2. Glukoz homeostazisi ve diyabet spektrumu. Tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, diğer spesifik tipler ve gestasyonel diyabetin normal glukoz toleransından diyabete kadar olan spektrumu soldan sağa gösterilmiştir. Oklar diyabetin bazı tiplerinde glukoz toleransındaki değişikliklerin iki yönlü olabileceğini göstermektedir. Örneğin, tip 2 diyabetli hastalar kilo verme ile bozulmuş glukoz toleransı kategorisine dönebilirler (28 nolu kaynaktan uyarılmıştır).

BGT, metabolik olarak, normal glukoz homeostazisi ile diyabetikler arasındaki dönemdir (40,41). BGT ve BAG birlikte oluşmalarına rağmen aynı manada değildir ve glukoz regölasyonunun farklı anomalilerini gösterebilirler. Bozulmuş glukoz regölasyonunun bu evrelerinden birine sahip bireyler diyabet gelişiminde yüksek risk taşırlar (42-44). BGT'ye OGTT ile tanı konulabilir. Fakat BAG'de, diyabet tanısı için gerekli olandan düşük, fakat normal glukoz toleransında bulunandan yüksek olan açlık glukoz konsantrasyonu söz konusudur. BGT ya da BAG tespit edilen vakalar genellikle normal ya da normale göre hafif yükselmiş glikozile hemoglobin seviyeleri göstermektedir (28).

BGT tanısı, 2. saat sonundaki glukoz konsantrasyonu 140 mg/dl-200 mg/dl olan sınırdaki hastalar için tanımlanmıştır. Bu hastalar tipik olarak normal veya

hafif yükselmiş açlık plazma glukoz seviyesine sahip olmakla beraber sadece oral glukoz yüklemesi ile karşılaştıklarında glukoz seviyesinde artış gösterirler. Bununla birlikte BGT aynı zamanda, metabolik sendromun da bir parçasıdır ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörüdür. Normal popülasyonun açlık glukoz değerlerinin 110 mg/dl'nin üstünde olması pek sık görülmemektedir. Buna ek olarak son yapılan çalışmalarda BAG tanısı için açlık glukoz değeri 100 mg/dl olarak kabul edilmektedir. Bu değeri aşan açlık glukoz seviyeleri 1. faz insülin salınımının bozulması ve mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon gelişme riskinde artmayla ilişkilidir. Bu yüzden normal glukoz dengesi ve diyabet arasında kalan, BAG adı verilen yeni bir tanısal sınıflama belirtilmiştir. Bozulmuş açlık glukozu olan kişiler 100 mg/dl ile 126 mg/dl arasında açlık kan şekeri sahiptirler. Önceki yıllarda hafif derecede glukoz intoleransı olan hastalar, diyabetik olarak değerlendiriliyordu. Fakat yukarıda tanımlanan iki bozukluğun normal glukoz toleransı ile diyabet arasındaki ara metabolik bozukluklar olduğu gösterilmiştir. Bunlar metabolik sendrom ile ilişkili olduklarından tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar için risk oluştururlar (2,27).

3.3 Metabolik Sendrom (MeS)

Son 20 yılda, obezite ve diyabetin dünya genelinde yaygınlığının artmasına paralel olarak metabolik sendromlu birey sayısında da önemli artış gözlenmekte ve MeS önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir. (29).

MeS, insülin direncinin zemininde gelişen abdominal obezite, BGT veya DM, hiper tansiyon (HT) ve koroner kalp hastalığı (KKH) ve dislipidemi gibi metabolik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir (29). MeS; dünyada giderek daha fazla sayıda insanı etkileyen önemli bir morbidite nedenidir. Pandemiye doğru ilerleyen bu büyümede, sedanter yaşam tarzının benimsenmesi ve beslenme alışkanlığında değişimler gibi çevresel etkenler yanında, genetik yatkınlıkla gelen bazı özellikler de metabolik sendromun oluşması ve ilerlemesinde rol oynamaktadır (30).

İlk olarak 1988 yılında Reaven tarafından ortaya atılan ve glukoz intoleransı, hiperglisemi, hipertansiyon, hiperinsülinemi, düşük high density lipoprotein (HDL) kolesterol, yüksek trigliserid (TG) ve yüksek very low density lipoprotein (VLDL) kolesterol düzeylerinden oluşan metabolik anormallikler

bileşenlerini sendrom X olarak tanımlamıştır (21). Sonraki yıllarda farklı çalışma grupları tarafından etyopatogenez, klinik önem ve bileşenlerin türüne göre farklı isimler almıştır. Örneğin, sendrom X bileşenlerine abdominal obezitenin eklenmesiyle sendrom X plus denmiştir. Altta yattığı düşünülen patogeneze göre insülin direnci sendromu (31); vücut üst yarısı şişmanlığı, hipertrigliseridemi, glukoz intoleransı ve hipertansiyon birlikteliği, kardiyovasküler riski artırması nedeniyle ölümcül dörtlü olarak adlandırılırken (32); sendromun oluşum sürecinde, kronik inflamasyon ve protrombotik durumun da gözlenmesi nedeniyle atero-trombojenik sendrom olarak tarif edilmiştir (33). Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) ve Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (ATP III) durumu tanımlamak için “Metabolik Sendrom” terimini kullanmaktadır (34).

3.3.1 Epidemiyoloji

Modern çağın getirdiği sedanter yaşam şekli ve değişen beslenme alışkanlığı MeS'nin en önemli komponenti olan obezitenin sıklığına ve dolayısıyla MeS'de hızlı bir artışa neden olmuştur (35). Metabolik sendrom prevalansı erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmektedir. Prevalans yaş ile artmakta, 20-29 yaş gurubunda % 6.7, 60-69 yaş gurubunda ise % 43.5 oranında görülmektedir. TEKHARF çalışmasına göre, 2000 yılı itibariyle Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide metabolik sendrom mevcuttur ve KAH geliştiren bireylerin % 53'ü aynı zamanda metabolik sendrom hastasıdır (34). Ayrıca 2004 yılında yapılan Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) sonuçlarına göre 40-49 yaş grubu erkeklerde MeS sıklığı % 36.7 ve kadınlarda ise % 51.6'dır . Yaşla birlikte sıklık oranı artış göstermiş ve 60-69 yaş grubu erkeklerde % 46.6, kadınlarda ise % 74.6 olarak tespit edilmiştir (36). Ülkemizde metabolik sendrom görülme sıklığı, erkeklerde % 28, kadınlarda ise % 40 gibi oldukça yüksek değerlerdedir (34).

3.3.2 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Metabolik sendromun tanı kriterleri DSÖ, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) Yetişkin Tedavi Paneli III (ATP III), Avrupa insülin Direnci Çalışması Grubu (EGIR), Uluslararası Diyabet Kurumu (IDF) ve Amerika Klinik Endokrinolojistler Birliği (AACE) ve Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği tarafından birbirinden çok az farklı şekillerde verilmiştir (37-39).

Tablo 3. MeS tanı kriterleri (39).

<i>Bileşen</i>	<i>DSÖ (modifiye) (1999)</i>	<i>EGIR (1999)</i>	<i>NCEP ATP III (2001)</i>	<i>AACE (2003)</i>	<i>IDF (2005)</i>	<i>AHA/ NHLBI (2005)</i>
BAG veya BGT (mg/dl)	AKŞ≥110 veya OGTT sonrası KŞ≥140 veya T2DM	AKŞ≥110	AKŞ≥110	AKŞ≥110 veya OGTT sonrası KŞ> 140	AKŞ ≥100	AKŞ ≥100
Bel Çevresi BKO	BKO>0.9 (>0.85)	≥94 (≥80)	>102(>88)		≥94 (≥80)	>102 (>88)
VKİ (kg/m ²)	>30			≥25		
KB (mmHg)	≥140/90	≥140/90	≥130/85	≥130/85	≥130/85	≥130/85
TG (mg/dl)	≥150	≥200 veya	≥150	> 150	≥150	≥150
HDL-C (mg/dl)	<35 (<40)	<40	<40 (<50)	< 40 (<50)	<40(<50)	<40(<50)
Tanı için gerekli kriter sayısı	IR veya BAG veya BGT artı ≥2 kriter (BKO ve/veya VKİ, Yüksek KB, yüksek TG ve/veya düşük HDL) veya idrar albumin/kreatinin 30mg/g	IR artı ≥2 kriter (bel çevresi, BAG, yüksek KB, dislipidemi)	≥3 kriter	Tanı risk faktörleri ve insulin direnci parametrelerine göre klinik olarak konur	Santral obezite (bel çevresi) artı ≥2 kriter (bel çevresinin üst sınırı farklı etnik gruplara göre değişken)	≥3 kriter

* Koyu ve italik yazı ile verilen rakamlar kadın bireyler içindir

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, **EGIR:** European Group for the study of Insulin Resistance, **NCEP ATP III:** National Cholesterol Education Program Adult treatment Panel III, **AACE:** Association of American Clinical Endocrinologists, **IDF:** International Diabetes Federation, **AHA/NLHB:** American Heart Association/ National Heart, Lung and Blood Institute, **BKO :** Bel/ kalça oranı, **KB:** kan basıncı, **IR:** İnsulin direnci, **HDL-C:** High density lipoprotein cholesterol, **TG:** Trigliserid, **VKİ:** Vücut kütle indeksi, **BAG:** Bozulmuş açlık glukozu, **BGT:** Bozulmuş glukoz toleransı, **OGTT:** Oral glukoz tolerans testi, **AKŞ:** Açlık kan şekeri, **Tip 2 DM:** Tip 2 Diyabetes Mellitus

3.3.3 Metabolik Sendromun Etiyopatogenezi

Metabolik sendromun tüm bileşenlerinin etiyopatogenezi açıklayabilecek tek bir genetik, çevresel faktör yada bulaşıcı bir durum henüz tanımlanamamıştır. Metabolik sendrom, insülin direncinin tetiklediği heterojen bir hastalıktır. Poligenik yatkınlık söz konusu olsa da, modern kent hayatının getirdiği hareketsiz yaşam ve yüksek kalorili beslenme sendromun gelişimi ve ilerlemesini hızlandırır.

Metabolik sendromun oluşmasında en fazla insülin direnci ve obezite sorumlu tutulur. Obezite, insülin direncini artmasına neden olur (40). Obezite metabolik sendromun ortaya çıkmasını sağlayan temel bileşen olarak gösterilebilir ise de, tüm obezlerde bozulmuş metabolik profil ve insülin direnci görülmemesi (41) ve yine normal VKİ olan kişilerde de insülin direnci olabildiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (42). Bu durumda MeS'in ana sebebinin insülin direnci olduğu söylenebilir. Buna ilaveten metabolik sendrom; yağ dokuda artışı, prematür ateroskleroz ile beraber dislipidemi ve hipertansiyon gibi birçok metabolik bozuklukla ilişkilidir (43).

3.4 Adiponektin

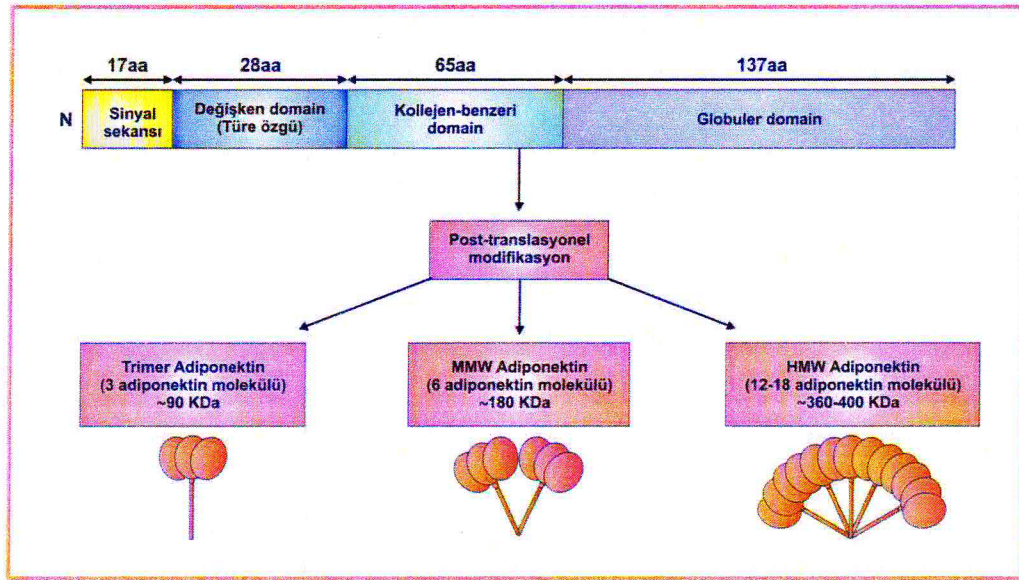
Farklı yöntemlerle, 4 farklı araştırma grubu tarafından 1995 ve 1996 yıllarında bulunan ve bu nedenle de farklı isimlendirilen adiponektinin diğer sinonimleri şunlardır: “adipose most abundant gene transcript 1 (apM1)”, “adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30)”, adipoQ ve “gelatin binding protein of 28 kDa (GBP28)”lık (44-47). İnsan adiponektini 17 kb’ ADIPOQ geni tarafından kodlanır ve bu gen 3q27 kromozomu üzerinde lokalizedir (48). Bu alan insanlarda, tip 2 diyabet ve metabolik sendromla ilişkili gen bölgesi olarak tanımlanmıştır. İnsan adiponektin geni 2 ekzon başlangıç kodonu ve bir ekzon stop kodonu olmak üzere 3 ekzon bölgesi içermektedir (49).

Adiponektin ekspresyonu büyük oranda ve özellikle farklılaşmış adipositlerden gerçekleşir ve kan dolaşımında yüksek düzeylerde bulunur. İnsanda serum adiponektin düzeyi normal bireylerde 5–30 µg/ml arasında değişir bu miktar total plazma proteinlerinin % 0.01’ine karşılık gelmesi nedeniyle en fazla bulunan adipoz doku proteindir (48). Plazma adiponektin düzeyleri cinsiyetler arasında farklılık göstermekte ve erkeklerde kadınlardan belirgin oranda düşüktür

(49). Adiponektin, kompleman faktör C1q alt ünitesi ile hemen hemen benzer homolojiyi paylaşan (%43) globular domain C-terminal ve kollojen yapının hakim olduğu bir N-terminal kısımdan oluşan 247 aminoasitlik bir proteindir (50)(Şekil 3).

Adiponektin, N-terminalde bir sinyal dizi ve kollojen – benzeri domain ve C-terminale yakın globular domain olmak üzere üç domain bulundurur. Globular kısmın 3 boyutlu yapısı TNF- α ile benzerlik gösterir (3).

İnsan plazmasında adiponektin kollojen kısmının aracılığıyla oluşturduğu 3 form şeklinde bulunur. Bu formlar: düşük moleküler ağırlıklı (LMW) trimer, orta moleküler ağırlıklı (MMW) hekzamer ve yüksek moleküler ağırlıklı oligomer (4–6 trimer) form (HMW) (48)(Şekil 3).



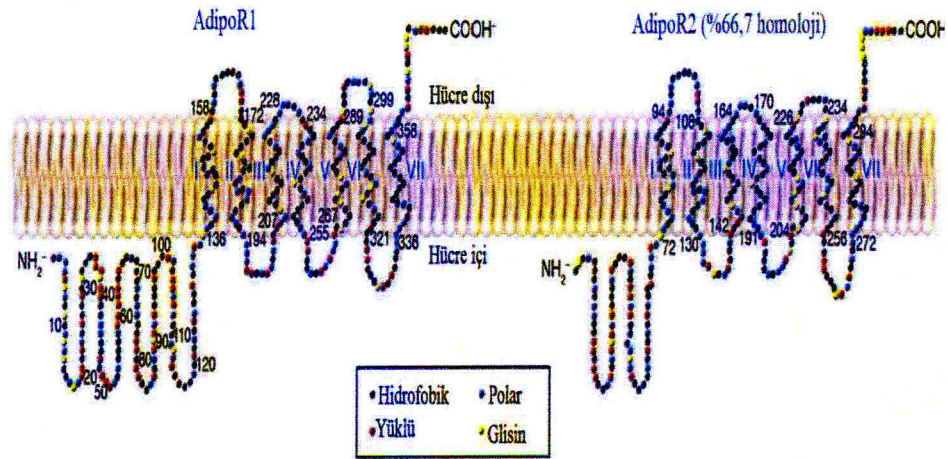
Şekil. 3. Adiponektin Yapısı Ve İzofom Tipleri.

3.4.1 Adiponektin Reseptörleri ve Adiponektin Etki Mekanizması

Yamauchi ve arkadaşları tarafından, 2003 yılında AdipoR1 ve AdipoR2 olmak üzere iki farklı adiponektin reseptörü tanımlanmıştır. Bu reseptörler PPAR- α , AMPK ve MAPK sinyal moleküllerini aktive ederek işlev gösterirler (Şekil 4). İnsan dokuları içerisinde AdipoR1 globüler adiponektin için spesifik reseptördür ve başlıca iskelet kasında eksprese edilirken, AdipoR2 full length adiponektin formu için spesifik reseptördür ve ağırlıklı olarak karaciğerde eksprese edilir.

Yapılan çalışmalar adiponektinin her iki reseptörün bağlanmasıyla PPAR γ ve AMP – aktive protein kinaz (AMPK) aktivitesinde artışa sebep olduğunu göstermektedir (49,51,52)(Şekil 5).

AdipoR1 ve AdipoR2, 7 transmembran domaini içeren yüzey membran proteinidir. (Şekil 4) AdipoR1 ve AdipoR2, bildirilen tüm G protein – bağlantılı reseptörlerin topolojisine, N terminallerinin integral, C terminallerinin ise eksternaldir olması nedeniyle zıttır (49,52).



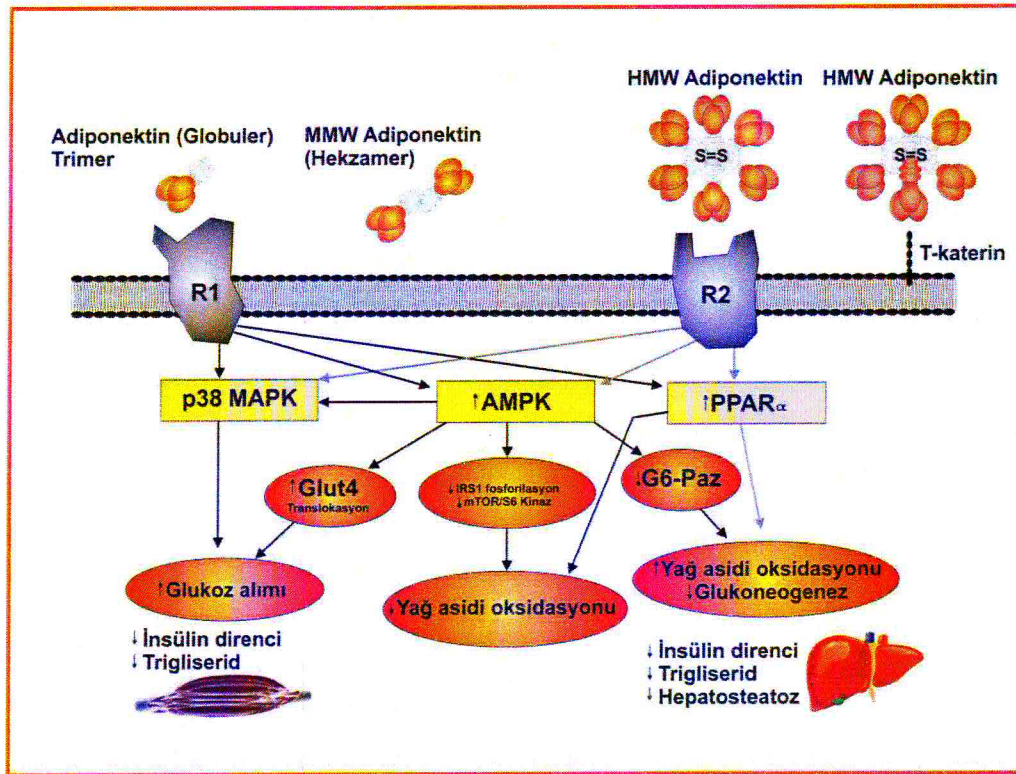
Şekil 4. Adiponektin Reseptörlerinin (AdipoR1 ve AdipoR2) Yapısı (93).

Bu reseptörler adiponektin ile bağlanma sonrası, AMPK, asetil CoA karboksilaz ve PPAR α aktivitesinin artması ile yağ asidi oksidasyonu ve glukoz alımının adiponektin tarafından düzenlenmesine aracılık ederler. Her iki reseptörün fonksiyonları ve doku ekspresyonları farklılık göstermektedir. Örneğin, kas dokusunda AdipoR1 ve AdipoR2 reseptörleri benzer oranlarda eksprese edilmektedir ve her iki reseptör de PPAR α aktivasyonu ile yağ asiti oksidasyonuna neden olurken, hücre içi glukoz alımı sadece AdipoR1 aktivasyonu ile olmaktadır. Diğer yandan, karaciğer dokusunda AdipoR2 reseptörü baskın olarak eksprese edilmekte ve glukoneogenezin baskılanması ve yağ asidi oksidasyonu bu reseptör aktivasyonu ile meydana gelmektedir (48).

Lodish ve arkadaşları 2004 yılında, spesifik reseptörleri dışında adiponektini bağlayan bir diğer protein olan T-Cadherin'in adiponektinin HMW formu için reseptör olduğunu belirtmişlerdir. Adiponektinin posttranslasyonel

modifikasyonu, T-Cadherin'e bağlanmasında kritik öneme sahiptir. Ancak T-cadherin'in bu özelliğini trimerik ve globuler adiponektin için göstermez (53).

Adiponektin AdipoR1 reseptörünün eksternal C-terminal domaine bağlanır, N-terminal sitoplazmik domain ise bir adaptör protein ile - APPL (adaptor protein containing pleckstrin homology domain, fosfotirozin bağlayıcı domain ve bir lözin fermuar motifi) - etkileşir. AMPK ve PPAR γ aktivasyonunun kesin mekanizması bilinmemektedir. (48).



Şekil 5. Adiponektin reseptörlerinin sinyal uyumu.

İki reseptör net bir şekilde farklı sinyal kullanır. AdipoR2, serbest yağ asidi oksidasyonunu artırır ve glukoneogenezi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini azaltır ve enerji dağılımını uyaran PPAR α metabolik yolunun aktivasyonu ile bağlantılıdır. AdipoR1, AMPK metabolik yolunun aktivasyonu ile sıkı bir şekilde bağlantılı olup artmış yağ asidi oksidasyonu ile birlikte hepatik glukoz üretiminin inhibisyonunu sağlar (48). Globular ve full – length adiponektinin adiponektin reseptörüne bağlanması PPAR α aktivitesini artırır ve miyositlerde yağ asidi oksidasyonunu ve glukoz alımını uyarır (3)(Şekil 5).

3.4.2 Adiponektinin İnsülin Direnci, Obezite ve Tip 2 DM ile İlişkisi

Metabolik sendrom; insülin direnci, viseral obezite, dislipidemi gibi bir çok metabolik bozukluğu içerir. Yapılan çalışmalarla hipoadiponektineminin metabolik sendrom ile birlikte seyrettiği gösterilmiştir. Adiponektinin metabolik sendrom ile olan güçlü ters ilişkisi abdominal obezite ve temelinde yatan insülin direnci aracılığıyla olmaktadır (54,55).

Dolaşımdaki adiponektin düzeyi obezitede azalırken, kilo verildiğinde düzeyleri tekrar artar. Adiponektinin diyetle ilgili obezitenin erken safhasında henüz küçük adipositler aktifken arttığı, adipositlerin hipertrofik hale geldiği uzun süreli obezite durumunda ve Tip 2 diyabette ise azaldığı bildirilmiştir (57-59). Kilo vermeksizin egzersizin insülin direncinde iyileşmeye yol açmasına karşın adiponektin düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir (60). Adiponektin ekspresyonu subkutan yağ dokusunda visseral yağ dokusundan daha fazladır. Visseral yağ akümüasyonu ile plazma adiponektin seviyelerinde meydana gelen bu azalmanın tam olarak mekanizması açıklanamamıştır. Ancak öne sürülen açıklama visseral yağ ile beraber adiponektin olan TNF α ekspresyonunun artması olarak açıklanmaktadır. Obez, insülin dirençli rodent modellerinde TNF- α ve resistin ekspresyonu yükselirken, adiponektin ekspresyonu düşmektedir (61-63)(Şekil 6).

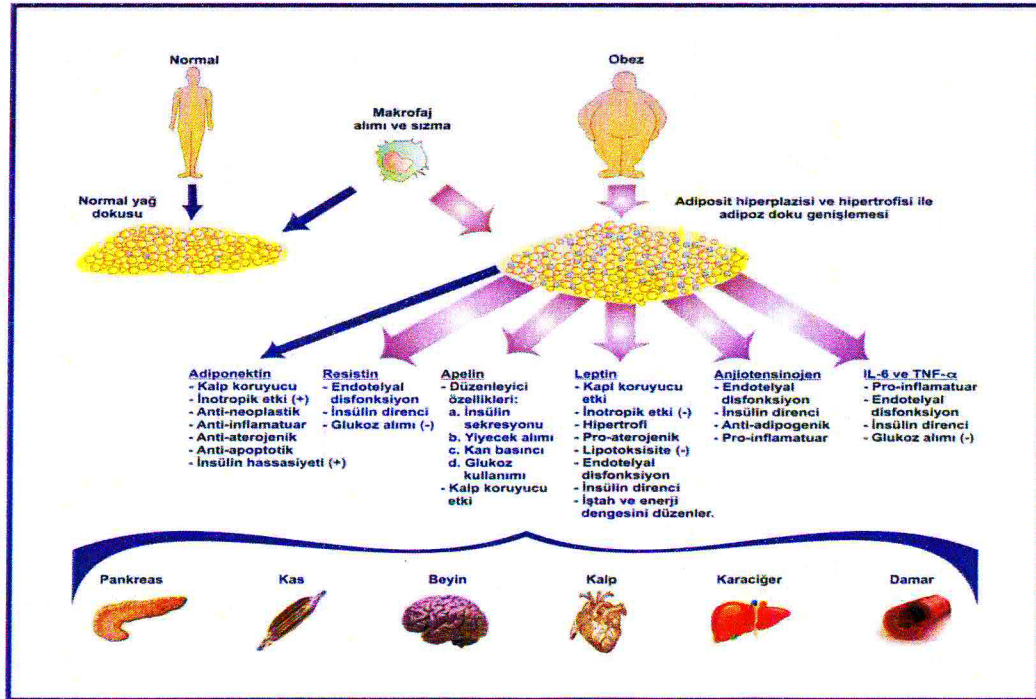
Adiponektin insülin sensitivitesini artırıcı etkiye sahiptir. Yapılan çalışmalarla bu etkinin kas dokusu ve karaciğer üzerinden olduğu belirtilmiştir. Adiponektin, iskelet kasında ve karaciğerde yağ asidi oksidasyonunu ve glukozun alımını artırır. Ayrıca karaciğerde glukoneogenetik enzim üretimini ve endojen glukoz üretimi hızını baskılar. Tip 2 diyabetes mellituslu kişilerde plazma adiponektin konsantrasyonları, VKİ değerlerine göre eşleştirilmiş kontrollerden daha düşük olabilmektedir. Plazma adiponektin konsantrasyonları ile insülin duyarlılığı arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir, bu da düşük plazma konsantrasyonlarının insülin direnciyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (54-56).

Obez ve tip 2 diyabeti olan farelerde insülin direnci üzerine adiponektinin etkisi incelenmiş ve yüksek yağlı diyetle beslenen farelerin plazma adiponektin seviyelerinin düştüğü gözlenmiştir. Adiponektin seviyelerinin düzenlenmesi ile yüksek yağlı diyetle indüklenen insülin direnci ve hipertrigliseridemi

düzeltilenmiştir. Bundan dolayı adiponektinin insülin duyarlılaştırıcı bir adipokin olduğu düşünülmektedir (54).

Pima yerlilerinde yapılan bir çalışmada tip 2 diyabet gelişiminin yüksek plazma adiponektin seviyelerine sahip bireylerde düşük adiponektin seviyelerine sahip bireylere göre daha az olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle yüksek adiponektin konsantrasyonu tip 2 diyabete karşı koruyucu bir faktör olarak kabul edilebilir (64).

Diyabetiklerde ve koroner kalp hastalığı olanlarda adiponektin düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Dahası diyabetik olup da koroner arter hastalığı bulunan olguların adiponektin düzeyleri diyabetik olup da koroner arter hastalığı olmayan olgulardan daha düşük bulunmuştur. Hipoadiponektinemi ile Tip 2 DM gelişimi arasında da bir ilişki belirlenmiş ve kilo kaybı ile adiponektin düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Azalmış adiponektin düzeylerinin obezite, Tip 2 DM, koroner kalp hastalığı gelişim riskini arttırdığı bildirilmektedir (65,66).



Şekil 6. Obezite, Pre-Diyabet, Tip 2 DM ve MeS’da Adipokinlerin rolleri.

(119 nolu kaynaktan uyarlanmıştır)

3.5 Resistin.

Resistin iki bağımsız grubun aynı zamanda çalışmaları sonucu elde edilmiştir:

1. Stepan ve grubu, 2001'de, resistin benzeri proteinin ayırımını yapmıştır (67).
2. 2000 yılında Holcomb ve arkadaşları resistini akciğer inflamasyonu ile ilgili bir protein olarak saptamışlardır (68).

Resistin beyaz ve kahverengi yağ dokusu tarafından üretilir, ancak hipotalamus, hipofiz, adrenal bezler, pankreas, gastrointestinal sistem, kas hücreleri, dalak, lökositler ve plazma gibi birçok farklı dokuda da saptanmıştır (69).

3.5.1 Resistinin yapısı

Resistin 12,5 kDa ağırlığında, sisteinden zengin bir peptid hormondur. Son çalışmalar insan resistininin 108, rat ve fare resistininin 114, yeni klonlanan domuz resistininin ise 109 aminoasitten oluştuğunu göstermiştir. Resistin geni 19. kromozomda kodlanmaktadır. Resistin hepatik insülin direncinin adiposit kaynaklı mediatörü olarak bilinmektedir. Resistinin yaklaşık %12'sini oluşturan sistein, hormon yapısında en yaygın görülen aminoasittir. Resistin kolayca bir monomere dönüşebilecek disülfid bağlı bir homodimerdir. Resistin dimer yapısı cys 26 daki bir mutasyonla bu proteinin ekspresyonunu monomer hale getirmektedir (15,69).

Resistin, antidiyabetik bir ilaç olan tiazolidinedionların (TZD) mekanizması araştırılırken saptanmıştır. TZD özellikle yağ hücresinde (araştırmalarda genellikle 3T3-L1 yağ hücresi kullanılmıştır) farklılaşma sağlayan, hücre içine yağ asidi alımını artıran, plazma serbest yağ asidi miktarını azaltan ve insüline duyarlılığı artırarak antidiyabetik etki gösteren bir ilaçtır (69,70).

TZD'nin fonksiyonel özellikleri (69):

1. Yağ hücresinde nükleer reseptörlerle etkileşir.
2. Peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPAR) affinitesini artırır.
3. İnsüline hassasiyeti düzenler.

3T3-L1 yağ hücresi, insülin ile stimüle edildiğinde, glukoz alımı, belirlenebilen ve ölçülebilen model hücre olarak kullanılmaktadır, bu hücreler ile otokrin ve parakrin mekanizmaları açıklayan kültür çalışmaları, resistinin keşfine neden olmuştur. 3T3-L1 hücreleri adipogenez sırasında resistin proteini mRNA'nın indüklenmesiyle resistin sentezi yaparlar (70-72).

3.5.2 Resistinin İnsülin Direnci, Obezite ve Tip 2 DM İle İlişkisi

Resistin ile ilgili ilk çalışmalar; kemiricilerde adipoz dokudan salındığı, bu ekspresyonun obez hayvan modellerinde yüksek olduğunu ve dolaşımdaki resistin seviyesinin insülin direnci ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Resistinin intraperitoneal (İP) enjeksiyonları farelerde hedef hücrelerin glukoz toleransını azalttığı, insüline hassasiyeti körelttiği ve serum insülin düzeyini düşürdüğü böylece insülin direncini azalttığı görülmüştür. Resistin glukoz metabolizmasına etkili insülin antagonisti gibi çalışan hormon olarak görev yaptığı sanılmaktadır (69,70).

Resistin insülinin yağ dokusuna glukoz alımını uyarıcı etkisini nötralize ettiği bilinmektedir. Resistin 3T3-L1 hücrelerinin, adiposit differansiasyonunu azaltarak ve yağ dokusu yerine karaciğer ve kasta TG depolanmasını artırarak insülin direncinin oluşmasına neden olmaktadır. Normalde VKİ ile ilişkisi olmamasına rağmen, yapılan incelemeler morbid obez bireylerde zayıf bireylere oranla resistin mRNA salınımının arttığı saptanmıştır. Aynı zamanda abdominal yağlanmada gluteal yağlanmaya göre resistin salınımı daha fazla olmaktadır. Tip 2 diyabet gelişme riskinin, resistin seviyesi yüksek bulunan ve santral obezite görülen bireylerde de arttığı gözlenmiştir (73,74). Resistin; fare ve insanlarda adiposit metabolizmasını düzenlemektedir (75). Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan ve insülin direncini azalttığı bilinen antidiyabetik ilaçlardan TZD'lerin etki mekanizmalarından birisi de adiposit kaynaklı resistin üretiminin engellenmek yoluyla insülin direncini azalttığı belirtilmektedir (73). Bu bilgiler dolaşımdaki resistin artışının insüline direnç ve hiperglisemi ile yakın ilişkide olduğunu göstermektedir (67,69,73).

İnsanlarda yapılan resistin ile ilgili çalışmalar ise değişik sonuçlar ortaya koymaktadır. Çok sayıda çalışmaya rağmen, insanlarda, yağ dokusu ile resistin

ekspresyonu arasında veya dolaşımdaki resistin düzeyleri ile adiposite ya da insülin direnci arasında net ve tutarlı bir ilişki saptanamamıştır (76). İnsanlarda dolaşımdaki resistin kaynağının adipoz dokudansa makrofaj ve monositler olduğu, bu hücrelerden sekrete edilen proinflamatuvar ajanların resistin düzeyini arttırdığı gösterilmiştir. Bu yüzden insan ve kemiricilerde resistin regülasyonu farklı mekanizmalarla düzenleniyor gibi görünmektedir. Resistin, damar duvarında VCAM-1, ICAM-1, MCP-1 ve endotelin-1 gibi adezyon moleküllerinin üretimini arttırması nedeniyle vasküler endotel hücrelerinde direkt proinflamatuvar etkiye sahip olduğu ileri sürülmektedir (77,78) (Şekil 6).

3.6 Apelin

Yağdokusu kaynaklı adipokinlerden yakın zamanda tespit edilenlerden biri olan apelin, ilk olarak sığır mide öz suyundan elde edilmiş olup, ‘‘orphan’’ reseptör olan APJ’nin endojen ligandıdır. 1993 yılında O’Dowd ve arkadaşları anjiotensin reseptör tip-1 genine birçok sekansta benzeyen yeni bir gen bulmuşlardır. Bu yeni genin kodladığı varsayılan plazma membran G proteini tarafından oluşturulan APJ reseptörü anjiotensin-I reseptörüne benzerlik göstermesine rağmen anjiotensin-II’ye bağlanmamaktaydı (79). Tatemoto ve arkadaşları 1998 yılında sığır midesi öz suyunda buldukları bu maddenin APJ reseptörünü aktive ettiğini tespit ederek peptid yapıdaki bu maddeyi apelin olarak isimlendirdiler (80). Sonraki çalışmalarla apelinin santral sinir sistemi başta olmak üzere kalp, akciğer, meme dokusu gibi birçok periferik organda sentezlendiği veya reseptörünün bulunduğu gösterildi (81,82).

3.6.1 Apelinin Biyokimyası ve Metabolizması

Apelin, 77 aminoasit içeren bir prepropeptid şeklinde sentezlenir. Apelin ilk olarak 36 rezidürlü bir peptid (apelin-36) olarak tespit edilse de, zaman içinde daha yüksek etkiye sahip daha kısa C terminal fragmanları (apelin-13, apelin- 17) da tespit edilmiştir. Birçok türde salınan preproapelinin sekansları yüksek düzeyde benzerlik göstermektedir. Sentezlenen preproapelin daha sonra posttranslasyonel mekanizmalarla daha kısa fakat aktif peptidlere ayrılmaktadır. Bunlar apelin-12, -13, -16,-17, -19 ve -36 olarak adlandırılmaktadır (83,84).

İnsanlarda apelin geni kromozom Xq 25–26.1’de l kalizedir. Apelinin N u  kısmı ligand reseptör etkileşiminde anahtar rol oynar. N u  kısmının aminoasit sırası bilinen protein ve peptitlerin hiçbiriyle benzerlik göstermeyen LVQPRGPRSGPGPWQGG  eklinededir. Bu kısım ayrıca hidrofobik aminoasit yönüyle zengindir. Apelin peptitleri en az 12 C u  kalıntısına sahiptirler. Apelin reseptörünün aktivasyonuna bu 12 C u  kalıntı yol açar. Son 12 C u  aminoasit formu en kısa aktif sıradır, apelin-11 ve daha kısa peptitler metabolik olarak aktif değildirler. Apelin 13, apelin reseptörü aktive etme yeteneğine sahip en kısa aminoasit dizisine sahiptir. Apelin 12 ise çok daha fazla aktiftir. Bu nedenle preproapelinin son kısmı (C-u ; 65-77) apelinin biyolojik aktivitesi ve reseptöre ba lanması için büyük önem taşımaktadır (80,82-84).

Apelin metabolizmasının bilinen tek yolu anjiyotensin dönüştürücü enzimdir. Ancak son yıllarda apelin-13 ve apelin-36’nın C u  kısmından fenilalalini ayıran bu enzimden başka çinko içerikli karboksipeptidaz enzimi de bulunmuştur (85). Apelinin plazmadaki konsantrasyonu diğer dokulara göre oldukça azdır (86). Bu da apelinin dolaşımda bir endokrin faktör olmasının yanında, nörotransmitter olarak parakrin bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir (87).

 lk olarak 1992 yılında O’Dowd ve arkadaşları anjiyotensin tip 1 reseptör geniyle oldukça büyük diziliş benzerliği gösteren bir gen keşfetmiş ve bu geni, APJ olarak isimlendirilerek G protein ba lı reseptör olarak tanımlamışlardır (79). APJ, Tatamoto ve arkadaşları 1998 yılında apelin tanımlayana kadar orfan olarak kalmıştır (80). APJ (apelin reseptörü, AR, anjiyotensin 1 benzeri reseptör) orjinal olarak insan genomik DNA’sından polimeraz zincir reaksiyonu yoluyla elde edilmiştir. Bu reseptörün geni 11. kromozomun q12.1 kısmında l kalize olup 380 aminoasitten olmaktadır (79).

İnsanlarda APJ mRNA; adipoz doku, karaciğer, akciğerler, kalp, mide, pankreas, vasküler endotelial ve düz kas hücreleri, plasenta, timus, prostat, testis, ovaryum, dalak, bağırsaklar ve beyin olmak üzere birçok dokuda gösterilmiştir (82,86,88-90). APJ ekspresyonu, sıçanlarda ise en fazla kalp ve akciğerlerde olmak üzere hemen hemen tüm perifer dokularda bulunmuştur (91).

377 aa'lık fare apelin reseptörü insan apelin reseptörüyle % 91, aynı şekilde 377 aa'lık sıçan apelin reseptörü ise insan reseptörüyle % 89 diziliş benzerliği göstermektedir (92).

3.6.2 Apelinin İnsülin, Obezite ve Tip 2 DM ile İlişkisi

Yapılan çalışmalarda plazma apelin seviyesi, tip 2 diyabetli hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğu göstermiştir (93,94). Ancak daha önce tedavi gören tip 2 diyabetli hastalarda bu bulgulara zıt sonuçlar elde edilmiştir. Apelinin bu hastalarda bazal ve glukoz uygulandıktan 2 saat sonraki plazma seviyesi yükselmiş ve glukoz toleransı da azalmıştır (95). Apelin sentezini yağ dokuda insülin tarafından stimüle edilmektedir (96-98) ve plazma apelin seviyesi hiperinsülinemi ve insülin direnciyle ilişkili olarak obezitede önemli düzeyde artış göstermektedir (99). Diyabet oluşturulmuş farelerde apelin ekspresyonu azalmıştır. İnsülinin tersine, glukozun apelin sentezi üzerinde herhangi bir etkisi yoktur (96,97). Apelinin, insan ve kemirgen pankreas dokularında baskın olarak alfa ve beta hücrelerde ekspresyonu gösterilmekle beraber apelin pankreasta ve yağ dokuda glikokortikoidlerce negatif yönde regüle edilir (97). İnsanlarda plazma apelinini vücut kitle indeksiyle pozitif korelasyon göstermektedir (100).

İnsan ve fare yağdoku hücrelerinde apelin mRNA'sı bulunmuştur. Apelin, yüksek miktarda beyaz adipoz dokudan, daha az miktarda ise kahverengi adipoz dokudan salgınmaktadır (96). Bununla birlikte, obez hayvan modellerinde apelin ekspresyonundaki artışın en büyük belirleyicisi yağ dokudan çok insülin seviyesidir. Yağ dokudan apelin ekspresyonu yağ hücrelerinin hipertrofi derecesini yansıtır (101). Apelin yağ dokunun damarlanmasını artırır. Apelin, yağ dokuda normal ve insülin dirençli kemirgenlerde glukoz kullanımını artırarak plazma glukoz seviyesini düşürür. Obez ve insülin dirençli farelerde apelin insülin duyarlı dokularda glukoz alımını artırır (102) Hiperinsülinemik obez farelerde hem adipositlerdeki apelin sentezi hem de plazmada apelin seviyesi oldukça yüksek gözlenmiştir (96). Apelinin insülin sekresyonu üzerinde belirgin inhibe edici etkisi belirlenmiştir. İn vivo ve in vitro apelin-36, glukozla indüklenmiş insülin sekresyonunu stimüle etmektedir (90).

Farelerdeki 24 saatlik açlık sonrasında plazma insülin düzeyi düşmekte ve bununla beraber adipoz dokuda apelin ekspresyonu inhibe olmakta, bundan dolayı plazma apelin düzeyi de düşmektedir. Beslenme sonrasında ise, plazma apelin düzeyi ve adipoz doku apelin mRNA seviyesi tekrar normal beslenen hayvanlardaki düzeylere dönmektedir (96) (Şekil 6).

Bu çalışma; dünyada giderek daha fazla insanı etkileyen önemli bir mortalite ve morbidite olup, insülin direnci, dislipidemi, abdominal obezite ve hipertansiyon ile karakterize MeS ve Tip 2 DM ile pre-diyabet evreleri olan BAG ve BGT'lu hastalarda serum adiponektin, apelin, resistin ve insülin rezistansı parametrelerinin karşılaştırılmasını amaçlamaktadır.

4. GEREÇ ve YÖNTEM

4.1 Hasta ve Kontrollerin Seçimi

Bu çalışma; Elazığ'da, Haziran 2011–Ocak 2012 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji Polikliniğine başvuran ve altta yatan herhangi bir kronik hastalığı ya da şikayeti olmayan, yeni tanı alan 18 tip 2 diyabet hastası (9 kadın, 9 erkek), 18 bozulmuş açlık glukozu olan hasta (9 kadın, 9 erkek), 18 bozulmuş glukoz toleransı olan hasta (9 kadın, 9 erkek), 18 metabolik sendrom hastası (9 kadın, 9 erkek) ile 16 sağlıklı birey (8 kadın, 8 erkek) alınarak oluşturulan gruplarda yapıldı. Hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireylerin benzer yaş ve VKİ sahip olmaları tercih edildi.

$$\text{“Vücut kitle indeksi (VKİ) = kg/m}^2\text{”}$$

formülü ile hesaplandı. Bel çevresi ölçümü; kosta alt kenarı ile spina iliaka arasındaki en dar çapın olduğu hat baz alınarak oda giysileri içinde, aç karnına, ayakta ve normal bir ekspiryum yaptırdıktan sonra mezura ile ölçüldü.

Bu çalışma için, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Değerlendirme Komisyonundan (12.10.2010 tarih, 11 toplantı sayısı, 11 nolu karar) onay alındı. Hasta ve kontrollerin yazılı (Gönüllü Onam Formu) ve sözlü onayları alındı. Hasta ve kontrol grubundan alınan kan örnekleri hemen Fırat Üniversitesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarında rutin biyokimya analizleri için gerekli işlemlere tabi tutuldu.

4.2 Örneklerin Hazırlanması

Bu çalışma için hasta ve kontrol grubundaki kişilerden 10-12 saatlik gece açlığını takiben K₃-EDTA içeren 2 adet tüpe ve antikoagülan içermeyen 1 adet biyokimya tüpüne kan alındı. K₃-EDTA'lı tüplere alınan kanlardan birinde %HbA_{1c} çalışıldı. Diğer K₃-EDTA tüp ve biyokimya tüpüne alınan kan ise bekletilmeden 4000 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek serum ve plazması ayrıldı. Adiponektin, resistin ve apelin ölçümleri için bu serumdan 0.5ml kadarı içinde 15 µL kadar proteaz inhibitörü olan aprotinin ihtiva eden epandorflara aktarıldı. Bu epandorflardaki serum ve plazmanın üzerine 1/10 hacim kadar 1 N HCl eklendi. Adiponektin, resistin ve apelin için ayrılan serumlar ise -20 °C'de çalışma gününe

kadar saklandı. Arta kalan serumda AKŞ, insülin ve lipit parametreleri (trigliserit, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol) düzeyleri hemen ölçüldü.

4.3 Yöntemler

4.3.1 Serum Adiponektin Düzeylerinin Ölçümü

Serum adiponektin düzeyleri, insan adiponektin enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (Millipore, katalog no: EZHADP-61K, Missouri, USA) kullanılarak kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar ELX800 ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 kullanıldı. Test sonuçları 1:500 dilüsyon nedeniyle 500 ile çarpıldı ve µg/ml olarak belirtildi. Kit sensitivitesi: < 0.78 ng/mL, ölçüm aralığı: 1,56 -100 ng/ml' dir.

4.3.2 Serum Resistin Düzeylerinin Ölçümü

Serum resistin düzeyleri, insan resistin enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (Millipore, katalog no: EZHADP-51K, Missouri, USA) kullanılarak kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar ELX800 ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 kullanıldı. Test sonuçları 1:10 dilüsyon nedeniyle 10 ile çarpıldı ve ng/ml olarak belirtildi.

Kit sensitivitesi: < 0.16 ng/mL, ölçüm aralığı: 0,16 -20 ng/ml' dir.

4.3.3 Serum Apelin Düzeylerinin Ölçümü

Serum apelin düzeyleri, insan apelin enzyme immuno assay kiti (phoenix, katalog no: EK-057-23) kullanılarak kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar ELX800 ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 kullanıldı. Test sonuçları ng/ml olarak belirtildi.

Kit ölçüm aralığı: 0.07 -100 ng/ml' dir.

4.3.4 HbA1c Düzeylerinin Ölçümü

HbA1c düzeyleri EDTA'lı tüplere alınan tam kan örnekleri yüksek basınç sıvı kromatografisi yöntemi kullanılarak Shimadzu marka (Shimadzu, Prominence, Japan) HPLC sistemi ile ölçüldü.

4.3.5 Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Biyokimyasal analizler olan serumda glukoz, trigliserit, total kolesterol, HDL-K, LDL-K, VLDL-K düzeyleri OLYMPUS AU-2700 (Olympus Optical Co. Ltd, Tokyo-Japan) otoanalizöründe ölçüldü.

İnsülin direnci (HOMA-IR) Matthews ve arkadaşları tarafından geliştirilen matematiksel işlem ile aşağıdaki gibi hesaplandı (184).

$$\text{HOMA-IR} = [\text{açlık insülini } (\mu\text{U/ml}) \times \text{açlık glukozu } (\text{mmol/l})] / 22.5$$

4.3.6 İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatiksel analizler için SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Sciences) kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmalarında Anova testi ve farklılığa neden olan grubun saptanmasında Tukey HSD testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

Bu çalışmaya Fırat Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran ve başka herhangi bir hastalığı olmayan, yeni tanı alan 18 tip 2 diyabet hastası (9 kadın, 9 erkek), 18 bozulmuş açlık glukozu olan hasta (9 kadın, 9 erkek), 18 bozulmuş glukoz toleransı olan hasta (9 kadın, 9 erkek), 18 metabolik sendrom hastası ile 16 sağlıklı birey (8 kadın, 8 erkek) alındı. Hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireylerin benzer yaş ve VKİ sahip olmaları tercih edildi (Tablo3).

Tablo 4. Grupların demografik özellikleri

	Kontrol n:16	BAG n:18	BGT n:18	MeS n:18	Tip 2 Diyabet n:18
Yaş (yıl)	40.94±5.60	40.28±4.33	41.44±4.34	39.17±4.29	40.94±4.60
Cinsiyet (K/E)	8/8	9/9	9/9	9/9	9/9
Bel Çevresi (cm)	72.31±5.25	89.33±12.09***,†, a	95.72±16.5***	99.83±10.53** *	100.72±7.74***
Kilo (kg)	68.75±7.66	77.67±11.47	82.56±15.42**	83.72±11.22**	81.00±8.21*
Boy (cm)	169±6.62	165±7.04	166±8.29	166±8.3	167±7.59
VKİ (kg/m ²)	24.09±2.41	28.35±4.4*	30.07±6.45***	30.44±4.01***	29.26±2.86**

* : p<0.05 ; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

** : p<0.01 ; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

*** : p<0.001; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

† : p<0,05 ; Tip 2 DM grubu ile karşılaştırıldığında

a : p<0.05 ; MeS grubu ile karşılaştırıldığında

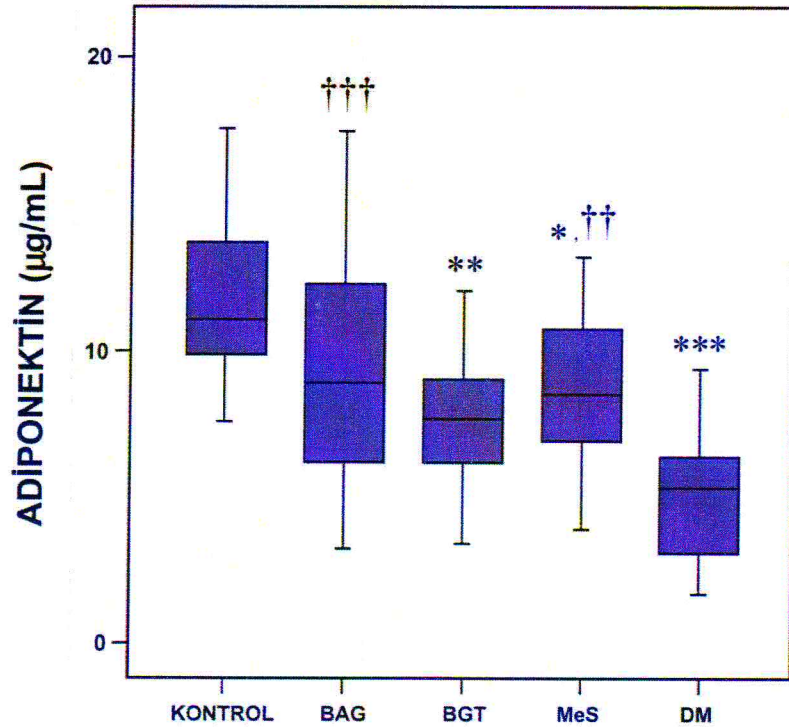
5.1 Serum Adiponektin Düzeyleri

Serum adiponektin düzeyleri; Tip 2 DM (5.35 ± 2.35 $\mu\text{g/mL}$) ($p < 0.001$), BGT (7.95 ± 2.66) ($p < 0.01$) ve MeS (8.65 ± 2.55) ($p < 0.05$) gruplarında kontrol grubuna (11.75 ± 2.91) göre anlamlı şekilde düşük bulundu.

Tip 2 DM (5.35 ± 2.35 $\mu\text{g/mL}$) grubunda; BAG grubu (9.24 ± 3.93 $\mu\text{g/mL}$) ve MeS grubuna (8.65 ± 2.55 $\mu\text{g/mL}$) göre anlamlı şekilde düşük adiponektin düzeyleri tespit edildi. (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p < 0.01$) (Şekil 7).

Tablo 5. Gruplara ait serum adiponektin düzeyleri.

	Kontrol n:16	BAG n:18	BGT n:18	MeS n:18	Tip 2 Diyabet n:18
Adiponektin($\mu\text{g/mL}$)	11.75 ± 2.91	$9.24 \pm 3.93^{\dagger\dagger\dagger}$	$7.95 \pm 2.66^{**}$	$8.65 \pm 2.55^{*,\dagger\dagger}$	$5.35 \pm 2.3^{***}$



Şekil 7. Gruplara ait serum adiponektin düzeyleri.

- * : $p < 0.05$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında †† : $p < 0.01$; Tip 2 DM grubu ile karşılaştırıldığında
** : $p < 0.01$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ††† : $p < 0.001$; Tip 2 DM grubu ile karşılaştırıldığında
*** : $p < 0.001$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

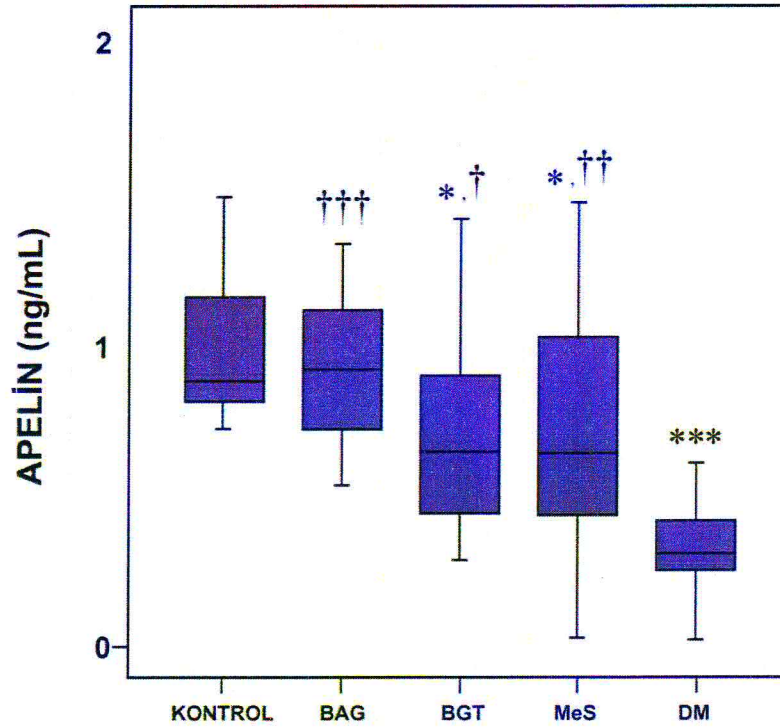
5.2 Serum Apelin Düzeyleri

Serum apelin düzeyleri; Tip 2 DM (0.34 ± 0.19 ng/mL) ($p < 0.001$), BGT (0.67 ± 0.34 ng/mL) ($p < 0.05$) ve MeS (0.70 ± 0.43 ng/mL) ($p < 0.05$) gruplarında, kontrol grubu (1.01 ± 0.30 ng/mL) ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu.

Tip 2 DM (0.34 ± 0.19) grubunda apelin düzeyleri, BAG grubu (0.91 ± 0.22 ng/mL) ($p < 0.001$), BGT grubu (0.67 ± 0.34 ng/mL) ($p < 0.01$) ve MeS grubu (0.70 ± 0.43 ng/mL) ($p < 0.05$) ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde düşük olarak tespit edildi (Şekil 8).

Tablo 6. Gruplara ait serum apelin düzeyleri.

	Kontrol n:16	BAG n:18	BGT n:18	MeS n:18	Tip 2 Diyabet n:18
Apelin (ng/mL)	1.01 ± 0.30	$0.91 \pm 0.22^{\dagger\dagger\dagger}$	$0.67 \pm 0.34^{*,\dagger}$	$0.70 \pm 0.43^{*,\dagger\dagger}$	$0.34 \pm 0.19^{***}$



Şekil 8. Gruplara ait serum apelin düzeyleri.

- * : $p < 0.05$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında † : $p < 0.05$; Tip 2 DM grubu ile karşılaştırıldığında.
 *** : $p < 0.001$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında †† : $p < 0.01$; Tip 2 DM grubu ile karşılaştırıldığında
 ††† : $p < 0.001$; Tip 2 DM grubu ile karşılaştırıldığında

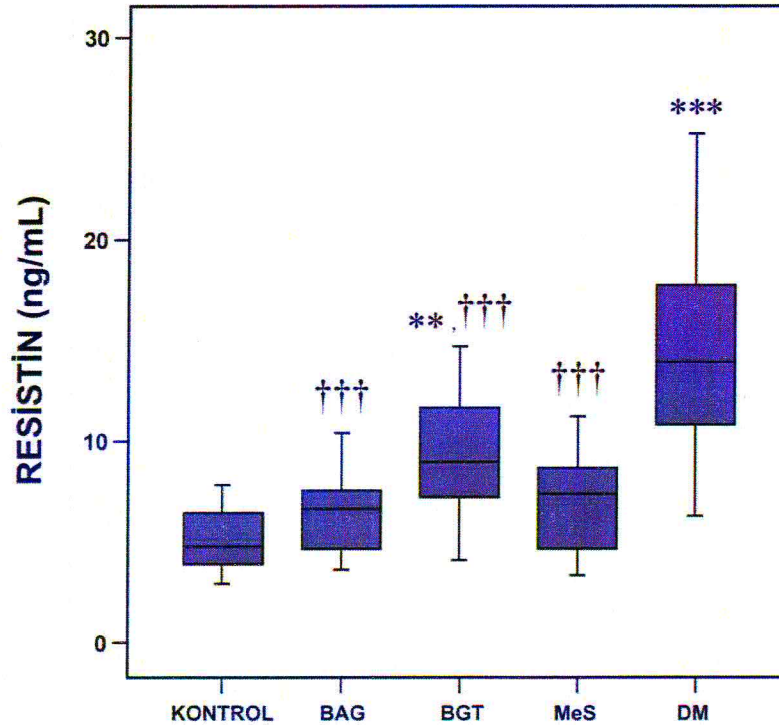
5.3 Serum Resistin Düzeyleri

Serum resistin düzeyleri; Tip 2 DM (14.5 ± 5.31 ng/mL) ve BGT grubunda (9.16 ± 3.06 ng/mL) kontrol grubu (5.11 ± 1.56 ng/mL) ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p < 0,01$).

Tip 2 DM (14.5 ± 5.31 ng/mL) grubunda resistin düzeyleri; BAG (6.40 ± 1.80 ng/mL), BGT (9.16 ± 3.06 ng/mL) ve MeS (6.95 ± 2.55 ng/mL) grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$) (Şekil 9).

Tablo 7. Gruplara ait serum resistin düzeyleri.

	Kontrol n:16	BAG n:18	BGT n:18	MeS n:18	Tip 2 Diyabet n:18
Resistin (ng/mL)	5.11 ± 1.56	$6.40 \pm 1.80^{\dagger\dagger\dagger}$	$9.16 \pm 3.06^{**, \dagger\dagger\dagger}$	$6.95 \pm 2.55^{\dagger\dagger\dagger}$	$14.5 \pm 5.31^{***}$



Şekil 9. Gruplara ait serum resistin düzeyleri.

** : $p < 0.01$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

††† : $p < 0.001$; Tip 2 DM grubu ile karşılaştırıldığında

*** : $p < 0.001$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

5.4 Serum İnsülin Düzeyleri

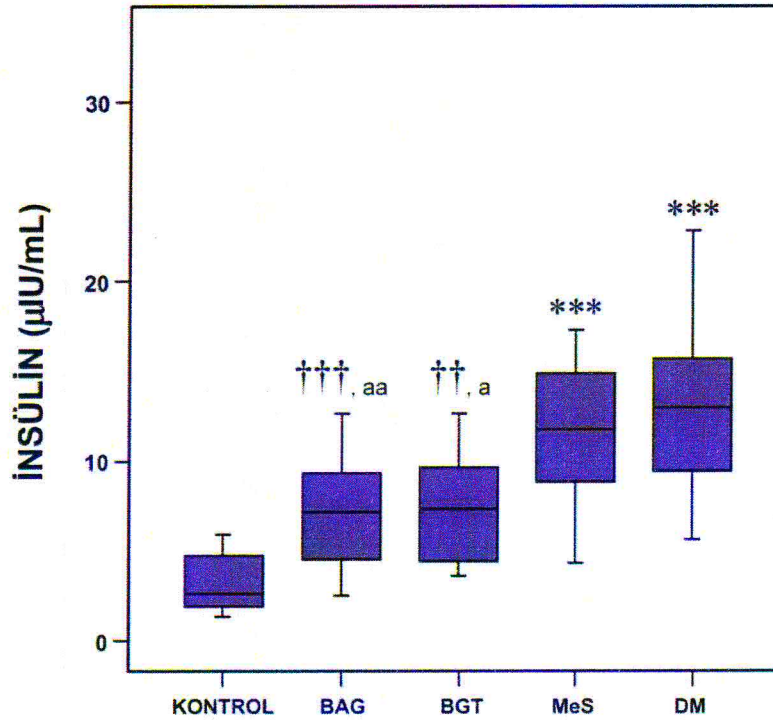
Serum insülin düzeyleri; Tip 2 DM ($12.94 \pm 4.65 \mu\text{IU/mL}$) MeS gruplarında ($11.88 \pm 5.67 \mu\text{IU/mL}$) kontrol grubu ($3.98 \pm 2.95 \mu\text{IU/mL}$) ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p < 0.001$).

Serum İnsülin düzeylerinin Tip 2 DM ($12.94 \pm 4.65 \mu\text{IU/mL}$) grubunda; BAG ($7.09 \pm 3.03 \mu\text{IU/mL}$) ($p < 0.001$) ve BGT ($7.54 \pm 3.03 \mu\text{IU/mL}$) ($p < 0.01$) gruplarına göre anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi.

MeS ($11.88 \pm 5.67 \mu\text{IU/mL}$) grubunda; BAG ($7.09 \pm 3.03 \mu\text{IU/mL}$) ($p < 0.01$) ve BGT ($7.54 \pm 3.03 \mu\text{IU/mL}$) ($p < 0.05$) grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak yüksek bulundu (Şekil 10).

Tablo 8. Gruplara ait serum insülin düzeyleri.

	Kontrol n:16	BAG n:18	BGT n:18	MeS n:18	Tip 2 Diyabet n:18
İnsülin ($\mu\text{IU/mL}$)	3.98 ± 2.95	$7.09 \pm 3.03^{\dagger\dagger\dagger, aa}$	$7.54 \pm 3.03^{\dagger\dagger\dagger, a}$	$11.88 \pm 5.67^{***}$	$12.94 \pm 4.65^{***}$



Şekil 10. Gruplara ait serum insülin düzeyleri.

*** : $p < 0.001$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

a : $p < 0.05$; MeS grubu ile karşılaştırıldığında.

aa : $p < 0.01$; MeS grubu ile karşılaştırıldığında.

†† : $p < 0.01$; Tip 2 DM grubu ile karşılaştırıldığında

††† : $p < 0.001$; Tip 2 DM grubu ile karşılaştırıldığında

5.5 HOMA-IR Düzeyleri

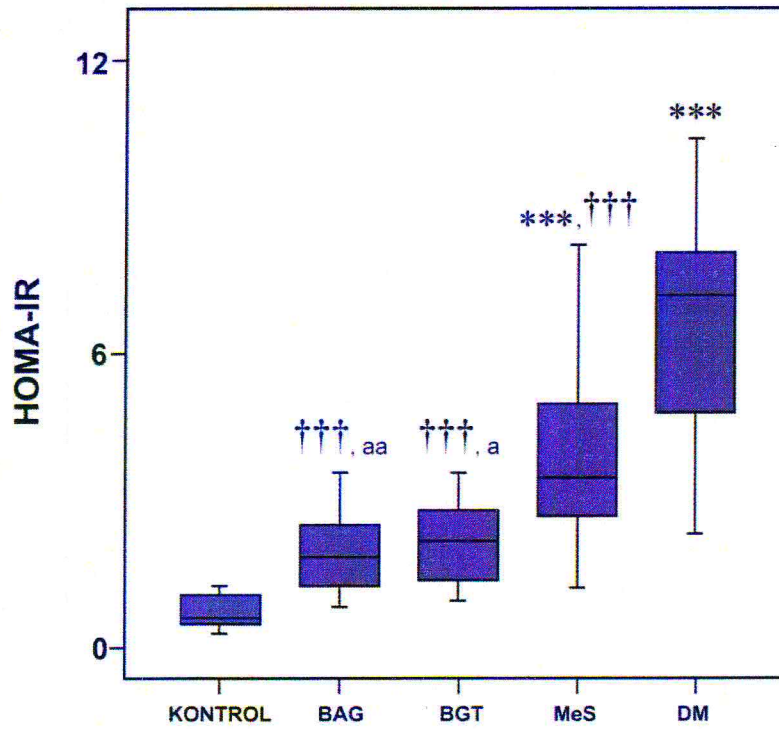
HOMA-IR düzeyleri, Tip 2 DM (6.67 ± 2.26) ve MeS (3.64 ± 1.82) grubunda; kontrol (0.88 ± 0.62) grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p < 0.001$).

Tip 2 DM grubunda; MeS grubu (3.64 ± 1.82), BAG (1.93 ± 0.84) ve BGT (2.12 ± 0.83) ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p < 0.001$).

HOMA-IR düzeylerinin MeS (3.64 ± 1.82) grubunda; BAG grubu (1.93 ± 0.84) ve BGT grubu (2.12 ± 0.83)'na göre anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla $p < 0.01$ ve $p < 0.05$) (Şekil 11).

Tablo 9. Gruplara ait HOMA-IR düzeyleri.

	Kontrol n:16	BAG n:18	BGT n:18	MeS n:18	Tip 2 Diyabet n:18
HOMA-IR	0.88 ± 0.62	$1.93 \pm 0.84^{\dagger\dagger\dagger,aa}$	$2.12 \pm 0.83^{\dagger\dagger\dagger,a}$	$3.64 \pm 1.82^{***,\dagger\dagger\dagger}$	$6.67 \pm 2.26^{***}$



Şekil 11. Gruplara ait HOMA-IR düzeyleri

*** : $p < 0.001$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında $\dagger\dagger\dagger$: $p < 0.001$; Tip 2 DM grubu ile karşılaştırıldığında
a : $p < 0.05$; MeS grubu ile karşılaştırıldığında
aa : $p < 0.01$; MeS grubu ile karşılaştırıldığında

5.6 Plazma HbA_{1c} Düzeyleri

HbA_{1c} düzeylerinin, Tip 2 DM (% 8.58±1.23) (p<0.001), MeS (% 6.03±0.64) (p<0.01) ve BGT (% 6.4±0.55) (p<0.001) gruplarında; kontrol grubu (% 5.03±0.37)'na göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi.

HbA_{1c} düzeyleri, BAG (% 5.67±0.52), BGT (% 6.4±0.55) ve MeS (% 6.03±0.64) gruplarında Tip 2 DM grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yüksek bulundu (p<0.001).

HbA_{1c} düzeyleri BGT grubunda BAG grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05).

5.7 Serum Trigliserid Düzeyleri

Serum trigliserid düzeyleri; Tip 2 DM (227.72±107.4 mg/dl) (p<0.001), MeS (226.22±72.35 mg/dl) (p<0.001) ve BGT (205.44±110.33 mg/dl) (p<0.01) gruplarında, kontrol grubu (104.31±32.37 mg/dl) ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde düşük bulundu.

Tip 2 DM (227.72±107.4 mg/dl) ve MeS (226.22±72.35 mg/dl) gruplarında, BAG (145.39±60.35 mg/dl) grubu ile karşılaştırıldığında serum trigliserid düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (p<0.005).

5.8 Serum VLDL-K Düzeyleri

Serum VLDL-K düzeyleri Tip2 DM (45.39±21.78 mg/dl), BGT (41.17±21.97 mg/dl) ve MeS (45.33±14.47 mg/dl) gruplarında, kontrol grubuna (21.25±7.03 mg/dl) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (sırasıyla, p<0.001;p<0.001 ve p<0.01).

Tip2 DM (45.39±21.78 mg/dl) ve MeS (45.33±14.47 mg/dl) gruplarında, BAG (29.28±11.92 mg/dl) grubu ile karşılaştırıldığında serum VLDL-K düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (p<0.05).

5.9 Serum LDL-K Düzeyleri

Serum LDL-K düzeyleri; Tip 2 DM (132.89 ± 29.9 mg/dl), MeS (126.06 ± 26.7 mg/dl), BAG (111.44 ± 27.52 mg/dl) ve BGT (132.83 ± 30.68 mg/dl) gruplarında, kontrol grubu (75.0 ± 14.04 mg/dl) ile karşılaştırıldığında yüksek bulundu ($p < 0.001$).

Tip 2 DM grubu (132.89 ± 29.9 mg/dl) ile BAG grubu (111.44 ± 27.52 mg/dl) serum LDL-K düzeyleri arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.01$).

5.10 Serum HDL-K düzeyleri

HDL-K düzeyleri Tip 2 DM (35.94 ± 4.73 mg/dl), MeS (39.06 ± 4.81 mg/dl), BAG (44.78 ± 5.42 mg/dl) ve BGT (46.72 ± 8.78 mg/dl) gruplarında, kontrol grubu (58.31 ± 11.27 mg/dl) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p < 0.001$).

HDL-K düzeylerinin Tip 2 DM (35.94 ± 4.73 mg/dl) grubunda; BAG (44.78 ± 5.42 mg/dl) ($p < 0.01$) ve BGT (46.72 ± 8.78 mg/dl) ($p < 0.001$) grubuna göre anlamlı şekilde düşük olduğu tespit edildi.

HDL-K düzeyi MeS grubunda (39.06 ± 4.81 mg/dl) BGT grubu (46.72 ± 8.78 mg/dl)'na göre anlamlı şekilde düşük bulundu ($p < 0.01$).

Tablo 10. Gruplara ait Biyokimyasal Parametreler.

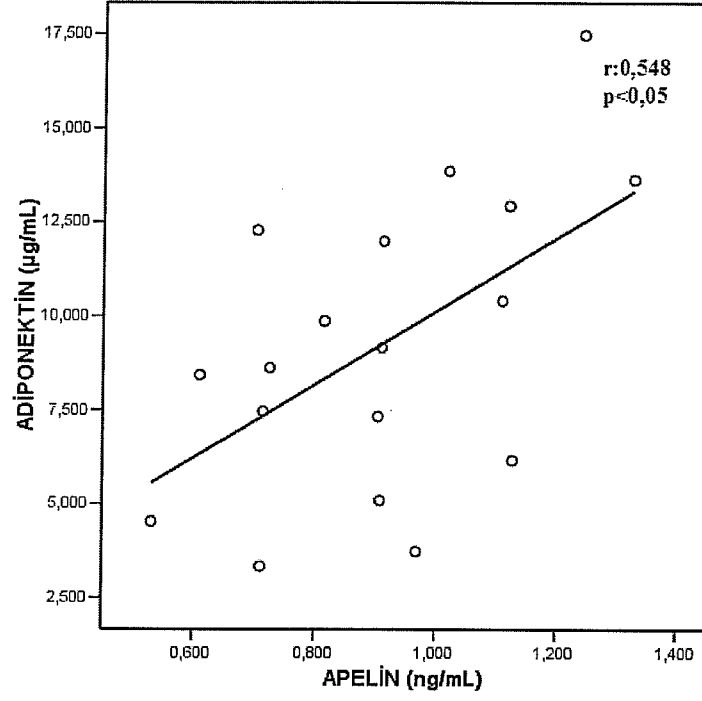
	Kontrol n:16	BAG n:18	BGT n:18	MeS n:18	Tip 2 Diyabet n:18
AKŞ (mg/dl)	91.69±4.9	111.72±5.74 ^{†††}	116.33±8.83 ^{*,†††}	124.28±20.08 ^{*,†††}	215.56±49.77 ^{***}
TKŞ (mg/dl)	123.69±8.21	131.28±8.99 ^{†††,aaa,bbb}	184.17±16.22 ^{***,†††}	187.28±35.59 ^{***,†††}	292.44±74.55 ^{***}
LDL-Kolesterol (mg/dl)	75.0±14.04	111.44±27.52 ^{***}	132.83±30.68 ^{***}	126.06±26.7 ^{***}	132.89±29.9 ^{***}
VLDL-Kolesterol (mg/dl)	21.25±7.03	29.28±11.92 ^{†,a}	41.17±21.97 ^{**}	45.33±14.47 ^{***}	45.39±21.78 ^{***}
HDL-Kolesterol (mg/dl)	58.31±11.27	44.78±5.42 ^{***,††}	46.72±8.78 ^{***,†††,a}	39.06±4.81 ^{***}	35.94±4.73 ^{***}
Trigliserid (mg/dl)	104.31±32.37	145.39±60.35 ^{†,a}	205.44±110.33 ^{**}	226.22±72.35 ^{***}	227.72±107.4 ^{***}
HbA _{1c} (%)	5.03±0.37	5.67±0.52 ^{†††,b}	6.4±0.55 ^{***,†††}	6.03±0.64 ^{***,†††}	8.58±1.23 ^{***}
Sistolik KB (mmHg)	117.19±4.46	123.33±4.2 ^{***,†††,aaa,b}	129.72±6.52 ^{***}	132.5±5.49 ^{***}	133.06±8.25 ^{***}
Diyastolik KB (mmHg)	77.81±4.46	84.17±5.22 ^{*,†††,aaa}	88.61±6.14 ^{***}	93.89±4.71 ^{***}	92.5±7.12 ^{***}

* : p<0.05 ; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında
 ** : p<0.01 ; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.
 *** : p<0.001; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

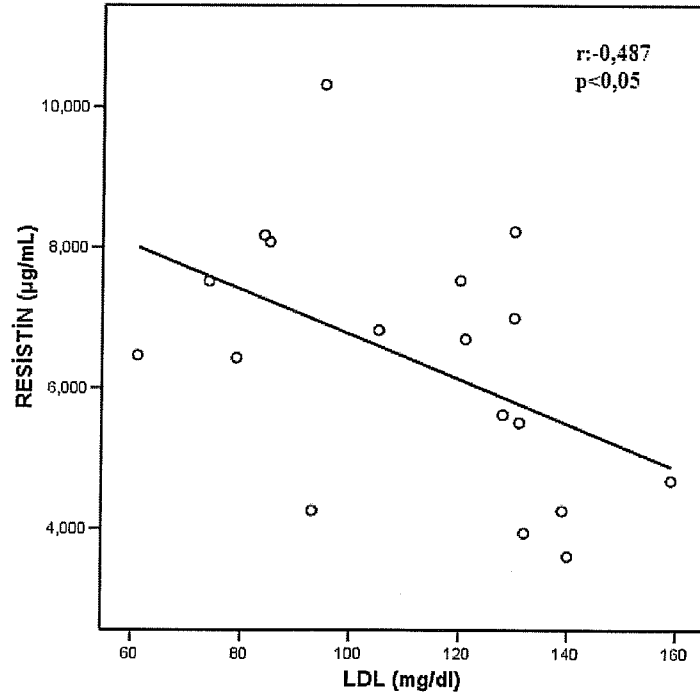
a : p<0.05 ; MeS grubu ile karşılaştırıldığında
 aa : p<0.01 ; MeS grubu ile karşılaştırıldığında
 aaa : p<0.001; MeS grubu ile karşılaştırıldığında

† : p<0.05 ; Tip 2 DM grubu ile karşılaştırıldığında
 †† : p<0.01 ; Tip 2 DM grubu ile karşılaştırıldığında
 ††† : p<0.001; Tip 2 DM grubu ile karşılaştırıldığında

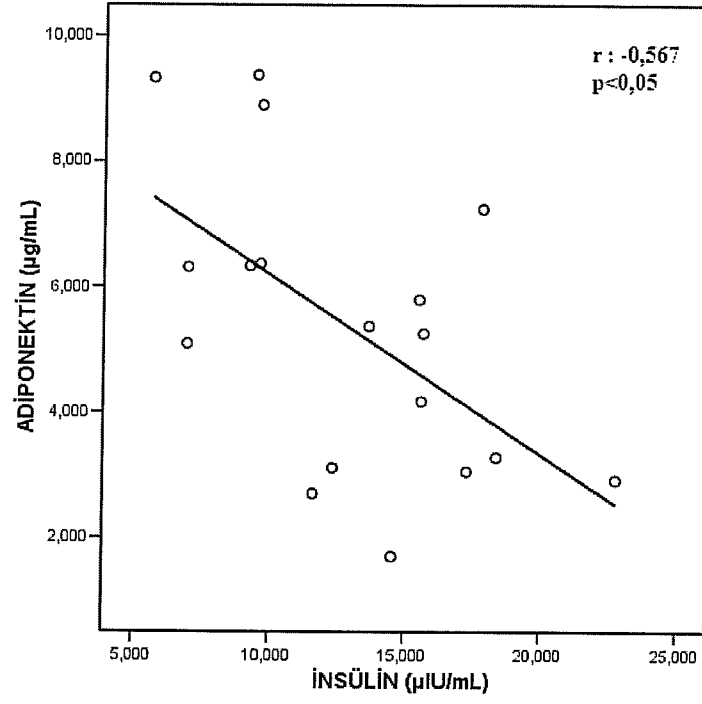
b : p<0.05 ; BGT ile karşılaştırıldığında



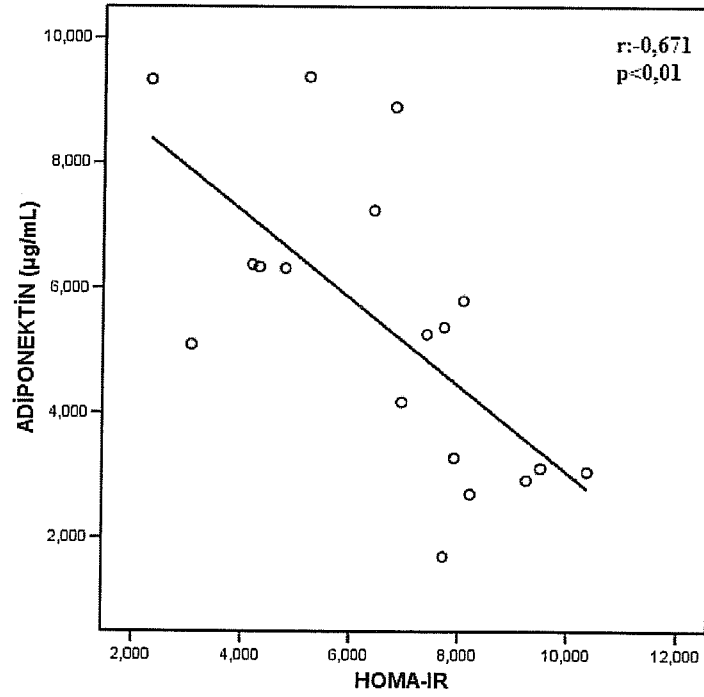
Şekil 12. BAG Grubunda Adiponektin İle Apelin Düzeyleri Arasındaki İlişki.



Şekil 13. BAG Grubunda Resistin İle LDL Düzeyleri Arasındaki İlişki.



Şekil 14. Tip 2 DM Grubunda Adiponektin İle İnsülin Düzeyleri Arasındaki İlişki



Şekil 15. Tip 2 DM Grubunda Adiponektin İle HOMA-IR Düzeyleri Arasındaki İlişki

Tablo 11. BAG Grubu Korelasyon Tablosu

	Adiponektin	Resistin	Apelin	LDL	VLDL	HDL	Trigliserid	İnsülin	HOMA-IR	HbA1C
Adiponektin	1	r:-0,166 p>0,05	r:0,548 p<0,05	r:0,135 p>0,05	r:0,076 p>0,05	r:-0,067 p>0,05	r:0,073 p>0,05	r:-0,066 p>0,05	r:-0,058 p>0,05	r:-0,238 p>0,05
Resistin	r:-0,166 p>0,05	1	r:-0,181 p>0,05	r:-0,487 p<0,05	r:-0,043 p>0,05	r:0,161 p>0,05	r:-0,033 p>0,05	r:0,255 p>0,05	r:0,320 p>0,05	r:0-,204 p>0,05
Apelin	r:0,548 p<0,05	r:-0,181 p>0,05	1	r:0,097 p>0,05	r:0,304 p>0,05	r:-0,167 p>0,05	r:0,302 p>0,05	r:-0,050 p>0,05	r:-0,059 p>0,05	r:-0,141 p>0,05
LDL	r:0,135 p>0,05	r:-0,487 p<0,05	r:0,097 p>0,05	1	r:0,384 p>0,05	r:-0,474 p<0,05	r:0,383 p>0,05	r:-0,305 p>0,05	r:-0,329 p>0,05	r:-0,079 p>0,05
VLDL	r:0,076 p>0,05	r:-0,043 p>0,05	r:0,304 p>0,05	r:0,384 p>0,05	1	r:-0,780 p<0,001	r:0,998 p<0,001	r:0,106 p>0,05	r:0,094 p>0,05	r:0,188 p>0,05
HDL	r:-0,067 p>0,05	r:0,161 p>0,05	r:-0,167 p>0,05	r:-0,474 p<0,05	r:-0,780 p<0,001	1	r:-0,788 p<0,001	r:-0,163 p>0,05	r:-0,121 p>0,05	r:-0,205 p>0,05
Trigliserid	r:0,073 p>0,05	r:-0,033 p>0,05	r:0,302 p>0,05	r:0,383 p>0,05	r:0,998 p<0,001	r:-0,788 p<0,001	1	r:0,124 p>0,05	r:0,114 p>0,05	r:0,205 p>0,05
İnsülin	r:-0,066 p>0,05	r:0,255 p>0,05	r:-0,050 p>0,05	r:-0,305 p>0,05	r:0,106 p>0,05	r:-0,163 p>0,05	r:0,124 p>0,05	1	r:0,994 p<0,001	r:-0,088 p>0,05
HOMA-IR	r:-0,058 p>0,05	r:0,320 p>0,05	r:-0,059 p>0,05	r:-0,329 p>0,05	r:0,094 p>0,05	r:-0,121 p>0,05	r:0,114 p>0,05	r:0,994 p<0,001	1	r:-0,100 p>0,05
HbA1C	r:-0,238 p>0,05	r:-0,204 p>0,05	r:-0,141 p>0,05	r:-0,079 p>0,05	r:0,188 p>0,05	r:-0,205 p>0,05	r:0,205 p>0,05	r:-0,088 p>0,05	r:-0,100 p>0,05	1

Tablo 12. BGT Grubu Korelasyon Tablosu

	Adiponektin	Resistin	Apelin	LDL	VLDL	HDL	Trigliserid	İnsülin	HOMA-IR	HbA1C
Adiponektin	1	r:-0,224 p>0,05	r:0,016 p>0,05	r:0,026 p>0,05	r:-0,197 p>0,05	r:0,060 p>0,05	r:-0,190 p>0,05	r:-,291 p>0,05	r:-0,333 p>0,05	r:0,141 p>0,05
Resistin	r:-0,224 p>0,05	1	r:0,024 p>0,05	r:-0,022 p>0,05	r:0,113 p>0,05	r:-0,025 p>0,05	r:0,118 p>0,05	r:-,004 p>0,05	r:0,088 p>0,05	r:-0,102 p>0,05
Apelin	r:0,016 p>0,05	r:0,024 p>0,05	1	r:-0,009 p>0,05	r:-0,298 p>0,05	r:0,306 p>0,05	r:-0,296 p>0,05	r:-,403 p>0,05	r:-,467 p>0,05	r:-0,203 p>0,05
LDL	r:0,026 p>0,05	r:-0,022 p>0,05	r:-0,009 p>0,05	1	r:0,611 p<0,01	r:-0,023 p>0,05	r:0,607 p<0,01	r:-0,190 p>0,05	r:-0,116 p>0,05	r:0,376 p>0,05
VLDL	r:-0,197 p>0,05	r:0,113 p>0,05	r:-0,298 p>0,05	r:0,611 p<0,01	1	r:-0,589 p<0,01	r:0,999 p<0,001	r:0,068 p>0,05	r:0,110 p>0,05	r:0,271 p>0,05
HDL	r:0,060 p>0,05	r:-0,025 p>0,05	r:0,306 p>0,05	r:-0,023 p>0,05	r:-0,589 p<0,01	1	r:-0,591 p<0,01	r:-0,016 p>0,05	r:-0,017 p>0,05	r:-0,292 p>0,05
Trigliserid	r:-0,190 p>0,05	r:0,118 p>0,05	r:-0,296 p>0,05	r:0,607 p<0,01	r:0,999 p<0,001	r:-0,591 p<0,01	1	r:0,062 p>0,05	r:0,102 p>0,05	r:0,264 p>0,05
İnsülin	r:-0,291 p>0,05	r:-0,004 p>0,05	r:-0,403 p>0,05	r:-0,190 p>0,05	r:0,068 p>0,05	r:-0,016 p>0,05	r:0,062 p>0,05	1	r:0,979 p<0,001	r:-0,307 p>0,05
HOMA-IR	r:-0,333 p>0,05	r:0,088 p>0,05	r:-0,467 p>0,05	r:-0,116 p>0,05	r:0,110 p>0,05	r:-0,017 p>0,05	r:0,102 p>0,05	r:0,979 p<0,001	1	r:-0,262 p>0,05
HbA1C	r:0,141 p>0,05	r:-0,102 p>0,05	r:-0,203 p>0,05	r:0,376 p>0,05	r:0,271 p>0,05	r:-0,292 p>0,05	r:0,264 p>0,05	r:-0,307 p>0,05	r:-0,262 p>0,05	1

Tablo 13. MeS grubu Korelasyon Tablosu

	Adiponektin	Resistin	Apelin	LDL	VLDL	HDL	Trigliserid	İnsülin	HOMA-IR	HbA1C
Adiponektin	1	r:-0,289 p>0,05	r:-0,242 p>0,05	r:-0,275 p>0,05	r:-0,027 p>0,05	r:-0,081 p>0,05	r:-0,024 p>0,05	r:-0,259 p>0,05	r:-0,314 p>0,05	r:-0,053 p>0,05
Resistin	r:0,289 p>0,05	1	r:-0,054 p>0,05	r:0,342 p>0,05	r:0,287 p>0,05	r:-0,464 p>0,05	r:0,277 p>0,05	r:-0,190 p>0,05	r:-0,262 p>0,05	r:0,302 p>0,05
Apelin	r:-0,242 p>0,05	r:-0,054 p>0,05	1	r:0,038 p>0,05	r:0,091 p>0,05	r:0,426 p>0,05	r:0,101 p>0,05	r:0,188 p>0,05	r:0,298 p>0,05	r:0,217 p>0,05
LDL	r:0,275 p>0,05	r:0,342 p>0,05	r:0,038 p>0,05	1	r:0,430 p>0,05	r:-0,275 p>0,05	r:0,416 p>0,05	r:-0,129 p>0,05	r:-0,166 p>0,05	r:0,254 p>0,05
VLDL	r:-0,027 p>0,05	r:0,287 p>0,05	r:0,091 p>0,05	r:0,430 p>0,05	1	r:-0,378 p>0,05	r:0,999 p<0,001	r:-0,111 p>0,05	r:-0,136 p>0,05	r:0,003 p>0,05
HDL	r:-0,081 p>0,05	r:-0,464 p>0,05	r:0,426 p>0,05	r:-0,275 p>0,05	r:-0,378 p>0,05	1	r:-0,372 p>0,05	r:-0,107 p>0,05	r:0,089 p>0,05	r:-0,031 p>0,05
Trigliserid	r:-0,024 p>0,05	r:0,277 p>0,05	r:0,101 p>0,05	r:0,416 p>0,05	r:0,999 p<0,001	r:-0,372 p>0,05	1	r:-0,119 p>0,05	r:-0,141 p>0,05	r:0,004 p>0,05
İnsülin	r:-0,259 p>0,05	r:-0,190 p>0,05	r:0,188 p>0,05	r:-0,129 p>0,05	r:-0,111 p>0,05	r:-0,107 p>0,05	r:-0,119 p>0,05	1	r:0,945 p<0,001	r:0,243 p>0,05
HOMA-IR	r:-0,314 p>0,05	r:-0,262 p>0,05	r:0,298 p>0,05	r:-0,166 p>0,05	r:-0,136 p>0,05	r:0,089 p>0,05	r:-0,141 p>0,05	r:0,945 p<0,001	1	r:0,369 p>0,05
HbA1C	r:-0,053 p>0,05	r:0,302 p>0,05	r:0,217 p>0,05	r:0,254 p>0,05	r:0,003 p>0,05	r:-0,031 p>0,05	r:0,004 p>0,05	r:0,243 p>0,05	r:0,369 p>0,05	1

Tablo 14. Tip 2 DM Korelasyon Tablosu

	Adiponektin	Resistin	Apelin	LDL	VLDL	HDL	Trigliserid	İnsülin	HOMA-IR	HbA1C
Adiponektin	1	r:-0,199 p>0,05	r:-0,229 p>0,05	r:-0,331 p>0,05	r:-0,429 p>0,05	r:-0,432 p>0,05	r:-0,404 p>0,05	r:-0,567 p<0,05	r:-0,671 p<0,01	r:-0,247 p>0,05
Resistin	r:-0,199 p>0,05	1	r:0,002 p>0,05	r:0,258 p>0,05	r:-0,059 p>0,05	r:-0,115 p>0,05	r:0,025 p>0,05	r:0,322 p>0,05	r:0,218 p>0,05	r:-0,189 p>0,05
Apelin	r:-0,229 p>0,05	r:0,002 p>0,05	1	r:0,346 p>0,05	r:0,273 p>0,05	r:-0,064 p>0,05	r:0,180 p>0,05	r:-0,026 p>0,05	r:0,092 p>0,05	r:0,247 p>0,05
LDL	r:-0,331 p>0,05	r:0,258 p>0,05	r:0,346 p>0,05	1	r:0,291 p>0,05	r:-0,287 p>0,05	r:0,295 p>0,05	r:0,000 p>0,05	r:0,312 p>0,05	r:0,348 p>0,05
VLDL	r:-0,429 p>0,05	r:0,059 p>0,05	r:0,273 p>0,05	r:0,291 p>0,05	1	r:-0,519 p<0,05	r:0,956 p<0,001	r:0,010 p>0,05	r:0,367 p>0,05	r:0,397 p>0,05
HDL	r:0,432 p>0,05	r:-0,115 p>0,05	r:-0,064 p>0,05	r:-0,287 p>0,05	r:-0,519* p<0,05	1	r:-0,627 p<0,01	r:0,030 p>0,05	r:-0,240 p>0,05	r:-0,023 p>0,05
Trigliserid	r:-0,404 p>0,05	r:0,025 p>0,05	r:0,180 p>0,05	r:0,295 p>0,05	r:0,956 p<0,001	r:-0,627 p<0,01	1	r:0,063 p>0,05	r:0,418 p>0,05	r:0,364 p>0,05
İnsülin	r:-0,567 p<0,05	r:0,322 p>0,05	r:-0,026 p>0,05	r:0,000 p>0,05	r:0,010 p>0,05	r:0,030 p>0,05	r:0,063 p>0,05	1	r:0,774 p<0,001	r:0,144 p>0,05
HOMA-IR	r:-0,671 p<0,01	r:0,218 p>0,05	r:0,092 p>0,05	r:0,312 p>0,05	r:0,367 p>0,05	r:-0,240 p>0,05	r:0,418 p>0,05	r:0,774 p<0,001	1	r:0,452 p>0,05
HbA1C	r:-0,247 p>0,05	r:-0,189 p>0,05	r:0,247 p>0,05	r:0,348 p>0,05	r:0,397 p>0,05	r:-0,023 p>0,05	r:0,364 p>0,05	r:0,144 p>0,05	r:0,452 p>0,05	1

Tablo 15. Kontrol grubu Korelasyon Tablosu

	Adiponektin	Resistin	Apelin	LDL	VLDL	HDL	Trigliserid	İnsülin	HOMA-IR	HbA1C
Adiponektin	1	r:-,0013 p>0,05	r:0,167 p>0,05	r:0,353 p>0,05	r:0,006 p>0,05	r:0,470 p>0,05	r:-0,019 p>0,05	r:-0,144 p>0,05	r:-0,160 p>0,05	r:-0,228 p>0,05
Resistin	r:-0,013 p>0,05	1	r:0,394 p>0,05	r:0,359 p>0,05	r:0,293 p>0,05	r:-0,101 p>0,05	r:0,318 p>0,05	r:-0,245 p>0,05	r:-0,246 p>0,05	r:-0,064 p>0,05
Apelin	r:0,167 p>0,05	r:0,394 p>0,05	1	r:0,071 p>0,05	r:0,162 p>0,05	r:0,263 p>0,05	r:-0,167 p>0,05	r:-0,349 p>0,05	r:-0,347 p>0,05	r:-0,367 p>0,05
LDL	r:0,353 p>0,05	r:0,359 p>0,05	r:0,071 p>0,05	1	r:0,324 p>0,05	r:0,340 p>0,05	r:0,333 p>0,05	r:-0,024 p>0,05	r:0,003 p>0,05	r:0,010 p>0,05
VLDL	r:0,006 p>0,05	r:0,293 p>0,05	r:-0,162 p>0,05	r:0,324 p>0,05	1	r:-0,468 p>0,05	r:0,986 p<0,001	r:-0,390 p>0,05	r:-0,385 p>0,05	r:0,203 p>0,05
HDL	r:0,470 p>0,05	r:-0,101 p>0,05	r:0,263 p>0,05	r:0,340 p>0,05	r:-0,468 p>0,05	1	r:-0,468 p>0,05	r:0,079 p>0,05	r:0,092 p>0,05	r:-0,048 p>0,05
Trigliserid	r:-0,019 p>0,05	r:0,318 p>0,05	r:-0,167 p>0,05	r:0,333 p>0,05	r:0,986 p<0,001	r:-0,468 p>0,05	1	r:-0,383 p>0,05	r:-0,378 p>0,05	r:0,184 p>0,05
İnsülin	r:-0,144 p>0,05	r:-0,245 p>0,05	r:-0,349 p>0,05	r:-0,024 p>0,05	r:-0,390 p>0,05	r:0,079 p>0,05	r:-0,383 p>0,05	1	r:0,998 p<0,001	r:-0,203 p>0,05
HOMA-IR	r:-0,160 p>0,05	r:-0,246 p>0,05	r:-0,347 p>0,05	r:0,003 p>0,05	r:-0,385 p>0,05	r:0,092 p>0,05	r:-0,378 p>0,05	r:0,998 p<0,001	1	r:-0,155 p>0,05
HbA1C	r:-0,228 p>0,05	r:-0,064 p>0,05	r:-0,367 p>0,05	r:0,010 p>0,05	r:0,203 p>0,05	r:-0,048 p>0,05	r:0,184 p>0,05	r:-0,203 p>0,05	r:-0,155 p>0,05	1

6. TARTIŞMA

Diyabetes Mellitusun erken evrelerinde; kan glukoz seviyesi normal seviyeden yüksek fakat diyabet tanısı için yeterli yükseklikte olmayan seviyelerinde bulunmakta ve bu durumun daha ileri evrelerinde diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olması açısından önem taşımaktadır (2). Diabetes mellitus, insülin sekresyonu ve/veya insülinin periferik hücrelere etkisinde meydana gelen bozukluklar sonucu ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize olup yol açtığı mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar nedeniyle ciddi bir sağlık problemi oluşturmaktadır. Diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının gelişmesi, hastalığın tanısından yıllar önce (1-12 yıl) başlamaktadır (16). Günümüzde hala birçok diyabetli kişinin diyabetik tanı konmadan hayatlarına devam ettiği görülmektedir. Ülkemizde ise TURDEP çalışmasında %2.8 oranında teşhis edilmeyen diyabet hastası, %7.6 oranında BGT olan kişi olduğu saptanmıştır (6).

Bilindiği gibi 1997 yılında ADA kriterlerinde, açlık plazma glukoz değerlerinin 110-125 mg/dL arasında bulunmasını bozulmuş açlık glukozu olarak isimlendirmiştir (103). Bu tarihten itibaren BAG ile ilgili çok sayıda ve geniş çaplı çalışmalar yapılmaya başlanmıştır; BAG'ın diyabet tanısındaki yeri ve BGT ve diğer tanı kriterleri ile ilişkisi, diyabete dönüşüm riski, metabolik sendromla ilişkisi, genel mortalite ve kardiyovasküler mortalite artışındaki rolüne dair birçok araştırma yapılmıştır. Son olarak yayınlanan ADA 2004 kriterlerinde BAG sınırları 100-125 mg/dL'ye indirilmiştir. Pre-diyabeti temsil eden BAG ve BGT hastalarını tanımlamak bu açıdan önemlidir. Çünkü bu hastaların yaklaşık %30'u diyabete dönüşmektedir (14).

Pre-diyabet safhalarında tanı koymak ve müdahale etmek, diyabet ve komplikasyonlarının önlenmesi açısından önemlidir. Bu neden ile; BAG, BGT, MeS ve Tip2 DM'lu hastaların yağ dokularında ekspresse olan bir grup adipokinin düzeylerini belirlemek ve pre-diyabet ve erken diyabet evrelerinde tanı ve tedaviye katkıda bulunmak amacıyla bu çalışma planlanmıştır. Son 20 yılda diyabet prevalansındaki global artış ile ilişkili olarak diyabetik sendrom dünya çapında ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. İnsülin direnci, bu

sendromun çoğu komponentinin temelindeki mekanizmadır ve vücutta aşırı yağ birikimi ile birliktedir (1,8,10).

Tip2 diyabetik hastalarda insülin direncinin altında yatan moleküler mekanizmalar araştırmacıların ilgisini çekmiştir. İnsülin reseptörleri düzeyindeki bozulmanın binlerce nedenleri arasında genetik ve çevresel faktörlerin olduğu bilimsel olarak gösterilmiştir. Genetik faktörler bireylerin yatkınlığını belirlerken obezite, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi faktörler de klinik bulguları şekillendirmektedir (17,18,20).

BAG ve BGT'li pre-diyabetik bireyler diyabet gelişimi açısından rölâtif olarak yüksek risk taşırlar. Bununla beraber tüm BGT'li kişilerde diyabetik sendrom gelişmeyebilir ve bazıları normal glukoz toleransına dönüşebilir. Ancak yaklaşık olarak bozulmuş glukoz toleransına sahip kişilerin üçte biri 10 yıl içerisinde tip 2 diyabetes mellitus hastası olurlar (26,27).

Yağ dokusu, fizyolojik aktif olan, sitokin özelliği taşıyan ve adipokinler olarak adlandırılan birçok peptit (adiponektin, resistin, apelin gibi) salgılayarak dokulara metabolik yanıt veren endokrin bir organdır (104). Yağ dokusunun arttığı veya azaldığı durumlar hiperlipidemi, insülin direnci, tip 2 diyabet ve KVH gibi hastalıklarla doğrudan ilişkilidir. Salgıladığı adipokinlerin miktarındaki değişikliklere bağlı olarak yağ dokusunun bu hastalıkların patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (104,105)

Bu tez çalışmasında adiponektin, resistin ve apelin'in serum düzeylerinin pre-diyabetikler ile metabolik sendromu olan ve tip 2 diyabetik hastalardaki düzeylerini araştırmak, bunların birbirleri ile olan ilişkilerini incelemek ve açlık kan şekerleri, % HbA1C, açlık serum insülini, HOMA-IR değerleri gibi glukoz metabolizmasını yansıtan parametrelerin yanında, BMI, bel çevresi, kilo, yaş, cinsiyet gibi demografik özellikler ile HDL, LDL, VLDL ve trigliserid düzeyleri ile değişimlerini ortaya koymak amaçlanmıştır.

Çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tip 2 diyabetli hastalarda serum adiponektin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olarak azaldığını bulduk ($p<0,001$). Bununla birlikte serum adiponektin düzeyleri açısından BAG grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Ayrıca BAG ve MeS gruplarında adiponektin düzeylerinin tip 2 DM

grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunduğunu saptadık (sırası ile $p<0,001$ ve $p<0,05$) (Tablo 5). Ayrıca Tip 2 DM grubunda adiponektin düzeyleri ile insülin arasında ($r: -0.567$, $p<0.05$) ve yine adiponektin düzeyleri ile insülin rezistansı göstergesi olarak kullanılan HOMA-IR arasında ($r: -0.671$, $p<0.01$) negatif korelasyon tespit ettik (Tablo 15). Bu bulgu, literatür ile uyumlu şekilde, adiponektinin insülin sensitivite ve metabolizması üzerine regülatuar etkisiyle metabolizmanın insüline duyarlılığını artırıcı özelliğini desteklemektedir. BAG grubunda apelin ve adiponektin düzeyleri arasındaki ilişki ($p<0.05$ ve $r=0.548$) ile LDL düzeyleri ile resitin düzeyleri arasındaki ilişki ($p<0.05$ ve $r=-0.487$) anlamsız olarak değerlendirilmiştir (Tablo 11).

Resistinin; yağ dokusundan salınan, obezite ve insülin direnci ile ilişkili bir hormon olduğu bilinmektedir. Stepan CM. ve ark. (67) farelerde yaptıkları çalışmalarında, adipositlerden salgılanan resistinin oral antidiyabetiklerden rosiglitazone ile düzeyinde azalma olduğunu ve diyetle bağlı/genetik nedenli obezitede artmış olduğunu bildirilmiştir. Bu çalışma grubu farelerdeki diyetle bağlı obezitede, resistin antikoru verilmesinin insülin aktivitesinde çoğalma ve kan şekerinde düzelme olduğunu, normal farelere rekombinant resistin verilmesi sonrasında ise glukoz toleransında ve insülin aktivitesinde bozulma olduğunu belirlemişlerdir. Yine aynı çalışmada adipositlerden insülin duyarlı glukoz alımının resistin uygulaması ile azaldığı, resistin etkisizleştirildiğinde ise arttığı tespit edilmiştir. Bu nedenle araştırmacılar, resistinin insülin antagonisti gibi etki eden ve obezitede diyabet gelişimine neden olan bir hormon olduğunu savunmuşlardır.

Çalışmamızın ana parametrelerinde biri olan serum resistin düzeyleri, tip 2 DM grubunda çok belirgin bir şekilde artış göstermiştir. Resistinin serum düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BAG grubunda anlamlı değildi ($p>0.05$) ancak BGT ve MeS gruplarında artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (Tablo 7) (Şekil 9). İnsüline karşı dirençte yağ dokudan ekspresyonu artan resistinin serum düzeylerinin BGT, Mes ve tip2 DM'de artması çalışmamızın çıkış noktasını oluşturan ve artan hipergliseminin sonucu olarak bu peptid hormonların düzeylerinin arttığını göstermekte ve yağ dokudan eksprese olan bu adipokinlerin diyabetin bir nedeni değil bir sonucu olduğu teorisini

ortaya çıkarmaktadır. Tip 2 DM'e doğru ilerleyen süreçte resistinin plazma düzeylerinin yükselmesi resistinin muhtemelen aynı periferik sinyal molekülü olarak glukoz toleransını ve insülinin hücrelere etkisini azaltmasıyla aynı hücresel bağlantı yollarını kullanarak tip 2 DM'li hastaların komplikasyonlarının gelişiminde etkili olabilir.

Apelin, majör olarak beyaz adipoz dokudan sentezlenen yeni bir adipokin olup bununla beraber az miktarda da böbrek ve kalpteki kahverengi adipoz dokulardan da sentezlenmektedir (96). Apelin ile insülin sekresyonu arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalara mevcuttur (96,106,107). Boucher ve ark. (96) adipoz dokudan apelin sentez ve salınımının insülin tarafından uyarıldığını bildirmişlerdir. Obezlerde, artan vücut yağ içeriği ve hiperinsülinemi ile paralel olarak, plazma apelin düzeylerinde ve adipositlerdeki apelin m-RNA ekspresyonlarında artış olduğu belirlenmiştir. Bu durum, apelin sentezinin obezite ve insülin tarafından indüklendiğini işaret etmektedir. Diğer taraftan, apelinin glukoz kullanımını artırdığı ve insülin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (108,109). Yue ve ark. (107) total apelin eksikliği olan farelerde insülin direnci ortaya çıktığını ve bu farelere apelin verilmesiyle insülin sensitivitesinde artış olduğunu bildirmişlerdir. Pankreas adacık hücrelerinde apelin reseptörlerinin bulunuşu, apelinin adacık hücrelerinde otokrin ve parakrin bir mediatör gibi işlevlerinin olduğunu düşündürmektedir. Yine, Ringström ve ark. (110), apelinin insülin sentezini düzenleyen yeni bir adacık peptidi olarak tanımlamışlardır.

Biz çalışmamızda serum apelin düzeylerini BGT, MeS ($p<0,05$) ve Tip 2 DM' da ($p<0,001$) kontrol grubuna göre düşük tespit ettik. Ayrıca Tip 2 DM grubu ile karşılaştırıldığında; BAG ($p<0,001$) ile MeS ve BGT ($p<0,05$) gruplarının serum apelin düzeylerini anlamlı olarak yüksek tespit ettik. Bununla birlikte; serum apelin düzeyleri açısından BAG grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 6). Bu sonuç, apelinin insülin duyarlılığını artırıyor olduğu görüşünü desteklemektedir. Bizim çalışmamızla aynı şekilde Zhang ve arkadaşları da (111) Çinli insanlarda yaptıkları çalışmada, yeni tanı almış Tip 2 DM hastalarında plazma apelin düzeylerini düşük olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışmada apelin düzeyi CRP, AKŞ, hemoglobin-A1c ve HOMA-IR ile negatif korele ve insülin duyarlılığı ile pozitif korele olduğu gösterilmiştir.

Sonuçta, apelinin glukoz üzerine etkisinin insülinin adipositlerde apelinin uyarmasıyla dolaylı şekilde gerçekleştirebileceğini bildirmişlerdir.

İnsülin direncinin göstergesi olan HOMA-IR düzeyleri çalışmamızda; MeS grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p<0.001$). Aynı şekilde bu sonuçlar BAG ve BGT grupları ile yapılan karşılaştırmada görülmüştür ($p<0.01$). Ancak HOMA-IR düzeyleri ile bel çevresi arasında ($p>0.05$) bir ilişki saptanmadı. Bununla birlikte BAG grubunda TKŞ düzeyleri ile HOMA-IR arasında anlamlı bir korelasyon saptandı ($p<0.05$) (Tablo 9).

HbA1c non-enzimatik olarak hemoglobinin glukozillenmesi sonucu oluşur. HbA1c uzun dönem glisemik kontrolün takibinde kullanılmakta ve ortalama 3 aylık kan glukozu hakkında bilgi verir. Diyabette mikrovasküler komplikasyonların gelişme riskinin tahmininde HbA1c ölçümünün yararlı olduğu ve glisemik kontrolün takibinin HbA1c ile yapılabileceği gösterilmiştir (112). Ravipati ve arkadaşları (113) diyabetli hastalarda KAH ve HbA1c arasında ciddi bir ilişki gözlemlediler. The Diabetes Complications and Control Trial (DCCT) çalışmasında HbA1c'nin % 7'nin altında olmasının vasküler komplikasyon riskini azalttığı kanıtlanmıştır (114).

Bizim çalışmamızda tüm diyabetiklerde HbA1c düzeyi kontrol grubunda tüm gruplara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Tablo 10).

Tip 2 DM'ta dislipidemi, en yaygın görülen durumdur (115). Diyabetteki trigliserid metabolizmasında en önemli iki mekanizma bilindiği üzere VLDL'lerin üretimindeki aşırı artış ve trigliseridden zengin lipoproteinlerin, LPL tarafından lipolizinde hasar olmasıdır (116). Diyabetik hastalarda trigliserid yüksekliği, farklı ırklar arasında gerçekleştirilen çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. Bu çalışmalarda ortalama trigliserid düzeyi 186-197 mg/dl civarında olduğu belirtilmiştir. (117-119) Bizim çalışmamızda LDL-K düzeyleri kontrol grubunda BAG, BGT, MeS ve Tip 2 DM grupları ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derece düşük bulundu. Aynı şekilde BAG grubu ve tip 2 DM ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 10).

Tüm bu bulgular ışığında şunları söyleyebiliriz;

Tip 2 DM'ye dönüşümlen erken evre prediyabetik bireyler de temel metabolik problem insülin direncidir. BAG ve BGT bütün bu diyabetik bozuklukların başlangıç noktası olarak kabul edilmektedir. Adipoz dokudan salınan adiponektin, apelin ve resistin gibi adipokinler ise; insülin direncinin oluşum ve gelişim sürecine etki eden fizyopatolojik mekanizmalardan sorumlu moleküller olarak karşımıza çıkmaktadır.

Tip 2 DM'li hastaların geç tanısı almasından dolayı tüm dünyada diyabetik hastalıklara bağlı mortalite hızla artmaktadır. Prediyabetik vakaların erken dönemde saptanmasıyla diyabet ve komplikasyonlarının önlenmesi mümkündür.

Biz bu çalışmada gerek MeS ve Tip 2 DM, gerekse pre-diyabet evreleri olan BAG ve BGT'de glukoz metabolizmasını yansıtan biyokimyasal parametreler ile birlikte adiponektin, apelin ve resistin düzeylerini araştırdık. Böylece, insülin rezistansı ve diyabet gelişimi arasındaki aşamalarda bu parametrelerin nasıl değiştiği ve birbirini nasıl etkilediklerini ortaya koymaya çalıştık.

Çalışmamızda serum apelin ve adiponektin düzeyleri BGT, Tip 2 DM ve MeS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunurken; resistin düzeyleri ise BGT, MeS ve Tip 2 DM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olarak tespit edildi. BAG grubunda ise resistin, adiponektin ve apelin düzeyleri açısından kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç olarak adiponektin, apelin ve resistinin glukoz metabolizması, insülin direnci ve yağ dokudan salgılanan bu sitokinlerin salınımları pozitif ve negatif olarak değişmekte olup; BAG'lı bireylerde bu sitokinlerin ekspresyonlarının miktarındaki değişimler ile BGT'li bireylerde (pre-diyabet döneminde) diyabetin erken tanı ve komplikasyonların önlenmesinde yararlı birer belirteç olabileceklerini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Onat T, Emerk K, Sözmen EY. İnsan Biyokimyası. Palme Yayıncılık Ankara 2006;280-285.
2. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu.2013.
3. Kara M. Obez Ve Nonobez Tip2 Diyabetli Hastalarda Serum Adipositokin Düzeylerinin Karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir: Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2008.
4. Zimmet P. Challenges in Diabetes epidemiology-from west to the Rest. Diabetes Care 1992; 15:232-252.
5. World Health Organisation. Laboratory Diagnosis and Monitoring of Diabetes Mellitus. Geneva 2002: 1-24.
6. Satman I, Yılmaz T, Şengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargın M, Dinççağ N, Karşıdağ K, Kalaça S, Özcan C, King H. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care, The TURDEP Group 2002; 25: 1551-1556.
7. Satman I, Dinççağ N, Yılmaz MT, Şengül AM, Yıllar G, Salman S, Salman F, Tütüncü Y, Gedik S, Karşıdağ K, Karadeniz Ş, Taşyürek A, Sav H. Northern Cyprus: Another high prevalence area of diabetes and impaired glucose tolerance in the Mediterranean. Diabetologia 1997;40 (1): 723.
8. King H, Rewers M, and WHO Diabetes Reportinggroup. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. Diabetes care 1993;16:157-177.
9. Greger N, Edwin CM. Obesity: a pediatric epidemic. Pediatr Ann 2001; 30: 694-700.
10. Gren A, Hirsch NC. The changing world demography of type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2003; 19: 3-7.
11. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes, 1979; 28: 1039-1057.
12. World Health Organization. WHO Study Group. Diabetes Mellitus. Geneva.Tech Rep Ser, 1985;727:1- 113.
13. The Expert Committee Of The Diagnosis And Classification Of The Diabetes Mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and clasification of Diabetes mellitus. Diabetes Care, 1997; 20:1183-1197.
14. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması (ADA 2004) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2004;27: 1.
15. Yarımay Tevfikoğlu G. Tip 2 Diyabetli Bireylerin Çocuklarında Kan CRP, TNF Alfa, İnterlökin 6 ve Resistin Düzeylerinin İnsülin Direnci ile İlişkisi, Zonguldak Karaelmas

- Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Zonguldak, 2010.
16. Bozkurt M. Tip 2 Diyabetli Hastalarda İnsülin Direnci Ve Beta Hücre Fonksiyonu ile Leptin, Grelin, Obestatin Ve Resistin İlişkisi. Elazığ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, 2009.
 17. Beck-Nielsen H. Clinical disorders of insulin resistance. Ed: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P, International Textbook of Diabetes Mellitus. John Wiley&Sons Chichester 1992.
 18. Simonson DC, Rossetti L, Giaccari A. Glucose toxicity. Ed: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P, International Textbook of Diabetes Mellitus. John Wiley&Sons Chichester 1992:635-667.
 19. Elikara Y. Birinci Derece Yakınlarında Diabetes Mellitus Bulunan ve Bulunmayan Sağlıklı Bireylerde İnsülin Direncinin Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, F. Sultan Mehmet Eğit. ve Araş. H., İç Hastalıkları Kliniği, 2006.
 20. Gürlek A. İnsülin direncinde genetik faktörler. Ed: Çorakçı A, Klinik Endokrinoloji, Meta Basım, İzmir, 2001;49-53
 21. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-1607.
 22. Kahn R. Insulin resistance, insensitivity and unresponsiveness. A necessary distinction. Metabolism 1987;27(2):1893-1902.
 23. Yki-Jarvinen H. Role of insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM. Diabetologia 1995;38:1378-1388.
 24. Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, Obesity, and Insulin Resistance-The emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. N Engl J Med 2001; 345: 1345-1346.
 25. Knowler WC, Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH. Diabetes Mellitus in the Pima Indians: Incidence, risk factors and pathogenesis. Diabetes Metab Rev 1990; 6: 1-27.
 26. Kumbasar AB. Bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu. Yenigün M (editör). Her yönüyle Diabetes Mellitus. 2. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2000: 236-243.
 27. Berberoglu Erbilgin N. Tip 2 Diyabet Ve Bozulmuş Açlık Glukozu Olanlarda Kardiyovasküler Risk Faktörü Olarak Gama Glutamil Transferaz Ve Yüksek Duyarlılıklı C- Reaktif Protein. Uzmanlık Tezi, İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, 2006.
 28. Amerikan Diyabet Derneği. Diabetes Care 2005;28(1).
 29. Oberlinner C, Humpert PM, Nawroth PP, Zober A, Marcos M. Metabolic syndrome in a large chemical company: prevalence in a screened worksite sample. Acta Diabetol. 2008; 45:31-35.
 30. Özbakkaloğlu, M. Yüzyılın salgını: metabolik sendrom. SSK Tepecik Hast Derg. 2003; 13:121-127.

31. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes*, 1992. 41(6): 715-22.
32. Kaplan, NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*, 1989; 149(7): 1514-1520.
33. Hjermmann I. The metabolic cardiovascular syndrome: syndrome X, Reaven's syndrome, insulin resistance syndrome, atherothrombogenic syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1992;20(8): 5-10.
34. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu. Metabolik Sendrom Kılavuzu. 2009.
35. Earl S. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults. *Diabetes Care* 2004;27(10):2444-2449.
36. METSAR sonuçları. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004.
37. National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel. Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): NIH Publication No. 02.2002:5215.
38. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-1062.
39. Yeşil TH. Metabolik Sendromlu Yağlı Bireylerde Serum Yüksek Moleküler Ağırlıklı Adiponektin Düzey ile Arteriyel Sertlik Arasındaki İlişki. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi. Uzmanlık Tezi. 2009.
40. Fulop T, Tessier D, Carpentier A. The metabolic syndrome. *PathologieBiologie*, 2006; 54:375-386.
41. Abbasi F, Brown BW, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40:937-943.
42. Zimmet ZP, Grundy SM, Eckel RE: The metabolic syndrome. *Lancet*, 2005;365:1415-1428.
43. Hutley L, Prins JB. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *Am J Med Sci*, 2005; 330:280-289.
44. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem*. 1996; 271(18): 10697-10703.
45. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun*. 1996; 221(2): 286-289.
46. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem*.1996;120(4): 803-812.

47. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem.*1995;270(45):26746-26749.
48. Dadson K, Liu Y, Sweeney G. Adiponectin Action: A Combination Of Endocrine And Autocrine/Paracrine Effects. *Front Endocrinol.* 2011;2:1-14.
49. Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Libby P. Adiponectin: A Key Adipocytokine In Metabolic Syndrome. *Clin Sci.* 2006;110(3):267-278.
50. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, Engel J, Brownlee M, Scherer PE. Structure-function studies of the adipocytesecreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem.* 2003; 278:9073–9085.
51. Capeau J. The story of adiponectin and its receptors AdipoR1 and R2: to follow, *J Hepatol* 2007;47 (5):736-738.
52. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature.* 2003;423(6941); 762-769.
53. Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF. T-Cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forMeS of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:10308–10313.
54. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med.* 2001;7(8): 941-946.
55. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insülin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2006;116(7): 1784–1792.
56. Li Y, Ding L, Hassan W, Abdelkader D, Shang J. Adipokines and hepatic insulin resistance. *J Diabetes Res.* 2013;2013:170532.
57. Canhoroz M. Serum adiponektin seviyesinin glisemik kontrol üzerine etkisinin değerlendirilmesi. T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005.
58. 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.* 2004;12(6):962-71.
59. Berg AH, Coombs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2002; 13(2):84-89.

60. Hulver MW, Zheng D, Tanner CJ, Kraus WE, Slentz CA, Sinha MK, MacDonald KG, Dohm GL. Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;283(4):861-865.
61. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochemical and biophysical research communications.* 1999;257(1):79-83.
62. Bayamlıoğlu H. Hiperlipidemide Serum Adiponektin Düzeyleri İle Oksidatif Stres Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Ankara; Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2012.
63. Gill-Compos M, Canete RR, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr.* 2004; 23(5): 963-974.
64. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Knowler WC, Krakoff J. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002;360:57-58.
65. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa-K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(6):1595-1599.
66. Takashi K, Toshimasa Y, Naoto K, Kazuo H, Kohjiro U, Kazuyuki T. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation.* 2006;116(7):1784-1792.
67. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307–312.
68. Holcomb IN, Kabakoff RC, Chan B, Baker TW, Gurney A, Henzel W, Nelson C, Lowman HB, Wright BD, Skelton NJ, Frantz GD, Tumas DB, Peale FV Jr, Shelton DL, Hébert CC. FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family.. *EMBO J* 2000; 19: 4046–4055.
69. Steppan CM, Lazar MA Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:18–23.
70. Berger A. Resistin: a new hormone that links obesity with type 2 diabetes, *BMJ* 2001; 322: 193.
71. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R Isoproterenol inhibits resistin gene expression through a G(S)-protein-coupled pathway in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett.* 2001;500:60-63.
72. Haugen F, Jorgensen A, Drevon CA, rayhurn P. Inhibition by insulin of resistin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Letters* 2001;507: 105-108.

73. Meier U, Gressner AM. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. *Clinical Chemistry* 2004; 50:9: 1511–1525.
74. Heilbronn LK, Rood J, Janderoova L, Albu JB, Kelley DE, Ravussin E, Smith SR. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1844-1848.
75. Ort T, Arjona AA, MacDougall JR, Nelson PJ, Rothenberg ME, Wu F, et al. Recombinant human FIZZ3/resistin stimulates lipolysis in cultured human adipocytes, mouse adipose explants, and normal mice. *Endocrinology* 2005; 146: 2200-2209.
76. Banerjee RR, Lazar MA. Resistin: molecular history and prognosis. *J Mol Med* 2003;81:218-226
77. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C, et. al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;300:472-476.
78. Kawanami D, Maemura K, Takeda N, Horado T, Nojiri T, Imai Y. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;314:415-419.
79. O'Dowd BF, Chan A, George SR, et al. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene* 1993; 136: 355–360.
80. Tatemoto K, Fujii R, Fujino M, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251: 471–476.
81. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y, Osmond DH, George SR, O'Dowd BF. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J. Neurochem* 2000;74:34-41.
82. Medhurst AD, Jennings CA, Robbins MJ, Davis RP, Ellis C, Winborn KY. Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. *J Neurochem* 2003;84(5): 1162-1172.
83. Klein MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther* 2005; 107 (2): 198-211.
84. Tatemoto K, Kumaki I, Kumano K, et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept* 2001; 99 (2-3): 87-92.
85. Vickers C, Baronas E, Dick L, et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2002; 277: 14838–14843.
86. Lee DK, Cheng R, George SR. Modification of the terminal residue of apelin-13 antagonizes its hypotensive action. *Endocrinology* 2005; 146: 231–236.

87. Kawamata Y, Fujii R, Fujino M, et al. Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. *Biochimica et Biophysica Acta* 2001; 1538: 162-171.
88. O'Carroll AM, Lolait SJ, Palkovits M, et al. Distribution of mRNA encoding B78/apj, the rat homologue of the human APJ receptor, and its endogenous ligand apelin in brain and peripheral tissues. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1492(1): 72-80.
89. Edinger AL, Choe W, Faulds D, et al. An orphan seven-transmembrane domain receptor expressed widely in the brain functions as a coreceptor for foldes ghuman immunodeficiency virus type 1 and simian immunodeficiency virus. *J Virol* 1998; 72: 7934-7940.
90. Sörhede Winzell M, Magnusson C, Ahren B. The APJ receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice. *Regul Pept* 1 2005; 31: 12-17.
91. Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S, et al. Molecular and functional characteristics of APJ. Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. *J Biol Chem* 2000; 275:21061-21067.
92. Pitkin SL, Maguire JJ, Bonner TI, Davenport AP. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIV. Apelin receptor nomenclature, distribution, pharmacology, and function. *Pharmacol Rev* 2010; 62: 331-342.
93. Erdem G, Dogru T, Tasci I, Sonmez A, Tapan S. Low plasma apelin levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116: 289-292.
94. Zhang Z, Yu B. Apelin protects against cardiomyocyte apoptosis induced by glucose deprivation. *Chin Med J* 2009; 122: 2360-2365.
95. Li L, Yang G, Li Q, Tang Y, Yang M, Yang H, Li K. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 544-548.
96. Boucher J, Masri B, Daviaud D, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146: 1764-1771.
97. Wei L, Hou X, Tatemoto K. Regulation of apelin mRNA expression by insulin and glucocorticoids in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Regul Pept* 2005; 132: 27-32.
98. Castan-Laurell I, Vítková M, Daviaud D, Dray C, Kováčiková M, Kovacova Z, Hejnova J, Stich V, Valet P. Effect of hypocaloric diet-induced weight loss in obese women on plasma apelin and adipose tissue expression of apelin and APJ. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 905-910.
99. Bełtowski J. Apelin and visfatin: unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity?. *Med Sci Monit* 2006; 12(6): 112-119.
100. Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, Pääkkönen M, Pirinen E, Alhava E, Akerman K, Herzig KH. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept* 2005; 130: 7-13.

101. Kunduzova O, Alet N, Delesque-Touchard N, Millet L, Castan-Laurell I, Muller C, Dray C, Schaeffer P, Herault JP, Savi P, Bono F, Valet P. Apelin/APJ signaling system: a potential link between adipose tissue and endothelial angiogenic processes. *FASEB J* 2008; 22: 4146–4153.
102. Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buléon M, Cani PD, Attané C, Guigné C, Carpéné C, Burcelin R, Castan-Laurell I, Valet P. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metab* 2008; 8: 437–445.
103. American Diabetes Association. Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S. *Diabetes Care*. 1998;21(2):296-309.
104. Trayhurn P, Bing C, Wood IS. Adipose tissue and adipokines--energy regulation from the human perspective. *J Nutr* 2006;136:1935-1939.
105. Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther* 2003;3:705-713.
106. Rayalam S, Della-Fera MA, Krieg PA, Cox CM, Robins A, Baile CA. A putative role for apelin in the etiology of obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 368: 815-819.
107. Yue P JH, Aillaud-Manzanera M, Deng AC, Azuma J, Asagami T. Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009.
108. Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther* 2005;107 (2): 198-211.
109. Malyszko JS, Kozminski P, Mysliwiec M. Apelin and cardiac function in hemodialyzed patients: possible relations? *Am J Nephrol* 2006; 26: 121-126.
110. Ringström C NM, Bennet H, Fex M, Valet P, Rehfeld JF. Apelin is a novel islet peptide. *Regul Pept* 2010; 162: 44-51.
111. Zhang Y, Shen C, Li X, Ren G, Fan X, Ren F, et al. Low plasma apelin in newly diagnosed type 2 diabetes in Chinese people. *Diabetes Care* 2009; 32: 50.
112. American Diabetes Association: Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:(1)106-108.
113. Ravipati G, Aronow WS, Ahn C, Sujata K, Saulle LN, Weiss MB. Association of hemoglobin A(1c) level with the severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2006 Apr 1;97(7):968-969.
114. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2002 Feb;25(2):275-278.
115. Dunn FL. Hyperlipidemia and diabetes. *Med Clin North Am*. 1982 Nov;66(6):1347-1360.
116. Howard BV, Reitman JS, Vasquez B, Zech L. Very-low-density lipoprotein triglyceride metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Relationship to plasma insulin and free fatty acids. *Diabetes*. 1983 Mar;32(3):271-6.

117. Daghash MH, Bener A, Zirie M, Dabdoob W, Al-Hamaq AO, Al-Arabi ZA. Lipoprotein profile in Arabian type 2 diabetic patients. Relationship to coronary artery diseases. *Int J Cardiol.* 2007 Sep 14;121(1):91-92.
118. Rainwater DL, MacCluer JW, Stern MP, VandeBerg JL, Haffner SM. Effects of NIDDM on lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) size. *Diabetes.* 1994 Jul;43(7):942-946.
119. Chang CJ, Kao JT, Wu TJ, Lu FH, Tai TY. Serum lipids and lipoprotein(a) concentrations in Chinese NIDDM patients. Relation to metabolic control. *Diabetes Care.* 1995;18(8):1191-1194.

8. ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 2001 yılında Dumlupınar Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünde Lisans eğitime başladım ve 2005 yılında bu fakülteden mezun oldum. 2005 yılında Elazığ Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimime başladım ve 2008 yılında bitirdim. Askerlik hizmetimi takriben 2009 yılında Elazığ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Eğitimime başladım. Halen aynı Anabilim Dalında Yüksek Lisans Eğitimime devam etmekteyim. Evli ve bir kız çocuk babasıyım.