



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KİLOLU VE OBEZ KADINLARDA İNSÜLİN DİRENCİ, KARACİĞER
YAĞLANMASI, VİSFATİN DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Seçil ÖZİŞİK

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2012



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KİLOLU VE OBEZ KADINLARDA İNSÜLİN DİRENCİ, KARACİĞER
YAĞLANMASI, VİSFATİN DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Seçil ÖZİŞİK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. Canan ERSOY

BURSA-2012

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
Summary.....	iv
Giriş.....	1
Obezite.....	1
Obezite Tanımı ve Sınıflaması.....	3
Obezite ve İnsülin Direnci.....	4
Obezite ve Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı.....	6
Obezite ve İnflamasyon.....	8
Bir Endokrin Organ Olarak Adipoz Doku.....	10
Visfatin.....	10
Gereç ve Yöntem.....	15
Bulgular.....	18
Tartışma ve Sonuç.....	25
Kaynaklar.....	31
Teşekkürler.....	38
Özgeçmiş.....	39

ÖZET

Obezite, vücutta normalden fazla yağ birikmesi ile karakterize olan, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan kronik bir hastalıktır. Epidemiyolojik çalışmalar, obezitenin ortak özelliği insülin direnci olan pek çok metabolik bozukluk için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Bu metabolik bozukluklardan biri de non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olup, obezitenin artması ile prevalansında dramatik bir artış olmuştur. Ayrıca obezitenin immün sistemde düşük dereceli kronik bir inflamasyona neden olduğu da gösterilmiştir. Adipoz dokuda, artan obezite ile orantılı olarak makrofaj sayısı ve salgılanan proinflamatuvar sitokin miktarı artmaktadır. C-reaktif protein (CRP) bu sitokinlerden biri olup sistemik inflamasyona cevap olarak karaciğerden salgılanmaktadır. Adipoz dokunun kendisi de obeziteye bağlı CRP oluşturabilmektedir. Başlıca enerji deposu olarak bilinmesinin yanında, son yıllarda yapılan çalışmalar adipoz dokunun adipokin adı verilen çeşitli önemli proteinleri salgılayan metabolik olarak aktif bir doku olduğunu göstermiştir. Bu adipokinlerden biri olan visfatin ile insülin direnci, inflamasyon ve non alkolik yağlı karaciğer hastalığı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiş, bazı araştırmacılar ilişki bulurken, bazıları bulamamıştır. Biz bu çalışmamızda kilolu ve obez kadınlarda insülin direnci, karaciğer yağlanması ve visfatin düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya beden kitle indeksi (BKİ) 25 kg/m^2 ve üzerinde olan non-diyabetik 67 kadın hasta dâhil edilmiştir. Olgular BKİ'lerine göre üç gruba ayrılmışlardır. Hastaların antropometrik ve kan basıncı ölçümleri kaydedilmiştir. Biyokimyasal değerleri ve karaciğer ultrasonografi sonuçları dosyalarından elde edilmiştir. Visfatin analizi hastaların plazmalarından 'Human Visfatin ELISA Kit' kullanılarak yapılmıştır. Elde edilen verilerin gruplar ile ilişkileri ve kendi aralarındaki korelasyon incelenmiştir.

Çalışmamızda obezite derecesi arttıkça boyun, bel, kalça çevresinde ve kan basıncı ölçümlerinde artış olduğunu gördük. Gruplar arasında bel-kalça oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Obez gruplarda kilolu

gruba göre insülin ve HOMA-IR değerleri anlamlı derecede yüksekti. BKİ ile CRP düzeyleri arasında korelasyon vardı. Fakat CRP ile HOMA-IR arasında ilişki bulunmadı. Gruplar arasında visfatin düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. Visfatin, obezite ve insülin direnci ile ilişkili bulunmadı. Ancak karaciğer yağlanması olan grupta visfatin düzeyleri belirgin şekilde düşüktü.

Sonuç olarak, bulgularımız bize visfatin ile non alkolik yağlı karaciğer hastalığı arasında obeziteden bağımsız bir ilişki olabileceğini düşündürmüştür. Visfatin ile obezite, insülin direnci, CRP ve karaciğer yağlanması arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve daha kesin olarak ortaya koymak için daha geniş hasta popülasyonunun dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Visfatin, obezite, insülin direnci, yağlı karaciğer.

SUMMARY

The Evaluation of the Relationship between Insulin Resistance, Fatty Liver and Visfatin Levels in Overweight and Obese Woman

Obesity is a chronic disease that develops from the interaction between genotype and environmental factors, and is characterized as accumulation of fat more than normal in the body. Epidemiological studies revealed that obesity is a risk factor for many metabolic disturbances associated with insulin resistance. One of these metabolic disturbances is non alcoholic liver disease and there is a dramatic rise in its prevalence with the increase in obesity. Also it was shown that obesity causes a low degree of chronic inflammation in the immune system. In the adipose tissue there is a proportional increase in the amount of macrophage number and secreted proinflammatory cytokines, with the degree of obesity. C-reactive protein (CRP) is one of those cytokines which is released from the liver as a response to systemic inflammation. Besides being known as a major energy reservoir, studies in recent years showed that adipose tissue is a bioactive organ which can secrete a variety of proteins, known as adipokines. The studies investigating the relation between one of these adipokines namely visfatin and insulin resistance, inflammation and non alcoholic fatty liver disease gave conflicting results, some authors found relation, others could not. In our study, we aimed to examine the relationship between, insulin resistance, fatty liver and visfatin in overweight and obese female subjects.

Sixty seven non-diabetic female subjects, having a body mass index (BMI) of 25 kg/m² and over were included. Subjects were divided in three groups according to their BMI. The anthropometric and blood pressure measurements were recorded. Their biochemical values and liver ultrasonography results were provided from the file records. Visfatin analyses were studied from their plasma with the 'Human Visfatin ELISA Kit'. The relationship between the data and groups, and the correlation with each other were examined.

In our study we demonstrated that there was an increase in neck, waist, hip circumferences and blood pressure measurements with the increase in the degree of obesity ($p < 0.05$). There was no difference in waist to hip ratio between groups. Insulin and HOMA-IR levels were significantly higher in obese groups compared to overweight group. There was a correlation between CRP and BMI levels but not with insulin resistance. There was no difference in visfatin levels between groups. Also visfatin was not found to be associated with obesity and insulin resistance. However, in fatty liver group visfatin levels were significantly lower ($p = 0.05$).

In conclusion, our findings suggest us that there may be an association between visfatin and non alcoholic fatty liver disease independent of obesity. So, studies that include larger patient populations are needed for the evaluation and clarification of the association between visfatin and obesity, insulin resistance, CRP and fatty liver.

Key words: Visfatin, obesity, insulin resistance, fatty liver.

GİRİŞ

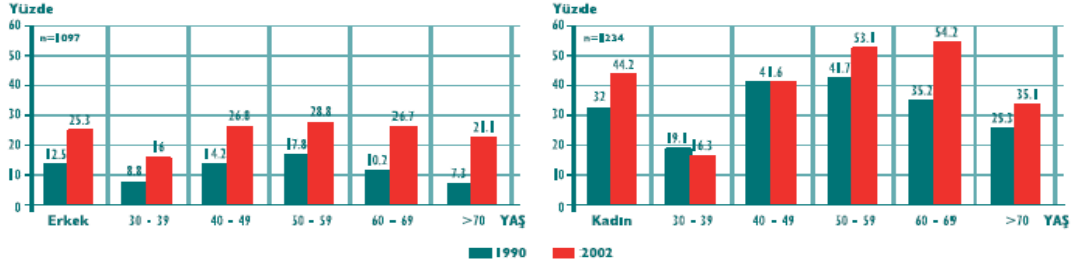
OBEZİTE

Obezite, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan, beraberinde getirdiği komplikasyonlar ile yüksek morbidite ve mortalite riski taşıyan kronik ve kompleks bir hastalıktır. Vücutta normalden fazla yağ birikmesi ile karakterize olan bu durum hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde epidemi haline gelmiş, son 20 yılda dünyada en sık görülen nutrisyonel problem olarak, açlık ve enfeksiyon hastalıkları gibi önemli mortalite nedenlerini geride bırakmıştır (1).

Yapılan çalışmalar obezite prevalansının tüm cinsiyet ve yaş gruplarında %30'u aştığını ve yıllar içinde arttığını göstermektedir (2). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre dünyada 400 milyonun üzerinde obez ve yaklaşık 1.6 milyardan fazla kilolu birey bulunmakta ve 2015 yılında bu rakamın sırasıyla 700 milyon ve 2.3 milyara ulaşacağı tahmin edilmektedir (3).

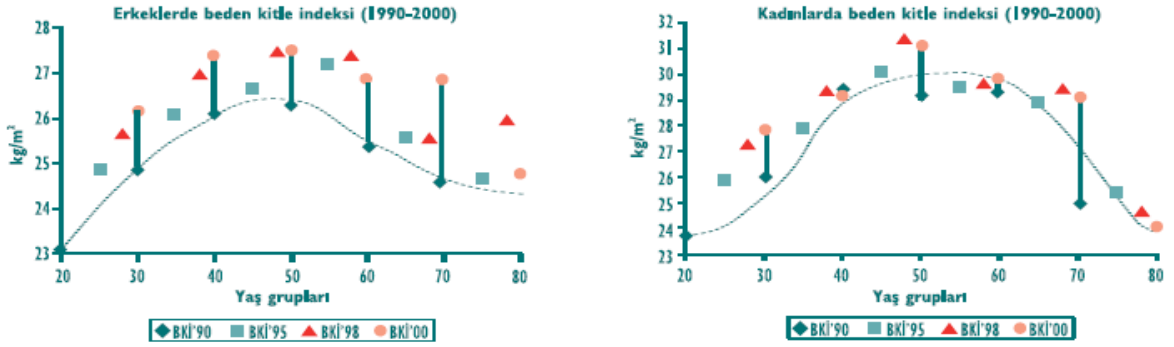
Ülkemizde yapılan 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması' (TURDEP) ve 'Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri' (TEKHARF) çalışmalarında yetişkinlerdeki obezite prevalansı geniş olarak incelenmiştir.

Türk Kardiyoloji Derneği tarafından yürütülmüş olan TEK HARF çalışmasında 30 yaşını aşkın Türk erkeklerinin %25.2'sinde, kadınların da yarıya yakınında (%44.2) obezite tespit edilmiştir. Oniki yıl önceki taramaya göre, obez kişi sayısı yaklaşık %90 oranında artmıştır. Buna göre 3.2 milyon erkek ve 5.5 milyon kadında obezite bulunduğu tahmin edilmiştir (Şekil-1).



Şekil-1: Erişkinlerde obezite (beden kitle indeksi ≥ 30 kg/m²) oranları (1990-2002) (4).

Çalışmaya alınan hastalar orta yaşlı (31-49 yaş) ve yaşlı (50 yaş ve üzeri) olmak üzere iki gruba ayrılıp incelendiğinde, erkeklerde obezite prevalansının anlamlı biçimde değişmediği (%24.8 vs 25.7), kadınlarda ise yaşla birlikte önemli ölçüde arttığı (%38 vs %50.2) saptanmıştır (5).



Şekil-2: Kadın ve erkeklerde yaş gruplarına göre ortalama beden kitle indeksi değerlerinin 10 yıllık seyri (4).

TURDEP çalışmasında ise 20 yaşın üzerindeki obezite prevalansı incelenmiş ve obezite prevalansı kadınlarda %29.9, erkeklerde %12.9 olarak belirlenmiştir. Santral obezite açısından bakıldığında ise (bel çevresi kadında ≥ 88 cm ve erkekte ≥ 102 cm) obezite prevalansı %34.3 (kadınlarda %48.4 ve erkeklerde %16.9) olarak saptanmıştır. Bu çalışma ülkemizde obezite prevalansının belirlenmesinde önemli yeri olan bir çalışmadır (6).

Çalışmanın devamı niteliğinde olan TURDEP II çalışmasında ise Türkiye'de obezite sıklığı %32 olarak bulunmuştur. Erkeklerde kiloluluğun, kadınlarda ise obezitenin daha yaygın olduğu belirtilmiştir. Genel olarak ise erişkin yaşlardaki Türk toplumunun 2/3'ü kilolu veya obez olarak

bulunmuştur. Kentsel ve kırsal kesimde obezite oranları birbirine yakın saptanmıştır (7).

Yine bu çalışmada obezite sıklığındaki bölgesel farklılıklar da incelenmiştir. Bölgesel obezite sıklığı Doğu Anadolu Bölgesi'nde en düşük iken, diğer bölgelerde birbirine yakındır. Adana %43,5 ile obezitenin en yoğun olduğu il olup bunu Bursa, İstanbul, Samsun, Malatya, Ankara ve Konya izlemektedir. Bu illerin tümünde obezite sıklığı %35'in üzerinde olup 12 yıl önceki ilk çalışmaya göre ciddi artış göstermiştir. Bütün bu çalışmalar obezitenin dünyada olduğu gibi ülkemizde de sıklığı giderek artan bir halk sağlığı sorunu olduğunu ortaya koymaktadır.

Obezite Tanımı ve Sınıflaması

Yetişkin erkeklerde vücut ağırlığının %15-20'sini, kadınlarda ise %25-30'unu yağ dokusu oluşturmaktadır. Bu oranın erkeklerde %25'i, kadınlarda ise %30'u aşması obezite olarak tanımlanmaktadır (8).

Obezitenin saptanmasında pek çok yöntem olmasına karşın klinik kullanıma en uygun olan ve önerilen beden kitle indeksi (BKİ)'dir. BKİ, kilogram (kg) cinsinden vücut ağırlığının boyun metre cinsinden karesine (m^2) bölünmesi ile elde edilir (9, 10). Çok yaygın bir halk sağlığı sorunu olduğundan obezitenin derecelendirilmesinde kullanılacak ucuz, kolay uygulanabilir ve doğruluk oranı yüksek bir yöntem olması BKİ'nin başlıca avantajlarıdır. Buna göre BKİ'nin $18-24.9 \text{ kg/m}^2$ arasında olması normal, $25-29.9 \text{ kg/m}^2$ arasında olması kilolu, $30-34.9 \text{ kg/m}^2$ olması evre I obezite, $35-39.9 \text{ kg/m}^2$ arasında olması evre II obezite ve 40 kg/m^2 ve üzerinde olması ise evre III obezite (morbid obezite) olarak değerlendirilir.

BKİ'ne göre yetişkinlerde zayıflık, normal kilolu olma, kiloluluk ve obezite sınıflandırması ve obezite ilişkili hastalık riski Tablo-1'de verilmiştir (Tablo-1).

Tablo-1: Beden kitle indekslerine göre obezite sınıflaması ve obezite ilişkili hastalık (hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, metabolik sendrom, obstrüktif uyku apnesi, dejeneratif eklem hastalıkları, kanser vb.) riski.

Sınıflama	BKİ (kg/m ²)	Normal bel çevresi ölçümü varsa hastalık riski	Artmış bel çevresi ölçümü varsa hastalık riski
Zayıf	<18.5	—	—
Normal	18.5-24.9	—	—
Kilolu	25-29.9	Hafif artmış	Orta düzeyde artmış
Obez I	30-34.9	Orta düzeyde artmış	Ciddi artmış
Obez II	35-39.9	Ciddi artmış	Çok ciddi artmış
Obez III		Çok ciddi artmış	Çok ciddi artmış

1998 NHLBI classification (11). (BKİ: beden kitle indeksi).

Obezite ve obezite ilişkili hastalıkların prevalansındaki bu artış toplum sağlığını tehdit eden önemli bir etkidir. Obezite derecesinin artması ile özellikle kardiyovasküler hastalık, diyabet ve bazı kanser tipleri sonucu oluşan mortalite artmaktadır (12, 13).

Obezite; diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, non alkolik steatohepatit ve koroner arter hastalığı ile sıklıkla birliktelik gösterir. Bu patolojilerin her biri metabolik sendromun birer komponenti olup insülin direnci ile yakından ilişkilidir.

Obezite ve İnsülin Direnci

İnsülin direnci, dolaşımdaki normal ya da artmış insülin düzeylerine karşılık hedef dokuların insüline verdiği yanıtta azalma olarak tanımlanmaktadır. Ancak klinik pratikte insülin direnci, verilen insülin konsantrasyonuna subnormal glukoz yanıtı olarak kabul edilmektedir (14).

İnsülin direnci terimi ilk kez insülin tedavisi hayatımıza girdikten yıllar sonra bazı diyabetik hastalarda hipergliseminin kontrolü için çok yüksek dozlarda insülin ihtiyacının olduğunun görülmesi üzerine gündeme gelmiştir (15). Günümüzde insülin direncinin diyabet tedavisinin bir komplikasyonu olmaktan daha fazla pek çok hastalığın bir komponenti olduğu bilinmektedir.

İnsülin direnci obezitenin karakteristik özelliklerinden biridir. Obezite, gerek artmış yağ kitlesinin kendisinden gerekse artmış yağ dokusu ile ilişkili metabolik değişikliklerden dolayı pek çok hastalığın oluşumunda bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (16). Bu metabolik değişikliklerin büyük bir kısmı insülin direnci ile yakından ilişkilidir. Normalde glukoz stimülasyonuna cevap olarak pankreas β adacık hücrelerinden insülin salınımı olmakta ve salgılanan bu insülin, hepatik glukoneogenezi baskılamakta kas ve adipoz dokularda ise glukoz alımına neden olmaktadır. Glukozun hücre içine transportunda glukoz transporter (GLUT)'lar rol oynamaktadırlar. Bunların başlıcası GLUT4 olup insülin tarafından regüle edilmektedir. İnsüline cevap olarak GLUT4 hücre içi veziküllerden mobilize olmakta ve hücre membranı ile birleşerek glukozun hücre içine transportunu sağlamaktadır (17). Bu, insülin bağımlı glukoz transportunda ve kas dokuda glikojen sentezinde majör hız kısıtlayıcı basamaktır (18). İlerlemiş yaş, obezite ve tip 2 diyabette adipoz hücrelerdeki hücre içi GLUT4 konsantrasyonu azalmaktadır (19). İskelet kasında ise obez ve diyabetik bireylerde GLUT4 konsantrasyonunun azalmadığı ancak mevcut olanların disfonksiyone oldukları dikkati çekmektedir (20). İnsülin direnci sonucu postprandiyal insülin cevabının ilk fazı bozulmakta ve bu postprandiyal hiperglisemi olarak kendini göstermektedir. Bunun sonucunda ise glukoz fazlalığını düzeltmek için ikinci fazda abartılı insülin yanıtı oluşmakta ve ilerleyen zamanda kronik bir hiperglisemi tablosu meydana gelmektedir (21). Bu durum insülin reseptörlerini azaltarak insülinin etkinliğini bozar (22). Böylelikle meydana gelen kronik hiperinsülinemi insülin direncini arttırmaktadır (23, 24).

Tüm bunlara ek olarak kas ve karaciğer gibi metabolik olarak aktif dokularda yağ asitlerinin birikmesinin insülin direnci etiyolojisinde önemli rol oynadığı kabul edilmekte, lipid fazlasının insülin etkisini hangi mekanizmalar ile inhibe ettiği ise araştırılmaktadır (25). Özellikle abdominal obezitenin insülin direnci ile yakından ilişkili olduğunu gösteren veriler mevcuttur (26). Abdominal obezitede hem açlıkta hem de yemek sonrası dönemde plazma serbest yağ asitleri (FFA) düzeyi, normal kilolu kişilere göre önemli ölçüde yüksektir. Kronik FFA yüksekliği adipoz doku dışında özellikle miyositler ve

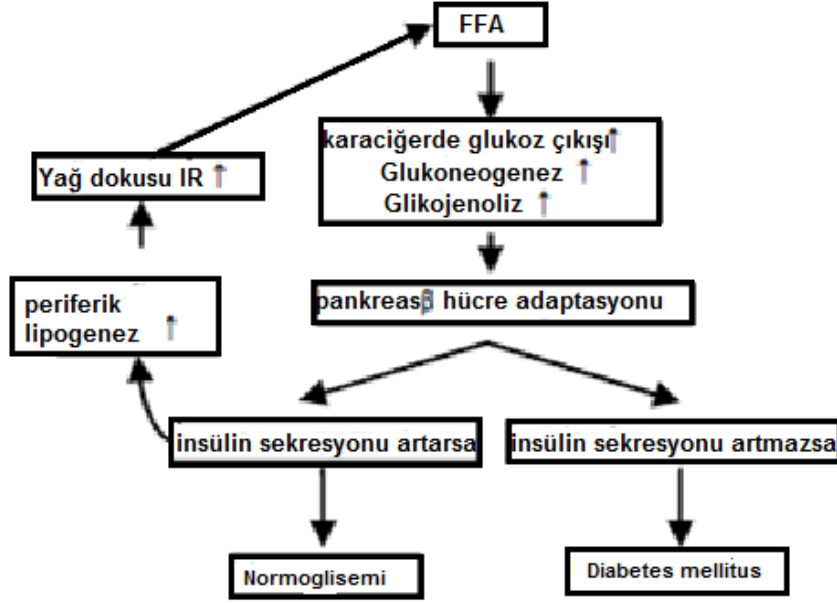
hepatositlerde trigliserid depolanmasına neden olmaktadır. Hücre içi trigliserid içeriğinin artışı bu hücrelerde insülin duyarlılığını önemli ölçüde azaltmaktadır (27, 28).

Diyabet, obezite ile yakından ilişkili durumlardan biri olup tüm dünyada artan bir insidans göstermektedir (29). Bu iki patolojinin de ortak noktası insülin direncidir. İnsülin direnci diyabet gelişiminde temel öge olmakla beraber hipertansiyon, hiperlipidemi, ateroskleroz, polikistik over sendromu (PCOS) ve non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) gibi bir dizi metabolik patoloji ile de yakından ilişkilidir (30).

Obezite ve Non alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Obezite, NAYKH olarak bilinen ve geniş bir spektrumu içeren karaciğer anormallikleri ile birliktelik göstermektedir. NAYKH, inflamasyon olsun ya da olmasın artmış intrahepatik trigliserid miktarı ile karakterizedir. NAYKH önemli bir toplumsal sağlık problemi haline gelmiştir çünkü prevalansı her geçen gün artmakta, ciddi karaciğer hastalığına ilerleyebilmekte ve tip 2 diyabet, metabolik sendrom, koroner arter hastalığı gibi önemli kardiyometabolik anormalliklere eşlik edebilmektedir (31).

NAYKH'nın belirgin özelliği steatozdur. Aşırı intrahepatik trigliserid ya da steatoz, karaciğerin içeriğinin volüm ya da ağırlık olarak %5'ten fazlasının intrahepatik trigliseridden oluşması anlamına gelmektedir. Bir başka deyişle histolojik olarak %5 veya daha fazla hepatositin görünür intraselüler trigliserid içermesidir (32).



Şekil-3: Hepatosteatoz patogenezinde rol oynayan mekanizmalar (33).
[FFA: free fatty acid (serbest yağ asidi), IR: insülin rezistansı].

İnsülin direnci sonucu oluşan metabolik bozukluklar karaciğer, adipoz doku ve pankreas arasında birtakım kompleks olaylar zinciri ile sonuçlanır. Visseral adipoz dokunun insülin sensitivitesi daha azdır ve lipoliz sonucu FFA üretir. Artmış portal venöz FFA konsantrasyonu hepatik insülin direncine neden olur ve bu da glukoneogenez ve glikojenolizi artırır. Sonuç olarak hepatik glukoz çıkışı artar. Pankreas normoglisemiyi sağlamak için insülin üretimini arttırır. Hiperinsülinemi ise periferik lipogenezi indükler ve bu da yağ dokusunu arttırır. Sonuç olarak artmış yağ dokusu da mevcut insülin direncinin artmasına yol açmaktadır (Şekil-3).

NAYKH prevalansının BKİ arttıkça daha da yükseldiği görülmüştür (34). Hilden M. ve ark. (35) otomobil kazası sonucu ölen 503 hastanın karaciğer dokusunu incelemişler ve yağlı karaciğeri olan kazazedelerin daha kilolu olduklarını saptamışlardır.

Gholam P.M. ve ark. (36) roux en y gastrik by pass cerrahisi sırasında aldıkları karaciğer biyopsilerini incelemişler ve morbid obez hastalarda karaciğer yağlanmasının sık olduğunu gözlemlemişlerdir.

Tüm bu verilere bakıldığında obezite ve NAYKH'nın ilişkili olduğu görülmektedir ancak NAYKH'nın bu metabolik disfonksiyonların sonucu mu

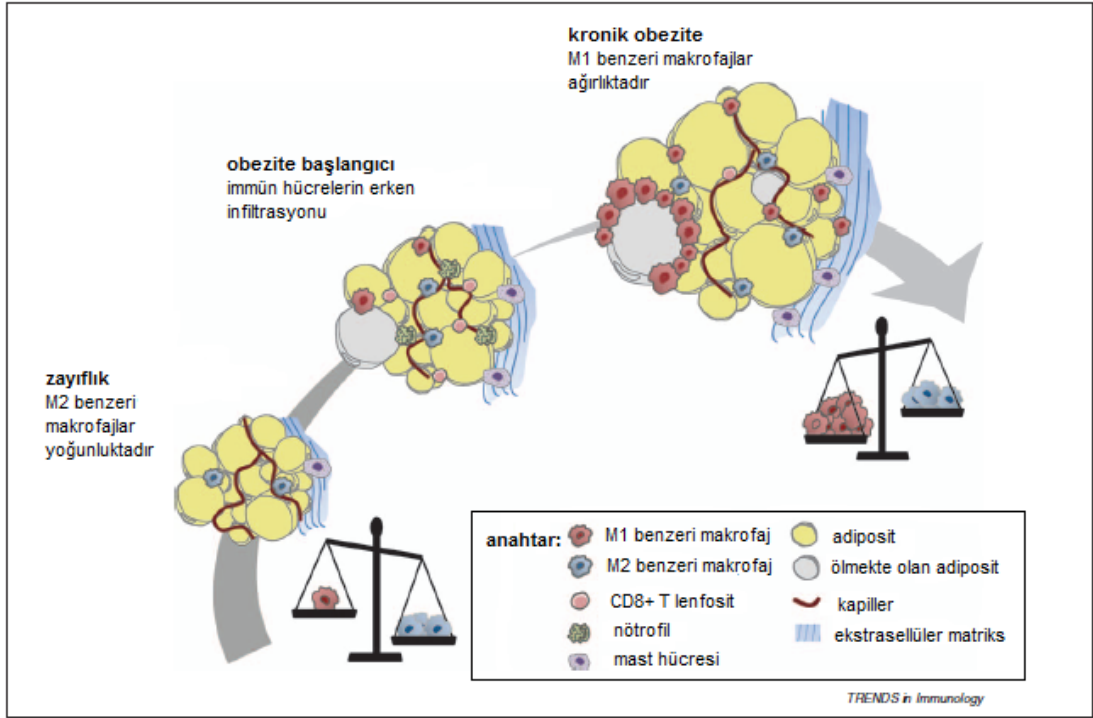
olduğu yoksa bu disfonksiyonlara neden olan patoloji mi olduğu netlik kazanmamıştır.

Obezite ve İnflamasyon

Obezitenin tetiklediği inflamatuvar yanıt, klasik inflamatuvar yanıt komponentlerinin pek çoğunu kapsamaktadır ve dolaşımdaki inflamatuvar sitokinlerin ve akut faz reaktanlarının [ör: C-reaktif protein (CRP)...vb] artışından, lökositlerin inflamasyonlu dokuya göçü ve doku lökositlerinin aktivasyonuna kadar olayları içermektedir. Obezite, immün sistemde düşük dereceli kronik bir inflamasyona neden olur. Bu kronik inflamasyona beslenme ilişkili tekrarlayan akut ataklar üst üste eklenmektedir (37).

Adipoz dokudan, artan obezite ile orantılı olarak çok sayıda proinflamatuvar sitokin salgılanmaktadır. Normal kilolu kişiler ile karşılaştırıldığında, obez kişilerin tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), nitrik oksit sentaz (NOS), transforming growth faktör- β 1 (TGF- β 1), plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), doku faktörü gibi proinflamatuvar proteinleri daha fazla eksprese ettiği gösterilmiştir (38-44).

Obezitenin derecesi arttıka adipoz dokudaki makrofaj sayısı da artmaktadır. Weisberg S.P. ve ark. (45) fareler üzerinde yaptıkları çalışmada adipoz dokuda zayıf olanların makrofaj miktarının %10'un altında, obez olanların ise %50'nin üzerinde olduğunu saptamışlardır. Proinflamatuvar sitokin kaynağı olarak makrofajların obezite ilişkili inflamasyon ve komorbiditeler ile bağlantılı olduğu düşünölmektedir.



Şekil-4: Obezitede adipoz dokuda hüresel değişiklikler (46).

Sağlıklı zayıf adipoz doku ağırlıklı olarak M2-polarize makrofajlar içermektedir ve bunlar doku homeostazisine katkıda bulunmaktadır. Hipertrofiye olan adipoz doku inflamatuvar ve/veya nekrotik hale gelerek M1-polarize, proinflamatuvar makrofajlar için bir hedef oluşturur ve adipoz dokuda M1 makrofajlar artar. Obezite M1/M2 makrofaj dengesinde değişiklik ile sonuçlanır.

Obezlerde gözlenen sistemik inflamasyona karaciğer ve diğer dokuların da katkısı olmaktadır. Sistemik inflamasyonun bir belirteci olan CRP'nin karaciğerde ekspresyonu IL-6 tarafından uyarılmaktadır. Adipoz doku kaynaklı IL-6, doğrudan portal sisteme drene olarak karaciğerde CRP oluşumunu artırabilir (47). Aynı zamanda adipoz dokunun kendisi de obeziteye bağlı CRP oluşturabilmektedir (48).

Yapılan pek çok çalışma kilo kaybının inflamasyon belirteçlerinin düzeylerinde azalmaya yol açtığını göstermektedir (49, 50). Bu veriler bize, adipoz dokunun sistemik inflamasyona katkısı olduğunu düşündürmektedirler.

Bir Endokrin Organ Olarak Adipoz Doku

Günümüzde adipoz dokunun sadece bir enerji deposu olarak görev yapmadığı, aynı zamanda çeşitli hormonlar üreterek vücut metabolizmasını regüle eden majör bir endokrin organ olduğu bilinmektedir. Yağ hücre kitlesindeki artış, bu hormonların salgısında da dengesizliğe yol açmakta ve bu da çeşitli metabolik etkilerle kendini göstermektedir. Obezitenin bu metabolik komplikasyonları genellikle metabolik sendrom olarak ortaya çıkmakta ve insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve bunların sonucunda oluşan kalp hastalıklarını içermektedir.

Adipositlerin adipositokin olarak adlandırılan biyolojik olarak aktif pek çok molekülün sekresyonunu yaptıkları bilinmektedir (51). Bu moleküller otokrin, parakrin ve endokrin etkilere sahiptirler (52). Adipoz dokuda yağ miktarının artışı adipoz dokudan sekrete edilen adipositokinlerin repertuarını değiştirebilmekte ve bunun sonucu olarak da karaciğerde ve kas dokusunda insülin duyarlılığını etkileyebilmektedir. Bu hormonlar arasında vücut kilosunun regülasyonunda ve insülin direncinde önemli olanlar leptin, visfatin, apelin, rezistin ve adiponektindir.

Visfatin

Visfatin, 52 kilodalton (kDa) moleküler ağırlığa sahip çok fonksiyonlu bir proteindir. Daha öncesinde 'pre B cell enhancing factor' (PBEF) olarak adlandırılan ve erken B hücre oluşumunda bir kök hücre faktörü olarak bilinen bu molekül (53), visfatin adı ile ilk kez 2005 yılında Fukuhara A. ve ark. (54) tarafından anılmış ve insülinomimetik etkileri olan bir adipositokin olarak tanımlanmıştır. Farelerle yapılan bu çalışmada visfatinin glukoz düzeylerini düşürdüğü ve kültür hücrelerinde insülinomimetik etkileri olduğu gösterilmiştir. Ancak daha sonra insülinomimetik etkileri üzerine şüpheler gelişmesi nedeni ile makale geri çekilmiştir (55).

Visfatinin glukoz homeostazı ve insülin direnci ile ilişkisi pek çok çalışmada incelenmiştir. Sonuçlar çelişkili olmakla beraber genel görüş hiperglisemik çevrede visfatinin stimüle olduğu yönündedir.

Haider D.G. ve ark. (56) glukoz klemp testi yaparak artmış glukoz düzeyi ile visfatin düzeylerinin de arttığını göstermişlerdir. Kültür adipositlerinde visfatin ekspresyonunun glukoz bağımlı olarak arttığını saptamışlardır.

Kim J.H. ve ark. (57) postmenapozal kadınlarda visfatin düzeyleri ve günümüzde insülin direncinin bir komplikasyonu olarak kabul edilen metabolik sendrom ilişkisini incelemişler ve metabolik sendromu olan kadınlarda visfatin düzeylerinin belirgin olarak yüksek olduğunu görmüşlerdir. Bu çalışmada visfatin konsantrasyonları ve HOMA-IR arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir.

Aynı zamanda visfatin, mevcut nikotinamid fosforibozil transferaz aktivitesi ile nikotinamid adenin denükleotid (NAD) ve nikotinamid mononükleotid sentezini arttırarak pankreatik β adacık hücresinin gelişimine katkıda bulunmaktadır. Böylelikle insülin üretimi ve sekresyonunu arttırdığı düşünülmektedir (58).

Ağırlıklı olarak visseral adipoz dokuda eksprese edildiği düşüncesi nedeni ile visfatin olarak adlandırılmış olmasına karşın (54), bu konuda da farklı veriler mevcuttur.

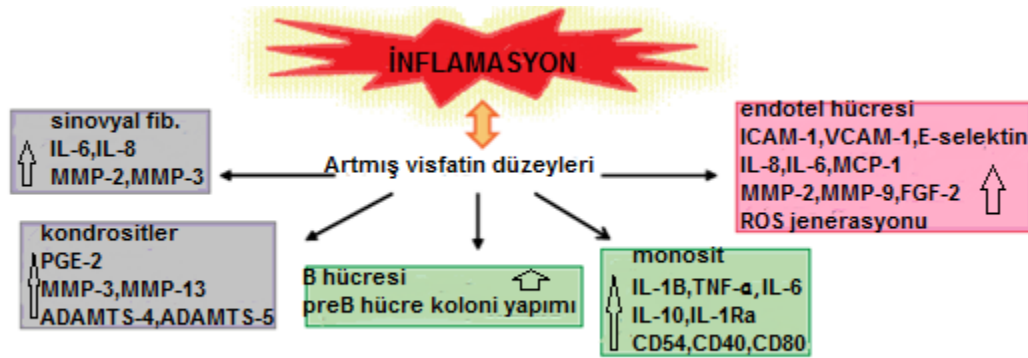
Berndt J. ve ark. (59) 2005 yılında yayınladıkları çalışmalarında çeşitli nedenler ile açık abdominal cerrahi yapılan 189 hastadan subkutan ve visseral yağ dokusu örneği alarak bu dokulardaki visfatin mRNA ekspresyonu ve plazma visfatin konsantrasyonu ile antropometrik ve metabolik parametreler arasındaki korelasyonu incelemişlerdir. Plazma visfatin düzeylerinin visseral yağ doku visfatin mRNA ekspresyonu, BKİ ve vücut yağ oranı ile pozitif korelasyon; subkutan yağ doku visfatin mRNA ekspresyonu ile negatif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Ancak plazma visfatin konsantrasyonu ile bilgisayarlı tomografide ölçülen visseral yağ kitlesinin korelasyon göstermediğini görmüşlerdir.

Varma V. ve ark. (60) yaptıkları çalışmada diyabetik olmayan hastalarda visseral ve subkutan yağ dokusu arasında visfatin mRNA

ekspresyonunda fark olup olmadığını incelemişler ve bu iki yağ dokusu kompartmanı arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Ancak çalışmaya dâhil edilen hastaların BKİ'lerinin çok geniş bir aralıkta olması nedeni ile gruplar arasında tam bir homojenite olup olmadığı konusu tartışmalıdır.

Terra X. ve ark. (61) morbid obez hasta grubunda yağ dokusu kompartmanları arasında visfatin ekspresyonuna bakmışlardır. Visseral yağ dokusu ile subkutan yağ dokusu arasında visfatin ekspresyonu açısından fark saptamamışlardır. Ancak morbid obez grupta normal kilolu gruba göre diyabetten bağımsız olarak her iki kompartmanda visfatinin arttığını belirlemişlerdir. Yine aynı çalışmada bariatrik cerrahi sonrası kilo kaybı sonucu visfatin düzeylerinde belirgin bir düşüş görmüşlerdir.

Tüm bunlara ek olarak 3T3-L1 adipositlerde adipogenez sırasında visfatin düzeylerinde ciddi artış olduğu gösterilmiştir ki bu da visfatinin adiposit diferansiasyonu ve proliferasyonunda önemli rolü olduğunu düşündürmektedir (54).



Şekil-5: Visfatinin inflamasyona katkısı (62).

İnflamatuvar stimulus visfatin üretimini artırır. Visfatin, pro- ve anti-inflamatuvar sitokinlerin üretimini regüle etmektedir. (IL=interlökin, MMP= metalloproteinaz, PGE= prostaglandin E, ROS= reaktif oksijen ürünleri, FGF= fibroblast benzeri büyüme faktörü, ADAMTS= A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs).

Visfatinin plazma düzeyi ile sayısız medikal durum arasında korelasyon mevcuttur. Özellikle inflamatuvar durumlarda visfatin düzeyindeki değişiklikler ve bunun sonucu meydana gelen olaylar visfatinin inflamasyonda önemli bir mediatör olduğunu düşündürmektedir (Şekil-5).

Bir başka inflamatuvar belirteç olan CRP özellikle karaciğerden ve adipoz dokudan inflamatuvar strese cevap olarak sekrete edilmektedir (63). CRP ile visfatin arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcuttur (61). Lajunen T.K. ve ark. (64) PCOS'lu hastalarda visfatin düzeyleri ile inflamasyon ilişkisini inceledikleri çalışmada CRP ile visfatin düzeyleri arasında aynı yönde korelasyon saptamışlardır.

CRP düzeyleri ile yağlı karaciğer ilişkisine bakıldığında basit steatoz ve erken evre (grade 1) non alkolik steatohepatitte (NASH) ileri evre NASH'e (evre 2 ve 3) göre CRP düzeylerinin daha düşük olduğu görülmektedir (65).

Moschen A.R. ve ark. (66) rekombinant visfatinin doz bağımlı olarak IL- β , TNF- α ve IL- δ gibi proinflamatuvar sitokin üretimini indüklediğini ve aynı zamanda insan monositlerinde anti-inflamatuvar sitokinler olan IL-10 ve IL-1 reseptör antagonistlerinin düzeylerini arttırdığını göstermişlerdir.

Başka bir çalışmada inflamatuvar uyarıya cevap olarak nötrofillerden sentezlenip salgılandığı ve apoptozisin inhibisyonunda fonksiyonu olduğu saptanmıştır. Örneğin septik hastalarda nötrofillerden yüksek düzeyde eksprese edildiği belirlenmiş ve uzamış nötrofil yaşam süresi ile ilişkilendirilmiştir (67).

Bütün bunlara ek olarak visfatin ekspresyon yokluğunda B ve T hücre gelişimi ciddi olarak etkilenmekte ve genotoksik/oksidatif strese hücrel direnç azalmaktadır (68). Akut akciğer hasarı (69), kronik obstruktif pulmoner hastalık (70), inflamatuvar barsak hastalığı (66), psöriazis (71) ve romatoid artrit (72) gibi pek çok inflamatuvar duruma visfatin artışı eşlik etmektedir.

Günümüzde bu sitokinin insan yağlı karaciğer hastalığındaki rolü ile ilgili sınırlı sayıda veri mevcuttur. Yapılan çalışmalarda NAYKH ve visfatin ilişkisi konusunda farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Kukla M. ve ark. (73) bariatrik operasyon yapılan ciddi obez 40 hastaya intraoperatif karaciğer wedge biyopsisi yapmışlar ve karaciğer dokusunda visfatin ekspresyonunu immün-histokimyasal yöntemler ile incelemişlerdir. Ekspresyonun fibrozis olan grupta belirgin olarak yüksek olduğunu ve fibrozisin evresi ile korele olduğunu saptamışlardır. Ayrıca non alkolik steatohepatit ve basit steatoz arasında istatistiksel fark olmadığını gözlemlemişlerdir.

Başka bir çalışmada Gaddipadi R. ve ark. (74) NAYKH'nın her tipinde visseral yağ dokusu visfatin düzeyinin azaldığını saptamışlardır.

Dahl T.B. ve ark. (75) tarafından yapılan bir çalışmada NAYKH olan ve olmayan hastalarda karaciğer ve serumda visfatin ekspresyonu, visfatinin hepatosit apoptozisi üzerine etkisi incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda NAYKH grubunda hem karaciğerde hem de serumda visfatin ekspresyonunun azaldığını ve non alkolik steatohepatit ile basit steatoz arasında fark olmadığını saptamışlardır. Aynı zamanda hepatositler üzerinde anti-apoptotik etkisi olduğu gösterilmiştir.

Literatürdeki çalışmalara bakıldığında NAYKH'nın serum visfatin düzeyleri ile ilişkili olduğu ve karaciğerin bu sitokinin salgılanmasında majör bir doku olabileceği görülmektedir.

Çalışmamızda kadınlarda obezite, insülin direnci, CRP ve visfatin düzeyleri ve karaciğer yağlanması arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25 Ocak 2011 tarih ve 2011-3/28 nolu onayı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı ve Genel Dâhiliye Bilim Dalı polikliniklerinde takipli 67 gönüllü olgu aşağıda belirtilen kabul edilme ve dışlanma kriterleri doğrultusunda çalışmaya dâhil edildi. Hastalar çalışmaya dâhil edilmeden önce çalışmanın içeriği hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi ve yazılı olarak onamları alındı.

Çalışmaya kabul edilme kriterleri

1. 18 yaş üzeri ve 65 yaş altı olmak,
2. BKİ 25 kg/m² ve üzerinde olmak,
3. Çalışmaya katılmak için yazılı onam vermek.

Çalışmadan hariç tutulma kriterleri

1. 18 yaş altı ve 65 yaş üstü olmak,
2. BKİ' i 25 kg/m²' nin altında olmak,
3. Amerikan Diyabet Birliği (ADA)'nin kriterlerine göre diyabet tanısı almış olmak,
4. Erkek cinsiyette olmak,
5. NAYKH dışında akut veya kronik karaciğer hastalığı ya da inflamatuvar başka bir hastalığı olmak,
6. Bilinen tiroid bezi fonksiyon bozukluğu olmak,
7. Gebelik veya emzirme döneminde olmak,
8. Obezite nedeni ile daha önce medikal ve cerrahi tedavi almış olmak.

Çalışma Protokolü

Çalışma Ocak 2011-Aralık 2011 tarihleri arasında yürütüldü. Hastalar ilk başvuru sırasında çalışmaya alınma ve alınmama kriterlerine göre değerlendirildi ve BKİ'lerine göre gruplar oluşturuldu. Hastaların demografik özellikleri sorgulanıp kaydedildi. Tüm hastalar ilk değerlendirme sırasında çalışmadan dışlanmayı gerektirecek ilaç kullanımı konusunda ayrıntılı anamnezleri alınarak, son 6 ay içinde insülin direncini etkileyen ilaçları kullanan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Olguların antropometrik özellikleri (boy, vücut ağırlığı, boyun çevresi, bel çevresi ve kalça çevresi) ve kan basıncı ölçümleri yapılarak kaydedildi. BKİ, vücut ağırlığı (kg) / boy (m²) formülüne göre hesaplandı. Bel çevresi 12. kosta alt sınırı ile spina ischiadica major arasında kalan mesafenin tam ortasından yere paralel olarak ölçüldü (76). Kalça çevresi ise bel ve uyluklar arasındaki en geniş çevre ölçülerek değerlendirildi (77). Kan basıncı ölçümleri, sistolik ve diastolik olarak Birleşik Ulusal Komite (JNC) kriterlerine uygun olarak en az 5 dakika dinlenme sonrası her iki koldan ikişer kez 10 dakika ara ile ölçülerek matematiksel ortalamaları kayıtlara alındı.

Laboratuvar Yöntemleri

Olguların biyokimyasal tetkikleri [açlık kan şekeri (AKŞ), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT)], lipid profili [total kolesterol, düşük ve yüksek dansiteli lipoprotein (LDL, HDL kolesterol), trigliserid], insülin, HgA1c, CRP düzeyleri ve karaciğer ultrasonografi sonuçları dosyalarından elde edildi ve önceden hazırlanan formlara kayıt edildi.

Hasta dosyalarından elde edilen parametrelerin normal referans aralıkları ve ölçüm yöntemleri şöyle idi: AKŞ [Normal aralık (NA)=70-110 mg/dL] 'hezkokinaz metodu', AST (NA=5-34 İU/L) ve ALT (NA=3-55 İU/L) 'UV without P5P', total kolesterol (NA=143-200 mg/dL) 'kolesterol oksidaz metodu', trigliserid (NA=30-149 mg/dL) 'Lip/GK kolorimetrik metod', HDL (NA=35-70 mg/dL) 'direk, non-immünolojik metod' (Abbott Architect

otoanalizörü) kullanılarak. LDL (NA=60-130 mg/dL), trigliserid<400 mg/dL olan olgularda Freidewald formülü [Total kolesterol – (trigliserid/5 + HDL kolesterol)] ile hesaplanmıştır. İnsülin düzeyleri (NA= 2.6-24.9 µU/mL) elektro kemiluminesans immün assay (Roche Diagnostics GmbH, ECLIA®, Mannheim, USA), HgbA1c (NA=%3.9-6.1) yüksek performans sıvı kromatografisi yöntemi (HPLC BIO RAD Diagnostic Group, California, ABD), CRP (NA<5 mg/dL) ise nefelometrik yöntem (Siemens BN prospec) ile çalışılmıştır.

İnsülin direnci, homeostatik model değerlendirme – insülin direnci indeksi (HOMA-IR) kullanılarak ‘açlık glukoz ortalamaları (mg/dL) × açlık insülin ortalamaları (µU/mL) / 405’ formülüne göre hesaplandı (78). HOMA-IR düzeyinin ≥ 2.7 olması insülin direnci olarak kabul edildi.

Visfatin (NA=1-64 ng/mL) analizi için hastalardan bir kereye mahsus olmak üzere 1 tüp (5 cc) kan alındı. Kan örnekleri çalışma gününe kadar – 80 °C’de saklandı. Alınan kan örnekleri Biyokimya Ana Bilim Dalı’nda ‘Human Visfatin ELISA Kit’ (ADIPO BIOSCIENCE, USA) kullanılarak çalışıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizleri SPSS 13.0 (Chicago, IL.) programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri ile verildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde değerleri ile birlikte verildi. Ortanca (medyan) kullanılan verilerde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığının değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis testi, iki grup arasındaki farkın anlamlılığının test edilmesinde de Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Ortalama (mean) olarak verilen parametrelerde gruplar arası istatistiksel fark olup olmadığının değerlendirilmesinde One-way Anova kullanıldı. Sürekli ölçümle belirtilen tüm değişkenler arasında doğrusal bir ilişki arandı. Bunun için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. İlişki katsayısı ‘r’ ile, anlamlılık değeri ise ‘p’ ile belirtildi. p<0,05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ve Genel Dâhiliye Bilim Dalı polikliniklerinde yapılan bu çalışmaya BKİ 25 kg/m² ve üzerinde olan toplam 67 hasta dâhil edildi. BKİ'lerine göre hastalar üç gruba ayrıldı. BKİ değeri 25-29.9 kg/m² arasında olan hastalar Grup 1, 30-34.9 kg/m² arasında olan hastalar Grup 2 ve 35 kg/m² ve üzerinde olanlar Grup 3'e alındı. Bu sınıflama ile Grup 1'e 20 olgu, Grup 2'ye 24 olgu ve Grup 3'e 23 olgu dâhil edildi.

Grupların yaşları, antropometrik özellikleri ve kan basıncı değerleri Tablo-2'de gösterilmektedir (Tablo-2). Boy, BKİ ve bel/kalça oranı değerleri ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Yaş, kilo, boyun çevresi, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik kan basıncı (SKB) ve diastolik kan basıncı (DKB) değerleri ise ortanca (minimum, maksimum) olarak verildi.

Tablo-2: Grupların antropometrik özellikleri ve kan basıncı değerleri.

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=24)	Grup 3 (n=23)
Yaş (yıl)	45.5 (37-60)	47 (20-62)	45 (22-59)
Vücut ağırlığı (kg)	69 (61-80)*,**	81 (64-92)***	102 (88-140)
BKİ (kg/m ²)	27.1 ± 1.6*,**	32.1 ± 1.5***	40.9 ± 4.5
Boyun çevresi (cm)	35 (31-38)** ,****	35 (31-39)***	38 (35-45)
Bel çevresi (cm)	87 (78-108)*,**	100 (85-111)***	116 (101-140)
KÇ (cm)	106 (100-126)*,**	118 (104-124)***	130 (113-172)
Bel/kalça oranı	0.8 ± 0.078	0.8 ± 0.059	0.8 ± 0.062
SKB (mmHg)	120 (90-150)** ,****	130 (110-170)*****	150 (110-160)
DKB (mmHg)	75 (60-90)*,**	87 (70-110)	90 (55-100)

BKİ: beden kitle indeksi, KÇ: kalça çevresi, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diastolik kan basıncı.

*: p<0.001 (Grup 1 ile Grup 2 karşılaştırıldığında)

** : p<0.001 (Grup 1 ile Grup 3 karşılaştırıldığında)

***: p<0.001 (Grup 2 ile Grup 3 karşılaştırıldığında)

****: p <0.05 (Grup 1 ile Grup 2 karşılaştırıldığında)

*****: p <0.05 (Grup 2 ile Grup 3 karşılaştırıldığında)

Gruplar arasında yaş dağılımı bakımından anlamlı fark olmadığı ve yaş dağılımı açısından grupların homojen olduğu görüldü (p=0.49).

Antropometrik ölçümlere bakıldığında vücut ağırlığı, BKİ, boyun, bel ve kalça çevrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0.001). Bu ölçümler Grup 1'de en düşükken, Grup 3'te en yüksek değerdedi. Bel/kalça oranlarında ise anlamlı farklılık yoktu.

Kan basıncı değerlerine bakıldığında SKB açısından her üç grup arasında anlamlı fark vardı (p<0.05). Obezite derecesi arttıkça SKB'nın arttığı görüldü. DKB açısından ise obez gruplar (Grup 2 ile Grup 3) ile kilolu grup (Grup 1) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p<0.001). Grup 2 ve Grup 3'ün DKB ölçümleri Grup 1'den anlamlı olarak yüksekti. Ancak Grup 2 ile Grup 3 arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo-3: Grupların biyokimyasal özellikleri.

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=24)	Grup 3 (n=23)
Glukoz (mg/dL)	92 ± 7	95 ± 6	94 ± 8
Hgb A1c (%)	5.5 ± 0.2	5.7 ± 0.3	56 ± 0.2
TK (mg/dL)	187 ± 30.9*	218 ± 38.1****	183.3 ± 31.5
HDL (mg/dL)	187 ± 30	47 ± 8	44.5 ± 8.4
LDL (mg/dL)	120 ± 28*	145 ± 35.6****	115.2 ± 27.8
Trigliserid (mg/dL)	102 (43-194)	116 (59-285)	107 (79-199)
İnsülin (µU/mL)	10 (4-14)*,***	13 (5-55)	15 (8-28)
HOMA-IR	2.3 (0.9-3.9)*,***	3.0 (1.3-12.8)	3.6 (2-6.5)
CRP (mg/dL)	0.3 (0.3-1.9)**	0.4 (0.3-2.1)****	0.8 (0.3-2.3)
Visfatin (ng/mL)	14.8 (2-42.3)	17 (2-67)	15 (1-43)
AST (iu/L)	18.5 (12-50)	18 (11-105)	19 (12-77)
ALT (iu/L)	13.5 (87-85)	16.5 (6-93)	18 (9-131)

Hgb A1c: hemoglobin A1c, TK: total kolesterol, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein: LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HOMA-IR: homeostatik model değerlendirme - insulin rezistansı, CRP: C-reaktif protein, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz.

*: p<0.05 (Grup 1 ile Grup 2 karşılaştırıldığında)

** :p<0.05 (Grup 1 ile Grup 3 karşılaştırıldığında)

***:p<0.001 (Grup 1 ile Grup 3 karşılaştırıldığında)

****:p<0.05 (Grup 2 ile Grup 3 karşılaştırıldığında)

Grupların biyokimyasal ve visfatin değerleri karşılaştırıldı. Olgular total kolesterol, LDL, insülin, HOMA-IR ve CRP değerleri açısından değerlendirildiğinde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.05). Glukoz, HDL, trigliserid, visfatin, AST ve ALT düzeyleri açısından anlamlı fark olmadığı görüldü.

Total kolesterol ve LDL düzeyleri incelendiğinde Grup 1 ile Grup 2 arasında ve Grup 2 ile Grup 3 arasında anlamlı farklılık saptanırken (p<0.05), Grup 1 ile Grup 3 arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Grup 2'de total kolesterol ve ve LDL değerleri diğer iki gruptan anlamlı derecede yüksekti.

İnsülin ve HOMA-IR değerlerine bakıldığında her iki obez grubun (Grup 2 ve 3) insülin ve HOMA-IR değerlerinin Grup 1'e kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (p<0.05). Ancak iki obez grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Grup 3'teki olguların CRP düzeylerinin Grup 1 ve Grup 2'ye göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (p<0.05). Grup 1 ile Grup 2 arasında ise anlamlı düzeyde fark saptanmadı.

Grup 1'in ortalama Hgb A1c düzeyleri %5.5 ± 0.2 ve Grup 2'nin % 5.7 ± 0.3 idi. Hgb A1c arasında fark incelendiğinde Grup 1 ile Grup 2

arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da anlamlılık düzeyine yakın bulundu ($p=0.051$).

Çalışmanın temel parametreleri olan BKİ, HOMA-IR, CRP ve visfatinin diğer parametrelerle korelasyonları incelendiğinde BKİ ile, boyun çevresi ($r=0.67$, $p<0.001$), bel çevresi ($r=0.91$, $p<0.001$), kalça çevresi ($r=0.87$, $p<0.001$), SKB ($r=0.54$, $p<0.001$), DKB ($r=0.47$, $p<0.001$), insülin ($r=0.26$, $p=0.034$), CRP ($r=0.38$, $p=0.001$), HOMA-IR ($r=0.27$, $p=0.025$) arasına pozitif korelasyon vardı.

HOMA-IR ile BKİ ($r=0.27$, $p=0.025$), boyun çevresi ($r=0.24$, $p=0.04$), bel çevresi ($r=0.27$, $p=0.024$), kalça çevresi ($r=0.25$, $p=0.040$), DKB ($r=0.30$, $p=0.013$) ve insülin ($r=0.98$, $p<0.001$) arasında pozitif, total kolesterol ($r=-0.25$, $p=0.041$), HDL ($r=-0.27$, $p=0.027$), LDL ($r=-0.25$, $p=0.035$) ile negatif korelasyon saptandı.

CRP ile BKİ ($r=0.38$, $p=0.001$), vücut ağırlığı ($r=0.27$, $p=0.027$), boyun çevresi ($r=0.27$, $p=0.02$), bel çevresi ($r=0.38$, $p=0.001$), kalça çevresi ($r=0.28$, $p=0.020$) ve SKB ($r=0.29$, $p=0.015$) arasında pozitif korelasyon vardı.

Visfatin ile total kolesterol düzeyleri arasında pozitif ($r=0.24$, $p=0.04$), ALT ($r=-0.24$, $p=0.04$) ile negatif korelasyon mevcuttu.

Tablo-5: Beden kitle indeksi ile yağlı karaciğer ilişkisi.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
	(n=20)	(n=24)	(n=23)
Normal karaciğer (n,%)	14, %70	10, %41.7	9, %39.1
Yağlı karaciğer (n,%)	6, %30	14, %58.3	14, %60.9

BKİ ile yağlı karaciğer arasındaki ilişki incelendiğinde Grup 1’de yer alan 20 hastanın %70’inde (n=14) karaciğer yağlanması yokken, %30’unda (n=6) karaciğer yağlanması mevcuttu. Grup 2’de 24 hasta bulunmakta idi. Hastaların %41.7’sinde (n=10) karaciğer normal iken, %58.2’sinde (n=14) karaciğerin yağlı olduğu saptandı. Grup 3’te toplam 23 hasta bulunmakta idi. Hastaların %39.1 (n=9)’inde karaciğer normal, %60.9 (n=14)’unda yağlı karaciğer tespit edildi (Tablo-5). BKİ arttıkça yağlı karaciğer oranı artmaktaydı ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo-6: Karaciğer yağlanmasına göre oluşturulan grupların antropometrik ve kan basıncı özelliklerinin karşılaştırılması.

	Normal (n=33)	Yağlı (n=34)	p
Yaş (yıl)	44.4 ± 8.2	46.4 ± 8.4	AD
Vücut ağırlığı (kg)	80 (63-135)	86 (61-140)	AD
BKİ (kg/m ²)	30 (25-44)	34 (26-54)	<0.05
Boyun çevresi (cm)	35 (31-39)	37 (31-45)	<0.05
Bel çevresi (cm)	97.8 ± 12.3	105.7 ± 13.9	<0.05
Kalça çevresi (cm)	113 (100-151)	122.5 (102-172)	<0.05
Bel/kalça oranı	0.8 (0.7-1)	0.8 (0.7-0.9)	AD
SKB (mmHg)	140 (90-170)	130 (90-160)	AD
DKB (mmHg)	80 (60-110)	82.5 (55-100)	AD

BKİ: Beden kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı.
AD: Anlamlı değil.

USG'de karaciğer yağlanması olmayan olgular 'normal', olanlar ise 'yağlı' olarak adlandırıldı. Buna göre karaciğer yağlanması olan grubun BKİ, boyun, bel ve kalça çevreleri karaciğer yağlanması olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksekti (Tablo-6).

Tablo-7: Karaciğer yağlanmasına göre oluşturulan grupların biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması.

	Normal (n=33)	Yağlı (n=34)	p
Glukoz (mg/dL)	92.6 ± 7.5	95.2 ± 7.7	AD
HgbA1c (%)	5.5 ± 0.2	5.6 ± 0.3	AD
TK (mg/dL)	194.5 ± 36	199.6 ± 38.5	AD
HDL (mg/dL)	44 (33-62)	47 (30-67)	AD
LDL (mg/dL)	125.2 ± 31.8	129.4 ± 34.9	AD
TG (mg/dL)	107 (54-141)	111 (43-285)	AD
İnsülin (µU/mL)	11.5 (4.4-48)	13.2 (6.3-55.9)	AD
HOMA-IR	2.6 (0.9-10.4)	3.8 (1.2-12.8)	AD
CRP (mg/dL)	0.4 (0.3-2.3)	0.4 (0.3-2.1)	AD
Visfatin (ng/mL)	22.6 (2-67)	11.8 (1.86-43.8)	=0.05
AST (İU/L)	17 (11-77)	19 (12-105)	<0.05
ALT (İU/L)	14 (7-131)	19 (6-93)	<0.05

Hgb A1c: hemoglobin A1c, TK: total kolesterol, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein: LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HOMA-IR: homeostatik model değerlendirme - insulin rezistansı, CRP: C-reaktif protein, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz. AD: anlamlı değil.

Karaciğer yağlanması olan ve olmayan grupların biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırılmasında glukoz, HgbA1c, total, HDL, LDL kolesterol, trigliserid, insülin, HOMA-IR ve CRP değerleri arasında anlamlı farklılık yokken, visfatin düzeyi yağlı karaciğer grubunda anlamlı düşüktü. Normal grupta visfatin düzeyleri 22.6 (2.0-67.0) ng/mL iken yağlı grupta 11.8 (1.6-43.8) ng/mL olarak bulundu (p=0.05).

AST ve ALT değerleri ile de istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Yağlı karaciğeri olan grubun AST ve ALT değerlerinin diğer gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (p<0.05).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Obezite, prevalansı her geçen gün artmakta olan ve beraberinde hipertansiyon, dislipidemi, NAYKH gibi sayısız sağlık probleminin de riskini arttıran kronik bir hastalıktır. Hiperinsülinemi ve insülin direnci obezite ile sıklıkla birliktelik göstermektedir. Özellikle insülin direncinin obezite ilişkili hastalıkların patogenezinde önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Obezite ve insülin direncinin bu kötü metabolik sonuçlara hangi mekanizma ile neden oldukları netlik kazanmamıştır. Ancak ortaya çıkan kronik inflamasyonun bu süreçte önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Günümüzde adipoz doku pek çok inflamatuvar sitokin (CRP, IL-6, TNF-alfa...vb.) ve adipositokin (adiponektin, visfatin...vb.) salgılama yeteneği olan bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Bu sitokinlerin obezite, insülin direnci ve inflamasyon ilişkisi yeni çalışmalara kaynak oluşturmaktadır. Biz de bu çalışmamızda BKİ 25 kg/m² ve üzeri olan 67 kadın olguda, obezite, insülin direnci, CRP ve visfatin düzeyleri ile karaciğer yağlanması arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Günümüzde insülin direncine sahip çoğu bireyin obez ya da fazla kilolu olduğu görülmektedir. Obezite, insülin duyarlılığının azalmasına neden olan majör bir faktördür (79, 80). Bunun yanında ilerleyen yaş, insülin direnci ve salınmasında da bir takım anormalliklere neden olmaktadır (19). Bu durumun, yaşla birlikte pankreas beta hücrelerinde tedrici olarak gelişen fonksiyon kaybına bağlı olduğu öne sürülmektedir. Bizim de yaş dağılımı benzer olan hasta gruplarını incelediğimiz çalışmamızda obez grupların insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri kilolu gruba göre anlamlı derecede yüksekti. BKİ artışının insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerlerinde anlamlı derecede artışa neden olduğu gözlemlendi. Bu bulgu, obezite sonucu meydana gelen hiperinsülineminin, insülin direncindeki önemini destekler nitelikteydi.

Diğer taraftan obezitenin kendisine ek olarak vücut yağ dağılımı da insülin direnci için önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle abdominal yağ dokusundaki artış hiperinsülinemi ve insülin direnci ile yakından ilişkilidir. Abdominal obezite total vücut ağırlığından bağımsız

olarak insülin direncine neden olabilmektedir (81). Abdominal yağlanma obezitedeki metabolik komplikasyonların başlıca sorumlusu olarak gösterilmektedir (82). Bu nedenledir ki son yıllarda gittikçe artan sayıdaki araştırmacı sağlık riskleri açısından aşırı kilo ve obezitenin doğru olarak sınıflandırılması için abdominal yağ dağılımının belirlenerek ölçüt olarak kullanılması gerektiğini öne sürmektedirler. Antropometrik ölçümlerden; bel çevresi ve bel/kalça oranı basit ve non invazif bir şekilde abdominal obeziteyi göstermekte, aynı zamanda visseral yağlanma ve insülin direnci ile ilgili indirekt bilgi vermektedirler. Ancak kısa bir süre önce bel çevresinin tek başına kullanımının abdominal obezite için daha doğru ve daha basit bir yöntem olduğu kabul edilmiştir (83). Biz de çalışmamızda obez gruplarda kilolu gruba kıyasla bel çevresinin anlamlı derecede yüksek olduğunu ancak gruplar arasında bel/kalça oranlarında anlamlı fark olmadığını gördük.

Yapılan çalışmalar bel çevresi ölçümünün bel/kalça oranına kıyasla insülin direncini de daha iyi yansıttığı görüşünü desteklemektedir. Chan L.C. ve ark. (84) BKİ 25-57 kg/m² arasında olan 20 yaş üzeri hasta popülasyonunda antropometrik ölçümler ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi incelemişler ve bel çevresinin bel/kalça oranına göre daha duyarlı bir gösterge olduğunu saptamışlardır. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da bel çevresi arttıkça insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri artmaktaydı. Ancak benzer ilişki bel/kalça oranı ile insülin düzeyleri ve HOMA-IR arasında yoktu. Bu da bize bel çevresi ölçümünün insülin direncinde daha iyi bir gösterge olduğunu düşündürdü.

Boyun çevresi obezitenin geleneksel olmayan göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir. Boyun çevresinin insülin direnci ve kardiyometabolik risk faktörlerinden SKB ve DKB ile pozitif ilişkisi olduğunu gösteren kanıtlar vardır (85, 86). Yang L. ve ark.'nın (86) non-diyabetik morbid obez olgularda visseral adipozite ve boyun çevresi arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada boyun çevresi ile visseral adipozite ve insülin direnci göstergelerinden biri olan HOMA-IR arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Onat A. ve ark. (87) boyun çevresi ile metabolik sendrom ve obstrüktif uyku apnesi arasındaki ilişkiyi incelemişler ve boyun çevresinin HOMA-IR, SKB ve DKB ile korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Bizim çalışmamızda obez

gruplarda kilolu gruba göre boyun çevresinin anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Boyun çevresi arttıkça HOMA-IR düzeyleri de artmaktaydı.

Obezite hipertansiyon için bağımsız bir risk faktörüdür. Yapılan çalışmalar obezite hipertansiyon ilişkisini net olarak ortaya koymaktadırlar (88, 89). Bu çalışmalar doğrultusunda 2004 yılında yayınlanan 'The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7)'da 10 kg kayıp ile SKB'nda 5-20 mmHg'lık bir düşüş olduğu belirtilmiş ve hipertansiyon tedavisinde kilo kaybının önemli bir yeri olduğu vurgulanmıştır. Türkiye'den Hilal Y. ve ark. (90) hipertansif yetişkinlerde antropometrik ölçümler ve lipid profili arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada BKİ'lerine göre olguları normal, kilolu ve obez olarak gruplamışlar ve kadın hastalarda BKİ artıkça SKB ve DKB'nın anlamlı derecede arttığını göstermişlerdir. Başka bir çalışmada BKİ 24 kg/m²'nin üzerindeki bireylerde SKB ve DKB değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (91). Çalışmamızda BKİ ve bel çevresi arttıkça SKB ve DKB düzeylerinin de arttığını gördük. Her iki obez grupta kilolu gruba kıyasla DKB anlamlı derecede yüksekti.

Hipertansiyon metabolik sendrom komponentlerinin önemli bir parçasıdır. İnsülin direnci ve hipertansiyon arasındaki ilişki birkaç mekanizmaya bağlı olarak gerçekleşmektedir. İnsülin direncine bağlı gelişen hiperinsülinemi adrenerjik aktivitede ve renin anjiotensin sisteminde (RAS) artmış aktivite ile kendini gösterir (91). Tüm bunların sonucu olarak hiperinsülinemi artmış sodyum retansiyonu ve volüm ekspansiyonuna neden olur. Aynı zamanda artmış FFA vasküler yataktaki reaktiviteyi olumsuz etkilediği için hipertansiyona zemin hazırlar (93). Bizim çalışmamızda da HOMA-IR ile DKB arasında pozitif yönde bir ilişki mevcuttu. Ancak bu ilişki HOMA-IR ile SKB arasında yoktu.

İnflamatuvar belirteçler ile obezite ilişkisi de pek çok çalışmada incelenmiştir. Obezitenin şiddetinin artması ve adipositlerde progresif büyüme sonucunda adipositlerin kanlanması ve oluşan hipoksinin inflamatuvar sitokin ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (94). Proinflamatuvar sitokinlerden olan CRP de obezite ile yakından ilişkilidir (95). İnflamasyon ve özellikle CRP'nin insülin direnci, glukoz intoleransı ve tip 2

diyabet patogenezinde önemli faktörler olduğu ileri sürülmektedir (96, 97). Bizim çalışmamızda kilolu grup ile BKİ 30-34.9 kg/m² arasında olan grup arasında CRP düzeyleri bakımından fark yoktu. Fakat BKİ 35 kg/m²'nin üzerine çıktığında CRP düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. HOMA-IR ile CRP düzeyleri arasında ilişki bulunmadı.

Adipoz doku, enerji depolama ve ısı izolasyonu fonksiyonlarının yanında günümüzde enerji homeostazı, bağışıklık ve inflamasyon süreçlerine aktif olarak katılan bir endokrin doku olarak kabul edilmektedir. Adipoz doku adipositokin olarak adlandırılan ve metabolik olarak aktif pek çok protein salgılamaktadır. Bu adipositokinlerden biri olan visfatinin de özellikle visseral adipoz dokudan salgılandığı düşünülmekte ve insülin direnci ile ilişkisi araştırılmaktadır (98). Visfatinin insülin direnci ve obezitedeki rolünü anlamaya yönelik çalışmalar mevcuttur ve sonuçları tartışmalıdır. Choi K.M. ve ark. (99) Kore'li kadınlarda obezite ile visfatin düzeyi arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada obez hastalarda plazma visfatin düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır. Aynı zamanda egzersiz programı ile kilo kaybı sonrasında plazma visfatin düzeylerinin belirgin olarak düştüğünü görmüşlerdir. Benzer şekilde Zahorska-Markiewicz B. ve ark. (100) obez ve normal kilolu kadın hastalarda visfatin düzeylerini kıyaslamışlar ve obez grupta visfatin düzeylerinin belirgin olarak yüksek olduğunu görmüşlerdir. Ancak visfatin düzeyleri ile obezite ilişkisinde farklı sonuçlar mevcuttur. Ersoy C. ve ark.'nın (101) visfatin ile vücut yağ dağılımını inceledikleri çalışmada visfatin ile obezite arasında ilişki saptanmamıştır. Yine, De Luis D.A. ve ark. (102) non-diyabetik morbid obez kadınlarda biliopankreatik diversiyon cerrahisi sonrası kilo veren kadınlarda visfatin düzeylerinin değişmediğini görmüşlerdir. Ruiz J.R. ve ark.'nın (103) obez premenapozal kadınlarda visfatin ile karaciğer mitokondriyal fonksiyon ilişkisini inceledikleri çalışmada visfatin ile obezite arasında ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda kilolu grup ve obez gruplar arasında visfatin düzeyleri arasında fark yoktu. Visfatin düzeyleri ile obezite arasında ilişki gösterilemedi.

Dolaşımdaki visfatin düzeyleri ile insülin direnci arasındaki ilişki de net olarak ortaya konamamıştır. Bazı çalışmalarda visfatin düzeyleri ile insülin direncinin pozitif korelasyon gösterdiği rapor edilirken (104,105),

bazılarında böyle bir ilişki yoktur (106, 107). Çalışmamızda olguların visfatin düzeyleri ile HOMA-IR değerleri arasında bir ilişki yoktu.

Literatürde visfatinin lipid homeostazında önemli rol oynadığını gösteren çalışmalar yer almaktadır (108). Özellikle total kolesterol düzeyleri ve trigliserid düzeyleri ile pozitif yönde ilişkisi olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (109). Kim J.H. ve ark.'nın (57) postmenapozal kadınlarda visfatin düzeyi ile metabolik sendrom ilişkisini inceledikleri çalışmada visfatin düzeyleri ile total kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da visfatin ile total kolesterol arasında pozitif yönde bir ilişki vardı. Ancak HDL, LDL ve trigliserid ile ilişki bulunmadı.

Tüm dünyada özellikle son 20 yılda obezitenin artması nedeni ile yağlı karaciğer hastalığı prevalansında dramatik bir artış olmuştur. NAYKH toplumda en sık rastlanan karaciğer hastalıklarındandır. NAYKH metabolik sendromun hepatik manifestasyonu olup insülin direnci ile yakından ilişkilidir. Geleneksel olarak obezite ve periferik insülin direncinin karaciğerde lipid birikimine neden olduğu, lipidlerin de hormon duyarlı lipaz aktivitesinde ve lipolizde artış nedeni ile artmış plazma FFA havuzundan geldiği düşünülmektedir. Bunun yanında insülin direncinin NAYKH'na bağlı geliştiğini öne süren görüşler de vardır (110). Çalışmamızda hastalar karaciğer yağlanmasına göre gruplandırıldıklarında yağlı karaciğeri olan grupta BKİ, boyun, bel ve kalça çevrelerinin daha yüksek olduğu görüldü.

Tüm bunların yanında NAYKH patogenezinde sitokinler ve adipokinler de rol oynar. NAYKH olan kişilerde anti-inflamatuvar adiponektin düzeyleri düşük; proinflamatuvar resistin, TNF- α , IL-6 düzeyleri ise yüksek bulunmuştur (111). Bizim çalışmamızda inflamatuvar bir belirteç olan CRP düzeyi yağlı karaciğeri olan ve olmayan grupta benzerdi.

Visfatin düzeyleri ile NAYKH arasındaki ilişkiyi de inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Genel olarak NAYKH olan olgularda serum ve doku visfatin ekspresyonunun azaldığı görüşünü destekleyen yayınlar mevcuttur (74, 75). Jarrar M.H. ve ark. (112) NAYKH'nda sitokin düzeylerini incelemişler ve steatohepatiti olan grupta basit steatoza göre visfatin düzeylerinin daha düşük olduğunu görmüşlerdir.

Çalışmamızda yağlı karaciğeri olan olgularda visfatin düzeyleri daha düşüktü. Yağlı karaciğeri olan grubun AST ve ALT değerlerinin daha yüksek olduğu saptandı. Ancak HOMA-IR ile yağlı karaciğer arasında ilişki saptanmadı.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde:

- Obezite derecesi arttıkça insülin direnci artmaktadır. Özellikle abdominal obezite insülin direnci ile yakından ilişkilidir.
- Boyun çevresi ile insülin direnci arasında pozitif yönde ilişki vardır.
- Obezite derecesi ve bel çevresi arttıkça kan basıncı ölçümleri artmaktadır.
- CRP düzeyleri ile insülin direnci arasında ilişki bulunamamıştır.
- Visfatin düzeyleri ile obezite ve insülin direnci arasında korelasyon bulunamamıştır.
- Visfatin ile total kolesterol düzeyleri arasında pozitif yönde ilişki vardır.
- Visfatin düzeyleri karaciğer yağlanmasında azalmaktadır.
- Karaciğer yağlanması olan grupta BKİ, boyun, bel, kalça çevreleri, AST ve ALT değerleri karaciğer yağlanması olmayan gruba göre anlamlı yüksekken visfatin düzeyi anlamlı düşüktür.

Sonuç olarak, visfatin ve karaciğer yağlanması arasındaki ilişkinin daha net ortaya konabilmesi, obezite, insülin direnci, CRP, visfatin ve karaciğer yağlanması arasındaki bağlantıların açıklanabilmesi için daha ileri ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Lau DC, Douketis JD, Morrison KM, et al. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children. *CMAJ*. 2007;177: 1391.
2. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA* 2010; 303: 235-41.
3. Akbulut G, Özmen M ve Besler T. Çağın hastalığı obezite. *TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi* 2007; 40: 2-15.
4. www.tekharf.org-2009. (2 Şubat 2012).
5. Onat A. Türkiye'de obezitenin kardiyovasküler hastalıklara etkisi. *Türk Kardiyol Dern* 2003; 3: 279-89.
6. Satman İ, Yılmaz T, Şengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey. *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-6.
7. www.itf.istanbul.edu.tr/attachments/021_turdep.2.sonuclarinin.aciklamasi.pdf. (2 Şubat 2012).
8. Seidell JC. Epidemiology: Classification and definition of obesity. *Clinical Obesity* 2001; 3: 1-23.
9. Garrow JS, Webber J. Quetelet's Index (W/H²) as a measure of fatness. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1985; 9: 147-53.
10. World Health Organisation. Obesity, Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. WHO: Geneva, 1997.
11. Clinical Guidelines on the Identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The Evidence Report. National Institute of Health. *Obes Res* 1998; 6: 51-209.
12. Malnick SD, Knobler H. The medical complications of obesity. *QJM* 2006; 99: 565-79.
13. Orpana HM, Berthelot JM, Kaplan MS, et al. BMI and mortality: results from a national longitudinal study of Canadian adults. *Obesity* 2010; 18: 214-8.
14. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991; 325: 938-48.
15. Kahn CR, Rosenthal AS. Immunologic reactions to insulin: insulin allergy, insulin resistance, and the autoimmune insulin syndrome. *Diabetes Care* 1979; 2: 283.
16. Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 89: 2583-9.
17. Larance M, Ramm G, James DE. The GLUT4 code. *Mol Endocrinol* 2008; 22: 226-33.
18. Karnieli E, Armoni M. Transcriptional regulation of the insulin-responsive glucose transporter GLUT4 gene: from physiology to pathology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295: 38-45.
19. Armoni M, Harel C, Karnieli E. Transcriptional regulation of the GLUT4 gene: from PPAR-gamma and FOXO1 to FFA and inflammation. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18: 100-7.

20. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 473–81.
21. LeRoith D. Beta-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes: role of metabolic and genetic abnormalities. *Am J Med* 2002; 113: 3-11.
22. Lann D, LeRoith D. Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome. *Med Clin North Am* 2007; 91: 1063-77.
23. Del Prato S. Loss of early insulin secretion leads to postprandial hyperglycaemia. *Diabetologia* 2003; 46: 2–8.
24. Minokoshi Y, Kahn CR, Kahn BB. Tissue-specific ablation of the GLUT4 glucose transporter or the insulin receptor challenges assumptions about insulin action and glucose homeostasis. *J Biol Chem* 2003; 278: 33609-12.
25. Kraegen EW, Cooney GJ. The role of free fatty acids in muscle insulin resistance. *Diabetes Annual* 1999; 12: 141-59.
26. Wahrenberg H, Hertel K, Leijonhufvud BM, et al. Use of waist circumference to predict insulin resistance: retrospective study. *BMJ* 2005; 330: 1363-4.
27. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 14-23.
28. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2002; 106: 171-6.
29. McKinlay J, Marceau L. US public health and the 21st century: diabetes mellitus. *Lancet* 2000; 356: 757-61.
30. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 1995; 75: 473-86.
31. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37: 917-23.
32. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-21.
33. Haque M, Sanyal AJ. The metabolic abnormalities associated with non-alcoholic fatty liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 709-31.
34. Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2003; 124: 71-9.
35. Hilden M, Christoffersen P, Juhl E, Dalgaard JB. Liver histology in a 'normal' population— examinations of 503 consecutive fatal traffic casualties. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12: 593-7.
36. Gholam PM, Kotler DP, Flancbaum LJ. Liver pathology in morbidly obese patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2002; 12: 49-51.
37. Blackburn P, Després JP, Lamarche B, et al. Postprandial variations of plasma inflammatory markers in abdominally obese men. *Obesity* 2006; 14: 1747-54.

38. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79-83.
39. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 847-50.
40. Sartipy P and Loskutoff DJ. Monocyte chemoattractant protein-1 in obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 7265-70.
41. Perreault M, Marette A. Targeted disruption of inducible nitric oxide synthase protect against obesity-linked insulin resistance in muscle. *Nat Med* 2001; 7: 1138-43.
42. Samad F, Yamamoto K, Pandey M, Loskutoff DJ. Elevated expression of transforming growth factor-beta in adipose tissue from obese mice. *Mol Med* 1997; 3: 37-48.
43. Samad F, Yamamoto K, Loskutoff DJ. Distribution and regulation of plasminogen activator inhibitor-1 in murine adipose tissue in vivo. Induction by tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide. *J Clin Invest* 1996; 97: 37-46.
44. Samad F, Pandey M, Loskutoff DJ. Tissue factor gene expression in the adipose tissue of obese mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 7591-6.
45. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796-1808.
46. Dalmas E, Clément K, Guerre-Millo M. Defining macrophage phenotype and function in adipose tissue. *Trends Immunol* 2011; 32: 307-14.
47. Yudkin JS, Kumari M, Humphris SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148: 209-14.
48. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; 107: 671-4.
49. Giugliano G, Nicoletti G, Grella E, et al. Effect of liposuction on insulin resistance and vascular inflammatory markers in obese women. *Br J Plast Surg* 2004; 57: 190-4.
50. Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. Energy restriction and weight loss on very-low fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 968-70.
51. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Mizuno K, Matsuzawa Y, Matsubara K. Analysis of an expression profile of genes in the human adipose tissue. *Gene* 1997; 190: 227-35.
52. Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther* 2003; 3: 705-13.
53. Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 1431-7.
54. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. *Science* 2005; 307: 426-30.
55. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Retraction. *Science* 2007; 318: 565.

56. Haider DG, Schaller G, Kapiotis S, et al. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin. *Diabetologia* 2006; 49: 1909-14.
57. Kim JH, Kim SH, Im JA, Lee DC. The relationship between visfatin and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Maturitas* 2010; 67: 67–71.
58. Luk T, Malam Z, Marshall JC. Pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF)/visfatin: visfatin novel mediator of innate immunity. *J Leukoc Biol* 2008; 83: 804-16.
59. Berndt J, Kloting N, Kralisch S, et al. Plasma visfatin concentrations and fat depotspecific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005; 54: 2911-6.
60. Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N, et al. Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 666-72.
61. Terra X, Auguet T, Quesada I, et al. Increased levels and adipose tissue expression of visfatin in morbidly obese women. The relationship with pro-inflammatory cytokines. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04327.
62. Stofkova A. Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity. *Endocr Regul* 2010; 44: 25-36.
63. Genest J. C-reactive protein: risk factor, biomarker and/or therapeutic target? *Can J Cardiol* 2010; 26: 41-4.
64. Lajunen TK, Purhonen AK, Haapea M, et al. Full-length visfatin levels are associated with inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2012; 42: 321-8.
65. Uchihara M, Izumi N. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP): a promising biomarker for the screening of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Nihon Rinsho*. 2006; 64: 1133-8.
66. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007; 178: 1748–58.
67. Jia SH, Li Y, Parodo J, et al. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest* 2004; 113: 1318-27.
68. Rongvaux A, Galli M, Denanglaire S, et al. Nicotinamide phosphoribosyl transferase/pre-B cell colony-enhancing factor/visfatin is required for lymphocyte development and cellular resistance to genotoxic stress. *J Immunol* 2008; 181: 4685-95.
69. Ye SQ, Simon BA, Maloney JP, et al. Pre-B-cell colony-enhancing factor as a potential novel biomarker in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 361-70.
70. Liu X, Ji Y, Chen J, Li S, Luo F. Circulating visfatin in chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition* 2009; 25: 373–8.
71. Koczan D, Guthke R, Thiesen HJ, et al. Gene expression profiling of peripheral blood mononuclear leukocytes from psoriasis patients identifies new immune regulatory molecules. *Eur J Dermatol* 2005; 15: 251–7.

72. Matsui H, Tsutsumi A, Sugihara M, et al. Visfatin (pre-B cell colony-enhancing factor) gene expression in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 571–2.
73. Kukla M, Ciupińska-Kajor M, Kajor M, et al. Liver visfatin expression in morbidly obese patients with nonalcoholic fatty liver disease undergoing bariatric surgery. *Pol J Pathol* 2010; 61: 147-53.
74. Gaddipati R, Sasikala M, Padaki N, et al. Visceral adipose tissue visfatin in nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2010; 9: 266-70.
75. Dahl TB, Haukeland JW, Yndestad A, et al. Intracellular nicotinamide phosphoribosyltransferase protects against hepatocyte apoptosis and is down-regulated in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3039-47.
76. Han T, Van Leer E, Seidell J, Lean M. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ* 1995; 311: 1401-5.
77. Dixon JB, O'Brien PE. Neck circumference a good predictor of raised insulin and free androgen index in obese premenopausal woman: changes with weight loss. *Clin Endocrinol* 2002; 57: 769-78.
78. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–9.
79. Olefsky JM, Reaven GM, Farquhar JW. Effects of weight reduction on obesity: studies of carbohydrate and lipid metabolism. *J Clin Invest* 1974; 53: 64–76.
80. Bogardus C, Lillioja S, Mott D, et al. Relationship between obesity and maximal insulin stimulated glucose uptake in vivo and in vitro in Pima Indians. *J Clin Invest* 1984; 73: 800-5.
81. St-Onge MP, Janssen I, Heymsfield SB. Metabolic syndrome in normal-weight Americans: new definition of the metabolically obese, normal-weight individuals. *Diabetes Care* 2004; 27: 2222-8.
82. Sharma AM. Sibutramine in overweight/obese hypertensive patients *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 38-41.
83. Lean MEJ, Han TS, Seidell JC. Impairment of health and quality of life in men and women with a large waist. *Lancet* 1998; 351: 853-6.
84. Chan LC, Ware RS, Kesting J, et al. Association between anthropometric measures of obesity and insulin resistance in a self-selected group of Indigenous Australians. *Heart Lung Circ* 2007; 16: 303-4.
85. Preis SR, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Neck circumference as a novel measure of cardiometabolic risk: the Framingham Heart study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3701-10.
86. Yang L, Samarasinghe YP, Kane P, Amiel SA, Alywin SJ. Visceral adiposity is closely correlated with neck circumference and represents a significant indicator of insulin resistance in WHO grade III obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 197-200.
87. Onat A, Hergenç G, Yüksel H, et al. Neck circumference as a measure of central obesity: associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. *Clin Nutr* 2009; 28: 46-51.

88. He J, Whelton PK, Appel LJ, Charleston J, Klag MJ. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. *The Trials of Hypertension Prevention, phase II. Arch Intern Med* 1997; 157: 657-67.
89. He J, Whelton PK, Appel LJ, Charleston J, Klag MJ. Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 544-9.
90. Hilal Y, Acar T, Köksal E. The association of anthropometric measurements and lipid profiles in Turkish hypertensive adults. *Afr Health Sci* 2011; 11: 407-13.
91. Park J, Lee J, Kim J. Relationship between dietary sodium, potassium, and calcium, anthropometric indexes, and blood pressure in young and middle aged Korean adults. *Nutr Res Pract* 2010; 4: 155-162.
92. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991; 87: 2246-52.
93. Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, et al. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes* 2003; 52: 2882-7.
94. Rausch ME, Weisberg S, Vardhana P, Tortoriello DV. Obesity C57BL/6J mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration. *Int J Obes* 2008; 32: 451-63.
95. Di Gregorio GB, Yao-Borengasser A, Rasouli N, et al. Expression of CD68 and macrophage chemoattractant protein-1 genes in human adipose and muscle tissues: association with cytokine expression, insulin resistance, and reduction by pioglitazone. *Diabetes* 2005; 54: 2305-13.
96. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 813-23.
97. Lee YH, Pratley RE. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2005; 5: 70-5.
98. Arner P. Visfatin—a true or false trail to type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 28-30.
99. Choi KM, Kim JH, Cho GJ, et al. Effect of exercise training on plasma visfatin and eotaxin levels. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 437-42.
100. Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M, Janowska J, et al. Serum concentration of visfatin in obese women. *Metabolism* 2007; 56: 1131-4.
101. Ersoy C, Sadikoglu G, Orhan H, et al. Body fat distribution has no effect on serum visfatin levels in healthy female subjects. *Cytokine* 2010; 49: 275-8.
102. De Luis DA, Izaola O, Conde R, et al. Visfatin levels in female, morbid, nondiabetic obese patients after biliopancreatic diversion surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2011; 7: 195-8.
103. Ruiz JR, Lasa A, Simon E, et al. Lower plasma NAMPT/visfatin levels are associated with impaired hepatic mitochondrial function in non-diabetic obese women: A potential link between obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 1-2.

104. Taşçılar ME, Çekmez F, Meral C, et al. Evaluation of adipocytokines in obese children with insulin resistance. *Turk J Pediatr* 2011; 53: 269-73.
105. Kowalska I, Straczkowski M, Nikolajuk A, et al. Serum visfatin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2007; 22: 1824-9.
106. Kenji O, Kiminori Y, Nozomu K, et al. Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance. *Clinical Endocrinology* 2007; 67: 796-800.
107. Hua J, Boren J, Jinfeng T, et al. Serum visfatin concentrations in obese adolescents and its correlation with age and high-density lipoprotein cholesterol. *Diabetes research and clinical practice* 2008; 79: 412-8.
108. Chen CC, Li TC, Li CI, et al. The relationship between visfatin levels and anthropometric and metabolic parameters: association with cholesterol levels in women. *Metabolism* 2007; 56: 1216-20.
109. Filippatos TD, Tsimihodimos V, Derdemezis CS, et al. Increased plasma visfatin concentration is a marker of an atherogenic metabolic profile. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2011.03.031>.
110. Parekh S, Anania FA. Abnormal lipid and glucose metabolism in obesity: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2007; 132: 2191-207.
111. Tsochatzis EA, Papatheodoridis GV, Archimandritis AJ. Adipokines in nonalcoholic steatohepatitis: from pathogenesis to implications in diagnosis and therapy. *Mediators Inflamm* 2009; 2009: 831670.
112. Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, et al. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 412-21.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitim sürecimde desteğini benden esirgemeyen çok değerli tez danışmanım, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Canan Ersoy'a sabrı ve içtenliği için teşekkür ederim.

Asistanlık sürecim boyunca bugünlere gelmemde emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Yurtkuran ve rektörümüz Sayın Prof. Dr. Kamil Dilek olmak üzere tüm bölüm hocalarıma bana öğrettikleri her şey için teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Asistanlığım vesilesiyle tanışma mutluluğuna eriştiğim, zor günlerimde güler yüz ve desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Sinem Çubukçu ve Uzm. Dr. Onur Durgun'a dostlukları için teşekkür ederim. Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Ebru Açıkgöz'e tezimde geçen emeği nedeni ile teşekkürü borç bilirim. Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve hastane personeline desteklerinden ötürü minnetimi sunuyorum.

Asistanlık eğitimim boyunca yanımda olan, bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan canım aileme tüm kalbimle sevgilerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Balıkesir’de doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Balıkesir’de tamamladım. 2000 yılında Balıkesir Sırrı Yırcalı Anadolu Lisesi’nden mezun oldum.

2000-2006 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İngilizce Tıp Bölümü’nde tıp eğitimimi tamamladım. 18 Temmuz 2007’de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.