

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA
HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**NORMOTANSİF OBEZ HASTALARDA ENDOTEL
DİSFONKSİYONUN SERUM OMENTİN-1 DÜZEYLERİ VE AKIM
ARACILI DİLATASYON (FMD) YÖNTEMİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Uzm Dr. Ali Rıza ÇİMEN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nuri ÇAKIR**

**ANKARA
MAYIS 2012**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA
HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**NORMOTANSİF OBEZ HASTALARDA ENDOTEL
DİSFONKSİYONUN SERUM OMENTİN-1 DÜZEYLERİ VE AKIM
ARACILI DİLATASYON (FMD) YÖNTEMİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Uzm Dr. Ali Rıza ÇİMEN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nuri ÇAKIR**

**ANKARA
MAYIS 2012**

UZMANLIK EĞİTİMİNİ BİTİRME SINAVI TUTANAĞI (1)^(*)

UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN;

Sınav Tarihi : 14/05/2012
 Adı-Soyadı : Dr. Rıza GİMEN
 T.C. Kimlik No : 27272292766
 Sicil No : 25836
 Eğitim Aldığı Uzmanlık Alanı : Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
 Eğitim Aldığı Kurum veya Kurumlar : Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları AD/ Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

SINAV JÜRİSİ

	Adı ve Soyadı	Uzmanlık Alanı	SINAV PUANI		İmza
			Mesleki Bilgi	Uygulama ve Beceri	
Başkan	Prof. Dr. Mehmet Aşkan	İç Hastalıkları/ Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	95	95	
Katip Üye	Doç. Dr. Müjde Aytan	İç Hastalıkları/ Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	95	95	
Üye	Prof. Dr. Gürbüz Ayvaz	İç Hastalıkları/ Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	95	95	
Üye	Doç. Dr. Nuri Lahn	İç Hastalıkları/ Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	95	95	
Üye	Prof. Dr. İlham Yılmaz	İç Hastalıkları/ Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	100	100	
Puan Ortalaması			95	95	

Uzmanlık öğrencisi, uzmanlık eğitimini bitirme sınavında, başarılı/ ~~başarısız~~ olmuştur.

Bu tutanak toplamı sayfadır

(*) Bu tutanak Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği'nin 29. Maddesine göre düzenlenmiştir.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	II
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
KISALTMALAR	V
1 GİRİŞ	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1.1 Enerji homeostazisinin nöroendokrin düzenlenmesi	3
2.1.2 Obezitenin ölçümü ve tanısı	6
2.1.3 Biyoimpedans vücut analizi	9
2.1.4 Obezitenin komplikasyonları	11
2.2.1 Endotel disfonksiyonu	13
2.2.2 Akım aracılı endotel bağımlı dilatasyon (FMD)	17
2.3 Adipokinler ve omentin-1	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM	30
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR	49
7 KAYNAKLAR	50
8. ÖZET	63
9. SUMMARY	65
10. ÖZGEÇMİŞ	67

Yan Dal Uzmanlık tezimin hazırlanmasında büyük emeği geçen tez hocam Sayın Prof. Dr. Nuri akır'a, hocam Sayın Prof. Dr. Metin Arslan'a, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı ğretim üyelerine ve asistan arkadaşlarıma, bölümümüzde çalışan personel arkadaşlarıma, Sayın Doç. Dr. Resul Karakuş'a ve nezdinde tüm immünoloji laboratuvarı çalışanlarına, Sağlık Bilimleri Fakóltesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Dekanı Sayın Prof.Dr. Nevin Şanlıer ve asistanları Banu Barut Uyar, Büşra Ayhan'a, yardımlarından dolayı arkadaşım Müge Değer'e, desteklerinden dolayı aileme, eşime ve canım oğlum Barkın'a teşekkür ederim.

Dr. Ali Rıza imen

TABLO LİSTESİ

Tablo no	Tablo Adı	Tablo Sayfa No
Tablo 1:	Oreksijenik ve Anoreksijenik Moleküller	5
Tablo 2:	Vücut Kitle İndeksi Sınıflaması	7
Tablo 3:	Vücut kompozisyonu ölçüm yöntemleri	8
Tablo 4:	BKİ 25 kg/m ² üstünde olduğunda görülme riski artan hastalıklar	11
Tablo 5:	Obeziteye bağlı relatif risk artışı görülen hastalıklar	12
Tablo 6:	%10'luk kilo kaybının yararları	13
Tablo 7:	Endotel fonksiyonunu test eden metodlar	16
Tablo 8:	Viscan visseral yağlanma ölçüm sonucu sınıflaması	33
Tablo 9:	Viscan total abdominal yağlanma ölçüm sonucu sınıflaması	34
Table 10:	Açlıkta obezler ve obez olmayan grupların FMD ve omentin-1 düzeylerinin karşılaştırılması	36
Tablo 11:	Obez ve obez olmayan grupların antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması	37
Tablo 12:	Obez ve obez olmayan grupların laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması	38
Tablo 13:	Omentin-1 düzeyleri ile metabolik parametrelerin ilişkisi	39
Tablo 14:	Omentin-1 serum düzeyleri ile FMD ilişkisi	39
Tablo 15:	Obez hastaların glukoz tolerans testi sonuçlarına göre 0.saat FMD ve omentin-1 düzeylerinin karşılaştırılması	40
Tablo16:	FMD'yi predikte eden Univariate ve Multivariate parametreler	41
Tablo17:	Segmental vücut analizi yağ yüzdesi ölçümü ile Viscan total abdominal yağlanma korelasyonu	42
Tablo18:	Segmental vücut analizi yağ yüzdesi ölçümü ile Viscan visseral yağlanma korelasyonu	42
Tablo19:	Segmental vücut analizi trunkal yağ miktarı (Kg) ile Viscan total abdominal yağlanma korelasyonu	43
Tablo 20:	Segmental vücut analizi trunkal yağ miktarı (Kg) ile Viscan visseral yağlanma korelasyonu	43

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No	Şekil Adı	Şekil Sayfa No
Şekil 1:	Örnek viscan ölçümü sonucu	10
Şekil 2:	BKİ ile kardiyovasküler mortalite arasındaki risk artışı	12
Şekil 3:	Yaş ayarlı BKİ artışı ile diyabet gelişim riski	12
Şekil 4:	Endotel Fonksiyonu	15

KISALTMALAR

AgRP, agouti Related Protein
ABPM, ambulatuvar kan basıncı izlem monitörü
ALT, alanin aminotransferaz
BKI, beden kitle indeksi
BT, bilgisayarlı tomografi
CRH, kortikotropin salgılatıcı hormon
CRP, C-reactive protein
EDHF, endotelden derive hiperpolarize edici faktör
ET-1, endotelin-1
FMD, akım aracılı dilatasyon
GIS, gastrointestinal sistem
GLP-1, glukagon benzeri peptid-1
cGMP, siklik guanozin monofosfat
GLUT4, glukoz taşıyıcısı tip 4
HDL, yüksek dansiteli lipoprotein
HOMA, homeostasis model assessment
ICAM-1, İnterselüler adezyon molekülü-1
IL-6, interleukin 6
IL-1, interleukin 1
IGT, bozulmuş glukoz toleransı
IFG, bozulmuş açlık glukozu
LDL, düşük dansiteli lipoprotein
L-NMMA, N-monomethyl L-arginine
 α MSH, melanosit uyarıcı hormon
MR, manyetik rezonans
MRS, manyetik rezonans spektroskopisi
MC4R, melanokortin 4 reseptörü
MCP1, makrofaj ve monosit kemoatraktan protein 1
eNOS, nitrik oksit sentaz
NO, nitrik oksit
NTS, nükleus traktüs solitarius
NPY, nöropeptid Y
OGTT, oral glukoz tolerans testi,
PCOS, polikistik over sendromu
POMC, proopiomelanocortin
PAI-1, plasminogen aktivatör inhibitör-1
PGI₂, prostasiklin-2
PDGF, trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PPAR γ , peroksizom çoğaltıcı-aktive edici reseptör gama
RBP4, retinol-binding protein 4
STAT3, signal transducer and activation of transcription3
TNF α , tümör nekrozis faktör alfa
TGF- β , transforme edici büyüme faktörü- β
t-PA, doku plazminojen aktivatörü
TF, doku faktörü
TXA₂, tromboksanA₂
TG, trigliserid
VEGF, vasküler endotelial büyüme faktörü
vWF, vonWillebrand faktör

1. GİRİŞ

Obezite vücutta yağ dokusunun aşırı birikmesi sonucu oluşan, kardiyovasküler hastalıklara (özelikle kalp hastalığı ve inme), diyabete, hipertansiyona, hiperlipidemiye, kas iskelet sistemi hastalıklarına, kanserlere (endometriyum, meme, kolon gibi) riski artıran kronik, kompleks ve multifaktöryel bir hastalıktır. Çevresel ve herediter genetik faktörler, psikoloji, hormonlar, yaşam şekli obezite gelişimine katkıda bulunan başlıca nedenlerdir. Prevalansı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde son dekatlarda önemli ölçüde artmıştır. Dünya Sağlık Örgütü 1980'den günümüze kadar obez sayısının iki katına çıktığını, 2008'de 1.5 milyar insanın fazla kilolu (BKİ 25–29.9 kg/m² arası) olduğunu, bunlar arasında 200 milyon erkek ve 300 milyon kadının aşırı kilolu (BKİ 30 kg/m² ve üstü) olduğunu bildirmiştir. Aynı zamanda Dünya Sağlık Örgütü 2010 yılı raporunda 5 yaş altı çocuklarda 43 milyon obez olduğunu yayınlamıştır. Dünyada her 10 kişiden birinin obez olduğu tahmin edilmektedir (1). Ülkemizde 20 yaş üstünde 26,499 insanda yapılan ve 2011'de yayınlanan “Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması–2”(TURDEP 2) sonuçlarına göre fazla kilolu oranı % 37.5, obez oranı % 31 olarak bildirilmiştir (2).

Yağ dokusu günümüzde büyük bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Yağ dokusunun salgıladığı birçok molekül (adipokin veya adipositokinler) otokrin, parakrin, endokrin etki göstermekte, direkt veya dolaylı olarak obezite ile ilişkili hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır. Endotel disfonksiyonu aterogenezis öncesi gelişen bir fonksiyon bozukluğu olup damar

duvarında düz kas hücre proliferasyonu, lökosit adezyonu ve trombozise yatkınlık oluşturmaktadır (3). Aterosklerozisin erken evrelerde endotel disfonksiyonu geliştiği gösterilmiştir (4). Obez bireylerde artan yağ dokusundan üretilen parakrin, otokrin ve endokrin etkili adipositokinlerin, insülin rezistansı, kronik inflamasyon ve artmış oksidatif stres gibi çeşitli mekanizmalarla endotel disfonksiyonu gelişmesine neden olduğu gösterilmiştir. 2004 yılında tanımlanan omentin peptidinin omental yağ dokusunda artmış ekspresyonu (5) gösterilmiş ve endotel disfonksiyonu gelişiminde rolü olduğunu gösteren çalışmalar son zamanlarda bildirilmeye başlanmıştır. Rat aort damarına *invivo* omentin-1 verildiğinde nitrik oksit (NO) aracılı vazodilatasyon gerçekleştiği gözlenmiştir (6). İskemik stres şartlarında NO aracılığı ile vasküler cevapta regülatuvar bir rol oynadığı gözlenmiştir (7). Yine koroner arter hastalığı daha ciddi düzeyde olan metabolik sendromlu hastalarda daha düşük omentin-1 düzeyleri bulunmuştur (8). Omentin-1 molekülünün endotel hücreleri üzerinde direkt olarak endokrin ve parakrin etkisi olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda Omentin-1 molekülünün serum düzeylerini, obez ve nonobez kontrol grubunun metabolik parametrelerini, antropometrik ölçümleriyle karşılaştırmayı ve noninvazif bir yöntem olan akım aracılı dilatasyon (FMD) yöntemi ile endotel disfonksiyonuyla ilişkisinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.1 Enerji homeostazının nöroendokrin düzenlenmesi

Vücut ağırlığı enerji alımı ve tüketimi dengede olan insanlarda değişmemektedir. İnsan beyni vücut yağ miktarındaki değişime yanıt olarak kompensatuar adaptasyon mekanizmaları uyarmaktadır. Örneğin kilo kaybı açlığı artırıp metabolik hızı baskılarken, kilo alma da aksi yönde metabolik cevaplar oluşturur. Bu homeostatik sistem vücudu kilo almadan ziyade kilo kaybına karşı korur. Normal enerji metabolizması için sağlam bir hipotalamusun gerekliliği Hetherington ve Ranson' un yaptığı çalışmalarda gösterilmiştir. Hipofiz bezi tahrip edilmeden mediobazal hipotalamusun tahrip edilmesi morbid obezite ile sonuçlanmıştır (9). Uzun yıllar yağ dokusu ve beyin arasında ilişkiyi kuran sinyaller ve etkileşimler anlaşılamamıştır. Harvey ve ark. obez ratların ventromedial hipotalamusu hasarlandırarak yaptıkları parabiyozis çalışmaları bir doygunluk faktörünün dolaşımda bulunduğunu ve bu faktörün ventromedial hipotalamusu hasarlı olmayan ratlarda beslenmeyi inhibe ettiği gözlemlenmiştir. (10,11,12). Daha sonraki çalışmalar obezite geni üzerine yoğunlaşmış ve bu genin ürünü “Leptin” olarak adlandırılmıştır. Obez farelere periferik ve santral yolla leptin verildiğinde beslenmeyi inhibe ettiği, kiloyu ve yağ kitlesini azalttığı görülmüştür (13,14,15).

Hipotalamus dış ve iç çevreden uyarıları alarak enerji dengesini sağlamaya çalışır. Bütün bu inputları entegre ederek hipofiz bezi, korteks, sempatik ve parasempatik sistem, motor sistem, spinal kord gibi sistemlere uyarılar göndererek enerji balansının dengede kalmasını sağlamaya çalışır. Medial hipotalamusta

yerleşen arkuat nükleus, ventral medial nükleus, dorsal medial nükleus, paraventriküler nükleus, lateral hipotalamusta yerleşen lateral hipotalamik alan ve perifornikal alan belli başlı enerji dengesinden sorumlu alanlardır. Beyin, hipotalamusa ek olarak besin alımı kordinasyonu için GIS'den sinyaller alır. Dorsal vagal komplekse (Nükleus traktüs solitaryus, vagal motor nöronlar, area postrema) gelen GIS uyarıları vagus ve glossofaringeus aracılığı ile merkezlere iletilir. Amigdal, stria terminalis ve parabrakial nükleuslar GIS uyarılarını direkt hipotalamusa iletir. Area postrema ventriküler sistemi çevreleyen bir yapı olup NTS üzerinde uzanır, kan beyin bariyerinin içinde bulunur. Dolayısıyla direkt olarak hormonlar ve dolaşımdaki faktörlerden etkilenmez. Area postremanın nöronlarının kan beyin bariyerinin dışında bulunarak kolesistokinin, GLP-1 gibi GIS hormonları sinyallerinin NTS ve parabrakiyal nükleusa iletilmesinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Arkuat nükleus, insülin, ghrelin, leptin gibi metabolik sinyallerin iletiminde önemli bir role sahiptir. Arkuat nükleusda bulunan POMC ve nöropeptid Y/aguti related peptid nöronları glukoz homeostezisi, besin alımı ve enerji dengesinde gerekli nöronlardır. POMC multifonksiyonal bir propeptid olup farklı dokularda farklı peptidlere dönüşmektedir. Beyin dokusunda α -MSH gibi melanokortin peptidleri enerji dengesinde anahtar peptidlerdir. α -MSH melanokortin 4 reseptörlerinin agonistidir. Aynı zamanda arkuat nükleusun nöronlarında NPY ile beraber bir endojen MC4R antagonisti (AgRP) beraber salınır. Açlıkta ve leptin eksikliği oluşturulan farelerde artmış AgRP ve NPY ekspresyonu, azalmış POMC ekspresyonu, arkuat nükleusun enerji dengesindeki

rolünü destekler niteliktedir. Leptin direkt POMC nöronlarını aktive eder, AgRP/NPY nöronlarını inhibe eder. Diğer metabolik sinyallerde bu nöronları etkiler. Ghrelin AgRP/NPY nöronlarını direkt aktive eder, serotonin POMC nöronlarını yine direkt aktive eder, AgRP/NPY nöronlarını inhibe eder. MC4R antagonistlerinin beyinde ektopik ekspresyonu obezite ve diyabeti indükler. Yine insanlarda ve farelerde MC4R mutasyonları obeziteye neden olur. Lateral hipotalamus alan ve perifornikal hipotalamus, beslenme davranışında anahtar rol alır. Bu bölgeden melanin konsantre eden hormon ve oreksinler salgılanır. İkisinin santral enjeksiyonu beslenmede artışa yol açar (16).

Tablo 1: Oreksijenik ve Anoreksijenik Moleküller

OREKSİJENİK (İŞTAH ARTTIRICI)	ANOREKSİJENİK(İŞTAH AZALTICI)
Nöropeptid Y (NPY)	α -MSH
Agouti-related protein (AGRP)	Urokortin
Endojen opioid peptidler	Glukagon-like peptid-1 (GLP1)
Endokannabinoidler	Kokain ve amfetamin-düzenleyici transkript
Melanin-konsantre edici hormon	Hipotalamik ghrelin
Hipokretinler/oreksinler	

Peptid YY ileum ve kolonun endokrin hücrelerinden postprandiyal dönemde salınır. Area postrema ve dorsal vagal kompleksde reseptörleri mevcuttur. Kolesistokinin gibi doyumluk faktörü olduğu düşünülmektedir. Gastrik boşalmayı ve sekresyonları, pankreas ekzokrin sekresyonlarını inhibe eder.

Ghrelin mideden salınır, besin alımı ile düzeyi düşerken açlıkta artar, özellikle yemek öncesi çok kısa sürede düzeyi yükselir, besin alımını uyarır. Süpra fizyolojik dozlarda insanlarda iştahı ve besin alımını artırmaktadır. Melanokortin sistemi ghrelinin etkisine aracılık eden anahtar sistemdir.

Son çalışmalar, hipotalamik aktive protein (AMPK) kinaz'ın yemek yemenin düzenlenmesinde rol oynadığını göstermiştir. Leptin, insülin, glukoz ve alfa lipoik asid hipotalamik, AMP-aktive protein kinaz'ın düzeyini azaltarak besin alımını azaltır. Buna karşın ghrelin ve glukoz AMP-aktive protein kinaz aktivitesini arttırarak besin alımını arttırır. Ayrıca bu enzim enerji tüketiminin santral düzenlenmesi üzerinde de etkilidir (17).

Günlük aktiviteler ve besinlerin ısı etkisi için gereken enerji toplam enerji tüketimini yansıtır. Besin alımının uyardığı termogenezis toplam enerjinin % 8-10 luk bölümünü kapsar, sempatik sistem kontrolü altındadır, T4 verilmesi veya B-adrenarjik uyarı ile enerji harcanması artar (16).

2.1.2 Obezitenin ölçümü ve tanısı

Obezite en iyi şekilde vücut yağı miktarının artması olarak tanımlanır. Bu durum çoğu zaman vücut ağırlığının fazla olmasıyla karakterizedir. Klinik uygulamalarda beden kitle indeksinin (BKİ) kullanılmasıyla ölçüm standart hale gelmiştir. BKİ, ağırlığın kilogram olarak boyun metre cinsinden karesine bölünmesiyle elde edilir. Boy ve kilo kullanılarak hesaplanan BKİ, en fazla doğru olarak ölçülen ve kullanılan ölçüm yöntemleridir. Obesite tedavisinde klinik karar

vermede önemlidirler (18). Morbid obezite terimi ise aşırı sağlık riskleri içeren, 150 kg üzerindeki ağırlıkları vurgulamak için kullanılmıştır.

Tablo 2: Vücut Kitle İndeksi Sınıflaması (19)

Ağırlık Sınıfı	Obesite Sınıfı	BMI (kg/m ²)	Hastalık Riski
Düşük kilo		<18.5	Artmış
Normal		18.5-24.9	Normal
Fazla Kilolu		25.0-29.9	Artmış
Obez	I	30.0-34.9	Yüksek
	II	35.0-39.9	Çok yüksek
Morbid obez	III	≥40.0	Oldukça yüksek

Bununla beraber BKİ değerlendirilirken yaş, cins, ırk, vücut yapısı göz önüne alınmalıdır. Vücudun kompozisyonunu belirlemek üzere boy, segment uzunlukları, bel çevresi, cilt kalınlığı, vücut yüzey alanı, vücut hacimi, kilo, vücut yoğunluğu ve beden kitle indeksi ölçülebilir. Bunlar dışında vücut kompozisyonunu ölçen birçok yöntem mevcuttur (Tablo 3). Bu yöntemlerin kullanılabilirliğinde maliyet, radyasyon kullanımı, doğruluk ve bölgesel vücut yağı ölçülebilirliği belirleyici olmaktadır.

Tablo 3: Vücut kompozisyonu ölçüm yöntemleri

- 1-Vücut yoğunluğundan vücut yağı ölçümü
 - a) Hidrodensitometri
 - b) Hava taşmalı pletismografi
 - c) Üç boyutlu vücut tarama
- 2-Dilasyon tekniği
 - a) Total vücut suyu
 - b) Intraseküller ve ekstrasellüler su
 - c) Total vücut sodyum ve potasyumu
- 3- Tüm vücut tarama ve nötron aktivasyon analizi
 - a) Total vücut potasyum analizi
 - b) In vivo nötron aktivasyon analizi
- 4-Dual-energy x-ray absorpsiometri
 - a) DEXA
- 5- Bilgisayarlı tomoğrafi ve Manyetik rezonans görüntüleme
 - a) BT
 - b) MR ve MRS (Manyetik rezonans spektroskopi)
- 6-Biyoiimpedans analizi
- 7-Antropometri
 - a) Vücut Kitle İndeksi
 - b) Cilt kalınlığı ölçümleri
- 8- Doku biyopsisi

Sonuçta, kilolu hastalarda bazal değerlendirmede yapılacak minimum ölçümler kilo, boy ve bel çevresi ölçümleridir.

Obezite tanısı konulduktan sonra önemli bir ayrım da vücut yağının dağılımıdır. Visseral obezite (Santral Obezite), Gluteal-Femoral (Periferik Obezite) obeziteden metabolik ve kardiyovasküler risk açısından farklıdır. Abdominal yağlanması fazla olan kişiler diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, iskemik kalp hastalığı görülme riski açısından, yağ dağılımı gluteofemoral bölgede olan kişilerden daha risklidir (20). Yüksek riskli olan abdominal obezite bel çevresinin erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır.

2.1.3 Biyoimpedans vücut analizi

Biyoimpedans yöntemi vücut suyunun iletkenliğinin farklı kompartmanlarda değişken olması esasına dayanarak ölçüm yapar. Genel olarak vücut yağı ölçümleri diğer yöntemlere benzer sonuçlar verir.

Ölçüm yapılırken elektrodların biri bir kolda diğeri diğer kolda ve hasta ayakları üzerinde ölçüm yapan terazi üzerinde durur. İki çeşit impedans ölçüm yöntemi geliştirilmiştir. İlki medikal impedans ölçerler olup supin pozisyonunda 4 gel tipli elektrod kullanılarak ölçüm yapar. İkincisi olan vücut yağ analizleri koldan kola veya ayakdan ayağa ölçüm yapan analizler olarak sınıflandırılırlar. İlki Tanita şirketi tarafından geliştirilen model olup 4 temas noktasından oluşur. Aynı zamanda bazıları total vücut yağı oranını ve kilosunuda hesaplar, yine ekstremitelerin yağ dağılımı ve yüzdelerini hesaplar.

Biyoimpedans yöntemi çok frekanslı impedans ölçer gerektirir, sıvı volümü özellikle ekstraselüler sıvı volümü ölçümü için tercih edilir. 50 KHz serbest yağ kitlesi ölçümü analizi için kullanılır. Plantar elektrodlar kullanılarak tasarlanmış, ayakla üzerine çıkılarak ölçüm yapan vücut yağ analizleri düşük maliyetli olup, hızlı ve kolaylıkla uygulanabilir, DEXA yöntemleri ile karşılaştırılarak doğruluğu geçerlilik kazanmıştır (21).

Visseral yağ dokusu intra abdominal kavite içinde iç organları çevreleyen yağ dokusudur. Visseral yağ dokusu ölçümü MR ve BT ile yapılmaktadır. Visseral yağ dokusu çeşitli metabolik risk faktörleri ile daha iyi koreledir (22), bağımsız güçlü bir mortalite prediktörüdür (23). Bel çevresi ölçümleri BT veya MR ile ölçülen total abdominal yağ dokusu ile koreledir (24,25). Benzer olarak

visseral yağ dokusu da bel çevresi ile koroledir ama özellikle obez hastalarda daha az güçlü korelasyon vardır (26,27).

Tanita firmasının yeni geliştirdiği Viscan cihazı, biyoimpedans yöntemi ile visseral yağ dokusunu ve total abdominal yağ yüzdesini ölçmektedir. Visseral yağ dokusunu 1'den 59'a kadar derecelendirerek ölçer. Visseral yağ seviyesini 6 basamaklı bar grafiğine ayırır. Trunkal yağ yüzdesini (Subkutan abdominal adipoz doku + Visseral adipoz doku=Total abdominal Yağ dokusu) % 5-75 oranları aralığında 9 basamaklı bar grafiği ile verir (Şekil 1). Bel çevresini otomatik olarak ölçer. Kemer şeklinde tasarlanan elektrodu ile infra red ışınları kullanarak 30 saniyede ölçüm yapar.

Veri Analizi		İç Yağlanma	Karn Bölgesi Yağlanma	
İç Yağlanma	4.50	☒ Normal 1. Derece	☐ Düşük 1. Derece	☐ Yüksek 1. Derece
Karn Bölgesi Yağlanma %	24.50	☐ Normal 2. Derece	☐ Düşük 2. Derece	☐ Yüksek 2. Derece
Bel / Kalça	0.00	☐ Yük. Eğil. 1. Derece	☐ Düşük 3. Derece	☐ Çok Yüksek
Bel Çevresi	82.00	☐ Yük. Eğil. 2. Derece	☒ Normal 1. Derece	
		☐ Yüksek 1. Derece	☐ Normal 2. Derece	
		☐ Çok Yüksek	☐ Normal 3. Derece	

İç Yağlanma			Karn Bölgesi Yağlanma		
1. BAR ≤ 5.5	2. BAR 5.5 - < 10.0	3. BAR 10.0 - < 12.5	1. BAR ≤ 6.0	2. BAR 6.0 - < 13.7	3. BAR 13.7 - < 21.5
4. BAR 12.5 - < 15.0	5. BAR 15.0 - < 17.5	6. BAR ≥ 17.5	4. BAR 21.5 - < 25.3	5. BAR 25.3 - < 33.0	6. BAR 33.0 - < 36.9
			7. BAR 36.9 - < 44.6	8. BAR 44.6 - < 52.3	9. BAR ≥ 52.3

Şekil1: Örnek viscan ölçümü sonucu

2.1.4 Obezitenin komplikasyonları

Obezite başta kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet olmak üzere birçok hastalığın görülme sıklığını artırmaktadır (Tablo 4 ve Tablo 5). Amerika Birleşik Devletleri'nde, 1 milyon erişkinin 14 yıl takip edildiği prospektif çalışmada, sigara içmemiş ve bilinen hastalığı olmayan erişkinlerde BKİ'nin artmasıyla kardiyovasküler mortalite riskinin arttığı (Şekil 2) gösterilmiştir (30). Yaklaşık 115000 kadının 14 yıl takip edildiği, 50.000 erkeğin yaklaşık 5 yıl takip edildiği iki ayrı çalışmada, kilo alımı ile diyabet gelişme riskinin arttığı gösterilmiş (Şekil 3), özellikle kadınlarda BKİ'nin 25 kg/m² altında olduğu dönemlerde de diyabet gelişme riskinin arttığı görülmüştür (31,32).

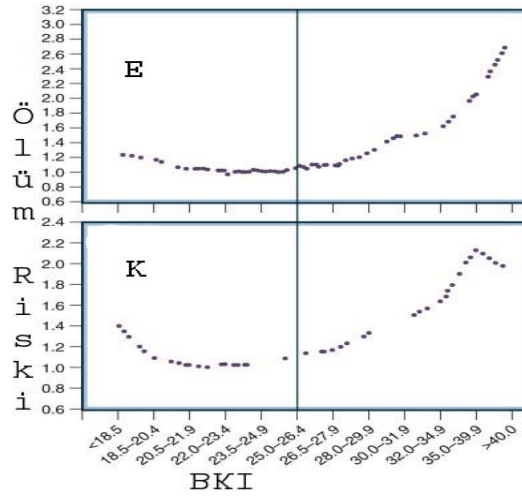
Obezitenin giderek artması ve obezite ile ilişkili birçok hastalığın sıklığının artması sonucu ülkelerin sağlık harcamalarında ciddi artışlar olmuştur ve obezite tedavi edilip düzeltilmesi gereken önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir.

Tablo 4: BKİ 25 kg/m² üstünde olduğunda görülme riski artan hastalıklar (28)

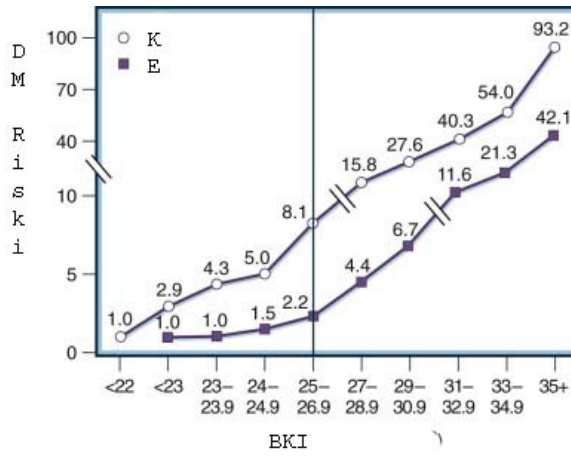
- Hipertansiyon
- Dislipidemi
- Tip 2 diyabet, glukoz intoleransı, insülin rezistansı, hiperinsülinemi
- Koroner kalp hastalığı
- Kalp yetersizliği
- İnme
- Safra kesesinde taş, kolesistit,
- Gut,
- Osteoartrit
- Obstriktif uyku apne sendromu, respiratuvar problemler
- Bazı kanserler (endometrium, meme, kolon, prostat gibi)
- Gebelik komplikasyonları
- Kadınlarda reproduktif problemler (PCOS, adet düzensizliği, infertilite) Mesane problemleri (stres inkontinansı)
- Ürik asit taşları
- Psikolojik hastalıklar (Depresyon, yeme bozuklukları gibi)

Tablo 5: Obeziteye bağılı relatif risk artışı görülen hastalıklar (29)

	Kadınlarda Risk	Erkeklerde Risk
Diyabet	12.7	5.2
Hipertansiyon	4.2	2.6
Miyokard infarktüsü	3.2	1.5
Kolon kanseri	2.7	3.0
Anjina	1.8	1.8
Safra kesesinde taş	1.8	1.8
Over kanseri	1.7	-
Osteoartrit	1.4	1.9
İnme	1.3	1.3



Şekil 2: BKİ ile kardiyovasküler mortalite arasındaki risk artışı.



Şekil 3: Yaş ayarlı BKİ artışı ile diyabet gelişim riski (31,32)

Kilonun verilmesiyle mortalite oranları azalmakta, kan basıncı, kan glukozu ve kan yağları üzerine olumlu etkiler görülmektedir (Tablo 6).

Tablo 6: %10'luk kilo kaybının yararları (33)

Mortalite	Total mortalitede >20% azalma
	Diyabete bağlı ölümlerde >%30 oranında azalma
	Obeziteye bağlı ölümlerde azalma %40
Kan basıncı	Sistolik K.B; 10 mm Hg düşüş
	Diastolik K.B; 20 mm Hg düşüş
Diyabet	Açlık plazma glukozunda %50 oranında azalma
Lipidler	Total kolesterolde % 10 azalma
	LDL de % 15 azalma
	TG lerde % 30 azalma
	HDL de % 8 artma

2.2.1 Endotel disfonksiyonu

Tek tabakalı sağlıklı endotel damar iç yüzeyini döşemekte, fiziksel ve kimyasal uyarılara birçok biyoaktif madde üreterek yanıt vermektedir. Normal vasküler endotelial hücreler trombosit agregasyonunu engelleyerek, vazodilatasyonu destekleyerek, lökosit adezyonunu, düz kas dokusunun proliferasyonunu inhibe ederek fonksiyon gösterir. Endotel disfonksiyonunda NO üretiminde azalma ve/veya lokal biyoaktivitesinde azalma olur. NO aterosklerozisin klinik sonuçlarında ve progresyonunda anahtar role sahiptir.

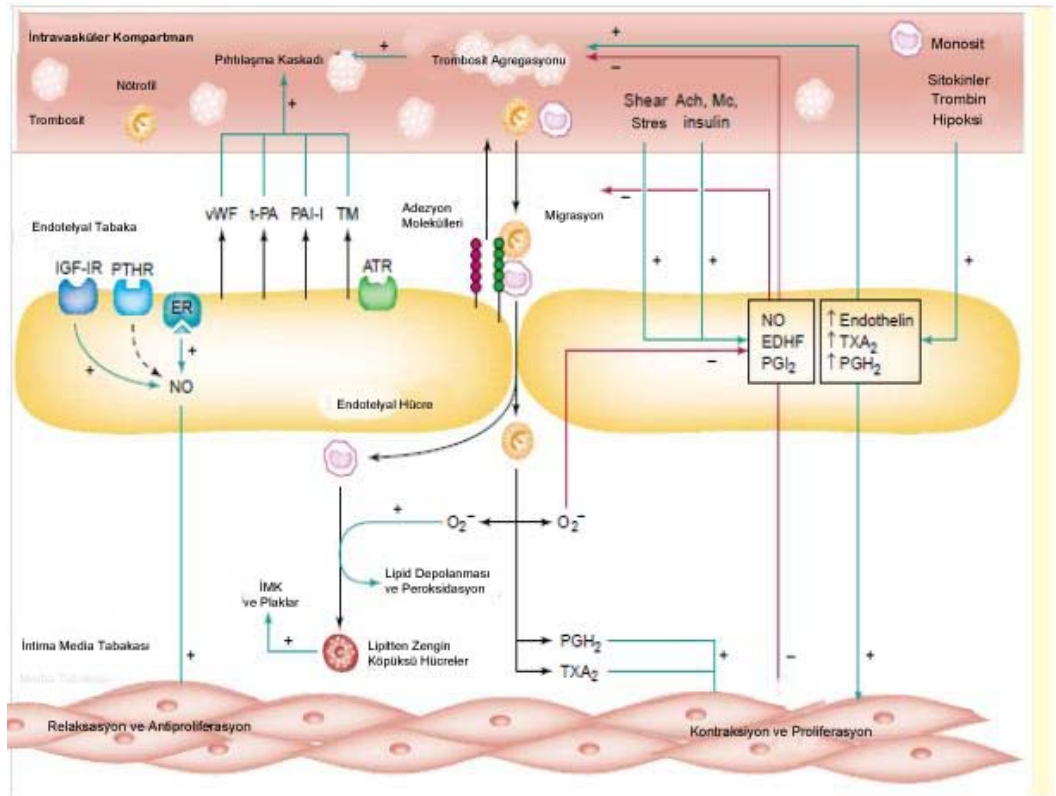
Damar endotel tabakasının önemi ilk olarak vasküler tonüs üzerine olan etkilerinin anlaşılmasıyla başlar. Furchgott ve Zawadzki endotelden salınan dilatasyon faktörü molekülünü tanımlamışlardır (34), daha sonra Nitrik oksit (NO) olarak adlandırılmıştır. NO, L –arginin'den endotelial NO sentaz (eNOS) enzimi

etkisiyle oluşur (35). NO'nun düz kas hücrelerine diffüze olması ile guanilat siklaz aktive olur, sonuçta cGMP aracılı vazodilatasyon yanıtı oluşmaktadır. Normal şartlarda damar duvar gerilimi (Sheer Stres) eNOS'un esas aktivatörüdür. eNOS aynı zamanda serotonin (trombosit agregasyonu sırasında salınır), vasküler endotelyal büyüme faktörü (hipoksiye yanıt olarak salınır), adenozin ve bradikinin tarafından aktive edilir. Endotel aynı zamanda NO yolağının dışında endotelden salınan "hiperpolarize edici faktör" üreterek de vasküler tonüsün homeostazisinde rol oynar (36). Prostosiklin, siklooksijenaz sisteminin bir ürünü olup NO'dan bağımsız olarak endotelden salınıp vazodilatasyon yapar (37). Prostosiklinin insanlarda vasküler tonüsün sağlanmasından ziyade regülatuvar özelliği olduğu düşünülmektedir. Endotelden vazodilatatör moleküllerin yanı sıra vazokonstriksiyon yapan endotelin, prostanoidler gibi moleküller üretilir, damar duvarında anjiotensinojen I'den anjiotensinojen II üretimi de gerçekleştirilir (37,39).

Birçok kardiyovasküler risk faktörleri endotel hücrelerindeki molekülleri aktive ederek kemokin, sitokin, adezyon moleküllerinin salınımına ve bu moleküllerin lökosit ve trombositlerle etkileşmesine, inflamasyona yol açmasına neden olur (40).

FMD yanıtı NO, EDHF, PGI₂ ve diğer vazoaaktif maddelerin, artmış damar duvarı stresine yanıt olarak salınması sonucu oluşur (Şekil 57). Asetil kolin, metakolin, insülin gibi farmakolojik uyarılar bu vazoaaktif maddelerin salınımına neden olur, sonuçta media tabakasındaki düz kas hücrelerinin tonüsü ve çapında değişiklik oluşur. Adezyon moleküllerinin salınmasıyla aktive nötrofiller

subendotelial tabakaya yerleşir serbest oksijen radikallerini üretir ve artmış lipid peroksidasyonu oluşur. Monositlerinde subendotelial tabakaya yerleşmesiyle lipidden zengin köpüksü hücreler oluşur. Monositler nötrofillerle beraber proteoglikan sentezini artırarak plak ve intima media kalınlaşmasına neden olurlar. Nötrofiller aynı zamanda PGH₂ ve TXA₂ üreterek vasküler hücrelerin kontraksiyon ve proliferasyonunu uyarır. Pıhtılaşma kaskadının aktive olmasıyla endotel hücrelerinden vWF, t-PA, PAI-1 ve doku faktörü salınır, tromboza eğilim artar. İleri glikolizasyon ürünleri, lipid peroksidasyonu ve artmış oksidatif stres de endotel fonksiyonlarını bozarak endotel disfonksiyonu gelişmesine neden olmaktadır (41).



Şekil 4:Endotel Fonksiyonu

Reaktif oksijen molekülleri süperoksit dismutaz ile hidrojen peroksit oluşumuna neden olur. Hidrojen peroksit NO gibi hücrelerden diffüze olmakta, sistein grupları ile etkileşerek hücre fonksiyonlarını değiştirmektedir (42). H_2O_2 hücrelerin migrasyon, diferansiyasyon, proliferasyonunda gibi fizyolojik cevaplarında rol oynamaktadır. Hidrojen peroksit hücrelerde transkripsiyon faktörlerinin fosforilasyonu, nükleer kromatin remodeling indüksiyonu, transkripsiyon genlerinin indüksiyonu, proteazların aktivasyonu gibi farklı etkiler göstermektedir. Hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen moleküllerinin FMD yanıtında rolü olduğunu işaret eden çalışmalar mevcuttur (43).

Endotelial fonksiyon noninvazif olarak değişik yöntemlerle test edilebilmektedir (Tablo 7).

Tablo 7: Endotel fonksiyonunu test eden metodlar

Endotelial Fonksiyon	Mediatör	Testin Fonksiyonu
Vazoregülasyon	NO, EDHF, PGI ₂ , ET-1 Anjiotensin 2, TXA ₂	Brakiyal arterin akım aracılı endotel bağlı dilatasyonu (FMD) İmpedans pletismografi L-NMMA'lı veya L- NMMA'sız intra arteriyel asetil kolin infüzyonuna cevap
Koagülasyon	PGI ₂ , TXA ₂ , vWF, Fibrinojen, trombomodulin Doku Faktörü	Plazma fibrinojen, vWF, Trombomodulin seviyelerini ölçmek
Fibrinolizis	t-PA ve PAI-1	t-PA aktivitesi ve PAI-1 seviyesi ölçmek
İnflamasyon	CRP, E-Selektin, Fibrinojen, ICAM-1, IL-6	Plazma veya serum CRP, E-Selektin, Fibrinojen, ICAM-1, IL-6 seviyelerini ölçmek
Anjiogenezis	VEGF, PDGF ve TGF- β	VEGF ve PDGF seviye ve aktivitelerini ölçmek

2.2.2 Akım aracılı endotel bağımlı dilatasyonu (FMD)

Vasküler duvarın morfolojik ve mekanik özellikleri, intima media kalınlığı, kompliyans, remodeling indeks, esneklik olarak ölçülebilmektedir. İnvazif vazomotor teknikler endotel bağımlı dilatasyonu göstermede standart yöntemlerdir fakat bu yöntemler sıklıkla kullanılmamaktadır. Brakiyal arterden FMD ölçümü sıklıkla kullanılan noninvazif bir yöntemdir.

FMD iletim tipi arterlerin artmış kan akımına maruz kaldığında, artmış damar duvarı stresine cevap olarak genişleme yanıtını ve endotel bağımlı disfonksiyonunu gösteren bir yöntemdir. Damar lümeninde kan akımı arttığında normal damarlar genişleyerek cevap vermektedir. Bu cevabı ilk tarifleyen kişi Schretzenmayer'dir (44). Azalmış FMD yanıtı endotel disfonksiyonu gösterir.

Reaktif hiperemi, geçici olarak periferik arterlerde kan akımının artırılarak, damar duvarında stres oluşturulmasıdır. Manşonun kolda 4 dakika boyunca 220 mm Hg üzerinde tutulup sonra kafın havasının boşaltılması sonucu reaktif hiperemi oluşturulur. Sonuçta vasküler rezistanda ani azalma olur. Kafın indirilmesiyle 60 saniyede maksimum posthiperemi çapı oluşur. FMD mutlak veya relatif olarak çapın değişim yüzdesi olarak ifade edilir.

Damar duvarı stresi (Sheer Stres) esas olarak kan akımının damarın uzun aksına uyguladığı dikey basınç kuvvetidir. Endotel bir mekanik transdüser olarak çalışır, artmış gerilimi algılar ve gerekli dilate edici outputları düzenler. FMD endotel kaynaklı NO üretimine dominant olarak bağımlı kabul edilmektedir (45,46). Endotelyal hücreler kalsiyumla aktive olan iyon kanalları gibi iyon kanallarına sahiptir, artmış damar duvarı stresinde bu kanallar açılır. K

kanallarının açılmasıyla hücreler hiperpolarize olur, kalsiyumun hücre içine girişi artar (47,48,49). Kalsiyum eNOS'u aktive eder ve NO üretimi olur (50). Değişen damar duvarı stresine artmış NO üretimi yanıtında birkaç farklı mekanizma sorumlu gözükmemektedir. Çok kısa süreli gerilim değişimlerinde intraselüler kalsiyum artışı yanıtıyla olurken daha uzun süreli artmış damar duvarı stresinde eNOS'un serin/treonin protein kinaz ve Akt/protein kinaz B ile fosforilasyonu rol oynamaktadır. Ek olarak enzimin posttransyasyonel modifikasyonları veya kaveolin ile etkileşimi enzimin fonksiyonlarını değiştirebilir. Uzun süreli stresde eNOS gen transkripsiyonu aktive olur ve sürekli artmış NO üretimi görülür (51). FMD yanıtı aynı zamanda NO inaktivasyonuna ve NO sensitivitesine de bağlıdır. Düzenli egzersiz sadece eNOS'da değil aynı zamanda süperoksit dismutaz enziminde de upregülasyona neden olur (52). Bu mekanizma sayesinde süperoksit dismutaz enzimi aracılı NO inaktivasyonu önlenir ve buda akım aracılı dilatasyon yanıtının artmasına neden olur. Bir çalışmada, bozulmuş FMD yanıtının NO salınımının azalmasına bağlı değil de bozulmuş mikrovasküler cevaba bağlı azalmış kan akımı velositesine bağlı olduğu ileri sürülmüştür (53). NO vasküler tonusu azaltır, vasküler düz kas hücre migrasyonunu ve proliferasyonunu inhibe eder.

Akım aracılı dilatasyon yanıtında tek etkili mediatör NO değildir. eNOS olmayan farelerde FMD yanıtında endotelden salınan bir prostanoitin etkisinin olduğu gösterilmiştir. Yine bu iki yolak bloke edildiğinde endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör gibi bir molekülün salgılandığı düşünülmektedir (54).

Genel olarak kısa süreli hiperemilerde NO rol alırken, uzun hiperemilerde NO dışı faktörler etkili gözükmemektedir (55).

FMD yanıtı ekstra selüler Ca ve Na düşüklüğünde azalmakta, Mg verilmesiyle de düzeldiği gösterilmiştir (56,57)

Koroner endotelial fonksiyon ile ulaşılabilen periferik arter endotelial fonksiyonu arasında pozitif yönde korelasyon mevcuttur (58). Brakiyal arter FMD yanıtı ile koroner damarların asetilkoline fonksiyonel dilatasyon yanıtı (59) birbirine paralellik göstermektedir. İki major invazif çalışma koronerlerdeki endotelial disfonksiyon ile kardiyovasküler olaylar arasında ki ilişkiyi ortaya koymuştur (60,61). Bir çalışmada koroner arter hastalığı olan ve bozulmuş asetilkoline mikrovasküler yanıtı olanlarda 4.5 yıllık takipde daha sık kardiyovasküler olay görülmüştür (62). KVH olanlarda FMD yanıtı % 0-5 arasında azalmış olarak bildirilmiştir (63).

Yaş, cins, hipertansiyon, diyabet, kolesterol, obezite, hiperhomosisteinemi, koroner arter hastalığı, hormonlar, diüurnal varyasyon, düşük doğum ağırlığı, ailede diyabet ve koroner arter hastalığı olması, aktif ve pasif sigara içimi FMD'yi etkileyen faktörlerdir. Klasik risk faktörleri dışında çevresel ve ailevi faktörler FMD'yi etkilemektedir (64). Sağlıklı insanlarda FMD yüzde değişimi 7-10 arasında bildirilmiştir (59,65,66,67,68).

Endotel hücrelerinin uyarılarak endotel fonksiyonunu değerlendirilen testler; Asetil kolin ve metakolin endotel hücrelerinden direkt olarak NO salınımını uyararak vasküler düz kas hücrelerini dilate edip kan akımını artıran moleküllerdir. Bu moleküller damar içine verilerek, kan akımı yüksek

çözünürlüklü ultrason veya pletismografi yöntemiyle değerlendirilir. Sonrasında nitroprussid veya gliseril trinitrat verilerek endotelden bağımsız dilatasyon yanıtı gözlemlenir ve ilk işlemle karşılaştırılır.

Endotel aktivitesini gösteren biyomarkırlar: EDHF, PGI₂, ET-1, Anjiotensin II, TXA₂, PGI₂, TXA₂, vWF, Fibrinojen, trombomodulin Doku Faktörü, t-PA, PAI-1, CRP, E-Selektin, Fibrinojen, ICAM-1 , IL-6, VEGF, PDGF ve TGF- β gibi moleküllerin seviyesi ve aktivitesi ölçülebilir. NO'nun yarı ömrü çok kısa olduğu için idrarda nitrate/cGMP gibi metabolitleri ölçülebilir.

Karotis intima media kalınlığı ölçümü direkt olarak endotel aktivitesini test etmez. Daha önceden başlayıp devam eden endotel fonksiyon bozukluğunun sonucunu gösterir.

2.3 Adipoz doku ve Omentin-1

1994 yılında Adipoz dokuda Leptin'in tanımlanmasıyla beraber yağ dokusunun sadece enerji deposu olmadığı anlaşılmış ve bir endokrin organ olduğu fikri kabul görmeye başlamıştır (69). Günümüzde yağ dokusundan salınan ve eksprese edilen birçok biyoaktif peptit bulunmuştur, adipokinler olarak adlandırılmışlardır. Adipokinler lokal (parakrin/ otokrin) ve sistemik olarak endokrin etkiler gösterirler. Adipositler aynı zamanda barındırdıkları afferent resöptörlerle diğer endokrin hormonlardan ve santral sinir sisteminden uyarılar alırlar (70). Adipoz doku oldukça aktif, karmaşık bir endokrin organdır, nöroendokrin ve immün sistemle birlikte kordineli olarak çalışmaktadır.

Adipoz dokunun fazlalığında veya azlığında metabolik etkiler ortaya çıkmaktadır. Adipoz dokunun fazlalığında özellikle visseral yağ dokusunun arttığı durumlarda insülin direnci, hiperglisemi, dislipidemi, hipertansiyon görülür. Aynı zamanda protrombotik ve proinflamatuvar sonuçlar doğurur. Tam tersine yağ dokusunun azaldığı lipodistrofilerde yine metabolik parametreler bozulmaktadır.

Yağ dokusunda adipositlerin yanı sıra stromavasküler hücreler, konnektif doku matriksi, immün sistemin hücreleri, sinir dokusu hücreleri bulunur. Adipoz dokudan çok sayıda molekül üretilmekte olup bazılarının aşağıda bahsedilecektir.

Leptin (Yunanca Leptosdan gelir, ince anlamındadır) 16 –kDa ağırlığında bir polipeptid olup 167 amino asit içerir, sitokinlerle homoloji gösterir. Leptin geni (Leb ob) 1994 yılında keşfedilmiştir (69). Adipositlerden Leptin adipöz doku kitlesi oranı ve nutrisyonel duruma göre sekrete edilir. Aşırı beslenmede düzeyi artar, açlıkta düzeyi azalır. Subkutan dokuda visseral dokuya göre daha fazla sekrete edilir (71,72). Leptin ekspresyonu ve sekresyonu diğer faktörler tarafından regüle edilir. Örneğin insülin, glukokortikoidler, TNF alfa, östrojenler ve CCAAT/enhancer-binding protein alfa tarafından sekresyonu artırılırken, beta adrenerjik aktivite, androjenler, serbest yağ asitleri, büyüme hormonu, PPAR γ agonistleri sekresyonunu azaltır (73).

Leptin reseptörleri, sitokin reseptör klas 1 süper familyasından olup santral sinir sistemi ve periferde eksprese olur (74). STAT3 yolağı ve insülin reseptör substrat fosfoinozitol-3 kinaz yolağı ile etkileşimi mevcuttur (75) . Enerji alımı ve harcanmasına hipotalamik yollar aracılık eder, bunun yanında özellikle

pankreas beta hücresi ve kas dokusuna direkt etki gösterir. Leptin, ilk başlarda antiobezite hormonu gibi gözükse de esas rolü enerji fazlalığı sinyalinin enerji yeterliliğinin metabolik sinyalidir. Enerji harcanmasını azaltarak ve iştahı artırarak açlığa fizyolojik adaptif cevabı sağlar.

Leptin nöroendokrin fonksiyonları ve endokrin sistemi de etkiler. Leptin eksikliği oluşturulan farelerde hipotalamo-hipofizer adrenal aks aktive olur, hipotalamo-hipofizer tiroid ve gonadal aks süprese olur. Yine farelerde stresin indüklediği CRH yanıtını inhibe eder. İnsanlarda ve rodentlerde invitro olarak kortizol sekresyonunu inhibe eder. İnsanlardaki invivo hipotalamo-hipofizer adrenal aks aktivitesi çok net değildir. TRH ekspresyonunu sitümüle eder, hipotalamik TRH sekresyonunu uyarır. Leptin replasmanı açlığın indüklediği tiroid ve gonadal aks değişikliklerini baskılar. Aynı zamanda periferel reseptörleri aracılığı ile over, testis, prostat ve plesentada direkt etkileri vardır. Yine immün fonksiyonların regülasyonunda, hematopoeziste, anjiogeneziste ve kemik gelişiminde etkilidir. Leptin T-hücre immun yanıtını modüle eder, T helper hücrelerinin proliferasyonunu uyarır, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırır (76,77). Leptinin invitro ve hayvan çalışmalarında artmış oksidatif stres, bozulmuş vazodilatasyon, artmış trombozis gibi farklı aterojenik özellikler bildirilmiştir (78,79).

TNF- α bir sitokin olup, 26 –kDa ağırlığında transmembran proteinin 17-kDa ağırlığında biyolojik aktif forma dönüşmesi ile oluşur. Tip 1 ve Tip 2 TNF α reseptörleri mevcuttur. Yağ dokusunda adipositler ve stromal vasküler hücreler TNF- α üretir. Subkütan dokuda visseral yağ dokusuna göre daha fazla üretilir

(72). Bařlangıçta kařekside rolü olduđu dűřünűlműűse de gűnűműzde obezite patogenezi ve insűlin rezistansında rolü olduđu gűsterilmiřtir. İnsanlarda insűlin rezistansı varken dolařımdaki dűzeyi ve adipositlerde gen ekspresyonu artar (80). TNF- α üretimi veya TNF- α reseptűrleri ortadan kaldırılan farelerde, obezitenin indűklediđi insűlin rezistansı geliřmesine dirençli hale geldikleri gűrűlműřtir (81,82). Kronik TNF- α maruziyet invitro ve invivo olarak insűlin rezistansını indűklediđi ve rodentlerde nűtrolize TNF tedavi ile insűlin rezistansının dűzeldiđi gűsterilmiřtir (83).

TNF- α etkileri için birkaç farklı mekanizma űne sűrűlműřtir. Birincisi metabolik olarak űnemli dokularda, űzellikle yađ dokusu ve karaciđerde gen ekspresyonunu indűklemesidir. TNF- α yađ dokusunda nonesterifiye yađ asitleri, glukozun uptake ve depolanmasını sađlayan genleri, lipogenez ve adipogenezde sorumlu genleri sűprese eder. TNF- α karaciđerde yađ asidi ve de novo kolesterol sentezinde sorumlu genlerin ekspresyonunu artırır, yađ asidi oksidasyonu, glukoz uptake ve metabolizmasından sorumlu genlerin ekspresyonunu baskılar (84). TNF- α , insűlin sinyal sistemini bozar ve bu etkisini serin kinazları aktive ederek yapar (85) Yine nonesterifiye serbest yađ asidi dűzeyini indirekt olarak artırarak insűlin sinyal sistemini bozar (83) .

IL-6 dolařımda 22-27 kDa ađırlıđında glikolize olarak bulunur. Reseptűrű leptin reseptűrű ile homoloji gűsterir. Visseral yađ dokusunda, subkutan yađ dokusuna gűre 2-3 kat daha fazla salınır (72). Dolařımda bulunan miktarın 1/3'ű yađ dokusundan kaynaklıdır. IL-6 dűzeyleri obezite, insűlin rezistansı, IGT ile pozitif koreledir (86). Kilo kaybı ile dűzeyleri azalır. Periferal verildiđinde

hiperlipidemi, hiperglisemi, insülin rezistansı oluşturur. Periferel dokularda insülin sinyallerini azaltır. Adipogenezisi azaltır adiponektin düzeylerini azaltır(72). Obezlerde santral sinir sisteminde azaldığı düşünölmektedir. Santral verilmesi rodentlere enerji harcanmasını artırır, yağ miktarını azaltır.

MCP-1 (Makrofaj ve Monosit Kemoatraktan Protein) adipoz dokuda eksprese edilir ve salgılanır, bir kemokindir, monositleri inflamasyon alanına toplamaktadır. Hücre kaynağı tam net anlaşılmamışsa da adipositler ve stromal hücrelerden salgılandığı düşünölmektedir (87). Obezitede yağ dokusunda makrofaj infiltrasyonu gelişmektedir, aktive makrofajlar insülin rezistansı geliştiren TNF ve IL-6 gibi inflamatuvar faktörler salgılamaktadır (88). Obez kemirici hayvanlarda yağ dokusunda artmış MCP-1 ekspresyonu ve artmış serum düzeyleri bulunmuştur. Yağ dokusunda artmış makrofaj infiltrasyonunun insülin rezistansı ve obezite ile ilişkili metabolik anormalliklere katkı sağladığı düşünölmüştür (89,90). MCP-1'in lokal etkilerinin yanı sıra endokrin etkileri de mevcuttur. MCP-1 ile adipozit hücreler inkübe edildiğinde, insülinle stimüle glukoz alımı ve insülinle indüklenen insülin reseptör tirozin fosforilasyon aktivitesinin azaldığı görölmüştür. Bu da MCP-1'in adipoz dokuda direkt olarak insülin rezistansı gelişimine katkıda bulunduğunu düşündürtmüştür. Yine bir takım adipojenik genleri inhibe ederek adiposit büyümesini ve farklılaşmasını inhibe etmektedir (90,91). Yine rodentlerde arterlerde neointimal formasyon oluşumunu arttırdığı gösterilmiş ve aterosklerozis gelişiminde katkısı olduğu öne sürölmüştür (92).

PAI–1 serin proteaz inhibitör ailesinin bir üyesi olup fibrinolizisin primer inhibitörüdür. Doku tipi plazminojen aktivatörü ve urokinaz tip plazminojen aktivatörü inhibe eder. Adipositlerde PAI–1 ve doku faktörü gibi hemostazis ve fibrinolitik sistemle ilişkili proteinler sekrete edilmektedir (93). Anjiogenezis ve aterogenezisde etkileri olduğu düşünülmektedir. Yağ dokusunda başta adipositler olmak üzere diğer yağ dokusu hücrelerinden de salgılanmaktadır. Visseral yağ dokusunda subkütan dokuya oranla daha fazla salgılanmaktadır (72).

PAI–1 seviyeleri obezite ve insülin rezistansında artmıştır. Visseral adipozite düzeyi ile PAI–1 seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (94).

Adiponektin, 1995 ve 1996 yıllarında farklı gruplar tarafından literatürde tarif edilmiştir (95,96,97,98). Ekspresyonu subkütan yağ dokusunda visseral yağ dokusuna göre daha fazla gerçekleşir (72) . Adiponektin 30-kDa ağırlığında bir polipeptid olup tip 8, tip 10 kollojen ve kompleman komponent C1q ile çok güçlü homoloji gösterir. Posttranslasyonel modifikasyonlar sonucu birçok izoformu oluşur, bu izoformlar biyolojik aktivitesi için gereklidir (99). Etkisini 2 transmembran reseptörü ile gösterir (AdipoR1 ve 2). AdipoR 1 primer kas dokusunda eksprese olur, adipoR 2 karaciğerde eksprese olur (100). Primatlarda diyabet ve insülin rezistansı gelişmeden önce düzeyi azalmış tespit edilmiştir. Bu sebeple hipoadiponektineminin bu hastalıkların patogenezinde rolü olduğu düşünülmüştür (101). Obezite ve lipodistrofilerde düzeyleri azalmıştır, dışarıdan verilmesi metabolik parametreleri düzeltmiştir (102,103,104).

Rezistin 12 kDa ağırlığında bir peptiddir, tiazolidinedion tedavisi sonrası fare yağ dokusunda farklı gen ekspresyonları araştırılırken bulunmuştur (105). İnsülin rezistansı geliştirilen farelerde düzeyi artmıştır, tiazolidinedionlerle tedavi edilen farelerde düzeyi düşmektedir. Rezistin antikorları verildiğinde fare adipositlerinde glukoz transportunda ve insülin sensitivitesinde düzelmeye gözlenmiştir. İnsanlarda tiazolidinedion ve metformin tedavisi sonrasında rezistin düzeyinin düştüğü gözlenmiştir (106,107). İnsanlarda insülin rezistansı üzerine etkileri net değildir

Retinol binding protein 4 (RBP4), İnsülin rezistansında GLUT4 ekspresyonunda down regülasyon gelişmektedir. Adipositlerde azalan GLUT4 yağ hücrelerinde RBP4 salınımına neden olmaktadır. Hayvan çalışmaları artmış RBP4 düzeylerinin insülin rezistansı gelişimi için bir risk faktörü olduğunu düşündürmüştür (108) . Bazı yayınlar düzeyleri ile insülin rezistansı ve diyabet arasında ilişki bulurken (109,110,111) bazı yayınlarda ilişki bulunamamıştır (112,113,114). Obez insanlarda düzeyi yüksek bulunmuştur.

Visfatin, beta hücresi maturasyonunda rol alan bir protein olup birçok dokuda eksprese olur (115,116). Farelere visfatin verilmesi kan şekerini düşürmüştür. Visfatin mutasyonu olan farelerde daha yüksek kan glukozu görülmüştür. İnsan çalışmalarında visseral yağ dokusu visfatin gen ekspresyonu ile BKİ arasında pozitif korelasyon bulunmuş, subkütan yağ dokusu visfatin ekspresyonu ve BMİ ile negatif korelasyon bulunmuştur (117). Visfatin ile diyabet, insülin rezistansı arasındaki ilişki çok net değildir.

Apelin 36 amino asitlik bir peptid olup özellikle kardiyovasküler sistemden artmış miktarda salgılanmaktadır. İnsanlarda ve farelerde adipoz dokudan salgılandığı gösterilmiştir (118). Obezite ve insülin rezistansı geliştirilen hayvan deneylerinde apelin ekspresyonunun ve serum düzeylerinin arttığı görülmüştür. İnsülin eksikliği oluşturulan farelerde düzeylerinin azaldığı gözlemlenmiştir.

Omentin molekülünün ekspresyonu ilk olarak intestinal paneth hücrelerinde gösterilmiş ve inteletin olarak adlandırılmıştır (119). Daha sonraki çalışmalarda bazı dokularda da düşük düzeylerde eksprese olduğu bildirilmiş ve inteletin, intestinal laktoferrin reseptör, endotelyal lektin olarak adlandırılmıştır (120,121,122). 2004 yılında omentin geni klonlanmış ve omental yağ dokusunda artmış ekspresyonu gösterilmiştir (5). Visseral adipoz dokuda stromal vasküler hücreler tarafından salgılanmaktadır (123,124). Omentin geni 8 ekzon ve 7 introndan oluşmakta olup, kromozom 1q21.3'de lokalizedir. Omentin geni cDNA'sı 313 aminoasitlik bir proteini kodlar. Amino terminali yüksek oranda hidrofobik olup proteinin sekresyonu için sinyal dizisini oluşturur. Bu kısmın ayrılması ile 296 amino asitlik 33kDa ağırlığında omentin molekülü oluşur. Matür omentinin amino terminali fibrinojen ilişkili domein ile homoloji gösterir (123). Omentinin birbiriyle homoloji gösteren iki ayrı tipi bulunmaktadır. Omentin-1 dolaşımda bulunan formudur. Omentin-2, omentin-1'in % 83 amino asit dizisi ile homoloji gösterir, visseral yağ dokusunda çok düşük miktarlarda sekrete edilir. Omentin-2 ekspresyonu ince bağırsaklarda ve akciğerde gösterilmiştir, serumda düzeyi tespit edilememiştir (125). Omentin mRNA'sının abdominal omental yağ

dokusunda diğerk dokulara oranla çok fazla eksprese edildiğı gösterilmiştir (5,126).

Kalp, akciğerk, plesenta ve overlerde de ekspresyonu bildirilmiştir (123, 127)

Obez hastalarda serum omentin düzeylerinin değerklendirildiğı çalışmalarda omentin düzeyleri azalmış olarak bulunmuştur. P. Yan ve ark.'nın tip 2 diyabetli ve IGT hastalarda yaptığı çalışmada serum düzeyi azalmış bulunmuş, obez tip 2 diyabetli hastalarda, obez olmayan diyabetli hastalara göre serum düzeylerinin daha da düşük olduğı bildirilmiştir (128). Omental yağ dokusunda omentin mRNA'sının PCR'la çalışıldığı çalışmada, omental yağ dokusunda subkutan yağ dokusuna göre omentin ekspresyonu yüksek düzeylerde bulunmuş, aynı çalışmada obez diyabetiklerde sadece obezitesi olan hastalara göre omentin-1 mRNA ekspresyonunun daha düşük bulunmuş ve serum omentin-1 düzeylerinin düşük ekspresyonla korele olduğı bildirilmiştir (129). Morbid obez kadınlarda yapılan bir çalışmada visseral yağ dokusunda omentin-1 ekspresyonu kontrol grubuna göre düşük bulunmuş, metabolik sendrom kriteri taşıyan obez hastalarda serum omentin düzeyleri daha da düşük bulunmuştur (130). Sauza ve ark. yaptığı çalışmada obezlerde plazma omentin-1 düzeyleri düşük bulunmuş, omentin-1 düzeyleri ile BKİ, bel çevresi, açlık insülin düzeyi, insülin rezistansı arasında negatif korelasyon, HDL düzeyleri ile pozitif korelasyon bulunmuştur (125). Kilo vermenin serum omentin düzeyleri üzerine etkisini araştıran bir çalışmada kilo verilmesiyle omentin-1 düzeylerin yükseldiğı (131), PCOS'lu hastalarda da metformin tedavisi sonrası omentin düzeylerinin yükseldiğı bildirilmiştir (132).

Omentinin Akt yolağını uyararak visseral ve subkutan doku adipositlerinde insülin aracılı glukoz tutulumunu artırdığı gösterilmiştir. Akt bir serine/treonin

protein kinaz olup apoptozis, hücre proliferasyonu, glukoz metabolizması gibi çok sayıda hücresel fonksiyonlarda sinyal iletiminde rolü olan bir moleküldür. Omentin-1 üretimi kültüre edilmiş adipositlerde glukoz ve insülin tarafından azaltılmıştır (125). Serum düzeylerine dışarıdan glukoz verilmesinin bir etkisi olmamıştır (133). Sağlıklı kişilerde insülinle hiperinsülineminin oluşturulduğu çalışmada omentin düzeylerinin azaldığı belirlenmiştir (132). Literatürde diyabetli hastalarda yapılan çalışmalarda da omentin düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir. Pan HY ve ark.'nın yeni tanı diyabetli ve IGT hastalarda yaptığı çalışmada normal glukoz toleranslı bireylere göre serum omentin-1 düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (134), benzer sonuç P. Yan ve ark.'nın yaptığı çalışmada da bulunmuştur (128). Tip 1 diyabetli hastalarda serum omentin düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (135). Sağlıklı insülin duyarlı 20 kadında OGTT'de 0. saat ve 2. saat serum omentin düzeyleri arasında bir farklılık izlenmemiştir (133). Yine diyabetli hastalarda karbonhidrat alımı sonrası omentin düzeylerinin değişmediği gözlenmiştir (128).

Omentin-1'in endotel fonksiyonuna üzerine etkisini araştıran kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Hideyuki Yamawaki ve ark.'nın izole rat aortasında yaptığı hayvan deneyinde omentin-1'in artan dozlarında eNOS fosforilasyonunu artırarak, NO yolağı üzerinden dilatasyon yanıtı geliştirdiğini gözlemlemişlerdir (6). Hideyuki Yamawaki ve ark.'nın insan umbilikal ven endotel hücre kültürünü, omentin ile inkübe ettikleri çalışmalarında, omentinin hücrelerde eNOS'u ve 5'AMP-aktive protein kinaz fosforilasyonunu uyardığı görülmüştür. Aynı zamanda omentin cGMP düzeylerini artırmış, vasküler endotel hücrelerde

TNF α 'nın indüklediği Cox-2 ekspresyonunu engellediği görülmüştür. Omentinin anti inflamatuvar etkisinin olabileceği bildirilmiştir (136) . Sonomi Maruyama ve ark iskemik vasküler şartlarda omentinin etkisini araştırdıkları çalışmada, iskemik şartlarda omentinin revaskülarizasyonu ve endotel hücre fonksiyonlarını desteklediği görülmüş, omentinin fizyolojik dozda replasman ile endotel hücre apoptozisinde azalma ve endotel hücre diferansiyasyonunda artma gözlenmiş, omentinin endotel hücrelerinde eNOS ve akt fosforilasyonunu uyardığı bildirilmiştir. Yine iskemik şartlarda VEGF düzeyini artırmıştır. Kardiyak veya bariatrik cerrahiye verilen hastalarda yapılan bir çalışmada epikardiyal ve omental yağ dokusunda subkütan dokuya göre omentin mRNA'sı yüksek oranlarda bulunmuş koroner vasküler fonksiyonlar üzerine etkisi olabileceği belirtilmiştir (137). Omentinin vasküler fonksiyonları endokrin ve otokrin etki göstererek değiştirdiği düşünülmektedir (7).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim dalı Diyabet-Obezite polikliniğine 2011 Eylül-2012 Mart ayları arasında başvuran 50 obez hasta ve 45 kontrol grubu alındı. 12.10.2011 tarih ve 300'nolu etik kurul onayı alındıktan sonra hastalara çalışma ile ilgili bilgiler verilerek hasta bilgilendirilmiş gönüllü onam formları alındı. Hastaların detaylı tıbbi öyküleri ve sistem sorguları kaydedildi, fizik muayeneleri yapıldı. EKG kayıtları alındı. Araştırmaya 25-50 yaş arasında bilinen sistemik hastalığı olmayan hastalar dahil edildi. Hipertansiyon (Kan basıncı 130/85 mmHg ve

üstünde tespit edilenler), daha önceden IGT ve/veya diyabet tanısı, Kronik karaciğer hastalığı ve yetersizliği, tiroid disfonksiyonu, kalp hastalığı öyküsü yada kalp hastalığı olan, Akut-kronik böbrek hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Aynı zamanda diyet-egzersiz uygulayan, diyabet, hipertansiyon, lipid düşürücü dahil herhangi bir kronik ilaç alan, bitkisel ilaç alan, alkol ve sigara kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Hipotiroidi nedeni ile L-tiroksin kullanıp ötiroid olan hastalar çalışmaya alındı. Cushing sendromu şüphesi olan 9 hastaya 2 mg gecelik deksametazon süpresyon testi yapıldı, test sonrası kortizol değeri 1.8 mikrogram/dl altı normal olarak kabul edildi ve cushing sendromu ekarte edildi. 75 gr OGTT sonuçlarına göre 0.saat plazma glukoza 100 mg/dl altında ve 2. saat plazma glukoza 140 mg/dl altı olan hastalar normal, 0.saat 100-125 mg/dl gelen ve 2. saat glukoza 140 mg/dl altında olan hastalar bozulmuş açlık glukoza (IFG), 2.saat plazma glukoza 140 ve 199 mg/dl gelen hastalar bozulmuş glukoz toleransı (IGT) kabul edildi. 0. saat plazma glukoza 126 mg/dl veya 2. saat plazma glukoza 200 mg/dl ve üzerinde gelen hastalar diyabet kabul edildi.

Çalışmanın başlangıcında hasta ve kontrol grubunda açlık plazma glukoza, HbA1c, Total kolesterol (mg/dl), HDL kolesterol (mg/dl), LDL kolesterol (mg/dl), trigliserid (mg/dl), ürik asit (mg/dl), ALT (Alanin aminotransferaz, IU), kreatinin (mg/dl), insülin(μ U/mL), D vitamini (ng/ml), TSH (μ U/mL) düzeyleri ölçüldü. HOMA skoru açlık insülini (μ U/ml) x açlık plazma glukoza (mg/dl) / 405 formülü ile hesaplandı.

Tanita BC - 418MA marka Segmental Vücut Analiz Monitörü cihazı ve AB 140M (abdominal fat analyser) Viscan cihazı ile vücut kompozisyonu ölçümleri yapıldı. BKİ, tanita cihazı ölçümü ile 30 kg/m^2 ve üzerinde olan hastalar çalışmaya alındı. 2. aşamada ABPM cihazı ile kan basıncı ölçümleri yapıldı. Gündüz ve gece kan basıncı normal olan hastalar çalışmaya alındı. Gece kan basıncı düşüşü % 10 altında olan hastalar (Nondippers) çalışmaya alınmadı. Vitamin D düzeyi düşük tespit edilen hastalara uygun replasman tedavileri verilip OGTT ve FMD işlemi ertelendi, 2. kez kontrol tetkikleri yapılarak çalışmaya alındı. Bu şartları sağlayan hastalara 3 gün 300 gr karbonhidratlı diyet sonrası 4. gün sabah 75 gr OGTT yapıldı. OGTT sırasında 0.saat Akım Aracılı Dilatasyon (FMD) işlemi uygulandı. Yine Omentin-1 çalışılmak üzere OGTT sırasında 0.saat serum örnekleri ayrıldı.

FMD ölçüm yöntemi; bir gecelik açlık sonrası sabah saat 08:30 da sessiz bir odada, oda sıcaklığında, sırt üstü yatar pozisyonda aynı kişi tarafından uygulandı. Hastaya işlem öncesi 24 saat önce alkol, kahve yasaklandı ve işlem sabahı sırt üstü 15 dakika istirahat ettirildi. EKG elektrodları bağlandıktan sonra sağ brakiyal arterin antekubital fossadan 3-5 cm yukarısına 12 mhz Lineer USG probu ile 3 ayrı bölgeden EKG ile eş zamanlı diastol sonu çap ölçümü yapıldı, kayıt alındı. Ölçüm yerleri işaretlendi. Tansiyon aletinin manşonu ile sistolik basıncın 200 mm Hg üstünde 4 dakika basınç uygulanıp, kan akımı arterde kesilerek dilatasyon oluşturuldu. Kaf indirildikten sonra 5. dakikaya kadar ölçümler alındı, kaydedildi. 60 saniyedeki 3 ölçümün ortalaması alınarak istatistik hesaplamada kullanıldı.

Endotel bağımlı dilatasyon ölçümü=(en geniş dilatasyon-başlangıç çap)x100:başlangıç çap fomülü ile % değişim olarak hesaplandı.

Ultrason: Penta/LOGIQ P5 marka doppler ultrasonla ölçümler yapıldı.

ABPM cihazı: Microlife Watch BP 03 Tansiyon Holteri ile sabah 8:00-24:00 arasında yarım saat de bir, 24:00-08:00 arası saatlik kan basıncı ölçümü alınarak 24 saatlik kayıt alındı.

Viscan Cihazı: AB 140 M ABDOMINAL FAT ANALYSER marka cihazla ölçümler yapıldı. Cihaz visseral yağ dokusunu 1'den 59'a kadar üreticinin belirlediği derecelendirme sistemi ile ölçüldü. Visseral yağ seviyesi üretici tarafından belirlenen 6 basamaklı bar grafiğine ayrıldı ve seviye derecesi veri analizinde kullanıldı (Tablo 8).

Trunkal yağ yüzdesi (Subkutan abdominal adipoz doku + Visseral adipoz doku=Total abdominal Yağ dokusu) %5-75 oranları aralığında, 9 basamaklı bar grafiğine ayrılarak, seviye derecesine göre gruplandırıldı (Tablo 9).

Tablo 8: Viscan visseral yağlanma ölçüm sonucu sınıflaması

Ölçülen değer aralığı	Bar derecesi	Seviye derecesi
<5.5	1.bar	Normal 1. derece
5.5-<10	2.bar	Normal 2. derece
10-<12.5	3.bar	Yüksek eğilimli 1. derece
12.5-<15	4.bar	Yüksek eğilimli 2.derece
15-<17.5	5.bar	Yüksek 1. derece
15-<17.5	6.bar	Çok yüksek derece

Tablo 9: Viscan total abdominal yağlanma ölçüm sonucu sınıflaması

Ölçülen değer	Bar derecesi	Seviye derecesi
<6	1.bar	Düşük 1. derece
6-<13.7	2.bar	Düşük 2. derece
13.7-<21.5	3.bar	Düşük 3. derece
21.5-<25.3	4.bar	Normal 1. derece
25.3-<33	5.bar	Normal 2. derece
33-<36.9	6.bar	Normal 3. derece
36.9-<44.6	7.bar	Yüksek 1. derece
44.6-<52.3	8.bar	Yüksek 2. derece
>52.3	9.bar	Çok yüksek derece

Omentin-1 Eliza Kiti: Omentin-1'in serumdaki ölçümleri için hazır ELISA kitleri kullanıldı (Human Omentin-1 ELISA, BioVendor - Laboratori medicina a.s., Lot No: E11-081). ELISA ilgili firmanın önerdiği çalışma prensipleri doğrultusunda yürütüldü. ELISA plakları önerilen basamaklarda otomatik yıkayıcı (ELISA Washer, Columbus Plus, Tecan, Austria) ile yıkanarak, oluşan reaksiyon ELISA okuyucu (ELISA Reader, Sunrise, Tecan, Austria) ile 450/630nm'de okutuldu. Kısaca çalışma prensibi özetlenecek olursa, hazır olarak insan omentin-1 molekülüne karşı poliklonal antikorla kaplı ELISA mikrotitre plakları standartlar, kalite kontrol örnekleri ve hasta örnekleri ile 120 dk inkübe edildi. Gerekli yıkama işleminin ardından biotin ile işaretli ikinci bir anti-omentin-1 poliklonal antikor eklenerek yine 30 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonrası plağın tekrar yıkanması ile Streptavidin-HRP (Horse-Radish-Peroxidase) konjugatı eklenerek 30 dk daha inkübe edildi ve gerekli yıkama işleminin ardından substrat solüsyonu (tetrametilbenzidin) eklenerek reaksiyon gözlemlendi ve asit solüsyonu eklenerek stoplandı. Oluşan

reaksiyon spektrofotometrik olarak ELISA okuyucu ile okutulularak, elde edilen optik dansiteler standartlardan elde edilen lineer regresyon formülüne tabi tutuldu ve nanogram/ml'ye çevrildi.

Bütçe:

Yapılacak işlem/kullanılacak malzeme:

Tutarı (TL):

1. 2 adet omentin-1 elisa kiti

2600

2.ABPM ölçümü: Bölümümüzdeki cihazla ücretsiz olarak yapılmıştır.

3.FMD: İşlem ücretlendirilmeden bölümümüzde yapılmıştır (2011 Sağlık Uygulama Tebligatında işlem ücreti tanımlanmamıştır)

Toplam bütçe: 2600 TL.

Araştırmanın Kaynağı: İç Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Derneği tarafından desteklenmiştir.

İstatistik:

Verilerin istatistiksel analizinde Windows için SPSS 15 versiyon programı kullanıldı. Normal dağılıma sahip veriler, ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılmayan veriler ortanca (minimum ve maksimum) olarak verildi. Sürekli değişkenlerin ikili karşılaştırmalarında Mann-Whitney U Testi ve kategorik verilerin ikili karşılaştırmalarında pearson ki kare testi kullanıldı. İki'den fazla grupların karşılaştırmalarında, normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırmalarında, non-parametrik Kruskal Wallis testi kullanıldı. FMD'yi etkileyen faktörleri değerlendirmek amaçlı olarak univariate ve bağımsız faktörleri incelemek amaçlı olarak multivariate linear regresyon analizi uygulandı. Tüm istatistiksel yöntemler için $p < 0.05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Obez hasta grubu ve obez olmayan grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından farklılık yoktu ($p>0.05$). İki grup arasında BKİ ve diğer antropometrik ölçümlerde (BKİ, Bel çevresi, Viscan total abdominal yağlanma ve visseral yağlanma, segmental vücut analizi yağ yüzdesi, segmental vücut analizi trunkal yağ miktarı) anlamlı farklılık ($p<0.001$) mevcuttu (Tablo 11). LDL kolesterol, kolesterol, TSH, Vitamin D seviyeri iki grup arasında benzerdi ($p>0.05$). ALT düzeyleri her iki grupta normal aralıktaydı, obez grupta anlamlı olarak ($p<0.001$) daha yüksek bulundu. TG ($p<0.001$), ürik asit ($p<0.001$) düzeylerinin obez grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu, HDL kolesterol düzeylerinde obez hasta grubunda anlamlı olarak ($p<0.001$) daha düşük değerlerde olduğu görüldü. Karbonhidrat metabolizması, karşılaştırıldığında, obez grupta HOMA skoru ($p<0.001$), insülin düzeyleri ($p<0.001$) HbA1c ($p<0.001$) düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. OGTT sonuçlarına göre 18 obez normal glukoz toleranslı, 6 IGT, 21 IFG, 3 IFG ve IGT, 2 diyabetli obez hasta tespit edildi. İki grubun antropometrik ölçümleri ve demografik özellikleri karşılaştırması tablo 11’de, laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 10- Açlıkta obezler ve nonobezler arasında FMD ve omentin-1 düzeylerinin karşılaştırılması

	Obez (n=50)	Obez olmayan (n=45)	p
FMD (%)	8.9 (6, 11.2)	20.5 (18.6, 26.5)	<0.001
Omentin1(nanogram/ml)	457.7 ±172	622±213	<0.001

Obez grupta açlıkta FMD yanıtı ve Omentin-1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu (Tablo 10).

Tablo 11: Obez ve obez olmayan grupların antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması

	Obez (n=50)	Obez olmayan (n=45)	p
Yaş (years)	37±5.9	35±6.4	0,14
Cins (E/K)(%)	28/72	31/69	0,823
BKİ	35.6 (33.2, 40.8)	22 (20.4, 24.3)	<0,001
Bazal metabolik Hız	1728 (1551, 2009)	1329 (1223, 1617)	<0,001
Yağ yüzdesi	40.7 ±8	23,7±6	<0,001
Yag kütlesi (Kg)	37 (31.2, 11.4)	15 (11.4, 17.2)	<0,001
Kas kütlesi (Kg)	55.4 (49.7, 67.6)	43.9 (40.4, 54.6)	<0,001
Su kütlesi (Kg)	40 (36, 49)	32 (29, 40)	<0,001
İc yag. deger	17,5 (14, 24)	6 (5, 9.5)	<0,001
<u>İc yağlanma bar (n)</u>			
Normal 1.derece	-	12	<0.001
Normal 2.derece	-	21	
Yüksek eğilimli	7	5	
1.derece	7	2	
Yüksek eğilimli	8	1	
2.derece	25	2	
Yüksek derece			
Çok yüksek derece			
Karın Yağ. % Deger	49 (45, 53)	30 (24, 35)	<0,001
<u>Karın Bar (n)</u>			
Düşük 1.derece	-	-	<0,001
Düşük 2.derece	-	-	
Düşük 3.derece	-	3	
Normal 1.derece	-	6	
Normal 2.derece	-	14	
Normal 3.derece	1	8	
Yüksek 1.derece	5	9	
Yüksek 2.derece	20	2	
Çok yüksek derece	21	1	
Segmental vücut analizi /Trunkkal Yağ (kg)	20±5.3	7.6 ±3	<0,001
Bel cevresi (cm)	120 (111, 128)	90 (85, 96)	<0,001

Tablo 12: Obez ve obez olmayan grupların laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	Obez (n=50)	Obez olmayan (n=45)	p
TG	139.5 (92.7, 175)	82 (60.5, 122.5)	<0.001
HDL	44.7 ±9.4	54.6 ±13.3	<0.001
LDL	117.7 ±31	116±36.5	0.877
Kolesterol	192±33.6	192±42	0.978
Ürik asit	5±1.5	4±1.3	0.001
Cre	0.69 (0.64, 0.77)	0.67 (0.58, 0.79)	0.410
ALT	21.5 (15.7, 33.2)	15 (11.5, 21)	<0.001
TSH	1.94 (1.43, 2.6)	1.63 (1.1, 2)	0.069
<u>Karbonhidrat Metabolizması</u>			
Bazal glukoz (mg/dl)	102 ±10.6	90±7.9	<0.001
HbA1c %	5.5(5.3, 5.7)	5.2 (5.1, 5.4)	<0.001
İnsulin	15.1 (10, 21.8)	5.8 (4.5, 7.9)	<0.001
HOMA skoru	3.5 (2.5, 5.5)	1.2 (0.8, 1.5)	<0.001
Vitamin D	20.3 (16.6,27.8)	19 (14.7, 26)	0.370

(Normal dağılan veriler ortalama ±ss normal dağılmayan veriler median ve çeyrekler arası genişlik olarak belirtildi)

Omentin-1 serum düzeyleri ile belçevresi, BKİ, vücut yağ yüzdesi, visseral yağlanma, insülin, HOMA skoru, TG arasında negatif korelasyon, HDL kolesterol düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (Tablo 13).

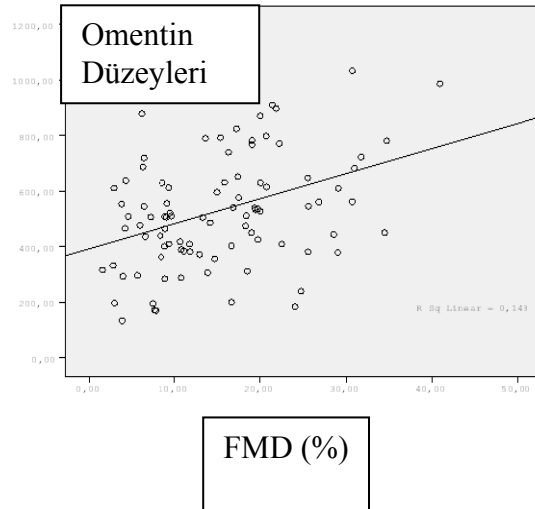
Tablo 13: Omentin-1 düzeyleri ile metabolik parametrelerin ilişkisi

	r	p
Bel çevresi	-0.306	0.04
BKİ	-0.251	0.016
Segmental vücut analizi yağ yüzdesi	-0.237	0.023
Viscan visseral yağlanma	-0.300	0.004
Viscan total abdominal yağlanma	-0.360	0.001
İnsülin	-0.308	0.004
HOMA	-0.304	0,005
HDL	0.312	0.002
TG	-0.283	0.006

Tablo 14: Omentin-1 serum düzeyleri ile FMD ilişkisi

Serum omentin düzeyleri ve FMD arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı. Hastaların omentin düzeyleri yükseldikçe, FMD yanıtının yükseldiği izlendi.

$R=0.359$, $p<0.001$



Tablo 15- Obez hastaların glukoz tolerans testi sonuçlarına göre 0.saat FMD ve omentin-1 düzeylerinin karşılaştırılması

	N	FMD (%)	Omentin-1
Normal	18	10.6±3.8	470.6±159
IFG	21	8.2±4.2	438±195
IGT	6	7.6±2.6	531±135
P		0.336	0,320

Obez hastalar OGTT sonuçlarına göre normal, IGT, IFG olarak 3 gruba ayrılarak 0.saat FMD ve Omentin-1 düzeyleri karşılaştırıldığında 3 grup arasında bir farklılık saptanmadı (Tablo 15).

Multivariyet analizde, geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak vücut yağ yüzdesi FMD yanıtını en güçlü predikte eden (Beta coefficient: -0.600(-0.774,-0.214), p=0.001) faktör olarak bulundu (Tablo 20).

Tablo 16- FMD'yi predikte eden Univariate ve Multivariate parametreler

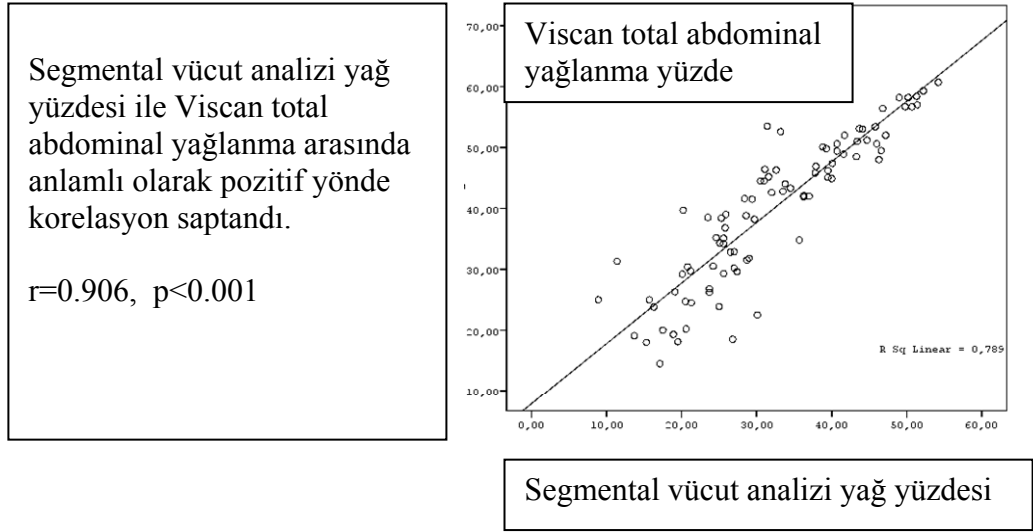
	Univariate analysis Beta coefficient	Multivariate Beta coefficient	
Yas	-0.133 (- 0.430, 0.093)	-0.053 (-0.394, 0.247)	NS
Cinsiyet	0.032 (- 3.285, 4.490)	0.279(-2.056,13.160)	NS
Vücut yağ yüzdesi	-0.615 (-0.598, -0.345)**	-0.600(0.774,0.214)**	P=0.001
BKİ	-0.678 (- 0.753, - 0.474)**		
Viscan visseral yağlanma	-0,620 (- 0.859, -0.495)**		
Viscan total abd. yağlanma	-0.625 (- 0.558, - 0.324)**		
Segmental vücut analizi Trunkal yağ	-0.691 (-0.943, - 0.604)**		
Omentin-1	0,378 (0.008, 0.024)**	0.176(-0.001,0.016)	NS
TG	-0.287 (-0.060, -0.01)*	-0.016(-0.036,0.032)	NS
HDL	0.343 (0.103, 0.373)**	0.001(-0.165,0.166)	NS
Açlık Plazma Glukozu	-0.353 (-0.456, -0.133)**		
Karbonhidrat Metabolizması (0-NORMAL, 1-IFG 2-IGT 3-IFG+IGT 4-DM)	-0.512 (-5.599, -2.710)**		
Ürik asit	-0,314 (-3,046, -0,617)*	0.018(-1.713,1925)	NS
HbA1C	-0.363 (-14.557, -4.224)**		
Homa	-0.555 (- 2.774, -1.401)**	-0.177(-2.367,0.536)	NS

P<0.001**

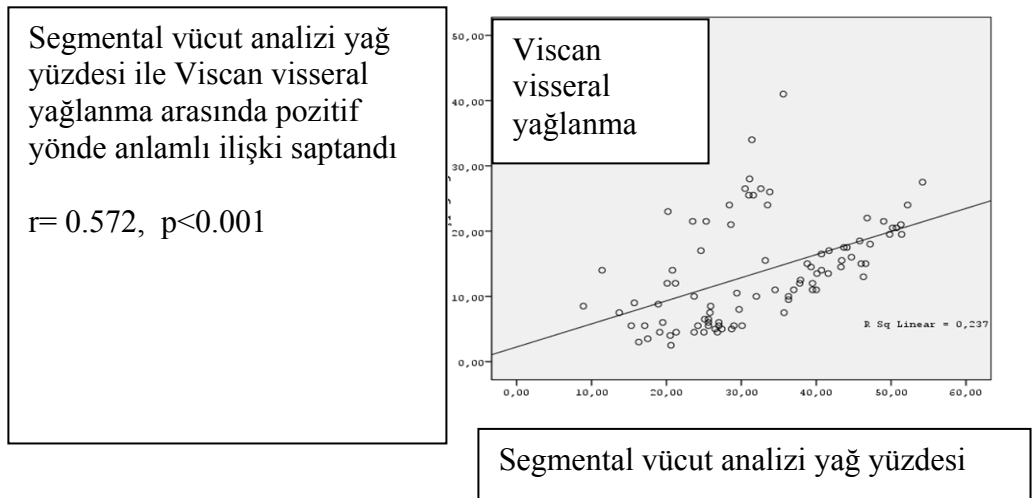
P<0.05*

NS: önemli farklılık yok (P>0.05)

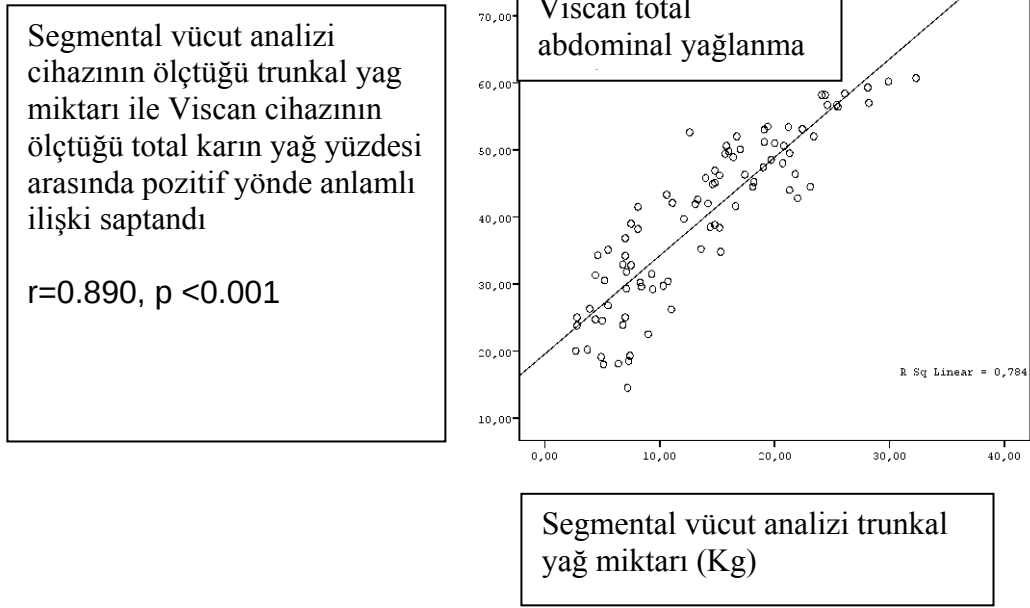
Tablo 17: Segmental vücut analizi yağ yüzdesi ölçümü ile Viscan total abdominal yağlanma korelasyonu



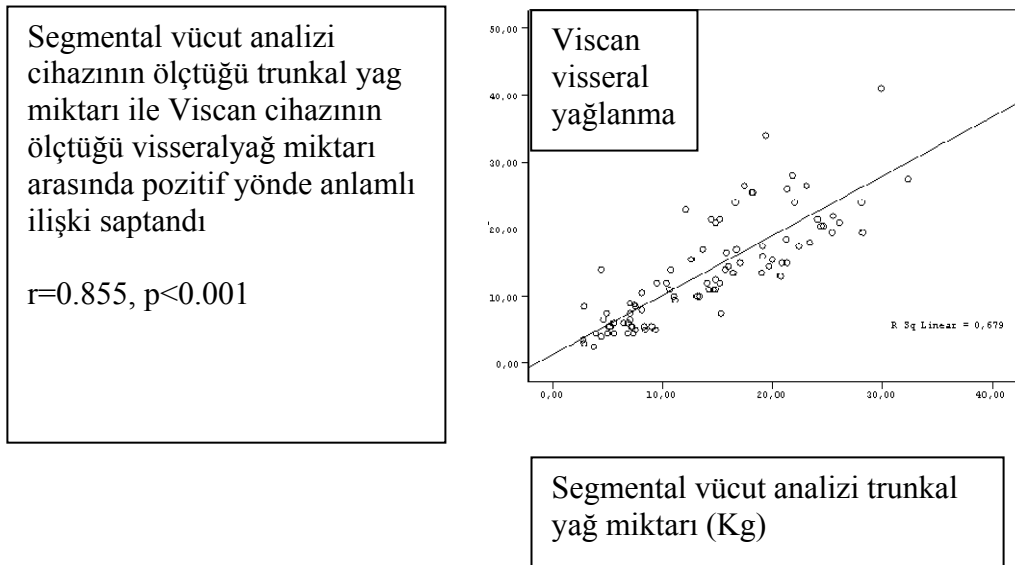
Tablo 18: Segmental vücut analizi yağ yüzdesi ölçümü ile Viscan visseral yağlanma korelasyonu



Tablo 19: Segmental vücut analizi trunkal yağ miktarı (Kg) ile Viscan total abdominal yağlanma korelasyonu



Tablo 20: Segmental vücut analizi trunkal yağ miktarı (Kg) ile Viscan visseral yağlanma korelasyonu



5. TARTIŞMA

Obez hasta grubumuzda omentin-1 serum düzeyleri literatürde obez hastalarda bildirilen çalışmalara benzer şekilde, kontrol grubuna göre anlamlı olarak (457.7 ± 172 nanogram/ml, 622 ± 213 nanogram/ml, $p < 0.001$) düşük bulundu. Teresa Auguet ve ark.'nın morbid obezlerde yaptıkları çalışmada, omentin-1 düzeyleri ($1.97 \text{ mikrog/L} \pm 2.15$, $5.27 \text{ mikrog/L} \pm 5.33$, $p < 0.05$) obez olmayanlara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (130). De Souza Batista ve ark.'nın obez bireylerde yaptığı çalışmada benzer şekilde serum omentin-1 düzeyleri kontrol grubuna göre ($0.31 \text{ mikrog/ml} \pm 0.1$, $0.37 \text{ mikrog/ml} \pm 0.12$, $p < 0.05$) azalmış bulunmuştur (125). JM Moreno-Navarrete ve ark.'nın çalışmasında da, obezlerde (40.1 ± 15.5 ng/ml, 53.7 ± 16.9 , $p < 0.0001$) omentin-1 düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda diyabetli hasta sayısı az olmasına rağmen ($n=2$), IFG ($N=21$) ve IGT'li ($n=6$) obez hastalarımızda omentin-1 düzeyleri düşük bulunmuştur fakat normal glukoz toleransı gösteren ($n=18$) obez hastalarla karşılaştırıldığında serum omentin-1 düzeyleri arasında IFG ve IGT grubunda belirgin bir farklılık izlenmemiştir. Pan H.Y ve ark.'nın yeni tanı diyabetli hastalarda yaptıkları çalışmada IGT'li, fazla kilolu ve obez bireylerde, normal kilolu IGT'li hastalara göre omentin-1 düzeyleri ($17.78 \text{ ng/ml} \pm 4.12$, $15.73 \text{ ng/ml} \pm 3.44$, $p < 0.05$) daha düşük bulunmuştur (134). P Yan ve ark.'nın tip 2 diyabetli hastalarda serum omentin-1 düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmada, hastalar BKİ 25 üstü ve altı olarak ayrıldığında, obez IGT'li hastaların omentin-1 düzeyleri normal glukoz toleranslı obezlere göre daha düşük bulunmuştur. JM Moreno-

Navarrete ve ark.'nın çalışmasında BKİ 25 kg/m² üstündeki hastalarda normal glukoz toleranslı grup ve IGT'li grupta omentin-1 düzeyleri arasında (47.5 ± 18.1 , 44.1 ± 15 , $p= 0.1$) anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Az sayıda çalışma olmasına rağmen obez IGT'li hastalarda sadece obez olan bireylere göre serum omentin-1 düzeyleri daha düşüyor gözükmemektedir. Çalışmamızda IGT'li obez hastalarda omentin-1 düzeylerinin farklı bulunmamasının nedeni IGT'li hasta sayımızın az olmasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda omentin-1 düzeyleri ile BKİ, bel çevresi, vücut yağ yüzdesi, visseral yağlanma, total abdominal yağlanma, TG, insülin düzeyleri, HOMA skoru arasında negatif korelasyon, HDL kolesterol değerleri ile pozitif korelasyon bulunmuştur. Teresa Auguet ve ark.'nın morbid obezlerde yaptıkları çalışmada, omentin-1 düzeyleri ile BKİ ($r=-0.212$, $p=0.096$), bel çevresi ($r=-0.332$, $p= 0.078$), insülin ($r=-0.252$, $p= 0.054$), HOMA2-IR ($r=-0.274$, $p= 0.037$) ile anlamlı korelasyon bulunmuş, HDL kolesterol ($r=-0.178$, $p=0.182$) ve TG ($r=-0.101$, $p= 0.433$) ile anlamlı korelasyon bulunmamıştır (130). JM Moreno-Navarrete ve ark.'nın çalışmasında BKİ ($r=-0.290$, $p=0.01$), bel çevresi ($r=-0.150$, $p= 0.02$), vücut yağ yüzdesi ($r=-0.140$, $p= 0.03$) ile anlamlı korelasyon, insülin sensitivitesi ($r=0.140$, $p= 0.09$) ile pozitif korelasyon bulunmuş, HDL kolesterol ($r=0.02$, $p=0.7$) ile anlamlı korelasyon bulunmamıştır (138). Çalışmamızda ve diğer çalışmalarda benzer olarak vücut yağ yüzdesi, BKİ, bel çevresi ve insülin rezistansı arttıkça omentin-1 düzeyleri düşük bulunmaktadır.

Çalışmamızda omentin-1 serum düzeyleri ile FMD yanıtı arasında pozitif korelasyon ($r=0.359$, $p<0.001$) bulunmuştur. Literatürde FMD ile omentin-1

düzeyleri arasında ilişkiyi gösteren ulaşabildiğimiz tek çalışma mevcuttur. JM Moreno-Navarrete ve ark'nın yaptığı bu çalışmada FMD ve omentin-1 düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon ($r = 0.2$, $P = 0.03$) bulmuşlardır. Aynı çalışmada iki ayrı lineer regresyon analizinde, normal glukoz toleranslı grupta yapılan analizde omentin-1 düzeyleri, IGT'li grupta yapılan analizde ise omentin-1 düzeyleri, BKİ ve kan basıncı endotel bağımlı dilatasyon yanıtını öngören bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (138). Çalışmamızda tüm grupta, multivariete regresyon analizinde, vücut yağ yüzdesi [Beta coefficient: $-0.600(-0.774,-0.214)$, $p=0.001$] FMD yanıtını öngören bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuş, omentin-1 serum düzeyleri bağımsız bir faktör olarak bulunmamıştır.

Obezlerde artan abdominal yağlanma, birtakım hormonların ve sitokinlerin düzeylerinin artmasına, bazı moleküllerin azalmasına (Adiponektin, Leptin gibi) neden olmaktadır. Literatürde TNF α , IL-6, IL-1 (139), azalmış adiponektin (140) ve leptinin düzeyleri (141,142) ile endotel disfonksiyonu geliştiği bildirilmiştir. Yine obezlerde endotelden üretimi artan endotelin-1, anjiotensinojen-II, atriyal natriüretik peptid gibi moleküllerin endotel disfonksiyonu yaptığı bildirilmiştir (143). Sonuçta artan yağ dokusu, üretimini artırdığı ve azalttığı (omentin, adipokin, leptin gibi) adipositokinlerle, bir taraftan da direkt endotel hücrelerinden salınan moleküllere etki ederek endotel disfonksiyonu geliştiriyor gözükmektedir.

İnsülin rezistansı aterosklerozis ve hipertansiyon patofizyolojisinde anahtar rol oynamaktadır (144,145). Hiperinsülinemi iskemik kalp hastalıklarında bağımsız bir risk faktörüdür ve sağlıklı insanlarda da endotel disfonksiyonu

geliştirdiği gösterilmiştir (146,147). Diyabet, dislipidemi ve hipertansiyon gibi komplikasyonları olmayan obez bireylerde insülin rezistansına bağlı erken dönemlerde endotel disfonksiyonu geliştiği gösterilmiştir (148,149). Normoglisemik insülin rezistansı olan bireylerde de endotel disfonksiyonu geliştiği gösterilmiştir (150). Obez hastalarda Omentin-1 düşüklüğünün patofizyolojisi henüz netlik kazanmamıştır, omentin-1'in literatürde bildirilmiş bir reseptörü tanımlanmamıştır. Adipozitlerin invivo insülin ve glukoz maruz kaldığında omentin-1 üretimlerinin azalması, sağlıklı insanlarda hiperinsülinemi oluşturulduğunda omentin düzeyinin azalması insülin rezistansının olası rolünü düşündürmektedir. Literatürde bir çalışmada obez olmayan normal glukoz toleranslı PCOS'lu hastalarda (151), insülin düzeyleri ve omentin düzeyleri arasında negatif ilişki bulunmuştur. Çalışmamızda ve diğer bildirilen çalışmalarda insülin ve HOMA skorları ile negatif yönde korelasyon bulunmuştur. JM Moreno-Navarrete ve ark.'nın yaptığı çalışma insülin sensitivitesi ve omentin arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma olup, intravenöz glukoz tolerans testi ile hesaplanan insülin sensitivite indeksi, IGT'li grupta omentin-1 düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermesine rağmen multivariete analizde omentin düzeylerini öngörmede bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmamıştır (138). Omentin-1 düzeylerine insülin rezistansının etkisini gösteren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda 2 farklı biyoimpedans yönteminin ölçümlerinin korelasyonu pozitif yönde bulunmuştur. En güçlü korelasyon segmental vücut analizi yağ yüzdesi ile viscan total abdominal yağlanma arasında ($r=0.906$, $P<0,001$) bulundu. Segmental vücut analizi cihazının ölçtüğü trunkal yağ miktarı ile viscan cihazının

ölçtüğü visseral yağlanma ile güçlü bir korelasyon ($r=0,855$, $P<0,001$), yine viscan cihazının ölçtüğü total abdominal yağlanma ölçümü ile güçlü bir korelasyon ($r=0,855$, $P<0,001$) saptandı. Viscan visseral yağlanma ile segmental vücut analizi yağ yüzdesi arasında daha düşük korelasyon ($r= 0,572$, $P<0,001$) bulundu. Viscan cihazının MR ve Dexa ile karşılaştırmalı çalışmaları özellikle total abdominal yağlanmayı ölçmede oldukça başarılı olduğunu göstermektedir (175,176). Viscan yöntemi ucuz ve kolay uygulanabilir olması bakımından da avantajlıdır. Viscan cihazının visseral yağ dokusu ölçümündeki duyarlılığı henüz netleşmiş değildir. Sonuçlarımıza göre Viscan cihazı, segmental vücut analizi cihazına benzer sonuçlar vermektedir.

Sonuç olarak obez bireylerde omentin-1 düzeyleri ve FMD yanıtı azalmış olarak bulunmuştur. Omentin-1 düşüklüğü endotel bağımlı dilatasyon yanıtının azalmasıyla koreledir. Obezlerde artan yağ dokusu endotel bağımlı dilatasyon yanıtının bozulmasına katkı sağlayan bağımsız bir risk faktörüdür.

6. SONUÇLAR

- 1-Obez hastaların FMD yanıtı sağlıklı kontrol grubuna göre azalmıştır.
- 2-Obez hastaların serum omentin-1 düzeyleri kontrol grubuna göre azalmıştır.
- 3-FMD yanıtı ile omentin-1 düzeyleri arasında pozitif yönde bir korelasyon vardır.
- 4- İnsülin rezistansı belirteçleri (HOMA skoru, insülin düzeyi) attıkça FMD yanıtı bozulmaktadır.
- 5- Seğmenter vücut analizi cihazı antropometrik ölçümleri ile Viscan cihazı ölçümleri birbiriyle koreledir.
- 6- Obez hastalarda tek başına yağ dokusu fazlalığı FMD'yi öngören bağımsız bir risk faktörüdür.

7. KAYNAKLAR

- 1-WHO, Obesity and overweight,Fact sheet N°311Updated March 2011.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- 2-Satman İ. TURDEP-2 Sonuçları. 32. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Endokrinoloji Kongresi, Antalya, 2011
- 3-Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. N Engl J Med 1986; 8: 488-500
- 4-Nobel EG, Selwyn AP, Cane P. Large coronary arteries in humans are responsive to changing blood flow : an endothelium-dependent mechanism that fails in patients with atherosclerosis . J Am Coll Cardiol 1990;16:349- 56
- 5-R.Z. Yang, A.R. Shuldiner, D.W. Gong, Cloning of omentin, a new adipokine from human omental fat tissue. Unpublished. NCBI, nucleotide database, accession number
- 6-Yamawaki H, Tsubaki N, Mukohda M, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels Biochemical and Biophysical Research Communications 2010; 393: 668–672
- 7-Maruyama S, Shibata R, Kikuchi R, Izumiya Y, Rokutanda T, Araki S, et al. Fat-derived Factor Omentin Stimulates Endothelial Cell Function and Ischemia-induced Revascularization via Endothelial Nitric Oxide Synthase-dependent Mechanism. The journal of biological chemistry 2012; 287: 408–417
- 8-Shang F, Wang J, Liu X, Zheng Q, Xue Y, Wang B, et al. Serum omentin-1 levels are inversely associated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. Biomarkers, 2011; 16: 657–662
- 9-Hetherington AW, Ranson SW. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. Anat Rec 1940; 78:149-172
- 10-Hervey GR.The effects of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. J Physiol 1959; 145:336-352
- 11-Hervey GR.Physiological mechanisms for the regulation of energy balance. Proc Nutr Soc 1971; 30:109-116.
- 12-Parameswaran SV, Steffens AB, Hervey GR, et al. Involvement of a humoral factor in regulation of body weight in parabiotic rats. Am J Physiol 1977; 232:150-157

- 13-Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, et al. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269:546-549.
- 14-Halaas JL, Boozer C, Blair-West J, et al. Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94:8878-8883.
- 15- Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, et al: Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269:540-543.
- 16-Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, MD, P. Reed Larsen, MD and Henry M. Kronenberg, MD. Williams Textbook of Endocrinology, 12th Edition. Roger D. Cone, Joel K. Elmquist Section IX – Body Fat and Lipid Metabolism
Neuroendocrine Control of Energy Stores
- 17-Lee W, Koh E, Won J, Kim M, Park J, Lee K. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 2005; 37: 2254–2259
- 18-Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Human Kinetics Books, Champaign, Ill 1988.
- 19-Adapted from the National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults—The Evidence Report. *Obes Res* 1998;6:51-209
- 20-Kissebah AH, Videlingum N, Murray R, et al: Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54:254-260
- 21-Michel Y. Jaffrin. Body composition determination by bioimpedance: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:482–486
- 22-Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007;116:39–48.
- 23- Kuk JL, Katzmarzyk PT, Nichaman MZ et al. Visceral fat is an independent predictor of all-cause mortality in men. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:336–341
- 24-Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK. Obesity: new insight into the anthropometric classification of fat distribution shown by computed tomography. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1692–1694.
- 25-Ross R, Léger L, Morris D, de Guise J, Guardo R. Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables. *J Appl Physiol* 1992;72:787–795

- 26-Busetto L, Baggio MB, Zurlo F et al. Assessment of abdominal fat distribution in obese patients: anthropometry versus computerized tomography. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16:731–736
- 27-Oka R, Miura K, Sakurai M et al. Comparison of waist circumference with body mass index for predicting abdominal adipose tissue. *Diabetes ResClin Pract* 2009;83:100–105
- 28-Waddden T, Stunkard A. *Handbook of Obesity Treatment*. London: Guilford Press, 2002
- 29-World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series 894 (3) I-253. Geneva: WHO, 2003.
- 30-Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 1999;341:1097-1105
- 31-Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, et al. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med*. 1995;122:481-486
- 32-Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, et al. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*. 1994;17:961-969
- 33-Jung R. Obesity as a disease. *Br Med Bull* 1997; 53: 307–321.
- 34-Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288:373–376
- 35-Forstermann U, Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation*. 2006;113:1708 –1714
- 36-Halcox JP, Narayanan S, Cramer-Joyce L, Mincemoyer R, Quyyumi AA. Characterization of endothelium-derived hyperpolarizing factor in the human forearm microcirculation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280:2470–2477
- 37-Moncada S, Higgs EA, Vane JR. Human arterial and venous tissues generate prostacyclin (prostaglandin x), a potent inhibitor of platelet aggregation. *Lancet*. 1977;1:18 –20.
- 38-Saye JA, Singer HA, Peach MJ. Role of endothelium in conversion of angiotensin I to angiotensin II in rabbit aorta. *Hypertension*. 1984;6:216–221.
- 39-Kinlay S, Behrendt D, Wainstein M, Beltrame J, Fang JC, Creager MA, Selwyn AP, Ganz P. Role of endothelin-1 in the active constriction of human atherosclerotic coronary arteries. *Circulation*. 2001;104:1114–1118

- 40-Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary arterydisease. N Engl J Med. 2005;352:1685–1695
- 41-Tarig A.M. Abdu, Tarik Elhadd, Marija Pfeifer and Richard N. Clayton. Endothelial dysfunction in endocrine disease. TRENDS in Endocrinology & Metabolism 2001;12 :257-265
- 42-Rhee SG. Cell signaling: H₂O₂, a necessary evil for cell signaling. Science. 2006;312:1882–1883
- 43-Liu Y, Zhao H, Li H, Kalyanaraman B, Nicolosi AC, Gutterman DD. Mitochondrial sources of H₂O₂ generation play a key role in flow-mediated dilation in human coronary resistance arteries. Circ Res. 2003;93:573–580
- 44-Schretzenmayer A. Über kreislaufregulatorische vorgänge an den grossen arterien bei der muskellarbeit. Pflugers Arch 1933; 232:S743–S748
- 45-Meredith IT, Currie KE, Anderson TJ, et al. Postischemicvasodilation in human forearm is dependent on endothelium-derived nitric oxide. Am J Physiol 1996; 270:1435– 1440
- 46-Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. Circulation 1995; 91:1314–1319
- 47-Cooke JP, Rossitch E Jr, Andon NA, et al. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. J Clin Invest 1991; 88:1663–1671
- 48-Miura H, Wachtel RE, Liu Y, et al. Flow-induced dilation of human coronary arterioles: important role of Ca activated K channels. Circulation 2001; 103:1992–1999
- 49-Olesen SP, Clapham DE, Davies PF. Haemodynamic shear stress activates a K⁺ current in vascular endothelial cells. Nature 1988; 331:168–170
- 50-Pohl U, Holtz J, Busse R, et al. Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo. Hypertension 1986; 8:37–44
- 51-Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. J Am Coll Cardiol 2002; 39:257–265

- 52-Fukai T, Siegfried MR, Ushio-Fukai M, et al. Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training. *J Clin Invest* 2000; 105:1631–1639
- 53-Mitchell GF, Parise H, Vita JA, et al. Local shear stress and brachial artery flow-mediated dilation: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004; 44:134–139
- 54-Sun D, Huang A, Smith CJ, et al. Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced arteriolar dilation in eNOS knockout mice. *Circ Res* 1999; 85:288–293
- 55-Mullen MJ, Kharbanda RK, Cross J, et al. Heterogeneous nature of flow-mediated dilatation in human conduit arteries in vivo: relevance to endothelial dysfunction in hypercholesterolemia. *Circ Res* 2001; 88:145–151
- 56-Bevan JA. Flow regulation of vascular tone: its sensitivity to changes in sodium and calcium. *Hypertension* 1993; 22:273–281,
- 57-Shechter M, Sharir M, Labrador MJ, et al. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102:2353–2358
- 58-Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1235–1241
- 59-Motoyama T, Kawano H, Kugiyama K, et al. Flow-mediated, endothelium-dependent dilatation of the brachial arteries is impaired in patients with coronary spastic angina. *Am Heart J* 1997; 133:263–267
- 60-Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101:948–954
- 61-Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101:1899–1906
- 62-Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104:2673–2678
- 63-Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, et al. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 109:613–619

- 64-Oflaz H, Ozbey N, Mantar F, et al. Determination of endothelial function and early atherosclerotic changes in healthy obese women. *Diabetes Nutr Metab* 2003; 16:176–181
- 65-Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995; 74:247–253
- 66-Clarkson P, Celermajer DS, Donald AE, et al. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:573–579
- 67-Clarkson P, Celermajer DS, Powe AJ, et al. Endothelium dependent dilatation is impaired in young healthy subjects with a family history of premature coronary disease. *Circulation* 1997; 96:3378–3383
- 68-Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med* 1996; 334:150–154
- 69-Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM 1994 Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372:425–432
- 70-Kershaw E, Flier J. Adipose Tissue as an Endocrine Organ *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89:2548–2556
- 71-Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21:697–738
- 72-Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004; 145:2273–2282
- 73-Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26:1407–1433
- 74-Bjorbaek C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59:305–331
- 75-Buettner C, Poci A, Muse ED, Etgen SAM, Myers Jr MG, Rossetti L. Critical role of STAT3 in leptin's metabolic actions. *Cell Metab* 2006; 4:49–60

- 76-Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998;394:897–901
- 77-Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, Klein AS, Bulkley GB, Bao C, Noble PW, Lane MD, Diehl AM. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 1998;12:57–65
- 78- Koh KK, Park SM, Quon MJ. Leptin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *Circulation* 2008;117:3238–3249
- 79-Dubey L, Hesong Z. Role of leptin in atherogenesis. *Exp Clin Cardiol* 2006;11:269–275
- 80-Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:745–751
- 81-Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature* 1997;389:610–614
- 82-Uysal KT, Wiesbrock SM, Hotamisligil GS 1998 Functional analysis of tumor necrosis factor (TNF) receptors in TNF- α mediated insulin resistance in genetic obesity. *Endocrinology* 139:4832–4838
- 83-Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor- α . *Cytokine Growth Factor Rev* 2003;14:447–455
- 84-Ruan H, Miles PD, Ladd CM, Ross K, Golub TR, Olefsky JM, Lodish HF. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor- α : implications for insulin resistance. *Diabetes* 2002;51:3176–3188
- 85-Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:53–55
- 86-Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003;24:278–301
- 87-Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1785–1788
- 88-Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante Jr AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796–1808

- 89-Takahashi K, Mizuarai S, Araki H, Mashiko S, Ishihara A, Kanatani A, Itadani H, Kotani H. Adiposity elevates plasma MCP-1 levels leading to the increased CD11b-positive monocytes in mice. *J Biol Chem* 2003;278:46654–46660
- 90-Sartipy P, Loskutoff DJ. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:7265–7270
- 91-Gerhardt CC, Romero IA, Cancello R, Camoin L, Strosberg AD. Chemokines control fat accumulation and leptin secretion by cultured human adipocytes. *Mol Cell Endocrinol* 2001;175:81–92
- 92-Van Royen N, Hoefer I, Buschmann I, Kostin S, Voskuil M, Bode CH, Schaper W, Piek JJ. Effects of local MCP-1 protein therapy on the development of the collateral circulation and atherosclerosis in Watanabe hyperlipidemic rabbits. *Cardiovasc Res* 2003;57:178–185
- 93- Mertens I, Van Gaal LF. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obes Rev* 2002;3:85–101
- 94-Juhan-Vague I, Alessi MC, Mavri A, Morange PE. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost* 2003;1:1575–1579
- 95-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;221:286–289
- 96-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;270:26746–26749
- 97-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 (Tokyo)* 1996;120:803–812
- 98-Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996;271:10697–1070
- 99-Wang Y, Lam KS, Yau MH, Xu A. Post-translational modifications of adiponectin: mechanisms and functional implications. *Biochem J* 2008;409: 623–633

- 100-Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006;116:1784–1792
- 101-Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeier HK, Arita Y, Hansen BC, Matsuzawa Y. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001;50:1126–1133
- 102-Kinlaw WB, Marsh B. Adiponectin and HIV-lipodystrophy: taking HAART. *Endocrinology* 2004;145:484–486
- 103-Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003;26:2442–2450
- 104-Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003;148:293–300
- 105-Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307–312
- 106-Rasouli N, Yao-Borengasser A, Miles LM, Elbein SC, Kern PA. Increased plasma adiponectin in response to pioglitazone does not result from increased gene expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:42–46
- 107-Kamin D, Hadigan C, Lehrke M, Mazza S, Lazar MA, Grinspoon S. Resistin levels in human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy decrease in response to rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3423–3426
- 108-George Wolf, DPhil. Serum Retinol-Binding Protein: A Link Between Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes. *Nutrition Reviews* 2007;65:251–256
- 109-Graham TE, Yang Q, Bluher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, Wason CJ, Oberbach A, Jansson PA, Smith U, Kahn BB. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med* 2006;354:2552–2563
- 110-Lee JW, Lee HR, Shim JY, Im JA, Lee DC. Abdominal visceral fat reduction is associated with favorable changes of serum retinol binding protein-4 in nondiabetic subjects. *Endocr J* 2008;55:811–818
- 111-Reinehr T, Stoffel-Wagner B, Roth CL. Retinol-binding protein 4 and

its relation to insulin resistance in obese children before and after weight loss.
J Clin Endocrinol Metab 2008;93:2287–2293

112-Janke J, Engeli S, Boschmann M, Adams F, Bohnke J, Luft FC, Sharma AM, Jordan J Retinol-binding protein 4 in human obesity. Diabetes 2006;55: 2805–2810

113- Hogstrom M, Nordstrom A, Nordstrom P. Retinol, retinol-binding protein 4, abdominal fat mass, peak bone mineral density, and markers of bone metabolism in men: the Northern Osteoporosis and Obesity (NO2) Study. Eur J Endocrinol 2008 ;158:765–770

114-Ueland T, Dalsoren T, Voldner N, Godang K, Henriksen T, Bollerslev J. Retinol-binding protein-4 is not strongly associated with insulin sensitivity in normal pregnancies. Eur J Endocrinol 2008;159:49–54

115-Kitani T, Okuno S, Fujisawa H. Growth phase-dependent changes in the subcellular localization of pre-B-cell colony-enhancing factor. FEBS Lett 2003;544:74–78

116-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;14:1431–1437

117-Berndt J, Kloting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schon MR, Stumvoll M, Bluher M. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. Diabetes 2005;54:2911–2916

118-Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guign'e C, Mazzucotelli A, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. Endocrinology 2005;146, 1764–1771

119-Komiya T, Tanigawa Y, Hirohashi S: Cloning of the novel gene intelectin, which is expressed in intestinal Paneth cells in mice. Biochem Biophys Res Commun 1998;251:759–762

120-Tsuji S, Uehori J, Matsumoto M, Suzuki Y, Matsuhisa A, Toyoshima K, Seya T: Human intelectin is a novel soluble lectin that recognizes galactofuranose in carbohydrate chains of bacterial cell wall. J Biol Chem 2001;276:23456–23463

121-Suzuki YA, Shin K, Lonnerdal B: Molecular cloning and functional expression of a human intestinal lactoferrin receptor. Biochemistry 2001;40:15771–15779

- 122-Lee JK, Schnee J, Pang M, Wolfert M, Baum LG, Moremen KW, Pierce M: Human homologs of the *Xenopus* oocyte cortical granule lectin XL35. *Glycobiology* 2001;11:65–73
- 123-Yang R, Lee Hong Hu M, Pray J, Wu H, Barbara C. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:1253–1261
- 124-Yang R, Xu A, Pray J, Hu H, Jadhao S, Hansen B et al. Cloning of omentin, a new adipocytokine from omental fat tissue in humans. *Diabetes* 2003; Suppl. 1
- 125-de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 2007; 56: 1655–1661
- 126-E. Wingender, P. Dietze, H. Karas, R. Knüppel, TRANSFAC: a database on transcription factors and their DNA binding sites, *Nucleic Acids Res.* 1996;24: 238–241
- 127-Schäffler A, Neumeier M, Herfarth H, et al:2005. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim Biophys Acta* 1732:96-102
- 128-P. Yan, D. Liu, M. Long, Y. Ren, J. Pang, R. Li. Changes of Serum Omentin Levels and Relationship between Omentin and Adiponectin Concentrations in Type 2 Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011; 119: 257 – 263
- 129-Cai RC, Wei L, DI JZ, Yu HY, Bao YQ, Jia WP. Expression of omentin in adipose tissues in obese and type 2 diabetic patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2009;89:381-4
- 130-Auguet T, Quintero Y, Riesco D, Moranco B, Terra X, Crescenti A, et al. New adipokines vaspin and omentin. Circulating levels and gene expression in adipose tissue from morbidly obese women. *BMC Medical Genetics* 2011;12:60
- 131-Moreno-Navarrete JM, Catalán V, Ortega F, et al: 2010. Circulating omentin concentration increases after weight loss. *Nutr Metab(Lond)* 7:27
- 132-Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski KC, O'Hare P, Lehnert H, et al. Omentin-1, a Novel Adipokine, Is Decreased in Overweight/Insulin-Resistant Women With Polycystic Ovary Syndrome: Ex Vivo and In Vivo Regulation of Omentin-1 by Insulin and Glucose. *Diabetes* 2008;57:801-808
- 133-Wurm S, Neumeier M, Weigert J, Schaffler A, Buechler C: Plasma levels of leptin, omentin, collagenous repeat-containing sequence of 26-kDa protein

(CORS-26) and adiponectin before and after oral glucose uptake in slim adults. *Cardiovascular Diabetology* 2007;6:7

134-Pan HY, Guo L, Li Q. Changes of serum omentin 1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 88: 29–33

135-Tan BK, Pua S, Syed F, et al. Decreased plasma omentin-1 levels in type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2008;25:1254-1255

136-Yamawaki H, Kuramoto J, Kameshima S, Usui T, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cell *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2011;408:339–343

137-Fain JN, Sacks HS, Buehrer B, et al. Identification of omentin mRNA in human epicardial adipose tissue: comparison to omentin in subcutaneous, internal mammary artery periaortic and visceral abdominal depots. *Int J Obes* 2008;32:810-815

138-Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Castro A, Sabater M, Ricart W, et al. Circulating Omentin as a Novel Biomarker of Endothelial Dysfunction

139-Elisabet Vila and Mercedes Salaices. Cytokines and vascular reactivity in resistance arteries *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:1016–1021

140-Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H, et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension*. 2003;42:231-234

141-Bełtowski J. Leptin and the regulation of endothelial function in physiological and pathological conditions. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2012 ;39:168-178

142-Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, Oshiro Y, Takasu N, Tagawa T, et al. Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3236-3240

143-Matthias Barton, Oliver Baretella and Matthias R Meyer. Obesity and risk of vascular disease: importance of endothelium-dependent vasoconstriction *Br J Pharmacol*. 2012;165:591-602

144-Lima NK, Abbasi F, Lamendola C, Reaven GM. Prevalence of insulin resistance and related risk factors for cardiovascular disease in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2009;22:106-111.

- 145-Sjöholm A, Nyström T. Endothelial inflammation in insulin resistance. *Lancet*. 2005;365:610-612
- 146-Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 1996;334:952-957
- 147-Arcaro G, Cretti A, Balzano S, Lechi A, Muggeo M, Bonora E, et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. *Circulation*. 2002;105(5):576-82
- 148-Pasimeni G, Ribaudo MC, Capoccia D, Rossi F, Bertone C, Leonetti F, et al. Non-invasive evaluation of endothelial dysfunction in uncomplicated obesity: relationship with insulin resistance. *Microvasc Res*. 2006;71:115-120
- 149-Suh HS, Park YW, Kang JH, Lee SH, Lee HS, Shim KW. Vascular endothelial dysfunction tested by blunted response to endothelium-dependent vasodilation by salbutamol and its related factors in uncomplicated premenopausal obese women. *Int J Obes* 2005 Feb;29:217-222.
- 150-Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction: implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest*. 1996;97(11):2601-2610
- 151-Choi JH, Rhee EJ, Kim KH, Woo HY, Lee WY, Sung KC. Plasma omentin-1 levels are reduced in non-obese women with normal glucose tolerance and polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:789-96.
- 152-Thomas EL, Collins AL, McCarthy J, Fitzpatrick J, G Durighel G, Goldstone and AP, et al. Estimation of abdominal fat compartments by bioelectrical impedance: the validity of the ViScan measurement system in comparison with MRI. *European Journal of Clinical Nutrition* 2010;64: 525-533
- 153-Zamrazilová H, Hlavatý P, Dusátková L, Sedlácková B, Hainerová IA, Kunesová M, et al. A new simple method for estimating trunk and visceral fat by bioelectrical impedance: comparison with magnetic resonance imaging and dual X-ray absorptiometry in Czech adolescents 2010;149:417-22

8. ÖZET

NORMOTANSİF OBEZ HASTALARDA ENDOTEL DİSFONKSİYONUN SERUM OMENTİN-1 DÜZEYLERİ VE AKIM ARACILI DİLATASYON (FMD) YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dünyada ve ülkemizde obezite oranları gün geçtikçe artmaktadır. Obeziteye bağlı artmış kardiyovasküler hastalık riski, artmış mortalite ve morbidite mevcuttur.

Çalışmamızda normotansif obez hastalarda endotel disfonksiyonunu FMD yöntemi ile değerlendirmek, serum omentin-1 düzeyleri ve diğer metabolik-antropometrik parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. 50 obez hasta, sağlıklı 45 gönüllü ile karşılaştırıldı. Tüm hastalara ABPM cihazı ile 24 saatlik kayıt alınarak hipertansiyonları ekarte edildi. Glukoz metabolizması için 75 gr OGTT uygulandı, uygulama günü 0.saat omentin-1 düzeyleri ve FMD işlemi uygulandı. Hastalara vücut kompozisyonu analizi için segmenter vücut analizi ve Viscan cihazı ile ölçüm yapıldı.

Obez hastalarda kontrol grubuna göre omentin-1 düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu. Obez hastaların FMD yanıtı kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış bulundu. FMD yanıtı ve omentin-1 serum düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu. Omentin-1 serum düzeylerinin BKİ, belçevresi, vücut yağ yüzdesi, Viscan visseral yağlanma ve total abdominal yağlanma, insülin, HOMA skoru ile negatif ilişkili olduğu görüldü. Segmenter vücut analizi cihazı antropometrik ölçümleri ile Viscan cihazı ölçümleri birbiriyle pozitif yönde korele bulundu. Multipli lineer regresyon analizde obez hastalarda tek başına yağ dokusu fazlalığı FMD'yi belirleyen bağımsız bir risk faktörü olarak bulundu.

Sonuç olarak obez bireylerde omentin–1 düzeyleri ve FMD yanıtı azalmış olarak bulunmuştur. Omentin–1 düşüklüğü endotel bağımlı dilatasyon yanıtının azalmasıyla koreledir. Obezlerde artan yağ dokusu endotel bağımlı dilatasyon yanıtının bozulmasına katkı sağlayan bağımsız bir risk faktörüdür.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Endotel disfonksiyonu, Omentin–1

9. SUMMARY

THE EVALUATION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION BY SERUM OMENTIN-1 AND FLOW MEDIATED DILATATION IN NORMOTENSIVE OBESE POPULATION

It has been well demonstrated that there is an increase risk of obesity and obesity related cardiovascular morbidity and mortality in worldwide and Turkey as well.

In our study we aimed to evaluate the relationship between endothelial dysfunction determined by flow mediated dilatation method, serum omentin-1 levels and other metabolic and antropometric parameters. 50 obese patients, age and sex matched 45 healthy controls were included in this study. Hypertension diagnosis was excluded by screening 24 ambulatory blood pressure monitorization. 75 gr oral glucose tolerance test was performed for to evaluation of glucose metabolism. Also at 0 min of the procedure, blood samples were obtained for omentin 1 levels and flow mediated dilatation test performed. Segmenter body analysis and Viscan monitorization were performed for to determine the body composition.

Omentin-1 levels were found significantly lower in obese population compared to the control subjects. Also, FMD response was significantly decreased in obese population. There was a significant positive correlation between FMD response and omentin-1 levels. Negative association was found between serum omentin-1 levels and body mass index, waist circumference, total fat percentage,

visceral fat and total abdominal fat percentage of Viscan, insulin and HOMA score. There was a positive correlation between the anthropometric measurements of segmental body analysis and Viscan tests. Multiple linear regression analysis showed that fat mass increment was an independent predictor for FMD response in obese population

In conclusion, omentin-1 levels and FMD response were decreased in obese patients. Decrease of omentin-1 levels was significantly correlated with endothelium dependent vascular dilatation. Fatt mass increase is an independent risk factor for impaired endothelium dependent dilatation response in obese population.

Key words: Obesity, endothelial dysfunction, omentin-1

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Ali Rıza

Soyadı: Çimen

Dogum Yeri ve Tarihi: Elbistan 1975

Egitimi: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, 2002-2006

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1994-2001

Elbistan Mükrimin Halil Lisesi, 1989-1992

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Oldugu Bilimsel Kuruluslar: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği