



T.C.

ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI

**PRE-OBEZ/ OBEZ BİREYLERDE NON-ALKOLİK KARACİĞER
YAĞLANMASINDA ADROPİN VE İRİSİNİN ROLÜ**

Yaprak Şule ÖREK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ERZİNCAN

2020

T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

PRE-OBEZ/ OBEZ BİREYLERDE NON-ALKOLİK KARACİĞER
YAĞLANMASINDA ADROPİN VE İRİSİNİN ROLÜ

Yaprak Şule ÖREK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Cuma MERTOĞLU

ERZİNCAN

2020

**Bu tez Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje
Koordinatörlüğü tarafından TYL-2019-628 proje numarası ile desteklenmiştir**

TEZ KABUL SAYFASI

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans programında öğrenci Yaprak Şule ÖREK tarafından Doç. Dr. Cuma MERTOĞLU danışmanlığında hazırlanan "Pre-obez/obez Bireylerde Non-alkolik Karaciğer Yağlanması Adropin ve İrisinin Rolü" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 17/08/2020 tarihinde yapılan tez savunma sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Unvan Adı Soyadı

İmza

Jüri Başkanı Prof. Dr. Nuri BAKAN



Üye Prof. Dr. T. Abdulkadir ÇOBAN



Üye Doç. Dr. Cuma MERTOĞLU



TEZ BEYANI

Tez yazım kurallarına uygun olarak yazılan bu tezde bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin barındırdığı yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını beyan ederim.

Yaprak Şule ÖREK

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimde ve tezimde desteğini, hoşgörüsünü ve sabrını esirgemeyen, bilgisi, tecrübesi ve çalışma anlayışıyla her zaman ılık tutan, tez danışmanım, çok değerli hocam Doç. Dr. Cuma MERTOĞLU' na saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen ve yol gösteren Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Abdulkadir ÇOBAN' a ve değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Mehmet AKTAŞ' a, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesinde gerçekleştirdiğim çalışmada bana destek veren hocalarım Doç. Dr. Konca ALTINKAYNAK' a, Dr. Öğr. Üyesi Bülent ALBAYRAK' a, hastane idari personellerinden çok değerli dayım Bilgin AVCİ' ye, laboratuvar personellerinden Sercan ALTAY' a ve poliklinik personellerinden değerli ablam Elçin ÖZMEN' e, çalışma esnasında yardımını esirgemeyen değerli arkadaşlarım Eda ÜRKER' e, Cemre DÜŞÜNSEL' e, Kerem TURALIĞLU' na ve Alperen LEVENT' e içtenlikle teşekkür ederim.

Yapılan bu çalışmayı TYL-2019-628 proje numarası ile destekleyen Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri(BAP) Komisyon Ofisine teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca sevgisini ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen anneme ve babama, bu yoğun ve stresli çalışma sürecinde bana her konuda destek olan başta ablalarım ve kardeşim olmak üzere tüm aileme ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Yaprak Şule ÖREK

İÇİNDEKİLER

Sayfa No	i
TEZ BEYANI.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ÖZET:.....	x
1. GİRİŞ:.....	1
2. GENEL BİLGİLER:.....	3
2.1 Obezite:	3
2.1.1 Obezite Tarihi, Tanı ve Değerlendirilmesi:	3
2.1.2 Obezitenin Epidemiyolojisi:	8
2.1.3 Obezite ve Adipoz Doku:	10
2.1.4 Obezitede Adipokinlerin Rolü:	12
2.1.5 İskelet Kasının Obezite Üzerine Etkisi:	16
2.1.6 Obezitede Miyokinlerin Rolü:	17
2.2 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH):	20
2.2.1 Tanım:.....	20

2.2.2	Tanı:	22
2.2.3	Epidemiyolojisi:	27
2.2.4	Patojenez:	29
2.2.5	NAYKH' de Adipokinlerin Rolü:	30
2.2.6	NAYKH' de Hepatokinlerin Rolü:	34
2.3	İrisin:	36
2.3.1	İrisinin Yapı ve Karakterizasyonu:	37
2.3.2	İrisin Ekspresyonu ve Ekspresyonunun Düzenlenmesi:	39
2.3.3	İrisinin Biyokimyasal Etkileri:	42
2.3.4	Metabolik Hastalılarda İrisin:	45
2.4	Adropin:	52
2.4.1	Adropinin Yapı ve Karakterizasyonu:	53
2.4.2	Adropin Ekspresyonu, Ekspresyonun Düzenlenmesi ve Konsantrasyonu:	54
2.4.3	Adropinin Biyokimyasal Etkileri:	56
2.4.4	Adropin ve Metabolik Hastalıklar:	57
3.	GEREÇ VE YÖNTEM:	63
3.1	Verilerin Toplanması:	63
3.2	Antropometrik Ölçümler:	64
3.2.2	Vücut Ağırlığı ve Boy Uzunluğu Ölçümü:	64
3.2.3	Bel Çevresi Ölçümü:	65

3.2.4	Kalça Çevresi Ölçümü:	65
3.3	Tanı Kriterleri:	66
3.4	Biyokimyasal İnceleme:	67
3.4.1	Adropin Ölçümü:	67
3.4.2	İrisin Ölçümü:	70
3.5	İstatistiksel Analiz:	73
3.6	Araştırmanın Etik İlkeleri:	74
4.	BULGULAR:	75
5.	TARTIŞMA:	86
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER:	96
	KAYNAKÇA	97
	ÖZGEÇMİŞ	118

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin Aminotransferaz

AMP: Adenin Monofosfat

ASH: Alkolik Steatohepatit

AST: Aspartat Aminotransferaz

ATP: Adenozin Trifosfat

AYKH: Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

BÇ: Bel Çevresi

BKİ: Beden Kütle İndeksi

BKO: Bel Kalça Oranı

BS: Basit Steatoz

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DGÖ: Dünya Gastroenteroloji Örgütü

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FNDC5: Fibronektin tip III domain

GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

GGT: Gamaglutamil Transferaz

HCC: Hepatosellüler Karsinoma

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

IL: İntelökin

İD: İnsülin Direnci

kDa: Kilodalton

Kg: Kilogram

KKH: Koroner Kalp Hastalığı

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRS: MR Spektroskopi

NASH: Nonalkolik steatohepatit

NAYKH: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı

PGC1 α : Peroksizom proliferator-activated reseptör gama koaktivatör 1-alfa

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

T2DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus

TG: Trigliserit

TK: Total Kolesterol

TNF A: Tümör Nekrozis Alfa

UCP-1: Uncoupling Protein

US: Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1 Adipoz doku organını oluşturan 3 hücre tipinin şematik çizimi	12
Şekil 2.2 Kas dokusunun etkileri	18
Şekil 2.3 NAYKH' nin klinik spekturumu.....	21
Şekil 2.4 NAYKH' nin histolojik görüntüsü.....	23
Şekil 2.5 NAYKH' nin patojenezinde “two-hits” hipotezi.....	30
Şekil 2.6 Seçili adipokinlerin nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) gelişiminde etkisi	31
Şekil 2.7 FNDC5 yapısı ve irisinin oluşumu.	38
Şekil 2.8 İrisinin aminoasit dizilimi.....	39
Şekil 2.9 Adipositlerde irisinin etkisi	43
Şekil 2.10 İskelet kasında irisinin etkileri.....	44
Şekil 2.11 Adropinin aminoasit sıralaması	53
Şekil 2.12 Dokularda ve vücut sıvılarında adropin.....	55
Şekil 3.1 Frankfort düzlemi sağlanarak boy ölçümü.	64
Şekil 3.2 Bel çevresi ölçümü	65
Şekil 3.3 Kalça çevresi ölçümü.....	65
Şekil 3.4 Adropin ELİZA testi için standart solüsyonların hazırlanması	68
Şekil 3.5 Adropin standart eğrisi	70
Şekil 3.6 İrisin ELİZA testi için standart solüsyonların hazırlanması	71
Şekil 3.7 İrisin standart eğrisi	73
Şekil 4.1 Serum adropin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.	81
Şekil 4.2 Serum iris düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.	82

TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1 Yetişkinlerde BKİ' ye göre fazla kilonun sınıflandırılması	5
Tablo 2.2 Vücut yağ miktarını ve dağılımını belirleme yöntemleri	6
Tablo 2.3 Toplumlara özgü abdominal obeziteyi tanımlayan bel çevresi değerleri	7
Tablo 2.4 Obeziteyle ilişkili metabolik komplikasyonların bel çevresiyle ilişkisi	7
Tablo 2.5 Karaciğer yağlanmasında US bulguları	26
Tablo 2.6. NAYKH' nin tahmini prevalansı	28
Tablo 4.1 Gruplar arası demografik özelliklerin ve antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması.....	76
Tablo 4.2 Gruplar arası hemogram parametrelerinin karşılaştırılması	78
Tablo 4.3 Gruplar arası biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.....	79
Tablo 4.4 Gruplar arası lipid parametrelerinin karşılaştırılması.....	80
Tablo 4.5 Gruplar arası adropin ve irisin düzeylerinin karşılaştırılması	81
Tablo 4.6 Demografik parametreler ile adropin ve irisin arasındaki korelasyon ilişkisi karşılaştırmaları	83
Tablo 4.7 Biyokimyasal parametreler ile adropin ve irisinin korelasyon ilişkisi karşılaştırmaları	84
Tablo 4.8 Ordinal lojistik regresyon analizi	85

ÖZET:

Pre-Obez/ Obez Bireylerde Non-Alkolik Karaciğer Yağlanması Adropin Ve İrisinin Rolü

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), obezite ve Tip 2 diyabetes mellitus hastalarında daha yüksek oranda olmakla beraber sağlıklı kişilerde de görülebilen, metabolik sendromun hepatik görünümü olarak kabul edilen bir hastalıktır. Hastalığın patojenezi ile ilgili hala bir netlik yoktur ve günümüzde çalışmalar enerji homeostazında etkili yeni hormonlar üzerinde durmaktadır. Adropin karaciğer ve beyinde eksprese edilen enerji homeostazıyla ilişkili genler tarafından kodlanan bir hepatokindir. İrisin ise özellikle iskelet kasında egzersiz yanıtı olarak salınan bir miyokindir. Bu çalışmada NAYKH olan preobez ve obez erişkinlerde serum adropin ve irisin düzeylerinin hepatosteatoz ile ilişkisi araştırılmıştır.

Yöntem: Toplamda 89 birey şu şekilde dört gruba ayrıldı: Grup 1; Sağlıklı ve normal kilolu bireyler (n= 25) (Beden kütle indeksi=18. 5- 24. 9), Grup 2; NAYKH olmayan preobez (BKİ= 25- 29. 9) ve obez (BKİ $\geq$ 30) bireyler (n= 17), Grup 3; hafif hepatosteatozu olan NAYKH' li preobez ve obez bireyler (n= 24), Grup 4; orta-şiddetli hepatosteatozu olan NAYKH' li preobez ve obez bireyler (n= 23). Tüm bireylerin demografik bilgileri kaydedilerek abdominal ultrasonografisi ve antropometrik ölçümleri yapıldı. Serum adropin ve irisin düzeyleri ELİZA metoduyla çalışıldı.

Bulgular: Serum adropin ve irisin düzeyleri NAYKH olan Grup 3 ve 4' de sağlıklı bireylerden oluşan Grup 1' den daha düşük bulundu (sırasıyla p= 0,006, p=0,001). Fakat adropin ve irisin düzeyleri NAYKH olan Grup 3 ve 4 arasında benzerdi. Adropin ve irisinin obezitenin gelişiminde, NAYKH' nin gelişimi ve ilerlemesinde koruyucu etkisi olduğu görüldü.

Sonuç: Adropin ve irisin düzeylerinde azalma, preobez ve obez bireylerde hastalığın şiddetinden bağımsız olarak NAYKH gelişiminde rol oynayabilir. Fakat bu azalma hastalığın şiddeti ile ilişkili değildir.

Anahtar kelimeler: Adropin, irisin, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), obezite

ABSTRACT:

Role Of Adropin And Irisin In Case Of Nonalcoholic Hepatosteatosi In The Preobese And Obese Individuals

NAFLD is a disease that it is seen in healthy people, although it seen more in obese people and type 2 diabetic patients and it is considered to be the hepatic appearance of metabolic syndrome. The aim of this study was to investigate the relationship between serum irisin and adropin levels and hepatosteatosi in preobese and obese adults with NAFLD.

Method: A total of 89 individuals were divided into four groups: Group 1; individuals of healthy and normal weight($n=25$)(Body mass index; 18,5-24,9), group 2; preobez (BMI; 25-29,9)($n=17$) and obese ($BMI \geq 30$) individuals without NAFLD, group 3; preobese and obese individuals with grade 1 hepatosteatosi($n=24$) and group 4; preobese and obese individuals with grade 2 hepatosteatosi($n=23$). Demographic data of all subjects were recorded. Abdominal ultrasonography and anthropometric measurements were performed. Serum adropin and irisin levels were studied by ELISA method.

Results: Serum adropin and irisin levels in the group 3 NAFLD and group 4 with NAFLD were found lower than in the group 1 that composed of healthy individuals($p= 0,006$, $p=0,001$ respectively). However serum adropin and irisin levels between the group 3 with NAFLD and group 4 with NAFLD were found similar.

Conclusion: Decrease in serum adropin and irisin levels may play a role in the development of NAFLD in preobese and obese individuals regardless of the severity of the disease. But this decrease is not related to severity of disease.

Keywords: Adropin, irisin, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), obesity

1. GİRİŞ:

“Enerji homeostazi” kavramı, enerji harcamasını, sindirim davranışını ve yağ dokusunda enerjinin depolanmasını içeren metabolik etkileri ifade etmektedir (1). Enerji alımı ve enerji harcaması arasındaki denge vücuttaki enerji homeostazını korumaktadır (2). Enerji alımının enerji harcamasından daha fazla olduğu yani pozitif enerji dengesinin olduğu durumlarda hücreler genişlemekte ve gelecekte kullanılmak üzere fazla enerjiyi depolamaktadır (3). “Vücutta aşırı yağ birikimi ve depolanması ile karakterize bir durum.” olarak tanımlanan (4) obezite hem bağımsız olarak hem de diğer hastalıklarla birlikte birçok sağlık sorunun oluşmasına veya bu sorunların şiddetlenmesine neden olmaktadır (5). İnsülin direnci (İD), tip 2 diyabetes mellitus (T2DM), hipertansiyon, dislipidemi, koroner kalp hastalığı (KKH), safra kesesi hastalığı, obstrüktif uyku apnesi, bazı maligniteler (endometriyal, meme ve kolon kanseri) ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) da bunlardan biridir (6, 7).

NAYKH çok az alkol tüketen(< 20 gr/ gün) veya tüketmeyen bireylerde karaciğerde trigliserit formunda (steatoz) aşırı yağ birikimi (histolojik olarak hepatositlerin > 5’ i) olarak tanımlamıştır (8). NAYKH; basit hepatik yağlanmadan enflamatuvar nonalkolik steatohepatit (NASH), fibrozis ve sonunda hepatik siroza kadar uzanan karaciğer hasarının geniş bir spektrumunu kapsamaktadır (9). Çoğu durumda hastaların klinik bir belirtisinin olmaması, tanı koymadaki zorluklar, karmaşık patojenez ve onaylı tedavilerin eksikliği nedeniyle büyük bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır (8). Bu nedenle NAYKH gelişmeden veya hastalığın şiddeti

artmadan, karaciğer biyopsisi gibi invaziv yöntemlere gerek duyulmadan, hastalığı teşhis etmek ve derecelendirmek için noninvaziv yöntemler araştırılmaktadır (10).

İrisin beyaz adipoz dokunun kahverengi adipoz dokuya dönüşmesini sağlayarak enerji harcanmasına neden olan termojenik bir proteindir (11). Egzersiz sırasında veya sonrasında kaslardan salgılanan irisin, enerji tüketimini güçlü bir şekilde arttırmakta, vücut ağırlığını azaltmakta ve diyet kaynaklı insülin direncini iyileştirmektedir (11, 12). Yapılan çalışmalarda serum irisin düzeylerinin NAYKH' de düştüğü ve portal enflamasyonla ilişkili olduğu görülmüştür (13).

Adropin ilk olarak karaciğer ve beyin dokularından eksprese edilen enerji homeostazıyla ilgili (Enho) genler tarafından kodlanan metabolik bir hormondur (14). Adropinin lipid ve glukoz metabolizmasını düzenleyerek obezite ile ilişkili hiperinsülinemi ve hepatosteatoza karşı koruma sağladığı öne sürülmüş (14-16) ve T2DM, diyabetik nefropatiler, koroner ateroskleroz, hipertansiyon ve polikistik over hastalığı gibi birçok hastalıkta azaldığı gösterilmiştir (17-19).

Bu çalışmada NAYKH' nın patofizyolojisinde etkili olabileceği düşünülen adropin ve irisin düzeyleri preobez ve obez erişkinlerde ölçülmüş ve hepatosteatoz ile ilişkisi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER:

2.1 Obezite:

2.1.1 Obezite Tarihi, Tanı ve Değerlendirilmesi:

Obezite, hem yetişkinleri hem de çocukları etkileyen, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaygın olan, yağ dokusunun aşırı büyümesi olarak tanımlanan, kronik bir hastalıktır (20). Obez kelimesi Latince “şişman, tımbul” anlamına gelen “obesus” dan türetilmiştir (21).

Tarihsel süreçte fazla kilo; önce savunma, mücadele ve kuvvet de avantaj olarak görülmüş sonra güzellik, başarı ve refahla ilişkilendirilmiştir (22). Bu süreçte ilk kez Hipokrat fazla kilonun kısırlık ve erken ölüme neden olduğunu ileri sürmüştür (23). Günümüzde ise komplikasyonlara neden olan yaşam süresini ve kalitesini olumsuz etkileyen kronik bir hastalık olarak görülmektedir (22).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) obeziteyi “vücut yağ miktarının sağlığı bozacak şekilde aşırı veya anormal birikmesi” olarak tanımlanmaktadır (20). Şişmanlık ve obezite tanımında ağırlık ölçümü ve değerlendirilmesi önemlidir. 1885 yılında ilk olarak Almanya’ da daha sonra Amerika’ da ağırlığın ölçülmeye başlanmasıyla birlikte “sağlıklı kilo” arayışı da başlamıştır (24). 1942 yılında Metropolitan Hayat Sigortası şirketi vücut ağırlığı ve ölüm oranı arasındaki ilişkiye bakarak “ideal” kiloyu (25) ardından 1959 yılında “arzu edilen” kiloyu (26, 27) ve sonunda 1983 yılında “boya göre kilo” tablosunu oluşturmuştur (28). Bu standart tablolar DSÖ tarafından belirlenen ve tüm yetişkinler için geçerli olan sınıflandırmanın temeli olmuştur. 1995 yılında DSÖ’ nün yayımladığı “Antropometrinin Kullanımı ve Yorumlanması” adlı raporda insan vücudunun temel antropometrik ölçümlerinin ağırlık ve boy olduğu kabul edilmiştir. Aynı raporda bu iki temel ölçümün bir araya getirilmesi tavsiye

edilmiş ve yetişkinler için vücut ağırlığının (kilogram cinsinden) boyun karesine (metre cinsinden) bölünmesiyle hesaplanan Beden Kütle İndeksi (BKİ) obezitenin değerlendirmesinde yerini almıştır (29).

$$\text{Beden Kütle İndeksi (kg/m}^2\text{)} = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

Günümüzde, epidemiyolojik çalışmalarda, fazla kiloyu ve vücut yağ kütlesini ölçmek için en sık kullanılan formül beden kütle indeksidir (30). BKİ değerleri, aşırı kilo ve obezitenin dereceli sınıflandırmasını, popülasyonlar içindeki ve arasındaki ağırlık durumunun anlamlı şekilde karşılaştırılmasını, morbidite ve mortalite riski taşıyan bireylerin/ grupların tanımlanmasını sağlamaktadır (31, 32). DSÖ aşırı kilonun sınıflandırılması için günümüzde geçerliliğini koruyan kesme noktaları önermiştir (**Tablo 2.1**). Erişkinlerde obezite tanısı amacıyla kullanılan BKİ kesme noktaları yaşlılar ve sporcular için geçerli olmayabilmektedir. Yaşlılarda obezite tanısı için kullanılan kesme noktaları değişmektedir. Obeziteye bağlı morbidite ve mortalite yetmiş yaş üzerindeki bireylerde, BKİ> 33kg/ m² olduğunda başlamaktadır. Bu durum “Obezite Paradoksu” terimiyle ifade edilmektedir. Benzer bir durum sporcularda da söz konusudur. Kas kütlesi fazla olan kişilerin BKİ’ leri yüksek çıkabilmektedir. Bu durum bu kişilerin obez olduğu şeklinde yorumlanmamalıdır (33).

Tablo 2.1 Yetişkinlerde BKİ' ye göre fazla kilonun sınıflandırılması (32)

BKİ(kg/m²)	DSÖ sınıflandırması
<18.5	Düşük kilo
18.5-24.9	-
≥25	Fazla Kilolu
25-29.9	Preobez
≥30	Obez
30-34.9	1. derece obez
35-39.9	2. derece obez
≥40	3. derece obez (morbid obez)

(BKİ: Beden kütle İndeksi, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü)

Vücut yağ dokusunun miktarı kadar dağılımı da önemlidir. Vücuttaki yağın abdominal/ torakal/ santralde toplanması abdominal obezite olarak tanımlanmıştır. Buna aynı zamanda erkek tipi obezite de denilmektedir. Buna karşılık yağ dokusunun alt karın bölgesi, kalçalar ve baldırlar gibi vücudun alt kısımlarında toplanmış haline de jinoid veya kadın tipi obezite denilmektedir. Android obezitenin morbidite ve mortalite açısından jinoid obeziteye göre daha kötü bir seyri olduğu tespit edilmiştir (34).

BKİ, araştırmacılar ve insan sağlığı ile uğraşan diğer gruplar tarafından uluslararası kabul görmüş standart bir ölçüm olmasına rağmen aşırı ağırlıktan kaynaklanan ve sağlık risklerini etkileyen vücut kompozisyonu hakkında kesin bir fikir vermemektedir. BKİ' nin de içinde bulunduğu vücut yağ miktarını ve dağılımını belirleme yöntemleri antropometrik ölçümler ve laboratuvar ölçümler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (35).

Tablo 2.2 Vücut yağ miktarını ve dağılımını belirleme yöntemleri(35).

<i>Antropometrik ölçümler</i>	<i>Laboratuvar yöntemler ile yapılan ölçümler</i>
• Vücut ağırlığı ve boy uzunluğu • BKİ(Beden kitle indeksi) (kg/m²) • Bel/Kalça oranı (BKO) • Bel çevresi (BÇ) • Deri kıvrım kalınlığı	• İzotop ve kimyasal dilüsyon yöntemi • Vücut yoğunluğu ve hacmi (su altı ölçümü, pletismografik yöntem) • İletkenlik (total vücut elektriksel geçirgenlik-TOBEC), biyoelektrik impedans analizi (BİA) • Görüntüleme yöntemleri (Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (CT), manyetik rezonans (MRI), dual enerji x-ışını absorpsiyometresi (DEXA) • Tüm vücut nötron aktivasyon analizi

Bel çevresi ve bel/ kalça oranı (BKO) ölçümü üst vücutta yağ birikiminin değerlendirilmesini ve karın içi (viseral) yağ için tahminlerde bulunulmasını sağlayan epidemiyolojik çalışmalarda sıklıkla kullanılan bir ölçüm yöntemidir (32). Bel çevresi, iliak krest ile 12. kosta arasında, orta noktadaki en uzun horizontal çevredir. Kemik yapılarının birçoğunu (omurga hariç) kapsamadığı için bel çevresi ölçümü vücut yağını yansıtmaktadır (36). Bel çevresi için cinsiyete özgü kesim noktaları, yetişkinler için değerlerin yorumlanmasında yol gösterici olabilmektedir (**Tablo 2.3**). DSÖ'ye göre bel çevresi metabolik komplikasyonları öngörmektedir (**Tablo 2.4**). Diğer antropometrik yöntemlerden biri olan kalça çevresinin değeri vücut bileşiminin tahmin edilmesinde sınırlıdır çünkü intraabdominal yağ kütesinden subkutan yağ ile ilişkilidir(36).

Tablo 2.3 Toplumlara özgü abdominal obeziteyi tanımlayan bel çevresi değerleri (*TURDEP verisi) (33, 37)

	BEL ÇEVRESİ(cm)	
	ERKEK	KADIN
TOPLUM		
ABD	≥ 102	≥ 88
TÜRKİYE	≥ 100 (96*)	≥ 90
AVRUPA	≥ 94	≥ 80
GÜNEY ASYA VE ÇİN	≥ 90	≥ 80
JAPONYA	≥ 85	≥ 90

Tablo 2.4 Obeziteyle ilişkili metabolik komplikasyonların bel çevresiyle ilişkisi (32)

	Artmış risk	Önemli derecede artmış risk
ERKEK	≥ 94	≥ 102
KADIN	≥ 80	≥ 88

BKO, metabolik hastalıklarla ilişkili yağ dağılımının bir göstergesi olarak, epidemiyolojik araştırmalardan geliştirilen ilk antropometrik yöntemdir (38). DSÖ'ye göre BKO' nun kadınlarda 0.85' den ve erkeklerde ise 1' den fazla olması durumunda bu bireyler android tip obezite olarak kabul edilmektedir (32). Yapılan çalışmalarda BKO' nun BKİ' den bağımsız olarak T2DM ve KKH kaynaklı mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (38). Fakat bu ölçümler bazı durumlarda yanıltıcı olabilmektedir. Örneğin; çok kısa ve çok uzun boylu bireylerde bel çevresi ölçümü abdominal

obeziteyi eksik veya fazla öngörebilirken ağırlık kaybı olan bireylerde BKO adipozite ölçümünü hatalı gösterebilmektedir. Bel çevresi ölçümünden kaynaklanabilecek hataların giderebilmesi için kullanılması düşünülen, bel/ boy oranı standart yöntemlerle ölçülen bir parametredir (39). Bel/ boy oranının ≥ 0.5 olması abdominal yağlanma göstergesi olarak kabul edilmektedir (33). Son yıllarda, bel/ boy oranının abdominal obezitenin saptanmasında geçerli bir ölçüm olduğunu gösteren çalışmaların sayısı artmaktadır. 2017 yılında Endonezya’da yapılan bir çalışmada BKİ, bel/ boy oranı ve bel çevresi arasında vücut yağ oranını en iyi gösteren parametrelerin bel çevresi ve bel/ boy oranı olduğu bildirilmiştir (40).

2.1.2 Obezitenin Epidemiyolojisi:

Obezite, lipit ve glukoz metabolizmasındaki bozukluklar, kronik enflamasyon, oksidatif stres ve özellikle kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve kanser gibi birçok hastalık riskinde artışla ilişkili karmaşık bir hastalıktır (41, 42). DSÖ verilerine göre dünyada obezite prevalansı 1975 ile 2016 yılları arasında neredeyse üç katına çıkmıştır (43). Obezite ve şişmanlık eskiden yüksek gelirli ülkelerin bir problemi gibi düşünülürken düşük ve orta gelirli ülkelerde de yaygın hale gelmiştir. Küresel Hastalık Yüğü (Global Burden of Disease: GBD) Obezite İşbirliği Grubu’ nun 2015 yılı raporuna göre, dünyada obez nüfus 603.7 milyonu yetişkin olmak üzere 711.4 milyona ulaşmıştır (44). DSÖ’ nün tahminlerine göre, 2016 yılında dünya genelinde, yetişkinlerin % 39’ u (erkeklerin % 39’ u, kadınların % 40’ ı) fazla kilolu ve % 13’ ü (erkeklerin % 11’ i, kadınların % 13’ ü) obezdır (43).

Ülkemizde ise yetişkinlerde obezite prevalansını geniş çapta araştıran dört büyük çalışma mevcut: Türkiye Diyabet Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyoloji

Çalışması (TURDEP), Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması (TOHTA), Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Çalışması (TEKHARF) ve TOAD-Türkiye Obezite Profili Çalışmasıdır (45, 46).

Satman ve arkadaşları tarafından yapılan TURDEP çalışmasına 20 yaş üzeri 24.788 birey dâhil edilmiştir. Çalışmada obezite prevalansı kadınlarda % 29.9, erkeklerde ise % 12.9 oranında bulunmuştur. Aynı çalışmada santral obezite değerlendirmesi yapıldığında obezite prevalansı % 34.3 olarak saptanmıştır (45). 2010 yılındaki TURDEP-II çalışmasında ise obezite prevalansı % 32 bulunmuştur. Bu çalışma 12 yıllık sürede obezite sıklığının % 44 gibi büyük bir oranda arttığını göstermektedir (46).

Yaklaşık 24 bin kişinin dâhil edildiği 1999-2000 yılları arasında yapılan TOHTA araştırmasında obezite prevalansı % 25 (kadın % 36, erkek % 21. 5) olarak bildirilmiştir (47).

TEKHARF' in yürüttüğü çalışmada ise 2000 yılında obezite prevalansının, yetişkin kadınlarda % 43 ve erkeklerde % 21.1 olduğu; 2003 yılında ise kadınlarda % 44.2 ve erkeklerde % 25.2' ye ulaştığı bildirilmiştir (48).

TOAD tarafından 20 yaş ve üzeri 13.878 bireyde 2000-2005 yılları arasında yapılan "Türkiye Obezite Profili" çalışmasında bireylerin % 39.5' inin BKİ' sinin 30 kg/m²' nin üzerinde olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada 7306 birey santral obeziteye göre değerlendirildiğinde kadınlarda bel çevresi ortalaması 79.8 cm, erkeklerde ise 98.5 cm olarak bulunmuştur (49).

Son olarak Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2008-2016 yılı arası verilerine göre 15 yaş üzeri Türkiye nüfusunun % 34.3' ü preobez, % 19.6' sı obezdir (21). Bu sonuçlar gösteriyor ki Türkiye nüfusunun yarısından fazlasının kilosu fazladır.

2.1.3 Obezite ve Adipoz Doku:

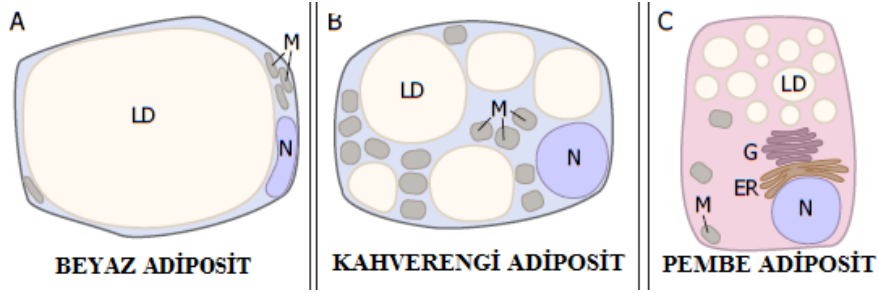
Obezite, yağ hücrelerinin sayısının ve / veya büyüklüğünün artması ile karakterize kronik, metabolik bir hastalıktır. Normal insan vücudunda toplam yağ hücresi sayısı hemen hemen 5×10^{10} kadardır ve obez bireylerde bu sayı artmaktadır. Obezite ile görünen pek çok hastalığın bu artan adipoz dokusu fonksiyonuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (50). Adipoz doku vücudumuzdaki ana lipid depolama bölgesidir, bu nedenle günlük dolaşımdaki diyetel yağ akışının tamponlanmasında önemli bir rol oynamaktadır (51, 52).

Memelilerde iki tip yağ dokusu vardır: beyaz ve kahverengi. Bu iki tipteki adipositler farklı morfoloji ve fonksiyon sergilemektedirler. Kahverengi adipositler, ısı üretimi (termojenez) için enerjiyi dönüştürürken beyaz adipositler organizmanın metabolik ihtiyaçlarına göre enerji depolamakta ve salıvermektedir (53). Isı üretiminde uzmanlaşmış olan kahverengi yağ dokusu yetişkin insanlarda neredeyse yoktur. Bir yenidoğan ağırlığının yaklaşık % 2-3' ü kahverengi adipoz dokudur fakat ısı düzenleme mekanizmasının ilerlemesiyle beraber bu yağ dokusu beyaz yağ dokusuna dönüşmektedir (50). Kahverengi adipositler rengini yoğun damar oluşumundan ve çok sayıda paketlenmiş mitokondrinin varlığından almaktadır. Bu kan damarları, depolama ve oksidasyon için yakıt verilmesine ve sayısız mitokondri tarafından üretilen ısıнын vücudun diğer kısımlarına dağıtılmasına yardımcı olmaktadır (54, 55). Kahverengi yağ dokusunun mitokondriyal membranlarının iç kısımları, proteinler arası boşluktan mitokondriyal matrise protonları pompalayan, uncoupling protein-1 (UCP1) olarak adlandırılan, bir protein içermektedir (56). UCP1 aktive edildiğinde, ayrışmayan bir protein olduğu için adenosin trifosfat (ATP) sentezine yol açmamakta bunun yerine sıcaklık salınımına yol açmaktadır (56, 57).

İnsanlarda, beyaz yağ dokusu metabolik risk ile ilişkili merkezi bir karın içi bileşen ve enerji homeostazı üzerinde koruyucu etkilerle ilişkili periferik deri altı yağ dokusu deposundan oluşmaktadır (58-60). Beyaz yağ dokusu vücut ağırlığının % 10-20' sini oluşturmaktadır (50). Pleiotropik yapısı yağ hücrelerinin sayısız hormon, büyüme faktörü, enzim, sitokin, kompleman faktörü ve matriks protein salgılaması kabiliyetine dayanmaktadır. Adipoz doku ayrıca gıda alımı, enerji harcanması, metabolizma homeostazı, bağışıklık ve kan basıncı homeostazisi gibi birçok işlemin düzenlenmesinde yer alan bu faktörlerin çoğu için reseptörler eksprese etmektedir (61, 62).

Bu 2 tip dışında yakın geçmişte, bej (63) ya da brite (brown-in-white) (64) adipositler olarak adlandırılan ara kahverengi tipi yağ hücresi türü tanımlanmıştır. Bej / brite adipositler çoğunlukla soğuğa maruz kalmaya veya beyaz adipoz doku depolarının diğer adrenerjik stimülasyon mekanizmalarına tepki olarak gelişmektedir (65, 66).

Pembe adiposit adı verilen dişilere özgü bir adiposit tipi ise hamilelik sırasında beyaz adipoz dokunun pembe adipositlere dönüşümüyle ortaya çıkmaktadır (67). Süt üretir ve salgılar ayrıca yavru beslenmesinin ilk dönemleri boyunca kadın metabolizmasında anahtar bir role sahiptir (68).



Şekil 2.1 Adipoz doku organını oluşturan 3 hücre tipinin şematik çizimi
(Beyaz, kahverengi ve pembe adipositler. LD: Lipid damlası, M: Mitokondri, N: Nükleus, G: Golgi Cisimciği, ER: Endoplazmik retikulum (69)).

2.1.4 Obezitede Adipokinlerin Rolü:

Adipoz doku, organizmanın enerji taleplerinin karşılanması için açlık esnasında serbest yağ asitlerinin salındığı uzun vadeli bir enerji depolama organı olarak kabul edilse de günümüzde adipoz dokunun görünümü önemli ölçüde değişmiştir (70, 71). Bu değişim 1980' lerin ortasına doğru adipositlerin, adipsin veya kompleman faktörü D olarak adlandırılan spesifik bir salgı proteini salma kabiliyetine sahip olduklarının görülmesiyle başlamıştır (72). 1994' te leptinin keşfedilmesiyle beraber adipoz doku endokrin özelliklere sahip dinamik bir organ olarak tanımlanmış ve kabul edilmiştir (73).

Adipokin terimi, adipoz dokusu tarafından salınan herhangi bir madde için kullanılmaktadır (74). Normal vücut fonksiyonlarını sürdürmek için her bir adiposit, çevreye çeşitli sitokinler ve biyoaktif maddeler salgılamaktadır. Her bir adiposit az miktarda adipokin üretse de adipoz doku insan vücudundaki en büyük organlardan biri olduğundan, toplam miktarları vücut fonksiyonlarını etkilemektedir. Adipokinler, iştah ve enerji harcamalarını düzenlemek için doğrudan etki ederken dolaylı olarak insülin duyarlılığını, oksidatif kapasiteyi ve lipit alımını etkilemektedir (75).

Deneysel veriler, viseral yağ daha aktif görüldüğü için adipokin sentezi ve sekresyonu konusunda viseral yağ ve subkutan adipoz dokusu arasında bazı farklılıklar olduğunu göstermektedir. Viseral dokuda, daha yüksek yoğunlukta interlökin (IL)-6 ve PAI-1 (plasminojen aktivatör inhibitör-1) gözlenirken derialtı yağ dokusunda leptin ve adiponektin yoğunluğu daha yüksek bulunmuştur (76).

Her ne kadar insan adipokinlerinin tamamı hala tamamen karakterize edilmemiş olsa da adipoz dokunun 600' den fazla potansiyel olarak salgılayıcı protein kaynağı olduğu ortaya çıkmıştır (77). Tümör nekroz faktörü α (TNF- α) ve IL-6 gibi beyaz adipoz dokuya sızan makrofajların ürettiği proenflamatuvar sitokinler de adipokinler olarak kabul edilmektedir (78, 79).

Leptin:

Ob geninin bir ürünü olan leptin ilk keşfedilen adipokindir. Leptin terimi Latince “ince” anlamına gelen “leptos” kelimesinde türetilmiştir (73). Leptinin neredeyse tamamı adipoz dokuda üretilmekte ve ifade edilmektedir (74) ancak diğer adipoz olmayan dokularda da sentezlenebilmektedir. Leptinin temel biyolojik etkisi, merkezi sinir sistemi etkisiyle yağ dokusu büyümesinin kontrolüdür (80-82). Leptinin tanımlanmasından kısa bir süre sonra, insan obezitesinin tedavisinde potansiyel kullanımına büyük ilgi gösterilmiştir. Konjenital leptin eksikliğinin bulunduğu nadir bireylerde morbid obezite, derin hiperfaji ve T2DM mevcuttur (83). Bu bireylerde günlük leptin kullanımı gıda alımını ve vücut ağırlığını azaltmış ek olarak diyabetlerini düzeltmiştir, yani, temelde morbid obeziteyi tersine çevirmiştir (84). Fakat araştırmalar leptin direncine sahip obez kişilerde obezite tedavisi için tek başına leptin kullanımını desteklememektedir (85).

Yapılan farklı çalışmalarda da her ne kadar adenoviral veya transgenik leptin geninin aşırı ekspresyonu, gıda alımını ve kemirgenlerde vücut ağırlığını azaltmış (86) olsa da insanlarda aynı etkiyi elde etme girişimleri sonuçsuz bulunmuştur çünkü sadece çok yüksek dozda leptin bireyin vücut ağırlığını bir alt kademeye düşürmüştür (87). Bu nedenle, leptin vücut homeostazı için gerekli olsa da dolaşımdaki leptin artışının obezite için “panase” ”her derde deva” olmadığı belirtilmiştir. Leptinin obezite üzerindeki etkisi hala tartışmalı olsa da enerji homeostazının düzenlenmesinde ve metabolik, üreme ve nöroendokrin fonksiyonlarda önemli bir rol oynadığı vurgulanmaktadır (88).

Adiponektin:

Adiponektin, 1995 yılında, leptinden kısa bir süre sonra tanımlanan adipoz dokudan adını alan bir proteindir (89). Adipoz dokuya özgü adipokinlerden biridir ancak olgun adipositlerin yanı sıra, hepatositler dâhil olmak üzere diğer hücreler adiponektin üretebilmektedir (90). İnsanlarda, şiddetli beslenme yetersizliği vakaları ve yeni doğanlar haricinde, diğer adipokinlerin aksine plazma adiponektin konsantrasyonu ile yağ kütlesi arasında güçlü bir negatif korelasyon vardır (91).

Adiponektin “iyi adipokin” olarak kabul edilmektedir çünkü genetik ve diyetle bağlı obezite modellerinde tüm vücut insülin duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir. Adiponektinin başka bir rolü ise iskelet kası ve yağ dokusunda yağ asidi oksidasyonunu attırmak ve glukoz alımını teşvik etmektir; bu etki 5’adenozin monofosfat (AMP) ile aktive olan protein kinaz (AMPK) sinyallemesine bağlıdır. Adiponektin ayrıca, AMPK’ nın aktivasyonu ile hepatik glukoz çıkışının baskılanmasında da rol oynamaktadır (70). Adiponektin düzeylerinin obezite, visceral

yağ dağılımı, T2DM ve diğer obezite ile ilişkili hastalıklarla ters ilişkili olduğu gösterilmiştir. Adiponektin molekülün kendisinin ya da reseptör agonistlerinin, obezite ve ek hastalıkların tedavisi için potansiyele sahip olduğu bildirilmektedir(92).

Visfatin:

Visfatin, visceral adipoz dokuda yaygın olarak bulunan 52 kilodalton (kDa)'lık bir proteindir. Visfatin terimi “viseral yağ” anlamına gelen “visseral fat” ten türetilmiştir ve aynı zamanda, pre- B hücre koloni arttırıcı faktör (PBEF) olarak da bilinmektedir (93).

Resistin:

Resistin 2001 yılında adiposit farklılaşması sırasında üretilen bir peptit olarak tanımlanmıştır. Resistin terimi “insüline direnç” anlamına gelen “resistance to insulin” den gelmektedir. Resistin, yağ dokusu, makrofajlar ve monositler gibi enflamatuvar hücreler ve hepatik stellate (yıldız) hücreler tarafından üretilmektedir (94). Deneysel çalışmalarda, rekombinant resistinin normal hayvanlara uygulanması İD gelişimine neden olmuş buna karşın resistin immün nötralizasyonu, İD’ ye sahip obez hayvanlarda insülin duyarlılığını arttırmıştır (94). Her ne kadar deneysel modellerde resistin ile insülin direncinin bağlantısı tartışmasız olsa da insan resistininin düzeyi hala tartışma konusudur (74). Kilo kaybı, sıçanların visceral adipoz dokusunda resistinin azalması ile sonuçlanmıştır fakat insanlardaki sonucu belirsizdir (95). Yapılan farklı bir çalışmada ise hipokalorik diyet ve egzersize bağlı kilo kaybı sonrası resistin seviyesi azalmıştır (96), bu nedenle, insan resistininin obezite ile ilişkili olması ve yağlanmadaki değişime duyarlı olması muhtemel görülmektedir (97).

Apelin:

G-protein-bağılı reseptör APJ' nin ligandı olarak bilinen apelin, bir adipokindir (98). Apelin salgılanmasının insülin salgılanmasına bağlı olarak ortaya çıktığı görülmüştür (99). İnsüline dirençli obez farelere periferik apelin enjeksiyonu, iskelet kasında insülin duyarlılığını ve glukoz alımını arttırmıştır (100, 101). Obezite ve İD durumlarındaki daha yüksek apelin seviyeleri çoğu çalışmada gözlenmiştir (102). Çalışmalar ışığında apelinin antiobezite ve antidiyabetik özelliklere sahip faydalı bir adipokin olabileceği düşünülmektedir fakat daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (99, 103).

2.1.5 İskelet Kasının Obezite Üzerine Etkisi:

Kas, termojenez, nefes alma, duruş, bakım, lokomasyon ve güç üretimi açısından önemli olan efektör bir organdır (104). İnsanlarda, iskelet kası toplam vücut ağırlığının yaklaşık % 40 ' ını oluşturmaktadır. Kısa süreli fiziksel hareketsizlik ve kası kullanamama bile azalmış insülin duyarlılığı, yemek sonrası lipid metabolizmasının zayıflaması, kas kütlesi kaybı ve visceral adipoz doku birikimi gibi metabolik değişikliklerle ilişkili bulunmuştur (105, 106). Normal şartlar altında, iskelet kası, tüm vücutta, insülinle uyarılan glukozu uzaklaştırma işleminin çoğundan sorumludur, bu nedenle, iskelet kası metabolizmasının düzensizliğinin tüm vücut glukoz homeostazını ve insülin duyarlılığını güçlü bir şekilde etkileyebileceği düşünülmektedir (18).

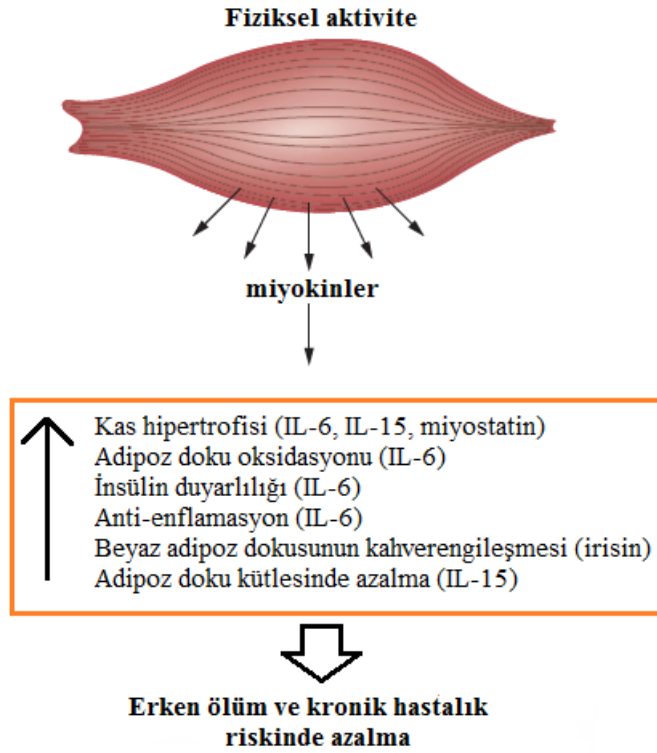
Bununla birlikte, son zamanlarda çalışmalar iskelet kasının salgılama kapasitesine odaklanmaktadır. Anaerobik fiziksel egzersiz sırasında kasların laktat gibi büyük miktarda metabolit saldıgı iyi bilinmektedir. Bunların dışında iskelet kasının kas içindeki yerel hücrelerle (otokrin / parakrin) veya diğer uzak dokularla

(endokrin) iletişim kurabilen proteinler üretebildiğini ve salgılayabildiğini bildirilmiştir (107).

Kas hücrelerinin “humoral” bir faktör üretip salabileceği fikri, adipoz dokunun bir endokrin organ olarak tanımlanmasından (72) yıllar önce ortaya çıkmıştır. Araştırmacılar, neredeyse yarım yüzyıl boyunca, iskelet kası hücrelerinin, kasılma sırasında artan glukoz talebine cevap olarak salınan “humoral” bir faktöre sahip olduğunu varsaymışlardır (108). Son on yılda ise kas hücreleri yüksek salgılama kapasitesine sahip hücreler olarak tanımlanmıştır. 2003 yılına gelindiğinde ise kas lifleri tarafından üretilen, eksprese edilen, salınan ve endokrin etki gösteren sitokinler veya diğer peptitlerin “miyokin” olarak sınıflandırılması önerilmiştir (107). Miyokinlerin antienflamatuvar etkiye sahip olduğu, visceral yağ kütlesini etkileyebileceği ve obez bireylerde üretilen adipokinlerin zararlı etkilerini dengeleyebileceği veya engelleyebileceği düşünülmektedir (109).

2.1.6 Obezitede Miyokinlerin Rolü:

Miyokin terimi kas anlamına gelen “muscle” ve hareket anlamına gelen “motion” kelimelerinden türetilmiştir ve miyokinler, miyositlerden salgılanan bir proteini belirtmektedir (107). Miyokinlerin çoğu esas olarak egzersiz ve kas çekimi ile düzenlenmektedir. Miyokinlerin adipokinlerin zararlı etkilerini önlediği ve glukoz ve lipid metabolizması yararlı etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. Miyokinler, otokrin veya parakrin eylemleri yoluyla yerel olarak miyositleri ve bağışıklık hücrelerini, endokrin etkileri yoluyla adipositler ve hepatositler gibi diğer hücreleri etkileyebilmektedir (110, 111).



Şekil 2.2 Kas dokusunun etkileri (110).

Myostatin:

Myostatin (aynı zamanda büyüme/ farklılaşma faktörü 8 olarak da bilinir), miyokin ölçütünü yerine getiren ilk kas faktörüdür (110). Kas gelişimi üzerinde anabolik rolünün dışında bu miyokin metabolik homeostazın sürdürülmesinde ve adipoz doku fonksiyonu ve kütleinin modülasyonunda rol oynamaktadır (110, 112). Yapılan çalışmalar obezitenin, artan myostatin ekspresyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Obez bireylerde kas ve dolaşımdaki myostatin seviyelerinin arttığı, ayrıca, alınan kas biyopsisi örneklerindeki miyotüplerde myostatin sekresyonunun zayıf kadınlarla karşılaştırıldığında şişman kadınlarda arttığı görülmüştür (113).

IL-6:

Myostatin bir miyokinin kıstaslarını yerine getiren, kastan türetilen ilk peptittir (110) fakat IL-6 kas kasılmalarına tepki olarak kan dolaşımına salgılanan, ilk miyokindir (114). IL-6' nın rolünü açıklığa kavuşturmak için yapılan birkaç çalışmada IL-6' nın kas hipertrofisini arttırdığı, akut olarak insülin duyarlılığını ve insülinle uyarılmış glukoz alımını arttırdığı, miyositlerde, adipositlerde ve tüm vücutta lipolizi ve yağ asidi oksidasyonunu teşvik ettiği görülmüştür (110-112, 115-117). Ayrıca IL-10 gibi anti-enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu indükleyerek ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu inhibe ederek antienflamatuvar etkilere aracılık etmektedir (110, 118). Uzun süreli salınımında ise İD' yi indüklediği, iskelet kası ve karaciğerde iltihaplanmayı teşvik ettiği görülmüştür (119, 120). Yapılan çalışmalarda plazma IL-6 seviyelerinin egzersizle arttığı (110, 111) fakat obezite ve T2DM durumlarında azaldığı (121) bildirilmiştir.

IL-15:

IL-15, IL-2 süper ailesine aittir ve iskelet kası içinde ifade edilmektedir. İskelet kası üzerindeki anabolik etkilerine ek olarak lipid metabolizmasında rol oynamaktadır. IL-15, preadipositlerde lipid birikimini ve beyaz adipoz doku kütlesini azaltmaktadır (110, 112). İnsanlarda plazma IL-15 ile toplam yağ kütlesi, gövde yağ kütlesi ve yağ kütle yüzdesi arasında negatif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (122). Plazma IL-15 seviyeleri T2DM' li obez bireylerde düşük saptanırken (123) bu değerlerin egzersizle arttığı saptanmıştır (110, 112).

TNF- α :

TNF- α (25 kDa, 233 amino asit), monositlerde ve makrofajlarda eksprese edilen ve enflamasyon ve otoimmün hastalıklarda merkezi bir role sahip olan proenflamatuvar bir adipo-miyokindir (124). TNF- α 'nın insüline duyarlı dokularda hem insülin sinyalleşmesini hem de insülin salgılanmasını doğrudan bozduğu gösterilmiştir (125, 126). Birçok hayvan modelinde TNF- α antikorları ile yapılan tedavinin enflamasyonu azalttığı, yağlı karaciğer hastalığını iyileştirdiği (125) ve diyetle bağlı obezite ve İD'ye karşı koruma sağladığı gösterilmiştir (127). TNF- α seviyeleri T2DM'li veya İD'li obez hastalarda yüksek bulunmuştur (121, 123).

2.2 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH):

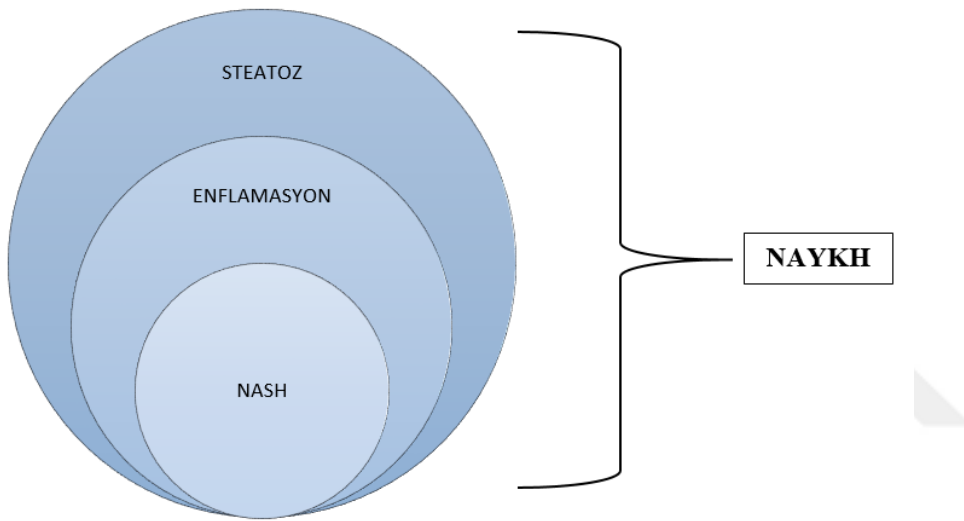
2.2.1 Tanım:

Karaciğer, parankimal hücrelerden (hepatositler ve safra kanalı hücreleri) ve parankimal olmayan hücrelerden (sinüzoidal endotel hücreler, Kupffer hücreler ve hepatik stellat hücreler) oluşmaktadır (128). Karaciğer, glukoz depolanmasından (hepatik glikojenoz) ve glukoz üretiminden (glukoneojenez) sorumludur. Ek olarak lipoprotein metabolizmasında da rol oynamaktadır (129, 130).

NAYKH, obezite ve T2DM salgınıyla paralel olarak artan, metabolik sendromun hepatik bileşeni olarak kabul edilen bir hastalıktır (78). Dünya Gastroenteroloji Örgütü (DGÖ) NAYKH'yi çok az alkol tüketen (< 20 gr/ gün) veya tüketmeyen bireylerde karaciğerde trigliserit formunda (steatoz) aşırı yağ birikimi (histolojik olarak hepatositlerin > 5' i) olarak tanımlamıştır (8). NAYKH adı, morfolojik olarak ayırt edilemez olduğu için, alkolik yağlı karaciğer hastalığından (AYKH) gelmektedir ancak ciddi miktarda alkol tüketmeyen bireylerde

görülmektedir. NAYKH' yi AYKH' den güvenilir bir şekilde ayırabilen alkol tüketim eşiği hala tartışılmaktadır ancak mevcut çalışmaların çoğu kadınlar için haftada 70 g, erkekler için 140 g kabul etmektedir (131).

NAYKH; basit hepatik yağlanmadan/steatozdan(BS) enflamatuvar nonalkolik steatohepatit (NASH), fibrozis ve sonunda hepatik siroza kadar uzanan karaciğer hasarının geniş bir spektrumunu kapsamaktadır (9).



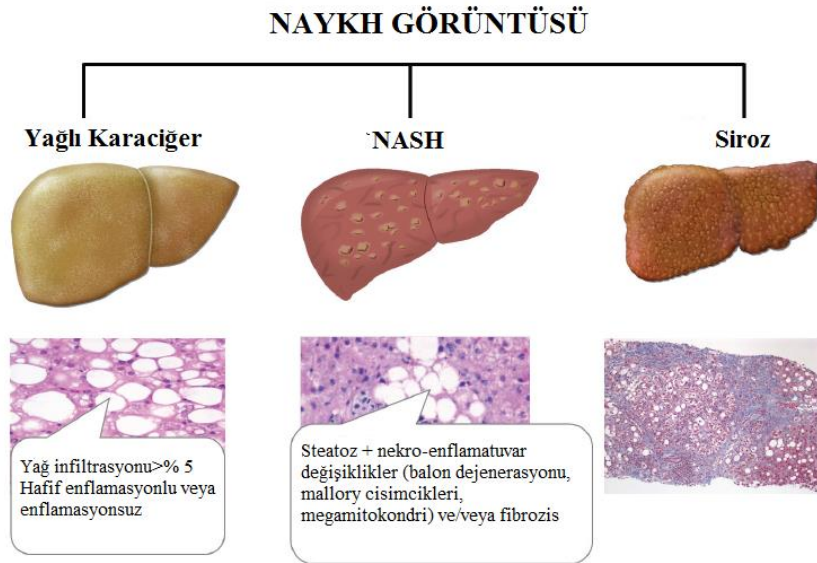
Şekil 2.3 NAYKH' nin klinik spekturumu (9).

NAYKH ve NASH için patolojik sınıflandırmalar henüz tam olarak tanımlanmamıştır, ancak histolojiktir puanlama sistemi önerilmiştir (132). Basit steatozun nispeten iyi huylu bir durum olduğu düşünülürken NASH, siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) gibi komplikasyonlar için potansiyel olarak ilerleyici NAYKH formunu temsil etmektedir.

2.2.2 Tanı:

Karaciğer yağlanması ayrı bir hastalık olarak dikkate alınması 1980 yılında histopatolojik bulguları alkolik karaciğer hastalığına benzemesine rağmen alkol kullanmayan kişilerde rastlanan bir hastalık tablosunun "Nonalcoholic steatohepatitis/ nonalkolik steatohepati" ismi ile Ludwig tarafından tanımlanmasıyla başlamıştır (133). Sonraki yıllarda alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmalarının büyük kısmının hepatit bulgularını göstermeyen yağlanmalar olduğu dikkat çekmiş ve isimlendirmede ortaya çıkan karışıklıkların aşılması için yeni bir tanımlama "Nonalcoholic fatty liver disease" / "Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı" yapılmış ve NASH' ler bu hastalığın bir grubu olarak değerlendirilmeye başlanmıştır (134).

BS' den NASH 'e ilerlemenin mekanizması büyük ölçüde bilinmemektedir. BS durumunda, hepatositler, TG' ler tarafından bastırılmış durumdadır. Bu ilk aşamada alt edilir gibi görünse de serbest yağ asitlerini oksitleme, depolama ve ihraç etme kapasitesi, çevre veya hepatik de novo lipogeneze gelen akıllar nedeniyle bastırılırsa karaciğerdeki fazla serbest yağ asitleri lipotoksisteye neden olabilmektedir. Serbest yağ asitlerinin kronik ve aşırı yüklenmesi karaciğer hasarı ve hepatosit hücre ölümünü indüklemekte bu da hepatik enflamasyonu ve fibrojenezi tetiklemektedir. Bu şekilde BS' nin NASH' a ilerlemesini tetiklenmektedir (135).



Şekil 2.4 NAYKH' nın histolojik görüntüsü (136)

Bu hastalığın tanısı ve gelişimin takibi için klinik bulgular, laboratuvar yöntemleri ve radyolojik yöntemleri kapsayan çeşitli yöntemler kullanılmaktadır.

Klinik Bulgular:

Çoğu durumda, hastaların klinik bir belirtisi yoktur fakat bazen belirsiz yorgunluk, halsizlik, karın rahatsızlığı ve dolgunluk hissi bildirilebilmektedir (8). Muayenede ise açıklanamayan hepatomegali, sağ üst kadranda rahatsızlık gibi özellikli olmayan muayene bulguları görülebilmektedir. Aslında, NAYKH hastalarının yaklaşık % 48-100' ü asemptomatiktir ve bir şikâyetleri yoktur. NAYKH, fibroz veya siroza ilerlediğinde belirti ve bulgular zenginleşmektedir (137). İleri karaciğer hastalığı durumunda fiziksel bulgular ise şöyledir: örümcek anjiomaları, asidoz, hepatomegali, splenomegali, palmar eritem, sarılık, hepatik ensefalopati (8).

Laboratuvar Bulguları:

Karaciğer yağlanması laboratuvar bulguları diğer sebeplerle oluşan kronik karaciğer hastalıklarına benzerlik göstermektedir. En sık rastlanılan bulgu transaminazların yüksekliğidir. Sebebi açıklanamayan yüksek alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) seviyeleri NAYKH için bir belirti olabilir ancak NASH hastalarının yaklaşık % 10' unda, özellikle BS' li hastalarda, ALT ve AST seviyeleri yükselmemektedir. Ayrıca tanı için hepatik transferazlarda artış yapan viral hepatitler, alkollü steatohepatit dâhil olmak üzere alkolle ilişkili karaciğer hastalığı, otoimmün karaciğer hastalığı, kalıtsal hemokromatoz, Wilson hastalığı, alfa-1-antitripsin eksikliği, ilaca bağlı karaciğer hastalığı gibi toksik hepatit yapan hastalıklar dışlanmalıdır (8). Yine de hem AST hem de ALT değerlerinin değerlendirilmesi önemlidir, çünkü artmış AST / ALT oranı fibrotik NASH gibi ilerleyici ve daha ciddi bir durumu yansıtabilmektedir(138).

Gamaglutamil transpeptidaz (GGT) ve alkalen fosfataz (ALP) seviyelerinde olguların yarısından azında hafif düzeyli bir yükselme görülmektedir. Bilirubin, albümin ve globülin düzeyleri ve protrombin zamanında sirotik olmayan olgularda normal sınırlardadır (139).

WGÖ aşağıdaki durumlarından herhangi birinin varlığında, özellikle anormal AST / ALT öyküsünde, NAYKH / NASH için bir çalışma yapılmasını önermektedir (8):

- Obezitenin varlığı, özellikle BKİ> 35
- T2DM tanısı
- Metabolik sendromun teşhisi
- Obstrüktif uyku apnesinin öyküsü

- İD varlığı
- AST / ALT oranının kronik olarak yükselmesi(açıklanamayan sebeplerle)

Görüntüleme Yöntemleri:

NAYKH' nin klinik önemi NAYKH' yi değerlendirmek için doğru ve invaziv olmayan görüntüleme yöntemlerine olan ihtiyacı arttırmıştır. Bugüne kadar, US, BT, MRI ve manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) gibi pek çok yöntem kullanılmıştır. Fakat DGÖ hiçbir görüntüleme yönteminin yağlanmanın % 33' ten az olması durumunda yağlanmayı tam olarak belirleyemeyeceğini ve NASH' ı alkolik steatohepatit (ASH)' den ayırt edemeyeceğini bildirmektedir (8).

Yağlı karaciğer olgularının büyük kısmında tanı sürecini başlatan bulgu, US' de karaciğer yağlanması saptanmasıdır (139). Hepatik steatozun ultrasonografik değerlendirmesi tipik olarak hepatik ekojenitenin niteliksel bir görsel değerlendirmesini, eko genliğinde karaciğer ve böbrekler arasındaki farkın ölçülmesini, karaciğerin derin kısmına eko penetrasyonunun değerlendirilmesini ve kan damarı yapılarının berraklığının belirlenmesini içermektedir.

Önem derecesi genellikle klinik olarak dört nokta ölçeği kullanılarak derecelendirilmektedir: normal (derece 0), hafif (derece 1), orta (derece 2) ve ağır (derece 3) (140-142) (**Tablo 2.5**). Ancak bu derecelendirmenin klinik anlamı belirsizdir ve hastalığın takibi için bir değer taşıyacağı kuşkuludur (141).

Tablo 2.5 Karaciğer yağlanamısında US bulguları (141)

GRADE I	Hafif, difüz ekojenite artışı mevcuttur, diyafragm ve intrahepatik damarların duvarları normal görünümündedir.
GRADE II	Orta derecede ekojenite artışı, diyafragm ve intrahepatik damar duvarları görüntüsünde hafif silinme mevcuttur.
GRADE III	Belirgin eko artışı, diyafragm, intrahepatik damar duvarları ve sağ lob posterior görüntüsünde ileri derecede veya tamamen silinme mevcuttur.

Lee ve Park US' nin orta ve şiddetli hepatik steatozu saptamada kabul edilebilir duyarlılık ve özgüllüğe sahip, ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntem olmasının yanı sıra uygulayan kişiye olan bağlı olma, terapötik müdahale sonrası hastaları değerlendirmedeki yetersizlik ve hafif steatozu saptamada düşük doğruluk gibi dezavantajlara sahip olduğunu bildirmiştir (143).

BT' de ise karaciğer yağlanmasının tanısı doğrudan karaciğer dansitesinin ölçümü veya, kontrastlı çalışmalarda, karaciğer-dalak dansite farkı ölçüt olarak alınarak yapılabilmektedir (144, 145). Hafif derecede bir hepatik steatoz saptanmasında BT' nin düşük doğruluğu, iyonize radyasyonun potansiyel tehlikesi nedeniyle NAYKH' nin uzun dönem değerlendirilmeleri için uygun olmayabilir, ancak özellikli klinik senaryolarda (karaciğer nakli için donör adaylarında orta ila şiddetli karaciğer steatozunu saptamak) faydalı olabileceği düşünülmektedir (146-148).

MRI VE MRS tekniklerinin her ikisi de proton yoğunluğu yağ fraksiyonunu ölçerek hepatik yağ miktarını daha doğrudan tayin etmektedir. MRS şu anda hepatik steatozu teşhis etmek için kullanılan en doğru görüntüleme yöntemidir. MRI ise doğru yapıldığında ve analiz edildiğinde, MRS ile karşılaştırılabilir bir kesinliğe sahiptir, daha pratiktir ve tüm karaciğeri değerlendirebilmektedir (143). Fakat bu yöntemlerin yüksek maliyetli olması ve fazla zaman alması gibi dezavantajları da mevcuttur (143).

NAYKH, US, BT veya MRI gibi görüntüleme çalışmaları ile teşhis edilebilse de NASH' nin varlığı, iltihaplanma, hepatosit balonculuğu, Mallory cisimcikleri ve fibrozis gibi özelliklerinin varlığını ve yerini tanımlamak, için karaciğer biyopsisi gerekmektedir (149). Karaciğer biyopsisi, NAYKH' nin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir ve karaciğer biyopsisi olmadan NAYKH' yi AKH' den ve NASH' yi ASH' den ayırt etmenin güvenilir bir yolu yoktur. Bununla birlikte, bu yöntem invazivdir ve bu nedenle, risk altındaki çok sayıda hastayı taramak veya tedavi edici müdahaleden sonra NAYKH' li hastaları takip etmek için uygun bulunmamaktadır. Ayrıca, karaciğer biyopsi örneklerinin boyutu küçük olduğundan örneklem değişkenliğine tabi tutulmaktadır (150, 151).

2.2.3 Epidemiyolojisi:

Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, tanı koymadaki zorluklar, karmaşık patojenez ve onaylı tedavilerin eksikliği nedeniyle büyük bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır. NAYKH' nin prevalansı son 20 yılda iki katına çıkarken diğer kronik karaciğer hastalıklarının görülme sıklığı sabit kalmış veya azalmıştır (8). NAYKH tahmini prevalansı tablodaki gibidir (**Tablo 2.6**).

Tablo 2.6. NAYKH' nin tahmini prevelansı (8).

BÖLGE	Çalışılan Populasyon	NAYKH Prevelansı (%)
ABD	Pediyatrik nüfus	13-14
	Genel nüfus	27-34
	Morbid obezite	75-92
AVRUPA	Pediyatrik nüfus	2,6-10
	Genel nüfus	20-30
BATI ÜLKELERİ	Pediyatrik nüfus	20-40
	Genel nüfus	75
	Morbid obezite	90-95
DÜNYA ÇAPINDA	Obez nüfus	40-90
ORTA DOĞU	Genel nüfus	20-30
UZAK DOĞU	Genel nüfus	15
PAKİSTAN	Genel nüfus	18

NAYKH ve NASH prevalansına ilişkin raporlar, değişken tanımlara, çalışılan popülasyonlardaki farklılıklara ve kullanılan tanı yöntemlerine bağlı olarak büyük ölçüde değişiklik göstermektedir (136).

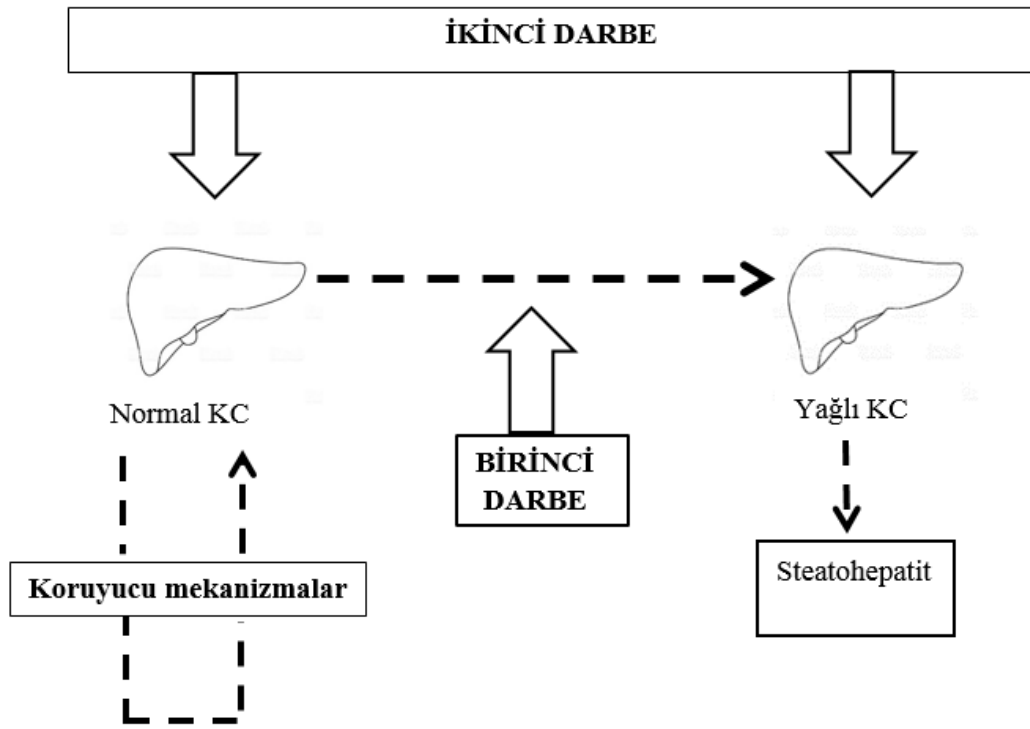
Türkiye’ de ise 2007 ve 2016 yılları arasında 113.239 görünüşte sağlıklı birey üzerinde US kullanılarak yapılan bir çalışmada NAYKH prevelansı % 43.1 olarak tespit edilirken bu oran fazla kilolu bireylerde % 63.5 olarak tespit edilmiştir. Türkiye’de en yüksek prevalans Orta Anadolu’da (% 57.1) ve Doğu Anadolu’da (% 55.7) görülmüştür. Ek olarak, çalışma NAYKH prevalansında 2007 ve 2016 arasındaki dönemde % 43.5’ ten % 53.1’ e yükselen anlamlı bir artış göstermiştir (152).

2.2.4 Patojenez:

NAYKH' nin patojenezi henüz açıklığa kavuşmamıştır fakat bazı mekanizmalar önerilmiştir. Bunlar adipositokin regülasyonunda bozukluklar, serbest yağ asidi sentezinde artış, hepatositlerde de novo lipogenez, apolipoprotein B-100 sentezinin inhibisyonu, yağ asidinin beta oksidasyonunda bozukluklar ve artmış oksidatif stres, İD ve enflamasyondur (153, 154).

NAYKH' nin patojenezi çok faktörlü olmasına rağmen en yaygın kabul edilen hipotez “two-hits” yani çift vuruş hipotezidir. Bu hipoteze göre ilk darbe karaciğere artmış serbest yağ asidi akışından, yani yağlanmadan, sorumlu olan insülin direncidir. NAYKH' li hastalarda hepatik yağ birikiminin ana kaynağını temsil eden dolaşımdaki serbest yağ asitleri, esas olarak adipoz doku lipolizinden ve kısmen de lipoprotein fazlalığından türetilmektedir ve açlık sırasında beyin hariç tüm dokularda ana yakıt substratıdır. Bu nedenle, açlık sırasında plazma seviyeleri yüksektir ve insülinin anti-lipolitik etkisinden dolayı yemekten sonra azalmaktadır. İnsülin direnci varlığında, dolaşımdaki yüksek insülin seviyelerine rağmen, bu hormonun anti-lipolitik etkisine direnç nedeniyle, serbest yağ asidi seviyeleri yüksek seyretmeye devam etmektedir ve bunun da yağlanmaya sebep olduğu düşünülmektedir. İlk darbeden sonra karaciğer hasara daha duyarlı hale gelmektedir (155, 156).

Hepatik enflamasyon ve fibrozisi indükleyen ikinci darbeden de oksidatif stres, enflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon ve apoptoz sorumludur (157, 158). İkinci darbeden sorumlu etkenlerin normal bir karaciğer üzerindeki etkisi adaptasyon mekanizmalarıyla karşılanabilirken yağlanmış bir karaciğerde bu durum hastalığın ilerleyen formlarına dönüşecek süreci başlatmaktadır (**Şekil 2.6**) (139).

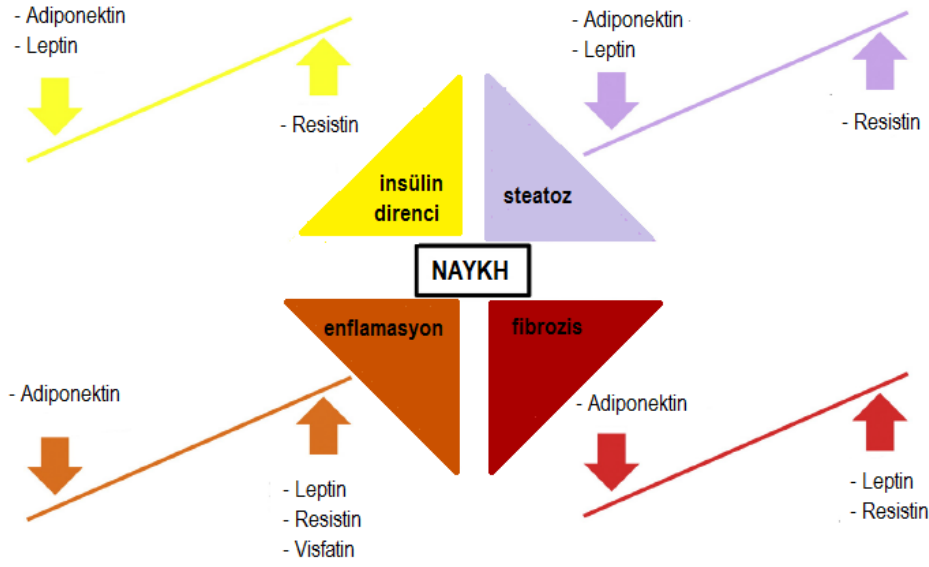


Şekil 2.5 NAYKH’ nin patojenezinde “two-hits” hipotezi (139).

Bunların dışında diyet elemanları (örneğin, yüksek fruktoz ve yağ alımı) (159), genetik etmenler, bağırsaktan türetilmiş artmış mikrobiyal bileşenlerin hastalığın gelişmesine ve ilerlemesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (78, 160).

2.2.5 NAYKH’ de Adipokinlerin Rolü:

NAYKH patojenezi ile ilgili hala bir netlik yoktur. NAYKH’ nin “çoklu vuruş” sürecinin bir sonucu olarak geliştiği varsayılmaktadır (161). Günümüzde literatürün büyük bir kısmı da adipokinlerin, insülin duyarlılığı, BS ve NASH gibi çeşitli süreçlerde yer aldığı üzerinde durmakta ve bu konuda çalışmalar yapmaktadır (78).



Şekil 2.6 Seçili adipokinlerin nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) gelişiminde etkisi (162)

Adiponektin:

Adiponektin, hepatositler üzerinde anti-steatotik etkiye sahip bir adipokindir çünkü adiponektin serbest yağ asidi oksidasyonunu arttırırken glukoneojenezi, serbest yağ asidi akışını ve de novo lipojenezi azaltmaktadır (163). Daha da önemlisi adiponektin, hepatositleri NAYKH' nin bir belirtisi olan apoptozdan korumaktadır (164). Adiponektin, hepatosellüler hücrelere, Kupffer ve muhtemelen sinüzoidal hücrelere etki ederek antienflamatuvar ve antifibrotik etki göstermektedir. Fakat bu hormon antienflamatuvar etkisini, AMPK ve peroksizom proliferatör aktifleştirici reseptör (PPAR) - α yollarını aktive ederek, serbest yağ asidi oksidasyonunu arttırarak, serbest yağ asidinin hepatik akışını azaltarak, proenflamatuvar sitokinleri

(Örn; TNF-a ve IL-6) baskılayarak, antienflamatuvar sitokinleri (Örn; IL-10) ise uyararak gerçekleştirmektedir (161, 165).

2243 kişilik (698 kontrol ve 1545 NAYKH hastası) 27 çalışmayı içeren bir metaanalizde BS hastalarının adiponektin düzeyi kontrol grubundan, NASH hastalarının adiponektin düzeyleri kontrol grubundan ve BS' li hasta grubundan daha düşük olduğu gözlenmiştir (166). Fakat ilerleyen aşamalarda, NASH siroza ilerlediğinde, adiponektin seviyeleri yükselmiştir (167). Sirozda, adiponektin seviyelerindeki bu yükselmenin adiponektinin bozulmuş hepatik klirensinden veya sirozdaki proenflamatuvar sitokinlerin fazla salınımına karşı bir artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir (167).

Leptin:

Leptinin hepatik glukoz üretimini baskılayarak, hepatik de novo lipojenezini inhibe ederek ve yağ asidi oksidasyonunu uyararak bir insülin duyarlılaştırıcı ve antisteatotik etki sağladığı belirtilmektedir (168). Leptin ayrıca, yıldız hücrelerinin aktivasyonuna yol açarak ve transforme büyüme faktörü $\beta 1$ ekspresyonunu arttırarak karaciğerdeki fibrojenik cevabı arttırmaktadır (169).

Toplamda 2612 (1837 NAYKH hastası 775 kontrol) kişinin bulunduğu 33 çalışmanın birleştirildiği bir metaanalizde BS' li hastalarda kontrol grubuna göre, NASH' li hastalarda kontrol grubu ve BS' li hastalara göre daha yüksek leptin seviyeleri gözlemlenmiştir (170).

Hayvan modellerinde ise leptin, NAYKH üzerinde, ikili bir etki yapıyor gibi görünmektedir. Hastalığın ilk evrelerinde hepatik steatozdan korunurken hastalık devam

ettiğinde veya ilerlediğinde enflamatuvar ve fibrojenik bir faktör olarak işlev gördüğü düşünülmektedir (168).

Resistin:

Karaciğer, resistinin ana hedef organı olarak görünmektedir ve hiperresistinemi artmış glukoz sekresyonu ve hepatik İD ile sonuçlanmaktadır (171). Resistin eksikliğinin antisteatotik etkisinin hepatik lipojenezde ve çok düşük dansiteli lipoprotein(VLDL) aktarımında rol oynayan genlerin azaltılmış ekspresyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (172). Bununla birlikte, proenflamatuvar etkilere yol açtığı ve TNF-a, IL-1 β , IL-6 ve IL-12 gibi enflamatuvar süreçlerde yer alan birçok sitokin salınımını tetiklediği öne sürülmüştür (173, 174).

Dolaşımdaki resistin seviyelerinin insanlarda NAYKH ile olan ilişkisine gelince, çalışmalar şimdiye kadar çelişkili sonuçlar vermiştir. Bazı çalışmalar BS veya NASH hastalarının serum resistin düzeylerinin kontrollerden daha yüksek olduğunu bildirmiştir(175). Bununla birlikte, diğerleri BS, NASH veya sağlıklı kontrol grubundaki bireylerde resistin düzeyleri arasında bir fark bulamamışlardır (176). NAYKH' de resistin ile karaciğer histolojik parametreleri arasındaki ilişkiyi araştıran 12 çalışmadan sadece altı tanesi önemli farklılıklar bildirmiştir. Bu farklılıklar arasında da en güçlü ilişkinin steatoz derecesinde olduğu görülmüştür (177).

Visfatin:

Visfatinin, hepatik enflamasyonun yanı sıra glukoz homeostazı ve İD' yi düzenleyerek NAYKH gelişiminde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (178). Fakat çalışmaların çoğunda BS, NASH hastaları ve kontroller arasında serum visfatin

düzeylerinde bir fark olmadığını bildirilmiştir (179, 180). Bir başka çalışma ise bu peptidin hepatik ekspresyonunun karaciğer steatozu ve enflamasyonu ile ilişkili olmadığını, ancak fibroz evresi ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir (181). Aller ve ark. (182) bu çalışmanın aksine serum visfatin düzeylerinin portal enflamasyonla ilişkili olduğunu ve steatoz veya fibrozis ile ilişkili olmadığını göstermiştir.

Visfatin seviyelerinin NAYKH ile gerçek ilişkisini anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.2.6 NAYKH' de Hepatokinlerin Rolü:

Son yıllarda hem parakrin hem de endokrin etki gösteren proteinler olan organokinlere ilgi artmıştır. Bunlardan en iyi bilinenler ve incelenmiş olanlar, yağ hücresinde üretilen adipokinler ve iskelet kasında üretilen miyokinlerdir. Yapılan çalışmalarda karaciğerin tıpkı adipoz doku ve iskelet kası gibi glukoz ve lipid metabolizmasını etkileyen proteinleri dolaşıma verdiği görülmüştür. Bu proteinler hepatokinler olarak adlandırılmaktadır. Bu proteinler arasında selenoprotein P (183), cinsiyet hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) (184), fetuin A (185), ve adropin (11) bulunmaktadır.

Fetuin- A:

Fetuin - A olarak bilinen α_2 HS glikoproteini insan metabolizmasını düzenleyen en önemli hepatokinlerden biridir. Fetuin - A, çoğunlukla karaciğerde eksprese edilmektedir fakat plasenta ve dilde de daha az bir miktarda eksprese edilmektedir (185). Bu protein ilk olarak akut enflamasyon durumlarında albumine benzer biçimde bir negatif akut faz reaktanı olarak dikkati çekmiştir (186) ve 1989

yılında karaciğer ve iskelet kası içindeki insülin reseptör tirozin kinazın doğal bir inhibitörü olarak tanımlanmıştır (187). Fetuin A dokulardaki insülin alıcısını bağlayarak insülin sinyalini inhibe etmekte ve dolayısıyla insülin direncini indüklemektedir (188).

Plazma fetuin A konsantrasyonu karaciğerdeki yağ birikimi ile de ilişkili bulunmuştur böylece bu proteinin yağlı karaciğer ile İD arasında potansiyel bir bağlantı görevi görebileceği öne sürülmüştür(189). Yapılan bir çalışmada da dolaşımdaki fetuin A düzeylerinin karaciğer yağ içeriği yüksek olan hastalarda adipoziteden bağımsız olarak arttığı görülmüştür (190).

Selenoprotein P:

Selenoprotein P (SEPP1 tarafından kodlanmıştır), en çok karaciğer tarafından üretilmekte ve selenyum destek proteini gibi işlev görmektedir. Selenoprotein P, T2DM' li hastaların karaciğerinde artmaktadır ve yüksek selenoprotein P seviyeleri İD ilişkili bulunmuştur (191). Benzer şekilde, kardiyovasküler risk faktörleri (bel çevresi, hsCRP, trigliserit seviyesi, karotis intima media kalınlığı) ve AST ile pozitif bir korelasyon ilişkisi olduğu kaydedilmiştir (183). Viseral obeziteye sahip NAYKH hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek selenoprotein P konsantrasyonu gözlenmiştir. Bunlara ek olarak, en yüksek selenoprotein P seviyesine sahip hastalar, en düşük seviyeye sahip olanlara göre 7.5 kat daha fazla NAYKH riski göstermiştir. Bu nedenle, bu hepatokinin, NAYKH' nin yeni bir biyobelirteç maddesi olarak kabul edilebileceği düşünülmektedir (192).

SHBG:

SHBG esas olarak karaciğerde üretilmektedir (184). Bu hepatokinin ana işlevi, cinsiyet hormonu taşımaktır (193) ancak yapılan bir çalışmada intrahepatik yağ içeriğinin artmasıyla birlikte SHBG' nin serum konsantrasyonlarının azaldığı ve obezite tedavisinin karaciğerde yağ içeriğinin azalması ile ilişkili olarak, dolaşımdaki SHBG konsantrasyonunda bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (194).

Dolaşımdaki insülin düzeyleri ile SHBG arasında negatif korelasyon olduğu bilinmektedir. Artmış insülin seviyesi, seks steroidleri üzerine bir etki yapmadan, karaciğerde SHBG sentezini baskılamaktadır. Bunun sonucunda SHBG' nin hiperinsülinemiyle ilişkili kardiyovasküler riski belirlemede bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği (195) ve T2DM için prediktör olabileceği düşünülmüştür (196).

2.3 İrisin:

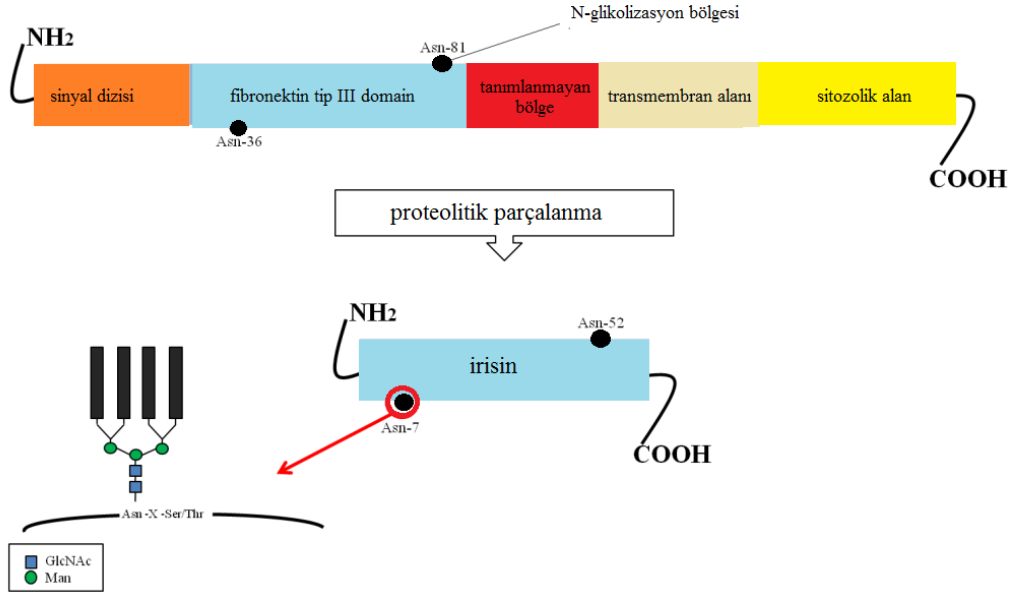
İrisin, 2012 yılında, egzersiz sırasında iskelet kası tarafından salgılanan, beyaz adipoz dokunun kahverengi adipoz dokuya dönüşmesine neden olan, hormon benzeri bir molekül olarak tanımlanmıştır (11). İrisin terimi Yunan mitolojisinde Thamus ve Electra' nın kızları olan, Tanrılardan Tanrılara ya da insanlara haber taşıdığı düşünülen, İris' ten gelmektedir(197). İrisinin de fiziksel egzersizin yararlı etkilerini (kahverengileşme ve termojenez) yağ dokusuna ve metabolizmaya karışan diğer organlara ilettiği düşünülmektedir.

2.3.1 İrisinin Yapı ve Karakterizasyonu:

İrisinin, tüm egzersiz türlerine olmasa da bazı egzersiz türlerine cevap olarak kan dolaşımına salınan, fibronectin tip III domain containing 5 (FNDC5)' in proteolitik türevi olduğu düşünülmektedir (198).

FNDC5, 2002 yılında, eş zamanlı olarak iki bağımsız araştırma grubu tarafından keşfedilmiş (199, 200) ve kas peroksizom proliferator-activated reseptör gama koaktivatör 1-alfa (PGC1 α) nın kontrolünde, adipoz dokuların kahverengileşmesine aracılık eden bir protein olarak tanımlanmıştır (11). PeP (199) ve fibronectin tip III tekrarlarını içeren protein 2 (FRCP2) (200) olarak da bilinen FNDC5 (200) 209 aminoasitli(aa) glikozile edilmiş tip 1 membran proteindir. FNDC5 29 aa' dan oluşan bir N-terminal sinyal dizisi, 94 aa' ya sahip bir fibronectin tip III bölgesi, 28 aa' dan oluşan tanımlanamayan bölge, 19 aa' ya sahip bir transmembran alanı ve 39 aa ile bir C-terminal kısmı içermektedir (201).

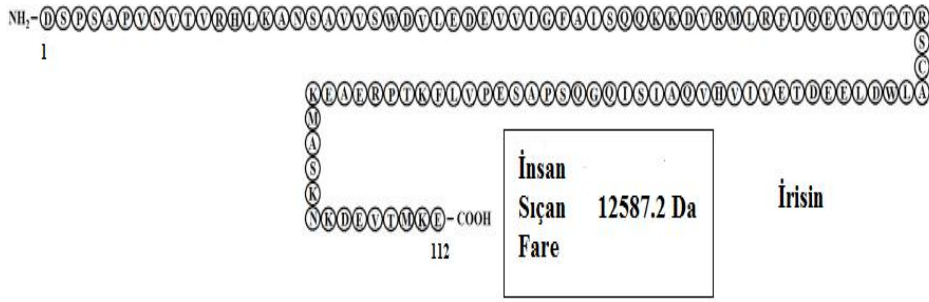
Yapılan çalışmalarda transmembran FNDC5' in hücrel karşılığı olan hücrel FNDC5 ile karşılaştırıldığında daha büyük olduğunun keşfedilmesinin ardından FNDC55' in, bilinmeyen proteazlar ile C-terminalinden ayrılması, modifiye edilmesi (glikozile edilmesi) ve salgılanması gerektiği öne sürülmüştür (11).



Şekil 2.7 FNDC5 yapısı ve irisinin oluşumu (202). (Siyah noktalar potansiyel N-glikozilasyon bölgeleri olarak işaretlenir. Asn; asparajin, GlcNAc; N asetilglukozamin, Man; mannoz, Ser; serin, Thr; treonin, X; prolin hariç herhangi bir aa)

FNDC5' in C-terminal fragmanı sitoplazmada bulunurken, hücre dışı N-terminali dolaşıma salınan irisini üretmek için proteolitik olarak ayrılmaktadır (203, 204). FNDC5' in henüz bilinmeyen proteazlarla parçalanmasından sonra 112 aa protein, irisin, dolaşıma salınmaktadır (201). Hem hayvan modellerinde hem de insanlarda yapılan çalışmalar da FNDC5 gen ekspresyonunun irisinin ana kaynağı olduğu doğrulanmıştır (12, 205, 206).

İrisinin bölünmesi ve salınması, epidermal büyüme faktörü (EGF) ve alfa dönüşüm büyüme faktörü(TGF) gibi transmembran polipeptitlere benzemektedir(11).



Şekil 2.8 İrisinin aminoasit dizilimi (11)

Bostrom ve arkadaşlarına göre irisinin teorik moleküler ağırlığı 12.6 kDa'dır (11). Daha sonra yapılan çalışmada insan serum örneklerinde sırasıyla 32 kDa ve 24 kDa' dalık glikozile ve deglikozile FNDC5 / irisin formlarını ortaya konulmuştur (207). Çalışmalar, deneylerde bulunan irisin bandının, eğer FNDC5 değil irisin ise, 22-24 kDa civarında olduğunu ortaya koymuştur (207, 208). Bu da FNDC5' in tam yapısını ve ayrılma bölgesinin doğru bir şekilde belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Leptin, adiponektin, retinol bağlayıcı protein-4, fibroblast büyüme faktörü gibi adipokinler böbrek klirensi gösterirken bir adipo-miyokin olan irisin böbrekler tarafından atılmamaktadır (209). Normal fizyolojik koşullarda irisin ortadan kaldırıldığı mekanizmayı bilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır

2.3.2 İrisin Ekspresyonu ve Ekspresyonunun Düzenlenmesi:

İrisin, iskelet kası dışında deri altı ve visceral adipoz doku tarafından salgılanan bir adipo-miyokindir (208). Fakat FNDC5' in adipoz dokusundaki ekspresyonu, iskelet kasındakinden 100– 200 kat daha düşük bulunmuştur (210). Sıçanlarda irisin, beyaz yağ dokusunun olgun adipositlerinden, ağırlıklı olarak deri altı yağ dokusundan ve daha az miktarda visceral yağ dokusundan salınmaktadır. Bununla birlikte, kahverengi

yağ dokusundan hemen hemen hiç FNDC5 veya irisin eksprese edilmemektedir (208). Farelerde ise kastan türetilmiş irisin, bu proteinin toplam dolaşım seviyelerinin ~ % 72' sini temsil etmekte, geri kalan % 28' i muhtemelen adipoz dokusundan türetilmektedir (11, 208).

FNDC5 seviyesini ve dolaylı olarak dolaşımdaki irisin seviyesini değiştiren çeşitli faktörler arasında soğuk (207) ve fiziksel aktivite (211) bulunmaktadır. Boström ve arkadaşlarına göre dolaşımdaki irisin seviyeleri egzersizden sonra artmaktadır. Yaptıkları çalışmada egzersizle indüklenen PGC1- α 'nın, FNDC5 geninin ifadesini arttırdığını bildirilmişlerdir (11). Çalışmayı doğrular şekilde yapılan farklı bir çalışmada da dolaşımdaki irisin seviyelerinin egzersize bağlı aktivitelere katılan kişilerde arttığı ve daha az aktif ve sedanter olanlarda kademeli olarak azaldığı görülmüştür (212).

Bununla birlikte, bazı veriler FNDC5 geninin egzersizle aktivasyonunu doğrulamamış (206, 213), düzenli olarak antrenman yapan insanlarda genellikle daha düşük bir irisin serum seviyesi gösterilmiştir (214). Timmons ve ekibi yaptıkları çalışma sonucunda FNDC5 ekspresyonunun sadece oldukça aktif yaşlı bireylerde arttığını ve “fiziksel egzersizin metabolik bozukluğu olan kişilerde irisin seviyesini arttırdığı (215)” ifadesinin aksine metabolik durumla ilişkili olmadığını ileri sürmüşlerdir (206). Serum irisin düzeyleri kent sakinlerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve bu farklılık yerleşim yerinde yapılan faaliyetlerle ilişkilendirilmiştir (212).

Fiziksel aktivite tipinin irisin seviyeleri üzerinde rol oynadığından şüphelenilmektedir çünkü yüksek yoğunluklu egzersizden sonra ve direnç egzersizinden sonra irisin artışı kaydedilmiş (216) ancak dayanıklılık egzersizinden

sonra böyle bir durum söz konusu olmamıştır (217). 2012-2014 yılları arasında yayımlanan ve yalnızca üç randomize kontrollü çalışmanın yapıldığı 12 çalışmayı kapsayan bir metaanaliz raporu ise kronik egzersiz eğitiminin dolaşımdaki irisin seviyelerinde önemli bir azalmaya yol açtığını göstermiştir (214).

Dolaşımdaki irisin seviyesini değiştiren faktörler arasında sıcaklık bulunmaktadır. Aydın ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada obez ve sağlıklı bireylerden oluşan 2 gruptan biri 45 dakikalık bir koşu yapmış, diğer grup ise 50° C sıcaklığında bir Türk hamamında 45 dakikalık bir duş almıştır. Araştırmacılar, hem egzersiz hem de duştan sonra irisin miktarlarının arttığını fakat Türk hamamında duştan sonra daha fazla miktarda irisinin salgılandığını ve tükürüğe aktarıldığını bildirmişlerdir. Artışın obez bireylerde kontrol deneklere kıyasla daha fazla olduğu görülmüştür (218).

Soğuğa maruz kalmanın insanlarda irisin salgılanması için afferent bir sinyal olup olmadığını araştıran başka bir çalışmada ise soğuğa maruz kalmanın dolaşımdaki irisini arttırdığı ayrıca titreme yoğunluğuyla orantılı ve egzersizle uyarılan sekresyona benzer büyüklükte bir irisin salgısı indüksiyonu rapor edilmiştir (207).

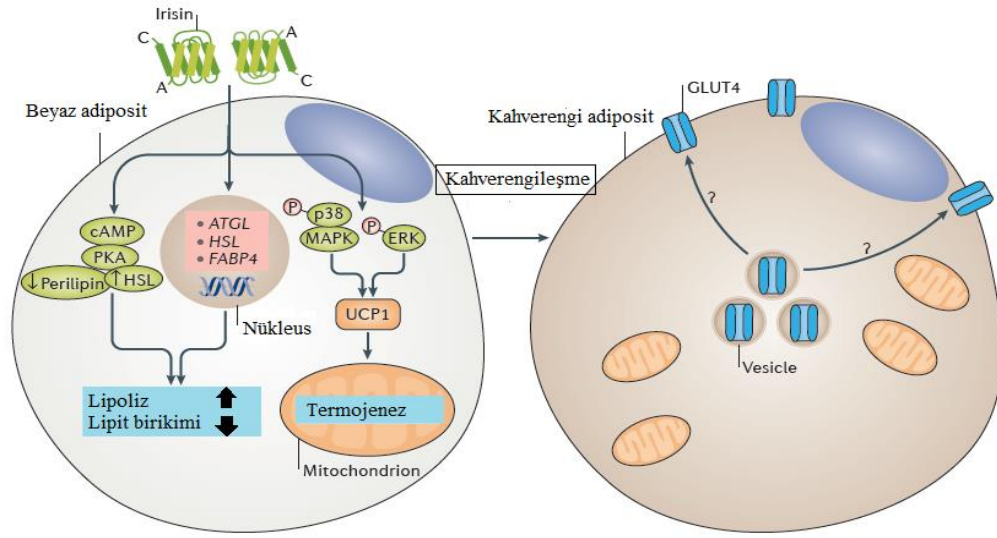
Dolaşımdaki irisin seviyelerinin egzersize bağlı aktivitelere katılan kişilerde arttığı ve daha az aktif ve sedanter olanlarda kademeli olarak azaldığı genel olarak kabul edilmektedir (208). Bu nedenle, egzersizin obezite, diyabet, kardiyovasküler, ve diğer hastalıklar üzerindeki genel yararlı etkileri göz önüne alındığında, irisinin, bu hastalıklarla ilişkili çeşitli fonksiyonlarda ve henüz keşfedilmemiş diğer fonksiyonlarda önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir.

2.3.3 İrisinin Biyokimyasal Etkileri:

Miyokinlerin keşfedilmesiyle beraber kas dokusunun kuvvet ve hareket sağlamasının yanı sıra birçok metabolik ve fizyolojik olayı düzenlediği görülmüştür. İrisin buna aracılık eden, miyokin sınıfının keşfedilen, en yeni miyokinlerindendir (107).

İrisinin öncülü olan FNDC5'in overekspresyonu; oksijen kullanımı, ısı ve karbondioksit üretimini arttırmaktadır. İrisinin; enerji harcanmasını aktive etmek ve ısı çıkışını arttırmak için hücre içinde reseptörüne bağlandıktan sonra iki şekilde etki ettiği bilinmektedir. İlki, irisin hormonu reseptörüne bağlandığında öncelikle hücre membranındaki adenilat siklaz enzimi aktive olmakta ve hücre içinde siklik adenosin monofosfat (cAMP) artışı gerçekleşmektedir. Artan cAMP protein kinazı aktive ederek hormon sensitiv lipazın aktive edilmesini sağlamaktadır. Aktive olan hormon sensitiv lipaz etkisi ile lipoliz ve enerji harcanması artmaktadır. Diğer bir yol ise; FNDC5 irisin, nükleusu bilinmeyen bir şekilde uyarmakta ve UCP1 ekspresyonunu arttırmaktadır (11).

İrisinin adipoz dokuda UCP-1 ifadesini ve enerji harcamasını arttırarak sistemik metabolizmayı geliştirmektedir(11). İrisinin UCP1'i aktive etmesiyle beyaz adipositlerin kahverengileşmesi ve termojenez uyarılırken (219), irisin gen ekspresyonunun bloke edilmesi UCP1 ekspresyonunu azaltmakta ve obezitede adipojenezi arttırmaktadır (220).

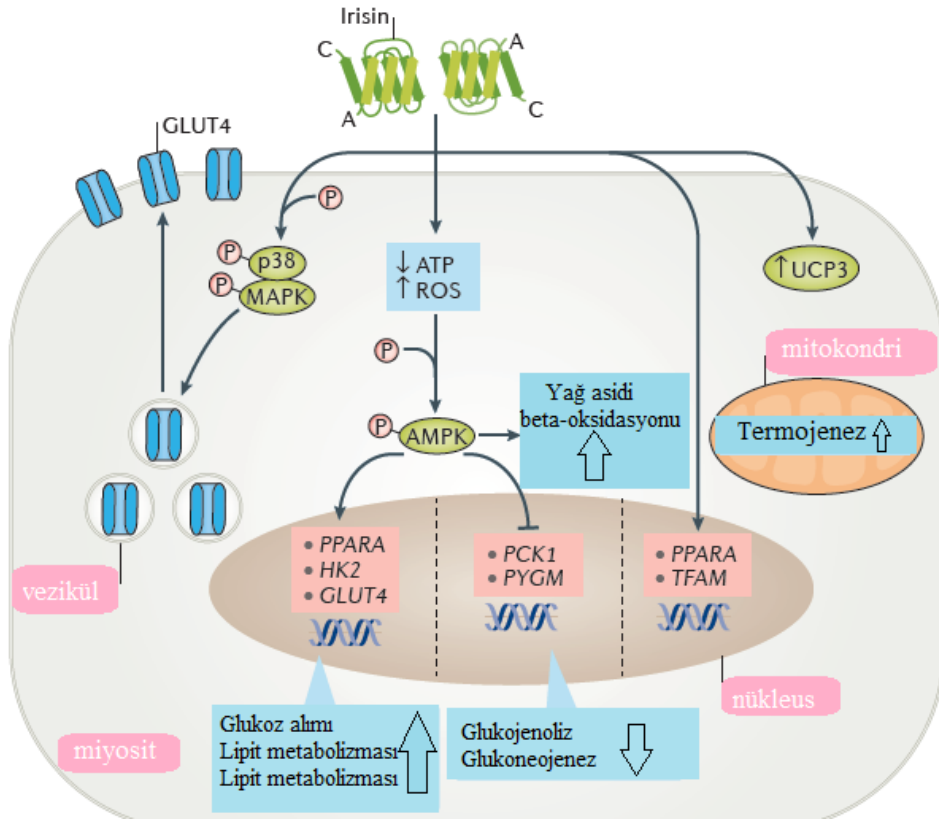


Şekil 2.9 Adipositlerde irisinin etkisi (210). (MAPK; p38 mitojenle aktive edilen protein kinaz, ERK; hücre dışı-sinyal düzenlenmiş kinaz, PKA; protein kinaz A, HSL; hormona duyarlı lipaz)

İrisin, iskelet kasları tarafından glukoz alımını kolaylaştırmakta, hepatik glukoz ve lipit metabolizmasını geliştirmekte, obezite ve metabolik sendromun neden olduğu hiperlipidemi ve hiperglisemi üzerinde olumlu bir etki bırakmaktadır. Bu özellikleri sayesinde insülin duyarlılığını arttıran bir hormon gibi davranmaktadır (221).

İrisinin glukoz alımını etkilediği, GLUT4 ekspresyonunu arttırdığı düşünülmektedir (Şekil 2.10) (210). Son deneysel çalışmalar, irisinin iskelet kaslarında kalsiyum / reaktif oksijen türleri (ROS) ve P38 AMPK aracılı AMPK yolu yoluyla glukoz alımını aktive ettiğini göstermiştir (222, 223). Perakakis ve ark. irisinin, hücre içi ATP seviyelerini azaltarak veya ROS veya hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarını artırarak AMPK yolunu aktive edebildiğini, AMPK yolunun aktivasyonunu GLUT4, heksokinaz 2 (HK2) ve PPARA genlerinin ekspresyonunu uyardığını ve PYGM ve PCK1 ekspresyonunu inhibe ettiğini bildirmişlerdir (210). GLUT4 ve HK2' nin yüksek ekspresyonu, GLUT4 proteininin sitoplazmadan

membrana artan translokasyonu ile miyositlerin glukoz alımını indüklerken PYGM ve PCK1 ekspresyonunun inhibisyonu glikojenoliz ve glukoneojenezi azaltmaktadır (210).



Şekil 2.10 İskelet kasında irisinin etkileri (210).

İrisinin temel olarak gıda alımının kontrolünde yer almadığı (11) ve plazmada yemeğe bağlı bir dalgalanma göstermediği (12) konusunda çalışmalar mevcuttur. Fakat Qiu ve ark. yaptığı bir çalışmada yüksek karbonhidrat diyeti yüksek irisin düzeyleri ile ilişkili iken sağlıklı beslenme alışkanlıkları düşük irisin düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (224). Bu çalışmayla uyumlu olarak yapılan bir hayvan çalışması da yüksek yağlı diyetin kasta FNDC5 ve irisinde bir artışa neden olduğunu göstermiştir

(225) ki bu da diyetin plazma irisin konsantrasyonlarını kontrol etmede rolünü düşündürmektedir.

2.3.4 Metabolik Hastalılarda İrisin:

İrisin ve Obezite:

Obezite, hem yetişkinleri hem de çocukları etkileyen, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaygın olan, yağ dokusunun aşırı büyümesi olarak tanımlanan, kronik bir hastalıktır (20).

İrisinin UCP1' i artırarak, lipit mobilizasyonunu ve glukoz alımını teşvik etmede, beyaz adipositin bej adipositlere farklılaşmasını sağlamada ve adipoz doku kapasitesini iyileştirmede bir rolü olacağı düşünülmektedir (211). Bu nedenle irisin seviyelerinin farklı insan gruplarında aşırı kilo veya obezite ile ilişkili olabileceğini öne sürülmektedir. Ancak, bu ilişki bildirilen çelişkili sonuçlar nedeniyle tartışmalı olmaya devam etmektedir.

40' ı sağlıklı kontrol olan 81 birey üzerinde yapılan bir çalışmada dolaşımdaki irisin, obez bireylerde sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğu ve irisinin obezitede endotel fonksiyonunun düzenlenmesinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (226). 75 metabolik olarak sağlıklı nonobez yetişkin ve 51 metabolik olarak sağlıklı obez yetişkini içeren bir başka çalışmada serum irisin düzeyleri metabolik olarak sağlıklı obez grupta anlamlı derecede düşük bulunmuş ve irisin, yüksek yoğunluklu lipoprotein(HDL) ile pozitif korelasyon, BKİ ile negatif korelasyon göstermiştir (227). Yapılan diğer çalışmalarda BKİ ile irisin arasındaki negatif ilişkiyi doğrulamaktadır (226, 228). 300 obez katılımcıyı içeren bir çalışma,

serum irisin düzeylerinin yaş ve cinsiyet uyumlu kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olmadığını ortaya koymuştur (229).

Bu çalışmaların aksine çoğu çalışma obezitenin öngörülmesinde irisinin rolünü ve BKİ ile irisin arasındaki pozitif korelasyonu desteklemektedir (12, 230, 231). 94 obez hastayı kapsayan klinik bir çalışmada kilo kaybı programına katılan obez deneklerin irisin düzeyinin kontrollerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (232). Aynı şekilde 40 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada sağlıklı bireylerin irisin düzeyleri anorektik bireylerden daha yüksek bulunurken obez bireylerden daha düşük bulunmuştur. Çalışma sonunda irisin, BKİ ve vücut ağırlığı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (231). Diğer klinik çalışmalarda bu bulguları doğrulamaktadır (233-235). Bariatrik cerrahi ameliyatı sonrası altıncı ayda obez hastalardan alınan kan örnekleri ve iskelet kası örneklerinde FNDC5 mRNA' nın daha düşük olduğu ve dolaşımdaki irisin seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir. Araştırmacılar, enerji kısıtlamasının ve cerrahi olarak indüklenen kilo kaybının, irisin seviyesini düşürebileceği sonucuna varmışlardır (12). Fukushima ve diğ. diyet müdahalesi, egzersiz ve bilişsel davranışçı terapi gibi müdahaleleri içeren 6 aylık bir kilo programında katılımcılarda serum irisin düzeyi ile kilo kaybı arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır ve vücut ağırlığının azalmasının irisin seviyelerini değiştirmediği sonucuna varmıştır.

Toplamda 18 çalışmanın (1005 vaka 1242 kontrol) derlendiği bir metaanalizde obez bireylerde dolaşımdaki irisin seviyelerinin, genel sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğuna ve dolaşımdaki irisin seviyelerinin etnik köken ve yaştan etkilendiğine dair kanıtlar sunmaktadır (236). Obezitede yükselen irisin seviyesinin, leptin veya insülin için daha önce açıklanmış olan, obez deneklerde glukoz toleransını ve metabolizma kontrolünü eski haline getirmek için glukoz metabolizmasını ve enerji

tüketimini düzenlemek için telafi edici bir cevap “irisin direnci” olabileceği tahmin edilmektedir (210). Fakat yine de etnik köken, yaşam tarzı ve kilo kaybının irisin düzeyi üzerindeki etkileri ve ilişkisini net olarak anlayabilmek için prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

İrisin ve Diyabet:

İrisinin beyaz adipoz dokunun kahverengileşmesini uyararak, iskelet kası ve kalpte glukoz alımını teşvik ederek, hepatik glukoz ve lipit metabolizmasını geliştirerek, pankreatik hücre fonksiyonunu geliştirerek, insülin direnci ve T2DM’ da terapötik potansiyel sergilediği gösterilmiştir (222, 227, 233, 237). Ayrıca irisinin ER stresini azaltarak hepatik metabolizmayı geliştirebileceği ve β -adacık hücrelerinin hayatta kalmasına ve fonksiyonuna katkıda bulunduğu savunulmaktadır (221).

İrisinin pankreatik beta hücreleri üzerinde yüksek glukoz (238) veya yüksek doymuş yağ asitleri (239) tarafından indüklenen apoptozu kısıtlayarak beta hücresi proliferasyonunu, insülin biyosentezini ve salgılanmasını uyardığını kanıtlanmıştır. Bu sayede irisin glukoz toleransını artırabilmekte ve insülin direncini azaltabilmektedir (240-242). Yapılan hayvan çalışmaları da eksojen irisin uygulamasının kan şekeri seviyelerini 60, 90 ve 120. dakikalarda önemli ölçüde düşürdüğünü, insülin duyarlılığını arttırdığını ve İD’ de düzelmeye neden olduğunu doğrulamıştır (11).

Yapılan kesitsel çalışmalarda diyabetik olma durumunda, irisin seviyeleri iki diyabet türü arasında ayrılmış gibi görünmektedir. Tip 1 diabetes mellitusta (T1DM) irisin düzeylerinin kontrollerden daha yüksek olduğu bildirilirken (243, 244) 2 metaanaliz (245, 246) dahil olmak üzere pek çok çalışmada T2DM’ si olan hastalarda

kontrollere göre daha düşük bulunmuştur (230, 247-249). Liu ve ark. 96' sı T2DM olmak üzere 156 birey üzerinde yaptığı çalışmada T2DM hastalarında dolaşımdaki irisinin, diyabetik olmayan kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük bulmuştur. Gözlemlenen bu düşüklüğe T2DM' de kas fonksiyonunda ve PGC-1 α ekspresyonunda azalmanın neden olabileceği düşünülmektedir (230).

Bu çalışmaların aksine T1DM hastalarında irisin düzeylerinin sağlıklı bireylere göre azaldığını bulan(250) ve T2DM hastalarda serum irisin düzeylerini kontrollere göre daha yüksek bulan çalışmalar mevcuttur (251, 252). 73 T2DM'li ve 55 diyabetik olmayan kontrol grubunu içeren vaka-kontrol çalışmasında irisin seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ve TG ve glukoz seviyelerinin metabolik durumu iyileştirmek için telafi edici bir mekanizma olarak irisin ile modüle edilebileceği öne sürülmüştür (251).

Yayımlanan çalışmalar, irisin seviyelerinin gebelik boyunca arttığını göstermiştir (253, 254)ve artan irisin düzeyleri gebelik sırasında artan insülin direncini telafi etmek için uyarlanabilir bir yanıt olabilir (253, 255). Yapılmış ileriye dönük bir çalışma, ilk trimesterde ve ikinci trimesterde dolaşımdaki irisin seviyelerini ölçmüş ve daha sonra gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) gelişmiş gebe kadınlarda dolaşımdaki irisin seviyesinin önemli ölçüde düşük olduğunu göstermiştir, bu da gebelikte erken dönemde annenin irisin seviyelerinin GDM gelişimini tahmin edebileceği şeklinde yorumlanmıştır (256). Sadece kandaki değil kordon kanı ve anne sütündeki irisin düzeylerini analiz eden, irisin düzeyleri ile doğum öncesi ve doğum sonrası gebelik diyabeti arasındaki ilişkiyi araştıran, 22 çalışmayı kapsayan bir metaanalizde GDM grubunda dolaşımdaki irisin düzeylerinin gebelik sırasında kontrol

grubundaki düzeylerden anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur (257). Sadece birkaç çalışma (255, 258) zıt sonuçlar vermiştir.

Son olarak bir metaanalizde dolaşımdaki irisin seviyelerinin İD ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiş ve dolaşımdaki endojen irisinin diyabet riskini öngörme olasılığı üzerine durulmuştur (224). Bu bulgular ve çalışmalar irisinin glukoz metabolizmasına katkısı hakkında yeni bilgiler sağlamakta ve potansiyel olarak diyabet tedavisinde gelecekteki araştırmaların odağı haline gelmektedir fakat ilişkinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

İrisin ve Lipit Metabolizması:

İrisinin AMPK yolu ile yağ asidi β - oksidasyonunu arttırdığını, PPARA' nın ekspresyonunu arttırarak lipit metabolizmasını uyardığı bilinmektedir (210). Ayrıca termojenik bir protein olduğu için de beyaz adipoz dokusunu kahverengi adipoz dokusuna dönüştürerek enerji harcamasını sağlamaktadır (11). İrisinin sahip olduğu tüm bu etkiler irisinin lipit parametleri üzerinde bir etkisi olabilir.

Çoğu çalışmada irisin düzeyleri ile elverişsiz bir lipit profili arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmesine rağmen sonuçlar çelişkilidir. Yapılan çalışmalarda sedaterlerde (212) ve metabolik sendromlu kişilerde (233) açlık TG' ler ile Çinli hastalarda (259) total kolesterol (TK), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve açlık yağ asitleri ile Koreli yetişkinlerde (260) ise TK, LDL, TG' ler ile dolaşımdaki irisin seviyesi arasında pozitif korelasyon görülmüştür.

Bu çalışmaların aksine 430 erkek 537 kadının dâhil edildiği bir çalışmada erkekler için irisin ve dolaşımdaki LDL ve TG seviyeleri arasında önemli derecede ters ilişkiler tespit edilmiştir. Kadınlar arasında ise lipit düşürücü ilaçları olmayan

kadınlarda irisin ve TK arasında ters bir ilişki görülmüştür (261). Orta yaşlı sağlıklı kadınlar arasında yapılan farklı bir çalışmada da irisin ile HDL ve TK arasında ters ilişkisini saptanmıştır (12). Sonuçlardaki farklılıklardan incelenen popülasyonlardaki farklılıklar veya irisin ölçümleri için kullanılan farklı ELISA kitlerinin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, insanlarda irisin ve biyokimyasal yollarının fonksiyonu hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

İrisinin ve NAYKH:

Küresel bir halk sağlığı sorunu olan alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, basit alkolsüz yağlı karaciğerden steatoz, enflamasyon ve fibroz ile karakterize edilen NASH' a kadar geniş bir spektrumu kapsamaktadır (9). Bu nedenle, NAYKH için noninvaziv indeksleri tanımlamak, böylece hastalığın ciddiyetini erken bir aşamada, erken yaşta derecelendirmek önemlidir.

İrisin, hepatositler, Kupffer hücreleri ve sinusoidal endotel hücreleri tarafından düşük miktarlarda üretilmektedir ancak karaciğerdeki rolü hala tam olarak bilinmemektedir (262). Yakın zamanda yapılan bir in vitro çalışmada, rekombinant irisin ile hepatosit tedavisinin, palmitik asitle indüklenen lipojenik ve enflamatuvar belirteçlerin ekspresyonunu ve lipojenezin transkripsiyonel düzenleyicilerini önemli ölçüde inhibe ettiği görülmüştür (237). İrisinin ayrıca AMPK yolu yoluyla etki ederek lipid ve glukoz metabolizmasının düzensizliğini iyileştirdiği, hepatik İD' yi hafiflettiği, HepG2 hücresinin hayatta kalmasını arttırdığı gösterilmiştir (263). Fakat klinik çalışmalardan gelen veriler çelişkilidir.

Polyzos ve ark. yaptığı bir çalışmada bireyler zayıf kontrol, obez kontrol, BS' li ve NASH' ı olanlar olarak gruplandırılmış ve irisin düzeylerine bakılmıştır. İrisin

düzeylerinin BS, NASH ve obez kontrol gruplarında zayıf kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. Fakat BS' li, NASH' li ve obez kontrol grubu arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (13). Benzer şekilde farklı bir çalışmada da irisin düzeylerinin hem NAYKH' li grupta hem T2DM' li grupta hem de T2DM+NAYKH olması durumunda kontrol grubuna göre düşük olduğu bildirilmiştir (264).

Obez hastaların ¹HMRs yöntemi kullanılarak intrahepatik lipit içeriğine göre sınıflandırıldığı bir başka çalışmada ise intrahepatik lipit birikimi arttıkça serum irisin seviyelerinin kademeli olarak düştüğü gözlemlenmiştir. Çalışmada intrahepatik lipit içeriği % 30'dan fazla olanlar steatozlu olarak kabul edildiğinde irisinin yağlanma olan grupta anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu belirtilmiş, irisinin hepatik steatozda koruyucu olabileceği öne sürülmüştür (265). Kronik karaciğer hastalıklarında irisinin rolünü anlamak için yapılan bir çalışmada da irisin seviyeleri ile enflamasyon derecesi arasında negatif korelasyon ilişkisi görülmüş ve NAYKH' li ve alkolik siroz hastalarında serum irisin seviyeleri sağlıklı kontrollere göre daha düşük saptanmıştır (266). Yapılan farklı bir çalışmada kontrol grubu ve NAYKH arasında irisin düzeyinde anlamlı bir farklılık olmasa da irisinin bağımsız bir şekilde NAYKH ile ters ilişkili olduğu görülmüştür (267).

Bu çalışmaların aksine hem dolaşımdaki irisin seviyeleri hem de hepatik irisin ekspresyonu daha yüksek steatoz derecesi ve fibrozis evresi olan hastalarda ve NASH hastalarında daha yüksek bulunmuştur (268). 84' ü NAYKH olmak üzere 355 yetişkin üzerinde yapılan bir çalışmada irisin seviyeleri NAYKH' li grupta kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Steatoz seviyesine göre değerlendirildiğindeyse yağlanma derecesi arttıkça irisin seviyesinin azaldığı görülmüştür. Çalışma sonucunda

irisinin NAYKH' nin erken aşamasında karaciğer hastalığına bağlı metabolik anormallikleri önleyen bir mekanizmaya aracılık ettiği öne sürülmüştür (228). HCC' ye bağlı karaciğer transplantasyonuna giden 18 hasta ve 18 donörün karaciğerindeki irisin ekspresyonuna bakıldığında HCC hastalarının karaciğer dokusunda aşırı irisin ekspresyonu görülmüştür. Bu sonuçlar karaciğer DNL' sinin yüksek olduğu HCC hastalarında, irisinin DNL inhibe edici parakrin bir hormon olarak üretilebileceğini ve hastalık ilerlemesiyle artan lipojenezi sınırlamak için telafi edici bir mekanizma olabileceğini düşündürmektedir (269).

NAYKH' nin oluşumu ve ilerlemesi ile irisin arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar birbiriyle çelişkili olup hastalık ile irisin arasında bir ilişkinin bulunmadığını (270) gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu nedenle konuyla alakalı daha detaylı ve daha geniş kitleli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

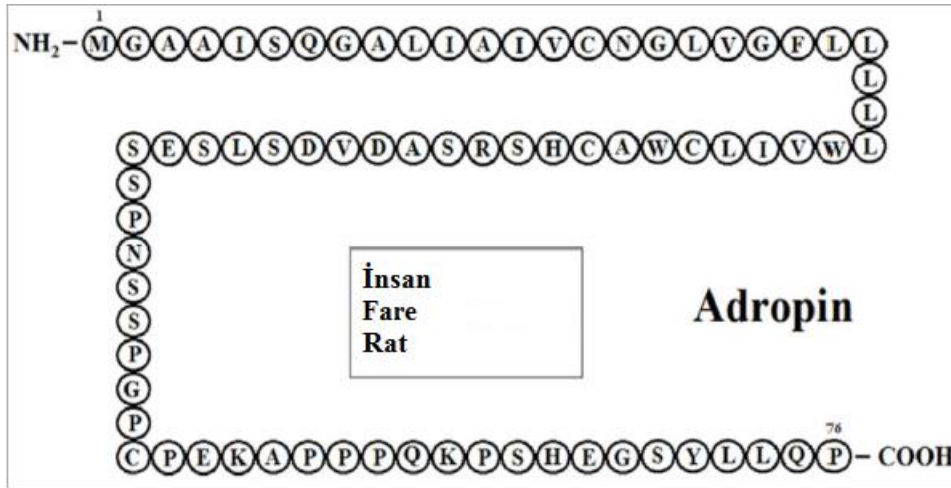
2.4 Adropin:

Adropin ilk olarak Kumar ve ark. tarafından farelerde keşfedilen bir proteindir. Adropin terimi “adura” “yakmak, ateşe vermek” ve “pinquis” “katı yağlar veya sıvı yağlar” anlamına gelen latin kelimelerinden gelmektedir (14). Adropinin düzenlenmesi ve etki mekanizmasının anlaşılması amacıyla fare modellerinde yapılan çalışmalarda adropinin metabolik homeostazda rol oynayan bir peptit olduğu ortaya çıkmıştır(16). Salınımın kaynağı ve mekanizması tartışmalı olsa da farelerde yapılan çalışmalar, gen ekspresyonunun ve dolaşımdaki adropin seviyelerinin diyet makrobeseinleri ve enerji dengesi durumundan etkilendiğini göstermektedir (14, 16, 271-273).

2.4.1 Adropinin Yapı ve Karakterizasyonu:

Adropin “Enho” olarak sembolize edilen çoğunlukla karaciğer ve beyinde eksprese edilen enerji homeostazıyla ilişkili gen tarafından kodlanmaktadır. Enho 9p13,3 kromozomunda bulunup glukoz homeostazı ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynamaktadır(14).

Adropin 76 aminoasitten oluşmaktadır ve molekül ağırlığı 4,5 kDa’dır (14). Adropin¹⁻³³ sekretuvar sinyal peptidiyken adropin³⁴⁻⁷⁶ ise peptit hormonudur. Adropin³⁴⁻⁷⁶ ‘nin fare ve kültürlenmiş hücrelere verildiğinde biyolojik olarak aktif olduğu görülmüştür (14, 274). Amino asitlerden 1-9 arasındaki N terminali sitoplazmada lokalizedir. Amino asitlerin 9-30 bölgesi, transmembran alanıdır (275). Amino asitlerin 30-76 arasındaki C terminali, plazma zarının yüzeyinin dışında lokalizedir (276).



Adropinin aa dizilimi insanlar, fareler ve sıçanlarda birebirdir(14). Adropinin yarılanma ömrü henüz tespit edilememiştir. Fakat yarılanma ömrünün yalnızca birkaç dakika olduğu varsayılmaktadır (197).

2.4.2 Adropin Ekspresyonu, Ekspresyonun Düzenlenmesi ve Konsantrasyonu:

Enho transkriptinin ekspresyonu ilk olarak karaciğer ve beyinde tanımlanmıştır (14, 276). Adropin, Kumar ve meslektaşları tarafından keşfedildiğinde, hepatik Enho ifadesinin açlıktan (inhibisyon) ve beslenme (uyarılma) durumundan etkilendiğini ve beslenme durumunda yağlı diyet uygulamasının ekspresyonunda bir artışa neden olduğunu gözlemlemişlerdir. Fakat kronik yüksek yağlı diyet uygulamasında bu ekspresyonda bir azalma görülmüştür (14). Yine farelerde yapılan bir başka çalışmada ise yüksek yağ oranı düşük karbonhidrat diyeti ile beslenen farelerde yüksek adropin seviyelerinin, düşük yağ oranı yüksek karbonhidrat diyeti ile beslenen farelerde düşük adropin seviyelerinin gözlemlendiği bildirilmiştir (16). Yapılan insan çalışmalarında ise plazmadaki adropin seviyesinin stabil olduğunu diurnal ya da yemeğe bağlı belirgin bir değişiklik göstermediğini belirtmiştir. Adropin düzeyinin beslenme durumunda ancak akut sinyaller ile düzenlenebileceği öne sürülmüştür (277). Fakat daha sonra Butler ve ark. yapılan bir çalışmada glukoz alımının adropin seviyesini düşürürken fruktoz alımının plazma adropin konsantrasyonunu arttırdığını saptamıştır. Dahası bu artış hipertrigliseridemi olan bireylerde daha fazla görülmüştür (277). Plazma adropin seviyelerinin ayrıca diyetel yağ alımı (pozitif) ve karbonhidrat (negatif) ile korele olduğu ileri sürülmüştür (278).

Son alışmalar gösteriyor ki adropin potansiyel doku spesifisitesine sahip çeşitli sıçan dokularında eksprese edilmektedir. Adropin immünoreaktivitesi kalp, bağırsak, pankreas, böbrek, göbek venleri, tükürük bezleri ve bazı periferik dokular gözlenmiştir (279, 280). Dokuların ıslak ağırlığına göre adropin seviyeleri: Pankreas> karaciğer > böbrek > kalp > beyin > serebellar doku olarak sıralanmıştır. Adropin ayrıca süt, peynir altı suyu ve süt ineklerinin plazmasında da bulunmuştur (281).



şekil 2.12 Dokularda ve vücut sıvılarında adropin (14, 197, 279-282)

Plazma adropin konsantrasyonunun 1 ila 10 ng / mL arasında değiştiği tahmin edilmektedir (282). Fakat adropin seviyeleri çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik durumlarda değişebilmektedir.

İnsanlarda serum adropin düzeylerinin erkekler ve kadınlar arasında farklılık göstermediği ve ayrıca adropin düzeyleri ve yaş arasında bir ilişki olmadığı

gösterilmiştir. Benzer şekilde pediatrik yaş gruplarında da adropin düzeyleri arasında cinsiyet farkı olmadığı belirtilmiştir (283). Fakat Butler ve ark. yaptığı çalışmada insanlarda plazma adropin seviyeleri yaşla negatif korelasyon göstermektedir. 30 yaş ve altındaki bireylerde adropin seviyeleri, 40-50 arası ya da 50 ve üzerindeki bireylere göre daha yüksek bulunmuştur (284). Yang ve ark. nın sıçanlar üzerinde yaptığı bir çalışmada yaşlı sıçanlarda düşük plazma adropin seviyesine ek olarak yaşlı sıçan beyinlerinde hem Enho mRNA' sını hem de proteinini önemli ölçüde düşük bulmuşlardır (285).

2.4.3 Adropinin Biyokimyasal Etkileri:

Adropin ekspresyonunun farelerde beslenmeyle uyarılıp açlıkla baskılandığı görülmüştür (14, 16). Bu sonuçlar, adropinin, beslenme ve açlık koşulları arasındaki geçiş sırasında metabolik homeostazın düzenlenmesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Dolaşımdaki adropinin metabolik durumu kaslara bildirerek açlık ve beslenme döngüsü boyunca yakıt seçimini etkileyebileceği öne sürülmüştür. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada adropin eksikliğinin tıpkı açlık anında olduğu gibi (286) glukoz yerine yağ oksidasyonunu indüklediği, adropin overekspresyonunun da tıpkı toklukta olduğu gibi (286) yağ yerine glukoz oksidasyonunu indüklediği görülmüştür (271). Adropin salınımının artmasının, beslenme durumunda olduğu gibi, piruvat dehidrojenaz (PDH) kompleksini aktive ederek glukoz oksidasyonunu arttırdığı (271), paralel olarak adropinin, yağ asitlerini β -oksidasyonu için kas mitokondrisine taşıyan, anahtar bir enzim olan, karnitin palmitoiltransferaz-1B' yi inhibe ederek kasta yağ asidi oksidasyonunu azalttığı görülmüştür (271, 287).

Fareler üzerinde yapılan farklı bir çalışmada adropin³⁴⁻⁷⁶ tedavisi, diyetle indüklenmiş obez farelerde, glukoz homeostazını düzelttiği, glukoz oksidasyonunu ve glukoz kullanımına karşı metabolik esnekliği arttırmıştır. Kasta ise insülin kaynaklı Akt fosforilasyonunu, GLUT4' ün hücre yüzeyi ekspresyonunu ve insülin sinyalizasyon yollarının hassasiyetini arttırmıştır (287).

Tilapia hepatositlerinde adropinin cAMP üretimini yükselttiği ve PKA ve protein kinaz C (PKC) aktivitelerini düzenlediği gösterilmiştir. Adropin CAMP / PKA ve fosfolipaz C / inositol trisfosfat / PKC kaskadının aktivasyonu yoluyla, lipoprotein lipaz(LPL) salgılanmasını, üretimini ve gen ekspresyonunu tetikleyebilmektedir (288).

Yakın zamanlarda, bir çalışma adropinin beyindeki hücre içi sinyal iletimini modüle etmek için NB-3 / Notch sinyal yolu ile etkileşime giren membrana bağlı bir protein olabileceğini, adropinin bu sinyal aktivitesi yoluyla fiziksel aktiviteyi ve motor koordinasyonunu düzenleyerek enerji tüketimini kontrol edeceğini öne sürmektedir (276).

Adropin, vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörünün 2 (VEGFR2) yukarı akış aktivasyonu ile PI3K-Akt ve ERK1 / 2 yollarını aktive ederek endotelial nitrik oksit sentetazın (eNOS) ekspresyon seviyesini arttırdığı gözlemlenmiştir. Bu bulgu, adropinin, eNOS biyoaktivitesinin düzenlenmesi ve endotelial fonksiyonlar gibi metabolik olmayan özelliklere sahip olabileceğini düşündürmektedir (279).

2.4.4 Adropin ve Metabolik Hastalıklar:

Adropin ve Obezite:

Kumar ve ark. tarafından fareler üzerinde yapılan bir çalışmada düşük adropin düzeylerinin adipozite, İD ve dislipidemiye indüklediği bildirilmiştir (16). Yapılan

Çalıřmaların birçoğunda adropinin preobez ve obez bireylerde dūřtūğū ve adropinin BKİ ile negatif korelasyon gōsterdiğı bildirilmiřtir (284, 289-291) ve adropinin obezitede bağımsız bir marker olabileceğı öne sürölmüřtür (289).

Yařları 11 ila 16 arasında deėiřen 64 obez 36 nonobez ocuk ile yapılan bir çalıřmada obez çocukların serum adropin dūzeyleri nonobez çocuklara kıyasla anlamlı derecede dūřük bulunmuřtur. Butler ve ark. tarafından yapılan bir çalıřmada da serum adropin dūzeyleri obezlerde daha dūřük bulunmuř ve gastrik baypas ameliyatını takiben 3 ay sonra serum adropin dūzeylerinin yūkseldiğı görölmüřtür (284). Bununla birlikte Gozal ve ark. yaptığı çalıřmada adropin ile BKİ arasında bulunan bu iliřkinin aksine BKİ z-skoru ile adropin konsantrasyonu arasında bir iliřki bulunamamıřtır (292).

Adropin ve Diyabet:

DM yetersiz insölin üretime veya salgılanmasına ve / veya karaciğer, iskelet kası ve yağ dokularındaki insölin duyarlılığındaki azalmaya bağlı olarak insölinin etkinliğinde azalmaya bağlı bir endokrinopatidir.

Adropin ekspresyonu diurnal ritmik role sahiptir ve İD' yi, glukoz toleransını ve dislipidemiye önleyici bir role sahiptir (14, 280). Yapılan deneysel çalışmalarda adropin tedavisinin substrat kullanımını etkilediğı (271) ve bu etkisi sayesinde glukoz homeostazını ve diyetle indöklenen obezitede İD' yi iyileştirdiğı gōsterilmiřtir (287). Gao ve ark. ise adropinin farelerde glukoz kullanımını 2 şekilde modöle edebildiğini öne sürmüşlerdir (271, 287). İlk olarak adropin, Sirtuin-1 (SIRT1) ve PGC-1 α ' yı baskılayarak iskelet kasında yağ oksidasyonunu kısıtlayarak karbonhidrat oksidasyonunu teşvik edebilmektedir. İkinci olarak, adropin insölin kaynaklı Akt

fosforilasyonunu ve GLUT4 hücre-yüzeyi ekspresyonunu arttırarak insülin sinyal yollarını duyarlı hale getirebilmektedir. Tüm bu etkilerine ek olarak adropin uygulamasının açlık kan şekerini düşürmeden İD indeksini (HOMA-IR) değiştirdiği gözlemlenmiştir (14, 16).

İnsanlar üzerinde yapılan araştırmaların çoğunda serum adropin düzeylerinin T2DM' li bireylerde azaldığı (290, 293-295) adropinin HOMA-IR değerleri (289, 290) ve İD ile ters ilişkili olduğu görülmüştür. Zhang ve ark. 116 T2DM hastasında ve normal glukoz toleransı olan 60 sağlıklı bireyde serum adropin seviyesini değerlendirdiler. Hasta grubunda daha düşük adropin seviyesiyle beraber adropinin BKİ, TG ve açlık kan şekeri ve HbA1c ile negatif korelasyon gösteriği bildirilmiştir (290). 64 obez çocuk üzerinde yapılan çalışmada serum adropin düzeylerinin İD olan obez çocuklarda daha düşük olduğu görülmüştür (283). Serum adropin düzeyleri sadece T2DM' de değil T1DM'li çocuklar ve GDM' li kadınlarda (296, 297) da düşük bulunmuştur. GDM' deki düşük adropin düzeyleri karbonhidrat intoleransı ile açıklanmıştır (296).

Bu çalışmaların aksine yapılan deneysel çalışmalarda adropin ekspresyonu diyabetli sıçanların tüm dokularında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (280). İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda da serum adropin seviyesi diyabetik bireylerde kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (298, 299). 93 T2DM' li 53 sağlıklı birey üzerinde yapılan çalışmada serum adropin düzeyleri T2DM' li grupta daha yüksek bulunmuştur. Bu peptidin daha yüksek seviyesi, insülin direncine, endotelyumun bozukluğuna, dislipidemiye ve T2DM' li hastaların dokularındaki diğer koşullara uyarlanabilir yanıtı gösterebileceği öne sürülmüştür (298).

Adropin ve NAYKH:

NAYKH pek çok hastalık ile ilişkili metabolik bir hastalıktır ve patojenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. Adropinin lipit ve glukoz metabolizmasını düzenleyerek obezite ile ilişkili hiperinsülinemi ve hepatosteatoza karşı koruduğu bilinmektedir (14-16). Ayrıca adropinin NAYKH' ye karşı koruyucu etkisi olduğu bilinen LPL senzetizini ve yapımını arttırdığı görülmüştür (288). Yapılan deneysel çalışmalarda adropin tedavisinin sıçanlarda hepatosteatozu azalttığı (14) ve yaşam boyu kalori kısıtlaması ile indüklenen adropin seviyelerindeki artışın karaciğeri yaşa bağlı yağ birikimine karşı koruduğu görülmüştür (272).

51' i NAYKH' li olmak üzere 81 yetişkin üzerinde yapılan bir çalışmada adropin seviyeleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş ve serum adropin ile HOMA-IR, üre, GGT, TK, TG arasında negatif korelasyon görülmüştür (300). Benzer sonuçlar 11-16 yaş arasındaki 100 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada görülmüştür. Yapılan bu çalışmada NAYKH' li obez grupta serum adropin düzeyleri hem metabolik olarak sağlıklı+ normal kilolu gruptan hem de NAYKH' siz + obez grupta daha yüksek bulunmuştur (283). Kocaoğlu ve ark. tarafından 70 obez çocuk ile yapılan bir çalışmada da adropin seviyeleri NAYKH' li grupta istatistiksel olarak olmasa da düşük bulunmuş steatozun derecesi arttıkça adropin seviyesinin daha da düşeceği ve adropin seviyeleri kademeli bir düşüş göstereceği için NAYKH' de gösterge olabileceği öne sürülmüştür (301).

Adropinin NAYKH' de sadece bir gösterge olabileceği değil (283, 301) hastalığın BS' de NASH' e ilerlemesine neden olan ROS üzerinde de etkili olabileceği düşünülmektedir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada adropin³⁴⁻⁷⁶ tedavisinin mitokondriyal membran potansiyelini önemli ölçüde arttırdığı ve O₂⁻ seviyelerini

düşürdüğü görülmüştür. Çalışma sonunda adropinin Nrf2-ROS yolunu düzenleyerek NASH' in karaciğer hasarında koruyucu bir rol oynadığı ve adropinin NASH tanı ve tedavisinde yeni potansiyel bir peptit olabileceği bildirilmiştir (302).

Adropinin hepatosteatoz patojenezindeki kesin rolünü tanımlaması ve adropinin NAYKH' nin tedavisindeki rolünün tam olarak anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Adropin ve Endotel Disfonksiyon:

Endotel, kardiyovasküler sistem içerisinde yer alan, damar iç çeperlerini saran, canlı vücudundaki çeşitli patolojik ve fizyolojik olayların düzenlenmesinde rol oynayan aktif bir dokudur. Endotel başlarda organlar ve kan arasında bir bariyer olarak kabul edilmiş fakat daha sonra bu dokunun vazoaktif rolü olduğu tespit edilmiştir (303). Endotel doku, işlevlerini hücrelerinde salgılanan medyatörler aracılığıyla yerine getirmektedir. Bu moleküllerin sentezlenmesi ve metabolize edilmesi hususunda herhangi bir denge bozukluğu söz konusu olduğunda endotel disfonksiyonu denilen durum gerçekleşmektedir (304).

Sistematik bir derlemede adropinin düşük seviyelerinin kalp hastalığının bağımsız bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (305). Yapılan pek çok çalışmada düşük adropin seviyeleri endotelial disfonksiyon ile ilişkili bulunmuş (16, 279) ve kalp hastalarında adropin etkisini açıklayan ana mekanizma haline gelmiştir. Adropinin endotel üzerine etkisi ilk olarak 2010 yılında Lovren ve ark. tarafından çalışılmıştır. İn vitro ve in vivo Balb/c fareler kullanılarak yapılan çalışmada, adropin verilen endotel hücrelerin daha yüksek proliferasyon gösterdiği, yer değiştirim hızlarının arttığı ve

kapıllar t p formuna büründükleri gözlemlenmiştir. Bu sonuçlara dayanarak adropinin endoteli koruyucu ve sürdürülebilirliğini sağlayıcı rolü olduğu öne s r lm ştir (279).

Adropin eksikliğinin endotelyal hücrelerde düşük nitrik oksit seviyeleriyle ilişkili olduğu ve adropinin endotelyal nitrik oksit sentetaz ekspresyonunu indüklediği g r lm ştir (16, 279) ki endotelyal fonksiyonlar esasen nitrik oksit sentetaz ile düzenlenmektedir (306).

Yapılan insan çalışmalarında da endotel disfonksiyonu gösteren obstrüktif uyku apnesi olan çocuklarda adropin konsantrasyonunun azaldığını gözlemlemiştir (292). Ayrıca Topuz ve ark. T2DM' li toplam 92 kişide endotel disfonksiyonu olan grupta adropin düzeylerinin daha düşük olduğu saptamışlardır (17).

3. GEREÇ VE YÖNTEM:

Çalışmamız Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik kurulunun 27/ 11/ 2018 tarih, 34/ 08 sayılı izni ve Erzurum Valiliği İl Sağlık Müdürlüğü 26/ 02/ 2019 tarihli araştırma izni ile yapılmıştır.

Araştırmaya 25/ 03/ 2018 ve 18/ 06/ 2019 tarihleri arasında Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran toplam 89 kişi dâhil edilmiştir.

1. Grup; karaciğer yağlanması olmayan normal kilolu 25 birey
2. Grup; karaciğer yağlanması olmayan preobez ve obez 17 birey
3. Grup; hafif yağlanması olan preobez ve obez 24 birey,
4. Grup; orta-şiddetli yağlanması olan preobez ve obez 23 birey dâhil edilmiştir.

3.1 Verilerin Toplanması:

Çalışmaya Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğine tanı veya tedavi için gelmiş olan, abdominal USG ile yağlanma tanısı konmuş hastalar dâhil edildi. Bu bireylerin yaş, cinsiyet, boy-kilo bilgileri, bel ve kalça çevre ölçüm bilgileri, sigara, alkol, uyuşturucu kullanıp kullanmadıkları, kronik hastalık varlığı/ öyküsü, kullandığı ilaçlar, gebelik/ emzilik durumları, hematolojik hastalık ve enflamasyon durumları araştırıldı. Polikliniğine kontrol amaçlı başvuran bireylerden de kontrol grubu oluşturuldu.

Bu bireylerde hemogram, kan glukozu, kan üre azotu (BUN), kreatinin, eGFR, albümin, ALT, AST, amilaz, lipaz, protein, sodyum (Na), potasyum (K), klor (Cl), fosfor (P), magnezyum (Mg), ürik asit, bilirubinler, GGT, serum demiri, demir

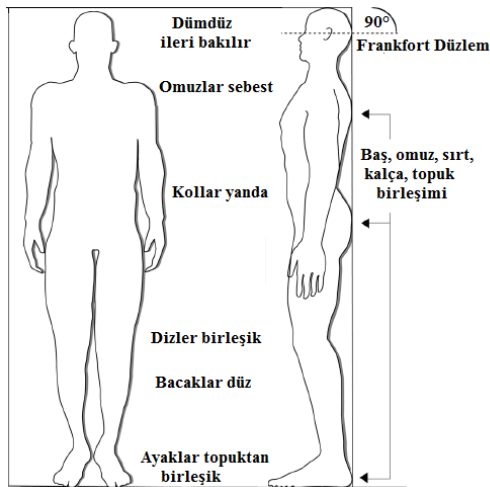
bağlama kapasitesi, CK (kreatin kinaz) , laktat dehidrogenaz (LDH), lipid parametreleri, B12, HbA1c, ferritin, folat çalışıldı.

Kan numuneleri sabah 08:00-12:00 saatleri arasında antekübital venden, jel ayraçlı biyokimya tüpüne alındı. Pıhtılaşmayı takiben 4000 g’de 15 dakika santrifüj edilerek serum elde edildi. Adropin ve irisin hormonlarının ölçümü için numune ayırma tüplerine ayrılan serum, eppendorf tüpüne aktarılarak çalışma yapılincaya kadar sıfırın altında 80 °C’ de muhafaza edildi.

3.2 Antropometrik Ölçümler:

3.2.2 Vücut Ağırlığı ve Boy Uzunluğu Ölçümü:

Bireylerin üzerindeki kalın giysileri ve ayakkabıları çıkartıldıktan ve vücut ağırlığının iki ayağına sabit dağıldığından emin olundu ve sert düz bir zemin üzerine yerleştirilen tartı aletinde ağırlık ölçümü yapıldı. Ayakkabıları çıkarılmış olan hastalarda Frankfort düzlemi sağlandığı sırada boy ölçümü yapıldı. Kulak kanalından göz yörüngesinin alt kenarına kadar olan yatay çizgi zemine paralel ve arka zemine dik olduğunda baş Frankfort düzlemindedir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1 Frankfort düzlemi sağlanarak boy ölçümü.

3.2.3 Bel Çevresi Ölçümü:

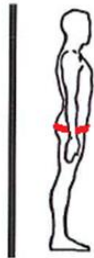
Bel çevresi ölçümü esnemeyen bir mezura yardımıyla yapıldı. Dik pozisyonda, eller ve kollar iki yanda, ayakları birbirine yakın duracak şekilde pozisyon sağlandığında en alt kaburga kemiği ve iliak kemik çıkıntısının başladığı yer bulundu. İki kemik arası mesafe ölçüldü ve orta noktasından çevre ölçümü yapıldı (**Şekil 3.2**).



Şekil 3.2 Bel çevresi ölçümü

3.2.4 Kalça Çevresi Ölçümü:

Bireyin dik durması istendi, Frankfort düzelmiş sağlandı ve kalçanın en yüksek noktası mezura yardımıyla ölçüldü (**Şekil 3.3**).



Şekil 3.3 Kalça çevresi ölçümü

Bireylerden alınan ölçüm bilgilerine göre de bel/kalça oranı (cm) , bel/boy oranı (cm) ve beden kütle indeksi (kg/ m²) hesaplanmıştır

3.3 Tanı Kriterleri:

Tüm hastalar NAYKH tanısı ve diğer karaciğer hastalıklarının dışlanması amacıyla klinik ve laboratuvar açıdan değerlendirildi. US görüntüleme radyoloji ana bilim dalı doktoru/ uzmanı tarafından yapıldı. Yağlanma düzeyi Grade I (hafif), Grade II (orta), Grade III (şiddetli) olarak değerlendirildi. US bulguları hafif yağlı karaciğer ile uyumlu olan hastalara “hafif yağlı karaciğer grubu “, USbulguları orta-şiddetli yağlı karaciğer ile tutarlı olan olgulara “ orta-şiddetli yağlı karaciğer grubu ” terimi uygulandı. US değerlendirmesinin sonucunda karaciğerde tümör, kist gibi yer kaplayıcı kitleleri bulunan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Viral hepatitleri dışlamak için HbsAg ve anti HCV markerları incelendi.

BKİ’ si 18.5-24.9 arası olan hastalar normal kilolu, 25-29.9 arası olan hastalar preobez, 30 üzeri olan hastalar ise obez olarak değerlendirildi.

Çalışmaya karaciğer, kronik enflamasyonu, otoümmün rahatsızlıkları, akut veya kronik böbrek bozukluğu, hematolojik rahatsızlıkları, viral, metabolik ve otoimmün hepatiti olan hastalar, malign tümörü, adrenal yetmezliği, tiroit disfonksiyonu olan hastalar, T1DM, T2DM, gebeler, emziklilikler, hipertansiyon ve dislipidemi için ilaç kullananlar, alkol, sigara, uyuşturucu kullananlar ve sedanterler dâhil edilmedi.

3.4 Biyokimyasal İnceleme:

3.4.1 Adropin Ölçümü:

Serum adropin düzeyi adropin ELİZA kit (Katalog No: SEN251Hu, USCN) kullanılarak ölçüldü. Kullanılan adropin kit için, sensitivite 12.9 pg / mL, ölçüm aralığı 31.2-2.000 pg / mL ve CV < % 10 olarak belirtilmiştir.

Test Prensibi:

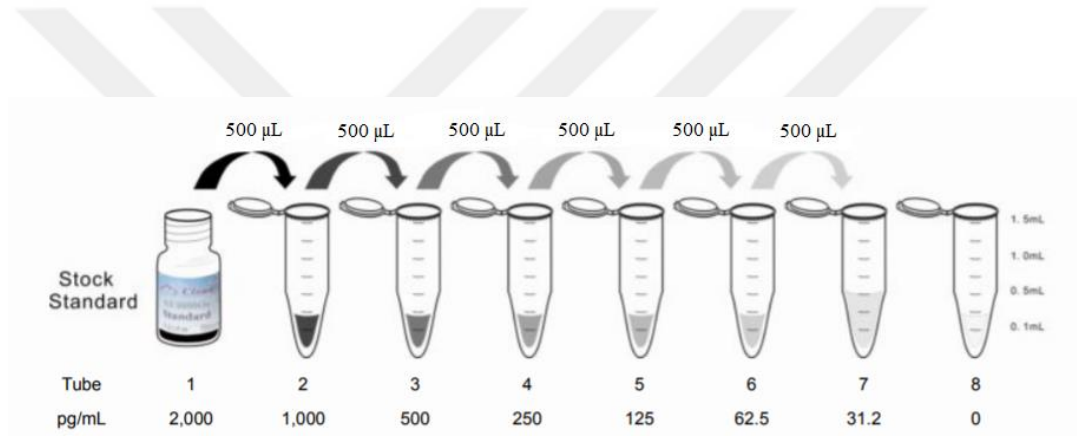
Bu ELİSA kiti, yarışma (Sandviç-ELIZA) prensibini kullanır. Bu kit içinde sağlanan mikrolaka, adropine özgü bir antikorla önceden kaplanmıştır. Örnekler veya standartlar, adropine özgü biyotin ile tespit antikoru kaplı, mikrolaka kuyucuklarına ilave edilir. Avidin-Horseradish Peroxidase (HRP) konjugatı her bir mikrolakaya eklenir ve inkübe edilir. Bağlanmayan bileşenler yıkamayla uzaklaştırılır. TMB substrat solüsyonu eklenir. Sadece adropin içeren biyotinlenmiş tespit antikoru ve avidin-HRP konjugatı eklenmiş kuyucuklar mavi renkte görünür. Enzim-substrat reaksiyonu, stop solüsyonu eklenerek sona erdirilir ve renk sarıya döner. Renk değişikliği 450 nm $\pm$ 10 nm dalga boyunda spektrofotometre kullanılarak ölçülür. Numunelerdeki adropin konsantrasyonu numunelerin O.D' si ile standart eğri karşılaştırılarak belirlenir.

Reaktif Hazırlanması:

1. Kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi (18 ~ 25° C).
2. Standart: Standart 1.0 mL Standart Seyreltici ile sulandırıldı, oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi, nazikçe köpürtmeden çalkalandı. Bu seyreltme sonucu 2.000 ng /

mL' lik bir çalışma çözeltisi üretilmiş oldu. Sonra 2.000, 1.000, 500, 250, 125, 62.5, 31.2, 0 ng/ mL'lik seri dilüsyonlar yapıldı.

Seyreltme yöntemi: Yedi adet ependorf tüpü alındı ve her bir tüpe 0.5 mL Standard Seyreltici eklendi. İlk tüpe çalışma çözeltisinden 500 µL pipetlendi ve 1.000 ng/ mL çalışma solüsyonu elde etmek için karıştırıldı. Bu basamak takip edilerek önceki tüpten gelen 500 µL çözelti sonrakine pipetlendi. Uygulama aşağıdaki çizimde gösterilmiştir (Şekil 3.4). Son tüp blank olarak belirlendi ve ona önceki tüpten pipetleme yapılmadı.



Şekil 3.4 Adropin ELİZA testi için standart solüsyonların hazırlanması

3. Biotinlenmiş Algılama Ab çalışma çözeltisi: Kullanmadan önce santrifüj edildi. 100× Konsantre Biotinile Saptama Ab'ı, Biotinile Detection Ab Seyreltici ile 1x çalışma solüsyonuna kadar seyreltildi.
4. Yıkama Solüsyonu: 20 mL yıkama solüsyonu 580 mL distile su ile seyreltildi ve 600 mL' lik yıkama solüsyonu hazırlandı.
5. TMB substrat: Sterilize uçlarla çözeltinin gereken dozajı aspire edildi.

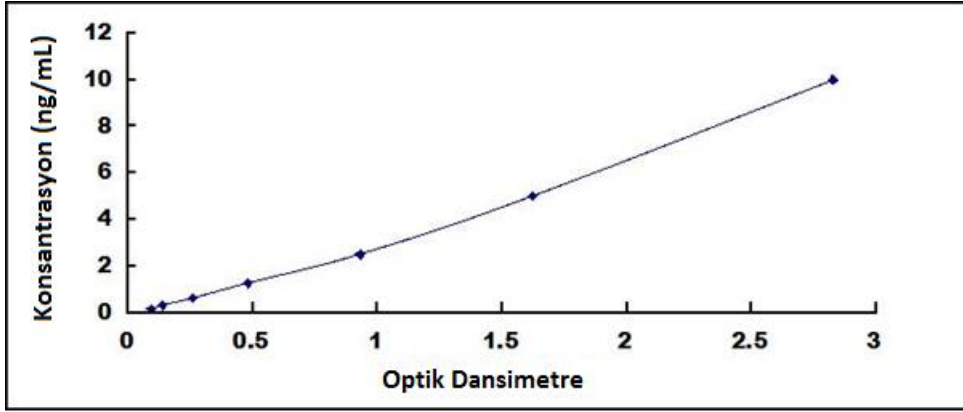
Test Prosedürü:

1. Seyreltilmiş standart, boş ve numuneler için kuyuları belirlendi. Standart çalışma solüsyonu ilk iki sütun kuyucuğa eklendi: Solüsyonun her bir konsantrasyonu, her biri yan yana, her bir kuyucuğa ilave edildi (Her bir kuyucuk için 100 µL). Serum örnekleri de diğer kuyucuklara eklendi (her kuyucuk için 100 µL). Plaka, kitinde verilen kapatıcı ile örtüldü. 37 C' de 90 dakika inkübe edildi.
2. Her bir kuyucuktan sıvı yıkanmadan çektirildi.
3. Her bir kuyucuğa biyotinlenmiş algılama Ab çalışma çözeltisinden 100 µL eklendi. Plaka kapatıcı ile örtüldü. Yavaşça karıştırıldı ve 37 ° C' de 1 saat inkübe edildi.
4. Her bir kuyucuktan solüsyon aspire edildi ve her bir kuyucuğa 350 uL yıkama tamponu eklendi. 1 ~ 2 dakika bekletildi ve her bir kuyucuktan solüsyonu aspire edildi ve temiz emici kâğıtta kurutuldu. Bu yıkama adımı 3 kez tekrarlandı.
5. Her bir kuyucuğa 100 µl HRP konjugat çalışma solüsyonu eklendi, oyuklar plaka kaplayıcı ile kapatıldı ve 37° C' de yarım saat inkübe edildi.
6. Aspirasyon/ yıkama işlemi 4. adımdaki 5 kez tekrara edildi.
7. 90 µL substrat solüsyonu her birine eklendi, oyuklar plaka kaplayıcı ile kapatıldı ve 37° C' de 10-20 dakika inkübe edildi. Plaka ışıktan korundu.
8. Her kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu eklendi.
9. Absorbanslar 450 nm' de okundu.

Sonuçların Hesaplanması:

Her standart ve numuneler çift okutuldu ve ortalaması alınarak ortalaması sıfır standart optik dansitesi (O.D) çıkartıldı. Grafik kâğıdında, x ekseninde O.D değerleri ve y

eksenindeki konsantrasyonları olacak şekilde dört parametrelili bir lojistik eğri çizilerek adropin konsantrasyonları pg/mL olarak hesaplandı (Şekil 3.5).



Şekil 3.5 Adropin standart eğrisi

3.4.2 İrisin Ölçümü:

Serum irisin düzeyi FNDC5 ELİSA kit (Katalog No: SEN576Hu, USCN) kullanılarak ölçüldü. Kullanılan irisin kit için, sensitivite 6.9 pg / mL, ölçüm aralığı 15.6- 1.000 pg / mL ve CV < %10 olarak belirtilmiştir.

Test Prensipleri:

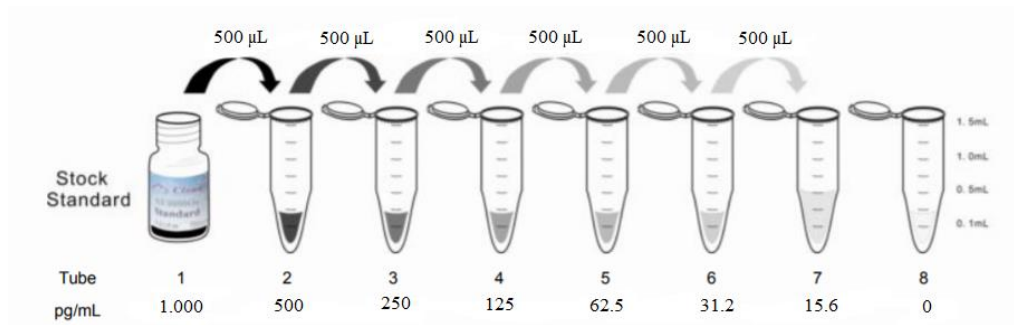
Bu ELİSA kiti, yarışma (Sandwich-ELISA) prensibini kullanır. Bu kit içinde sağlanan mikrolakaya, FNDC5'e özgü bir antikorla önceden kaplanmıştır. Örnekler veya standartlar, adropine özgü biyotin ile tespit antikoruna kaplı, mikrolakaya kuyucuklarına ilave edilir. HRP konjugatı her bir mikrolakaya eklenir ve inkübe edilir. Bağlanmayan bileşenler yıkamayla uzaklaştırılır. TMB substrat solüsyonu eklenir. Sadece FNDC5 içeren biyotinlenmiş tespit antikoruna ve avidin-HRP konjugatı eklenmiş

kuyucuklar mavi renkte görünür. Enzim-substrat reaksiyonu, stop solüsyonu eklenerek sona erdirilir ve renk sarıya döner. Renk değişikliği 450 nm± 10 nm dalga boyunda spektrofotometre kullanılarak ölçülür. Numunelerdeki adropin konsantrasyonu numunelerin O.D' si ile standart eğri karşılaştırılarak belirlenir.

Reaktifin Hazırlanması:

1. Kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi (18 ~ 25 °C).
2. Standart Çalışma Solüsyonu: Standart, 1.0 mL referans standart seyreltici ile sulandırıldı, oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi, nazikçe köpürtmeden çalkalandı. Bu seyreltme sonucu 2.000 ng / mL' lik bir çalışma çözeltisi üretilmiş oldu. Sonra 1.000, 500, 250, 125, 62.5, 31.2, 15.6, 0 ng/ mL' lik seri dilüsyonlar yapıldı.

Seyreltme yöntemi: Yedi adet eppendorf tüpü alındı ve her bir tüpe 0.5 mL Standard Seyreltici eklendi. İlk tüpe çalışma çözeltisinden 500 µL pipetlendi ve 1.000 ng/mL çalışma solüsyonu elde etmek için karıştırıldı. Bu basamak takip edilerek önceki tüpten gelen 500 µL çözelti sonrakine pipetlendi. Uygulama aşağıdaki çizimde gösterilmiştir (Şekil 3.6). Son tüp blank olarak belirlendi ve ona önceki tüpten pipetleme yapılmadı.



Şekil 3.6 İrisin ELİZA testi için standart solüsyonların hazırlanması

3. Biotinlenmiş Algılama Ab çalışma çözeltisi: Kullanmadan önce santrifüj edildi. 100× Konsantre Biotinile Saptama Ab'ı, Biotinile Detection Ab Seyreltici ile 1x çalışma solüsyonuna kadar seyreltildi.
4. Yıkama Solüsyonu: 20 mL yıkama solüsyonu 580 mL distile su ile seyreltildi ve 600 mL' lik yıkama solüsyonu hazırlandı.
5. TMB substrat: Sterilize uçlarla çözeltinin gereken dozajı aspire edildi.

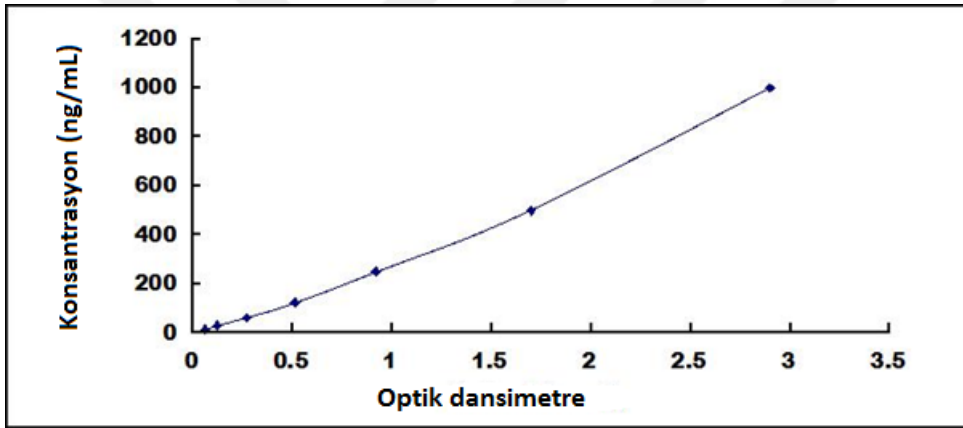
Test Prosedürü:

1. Seyreltilmiş standart, boş ve numuneler için kuyuları belirlendi. Standart çalışma solüsyonu ilk iki sütun kuyucuğa eklendi: Solüsyonun her bir konsantrasyonu, her biri yan yana, her bir kuyucuğa ilave edildi (Her bir kuyucuk için 100 µL). Serum örnekleri de diğer kuyucuklara eklendi (her kuyucuk için 100 µL). Plaka, kitinde verilen kapatıcı ile örtüldü. 37°C'de 90 dakika inkübe edildi.
2. Her bir kuyucuktan sıvı yıkanmadan çektirildi.
3. Her bir kuyucuğa 100 µl biyotinlenmiş algılama Ab çalışma çözeltisinden eklendi, oyuklar plaka kaplayıcı ile kapatıldı ve 37° C' de 1 saat inkübe edildi.
4. Her bir kuyucuktan solüsyon aspire edildi ve her bir kuyucuğa 350 uL yıkama tamponu eklendi. 1 ~ 2 dakika bekletildi ve her bir kuyucuktan solüsyonu aspire edildi ve temiz emici kâğıtta kurutuldu. Bu yıkama adımı 3 kez tekrarlandı.
5. Her bir kuyucuğa 100 µl HRP konjugat çalışma solüsyonu eklendi, oyuklar plaka kaplayıcı ile kapatıldı ve 37° C' de yarım saat inkübe edildi.
6. Aspirasyon/ yıkama işlemi 4. adımdaki 5 kez tekrara edildi.
7. 90 µL substrat solüsyonu her birbine eklendi, oyuklar plaka kaplayıcı ile kapatıldı ve 37° C' de 10-20 dakika inkübe edildi. Plaka ışıktan korundu.

8. Her kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu eklendi.
9. Absorbanslar 450 nm’de okundu.

Sonuçların Hesaplanması:

Her standart ve numuneler çift okutuldu ve ortalaması alınarak ortalama sıfır standart O.D’ si çıkartıldı. Grafik kağıdına, x ekseninde standart konsantrasyon ve y eksenindeki O.D değerleri olacak şekilde dört parametrelili bir lojistik eğri çizilerek iris konsantrasyonları pg/mL olarak hesaplandı (**Şekil 3.7**).



Şekil 3.7 İrisin standart eğrisi

3.5 İstatistiksel Analiz:

Veriler özetlenirken sürekli değişkenler ile ilgili tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma (SS), medyan, minimum ve maksimum değer şeklinde, kategorik değişkenler ise n (%) olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin analizinde normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk’ s testi ile kontrol edildi. Çalışma gruplarında karşılaştırmalar, normallik varsayımını sağlayan değişkenlerde ANOVA daha sonra post hoc test olarak Bonferroni test, normallik varsayımını sağlamayan değişkenlerde

ise Kruskal Wallis test sonrasında post hoc test olarak Dunn' s test ile yapıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki incelenirken korelasyon analizi uygulanmış ve dağılım tipine göre Pearson veya Spearman korelasyon katsayıları sunulmuştur. Korelasyon katsayısı olan $r = 0.00-0.19$ arasında ise ilişki yok ya da önemsenmeyecek derecede düşük ilişki, $0.20-0.39$ arasında ise zayıf ilişki, $0.40-0.69$ arasında ise orta düzeyde ilişki, $0.70-0.89$ arasında ise kuvvetli ilişki, $0.90-1.00$ ise çok kuvvetli ilişki olarak değerlendirildi. Yapılan tekil analizler sonucunda anlamlı bulunan değişkenler Ordinal lojistik regresyon analizine dâhil edilmiştir ve bağımlı değişken olarak grup değişkeni (kontrol, preobez ve obez, hafif yağlanması olan preobez/obez, orta-şiddetli yağlanması olan preobez ve obez) kullanılmıştır. Regresyon analizini gerçekleştirebilmek için Odds' ların orantısallığı test edilmiştir ve varsayımın sağlandığı görülmüştür. Karaciğer yağlanmasında risk faktörü olabilecek değişkenler regresyon analizi sonucunda bulunmuş ve Odds Ratio (OR) değerleri üzerinden yorumlar yapılmıştır. Değerlendirmelerde $p < 0.05$ olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir. Verilerin analizinde IBM SPSS 22 paket programı kullanıldı (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

3.6 Araştırmanın Etik İlkeleri:

Kan analizleri için örnek alınması aşamasında Helsinki etik konular bildirgesinin şartlarına uyularak çalışmaya kabul edilen hastalardan sözlü ve yazılı tıbbi onam alınmıştır. Hastalara istedikleri zaman çalışmadan ayrılacakları ve ayrıldıkları takdirde alacakları sağlık hizmetlerinde bir aksama olmayacağı anlatılmıştır.

4. BULGULAR:

Toplamda 89 birey şu şekilde dört gruba ayrıldı: Grup 1; Sağlıklı ve normal kilolu bireyler (n=25), Grup 2; NAYKH olmayan preobez ve obez bireyler (n=17), Grup 3; hafif hepatosteatozu olan NAYKH' li preobez ve obez bireyler (n=24), Grup 4; orta-şiddetli hepatosteatozu olan NAYKH'li preobez ve obez bireyler (n=23). 4 grubun klinik ve biyokimyasal özellikleri tablolarda sunuldu. 3. ve 4. grubun yaş ortalaması 1. ve 2. gruptan yüksekti, 2. grubun yaş ortalaması da 1. gruptan yüksekti fakat 3. ve 4. grup arasında yaş bakımında bir fark görülmedi (**Tablo 4.1**).

Tüm deney gruplarının BKİ' si, bel çevresi ölçümü, kalça çevresi ölçümü, bel/kalça ve bel/boy oranı 1. Gruptan daha yüksek bulundu (p=0.000). Bunlara ek olarak steatozun bulunduğu 3. ve 4. Grubun bel çevresi 2. Gruptan daha yüksekti. 4. Grubun kilosu, BKİ' si, bel/kalça ve bel/boy oranı da 2. Gruptan anlamlı derecede yüksek bulundu. Gruplar arasında boy açısından bir fark bulunmadı (**Tablo 4.1**).

Tablo 4.1 Gruplar arası demografik özelliklerin ve antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması

Değişken	Grup 1 n=25	Grup 2 n= 17	Grup 3 n= 24	Grup 4 n= 23	p değeri	Çoklu Karşılaştırmalar
Yaş (Yıl)	27.00±5.7	36.71±9.37	46.79±10.14	45±10.08	0,000	1-2 (0.005) 1-3, 1-4 (0.000) 2-3 (0.004) 2-4 (0.028)
Boy (cm)	1.68±0.09	1.67±0.08	1.63±0.09	1.65±0.12	0.159	
Kilo (kg)	63.88±10.21	78.35±8.92	81.13±11.35	88.3±10.46	0.000	1-2, 1-3, 1-4 (0.000) 2-4 (0.021)
BKI (kg/m ²)	22.38±1.97	27.93±2.23	30.96±5.87	33.13±6.75	0.000	1-2 (0.002) 1-3, 1-4 (0.000) 2-4 (0.007)
Bel Çevresi (cm)	80.88±9.36	97.88±5.6	106.4±10.52	111.3±11.88	0.000	1-2, 1-3, 1-4 (0.000) 2-3 (0.048) 2-4 (0.000)
Kalça Çevresi (cm)	100 (85-111)	110 (97-120)	111 (97-120)	115 (97-120)	0.000	1-2 (0.001) 1-3, 1-4 (0.000)
Bel/Kalça Oranı (cm)	0.81±0.07 0.81	0.89±0.05 0.89	0.93±0.05 0.93	0.94±0.05 0.95	0.000	1-2, 1-3, 1-4 (0.000) 2-4 (0.048)
Bel/Boy Oranı (cm)	0.48 (0.41-0.58)	0.58 (0.52-0.64)	0.65 (0.55-0.76)	0.68 (0.56-0.92)	0.000	1-2 (0.003) 1-3, 1-4 (0.000) 2-4 (0.047)

(Grup 1: Kontrol grubu, Grup 2: Karaciğer yağlanması olmayan preobez ve obez grup, Grup 3: Hafif yağlanmalı preobez ve obez grup, Grup 4: Hafif yağlanmalı preobez ve obez grup, BKİ: Beden Kütle İndeksi)

Hemogram parametrelerinde kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (RDW) değeri 3. Grubun 1. Gruptan daha yüksek bulundu ($p=0.030$). Bunun dışındaki hemogram parametrelerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmedi (**Tablo 4.2**).

Biyokimyasal parametrelerde eGFR, ALT, ürik asit, kalsiyum, sodyum, GGT, direkt bilirubin değerlerinde anlamlı farklılıklar görüldü (sırasıyla $p=0.000$, $p=0.019$, $p=0.007$, $p=0.004$, $p=0.004$ $p=0.022$, $p=0.023$). eGFR düzeyleri 3. ve 4. Grupta 1. Gruba göre daha düşük bulundu. 4. Grubun ALT seviyeleri 1. Gruptan, GGT seviyeleri ise 2. Gruptan yüksek bulundu. Benzer şekilde 4. Grubun ürik asit ve kalsiyum düzeyleri 3. Gruba göre daha yüksek bulundu. Serum direkt bilirubin seviyelerinde ise 3. Grubunki 1. Gruba göre daha düşüktü (**Tablo 4.3**). Tablodaki diğer biyokimyasal parametrelerde gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi.

Tablo 4.2 Gruplar arası hemogram parametrelerinin karşılaştırılması

Değişken	Grup 1 n= 16	Grup 2 n= 10	Grup 3 n= 18	Grup 4 n= 14	p değeri	Çoklu Karşılaştırmalar
WBC (10 ³ /uL)	7.16±1.78	7.59±1.73	7.63±1.94	7.76±2.2	0.811	
RBC (10 ⁶ /uL)	5.25±0.54	5.25±0.54	5.18±0.44	5.37±0.47	0.432	
Hemoglobin (g/dL)	15.77±2.52	14.83±1.76	14.75±2.05	15.46±1.86	0.409	
Hematokrit (%)	44.58±3.93	43.83±4.30	43.69±4.72	46.01±4.84	0.309	
MCV (fL)	85,15 (64-92.5)	84.65 (76.7-93)	84,85 (67.4-94.1)	86 (66.2-92)	0.844	
MCH (pg)	29.25±1.61	28.81±1.96	28.46±2.6	28.66±2.5	0.652	
MCHC (g/dL)	34.4±1.14	33.78±1.24	34±1.72	33.51±1.45	0.203	
Trombosit (10 ³ /uL)	285 (165-385)	271 (222-364)	274 (186-417)	270,5 (171-412)	0.963	
RDW (%)	12,5 (11.6-15.6)	12,7 (11.5-15.8)	13,2 (11.5-17.9)	13,1 (11.9-17.8)	0.030	1-3 (0.031)
PDW (fL)	12.27±2.14	12.11±1.64	11.86±1.46	12.09±1.7	0.884	
MPV (fL)	10,25 (8.9-12.7)	10,25 (9.1-11.5)	10,4 (8.9-11.4)	10,2 (8.7-11.5)	0.982	
P_LCR (%)	28.08±8.01	27.87±5.67	26.90±5.65	26.92±6.82	0.906	
Prokalsitonin (%)	0.28 (0.19-0.39)	0.27 (0.24-0.44)	0.30 (0.17-0.50)	0.26 (0.15-0.45)	0.771	
Nötrofil (10 ³ /uL)	4.25±1.59	4.34±1.48	4.71±1.66	4.37±1.76	0.795	
Lenfosit (10 ³ /uL)	2.16±0.64	2.20±0.77	2.19±0.67	2.54±0.68	0.217	
Monosit (10 ³ /uL)	0,54 (0.31-1.40)	0,64 (0.33-1.19)	0,53 (0.25-1.56)	0,52 (0.06-1.20)	0.595	
Eozonofil (10 ³ /uL)	0.095 (0.01-0.29)	0,1 (0.03-0.72)	0.15 (0.00-0.39)	0.11 (0.02-0.75)	0.873	
Bazofil (10 ³ /uL)	0.05 (0.03-0.09)	0.045 (0.03-0.09)	0.04 (0.01-0.09)	0.05 (0.01-1.0)	0.718	
NLO (10 ³ /uL)	1.64 (0.82-5.09)	1,92 (1,04-8,49)	1,91 (1.19-24.73)	1.56 (0.57-3.55)	0.439	
PLO (10 ³ /uL)	141.06 (67.91-276.4)	125.64 (74.85-415.2)	121.39 (81.23-612.1)	109.04 (73.25-161.7)	0.225	

(Grup 1: Kontrol grubu, Grup 2: Karaciğer yağlanması olmayan preobez ve obez grup, Grup 3: Hafif yağlanmalı preobez ve obez grup, Grup 4: Hafif yağlanmalı preobez ve obez grup. WBC: Lökosit, RBC: Eritrosit, MCV: Ortalama corpuskular hacim, MCH: Ortalama corpuscular hemoglobin MHCH: Ortalama hemoglobin yoğunluğu, RDW: Kırmızı kan hücreli dağılım genişliği, PDW: Trombosit dağılım genişliği, MPV: Ortalama trombosit hacmi, P-LCR: Büyük trombosit hücre oranı, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, PLO: Platelet lenfosit oranı.)

Tablo 4.3 Gruplar arası biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Değişken	Grup 1 n= 16	Grup 2 n= 10	Grup 3 n= 18	Grup 4 n= 14	p değeri	Çoklu Karşılaş- tırmalar
Glukoz (mg/dL)	87,93 (72-112)	91 (73-120)	94 (71-162)	95 (76-123)	0.304	
BUN (mg/dL)	11.76±2.42	13.61±4.76	13.81±3.94	14.52±3.42	0.091	
Kreatinin (mg/dL)	0.77 (0.67-0.98)	0.83 (0.65-3.35)	0.71 (0.56-1)	0.76 (0.55-1.06)	0.259	
eGFR	115.6±10,44	105.7±12,11	102.9±10.29	99.73±15.1	0.000	1-3 (0.004) 1-4 (0.000)
ALT (U/L)	17 (5,42-75)	20 (10-71)	19 (11-83)	28 (14-141)	0.019	1-4 (0.016)
Albumin (g/L)	45.82±4.65	44.54±3.42	43.99±3.36	46.21±3.34	0.228	
ALP (U/L)	78 (59-109)	72 (40-130)	78 (56-165)	82 (55-274)	0.526	
AST (U/L)	17,32 (10-58)	17 (12-28)	18 (12-43)	22 (15-60)	0.052	
Amilaz (U/L)	56.8±16.72	70.14±19.97	65.95±21.17	58.78±18.34	0.241	
Protein (g/L)	75.44 (60.5-81.2)	72.58 (68.42- 85.64)	76.6 (65.36-81.6)	77.3 (72.2-85.3)	0.123	
Lipaz (U/L)	19 (12-46)	32 (9-54)	22 (4-73.2)	20 (10.56)	0.281	
Ürik asit (mg/dL)	4.28 (3.26-5.22)	4.25 (2.43-7.3)	3.88 (3.06-7.34)	6.31 (3.95-8.19)	0.007	3-4 (0.006)
Bilirubin T (mg/dL)	0.67 (0.35-1.47)	0.77 (0.29-1.2)	0,51 (0.17-1.65)	0.86 (0.32-1.81)	0.067	
Bilirubin D (mg/dL)	0.28 (0.18-0.85)	0,25 (0.10-0.39)	0.19 (0.10-0.56)	0.28 (0.15-0.46)	0.023	1-3 (0.017)
Bilirubin İD (mg/dL)	0.41 (0.06-2.70)	0.50 (0.15-0.81)	0.32 (0.13-1.09)	0.50 (0.17-1.30)	0.568	
GGT (U/L)	21 (8-67)	18 (8-97)	32 (15-143)	32 (13-327)	0.022	2-4 (0.050)
Serum Demir (µg/dL)	87 (25-149)	71 (45-117)	61 (33-148)	71 (24-118)	0.702	
LDH (U/L)	175.8±27.2	262.6±217.7	187.7±39.3	192.3±38.79	0.553	

(Grup 1: Kontrol grubu, Grup 2: Karaciğer yağlanması olmayan preobez ve obez grup, Grup 3: Hafif yağlanmalı preobez ve obez grup, Grup 4: Hafif yağlanmalı preobez ve obez grup. BUN: Kan üre azotu, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Glutamil transferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, P: Fosfor, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, İndirekt Bilirubin)

Lipit parametrelerinde 4. Grubun HDL değerleri ve aterojenite indeksi 1.

Gruptan düşük bulundu (sırasıyla p=0.008, p=0.001). 3. ve 4. grubun TG seviyeleri de

1. Gruba göre yüksekti (p=0.000). Serum kolesterol ve LDL düzeyleri deney

gruplarında kontrol grubuna kıyasla artmış olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (**Tablo 4.4.**).

Tablo 4.4 Gruplar arası lipit parametrelerinin karşılaştırılması

Değişken	Grup 1 n= 16	Grup 2 n= 10	Grup 3 n= 18	Grup 4 n= 14	p değeri	Çoklu Karşılaştırmalar
TK (mg/dL)	168 (131-215)	215 (138-284)	185 (157-257)	234 (130-257)	0.161	
HDL (mg/dL)	57.42 (36.8-89.96)	42.16 (7.23-41.01)	49.35 (33-59.77)	41.43 (30.7-66.45)	0.008	1-4 (0.016)
LDL (mg/dL)	97.49±31.76	121±27.96	130.96±30.94	118.2±32.77	0.164	
TG (mg/dL)	83 (40-108)	130,5 (71-231)	145 (50-319)	209 (110-307)	0.000	1-3 (0.030) 1-4 (0.000)
Atorejenite İndeksi (mg/ dL)	1,56 (0.45-2.34)	3,21 (1.51-5.63)	2,78 (0.92-9.67)	5,7 (2.02-7.68)	0.001	1-4 (0.000)

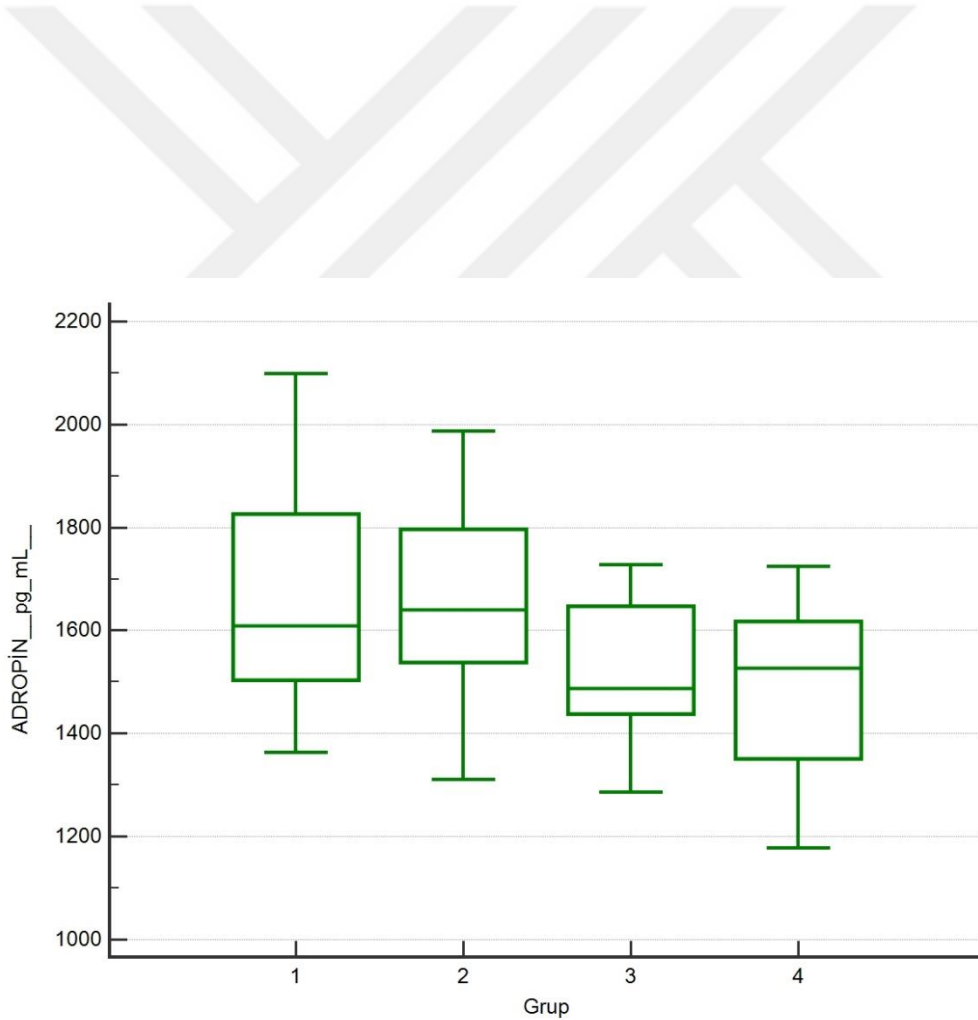
(Grup 1: Kontrol grubu, Grup 2: Karaciğer yağlanması olmayan preobez ve obez grup, Grup 3: Hafif yağlanmalı preobez ve obez grup, Grup 4: Hafif yağlanmalı preobez ve obez grup. TK: Total Kolesterol, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserit. Aterojenite indeksi: TG/ HDL)

Serum adropin ve irisin düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılıklar görüldü ($p=0.006$, $p=0.001$). Serum adropin ve irisin düzeyleri Grup 3 ve 4' de sağlıklı bireylerden oluşan Grup 1' den daha düşük bulundu (**Tablo 4.5**). Serum adropin düzeylerinde gruplar arası sürekli bir azalma olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi (**Tablo 4.5**) (**Şekil 4.1.**). 2. Gruba göre 3. Grupta serum irisin düzeylerinde bir azalma olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi (**Tablo 4.5**) (**Şekil 4.2.**).

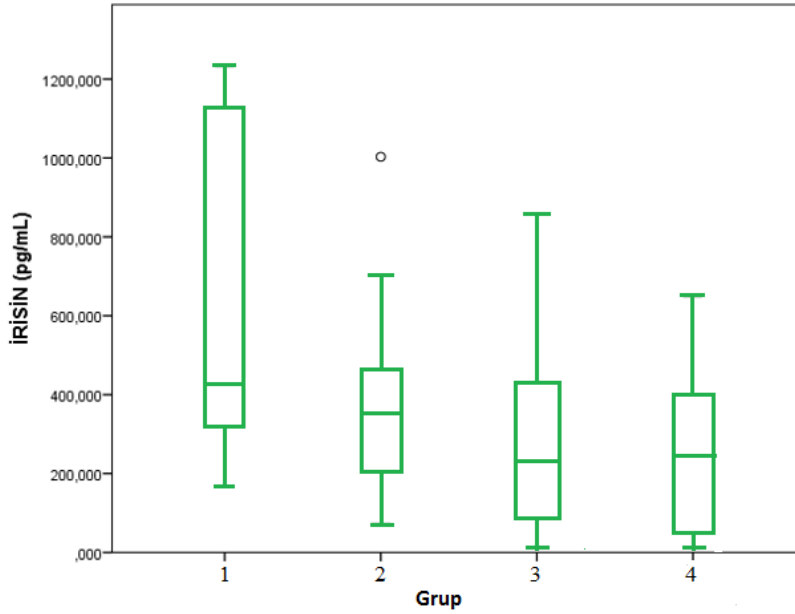
Tablo 4.5 Gruplar arası adropin ve irisin düzeylerinin karşılaştırılması

Değişken	Grup 1 n= 16	Grup 2 n= 10	Grup 3 n= 18	Grup 4 n= 14	p değeri	Çoklu Karşılaş- tırmalar
Adropin (pg/mL)	1668±237.45	1649,±182.62	1518,±145.16	1490±169.09	0.006	1-3 (0.031) 1-4(0.011)
İrisin (pg/mL)	429,61 (167.1-1233)	354,54 (71.60-1003)	240,91 (12.16-855.80)	243,43 (12.16-650.34)	0.001	1-3 (0.008) 1-4 (0.002)

(Grup 1: Kontrol grubu, Grup 2: Karaciğer yağlanması olmayan preobez ve obez grup, Grup 3: Hafif yağlanmalı preobez ve obez grup, Grup 4: Hafif yağlanmalı preobez ve obez grup.)



Şekil 4.1 Serum adropin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.



Şekil 4.2 Serum irisin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.

Adropin hormonunun parametrelerle korelasyon ilişkisi incelendiğinde yaş, kilo, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, bel/boy oranı, glukoz, ve LDL ile negatif korelasyon ilişkisi olduğu saptandı. Özellikle LDL ve adropin düzeyleri arasında orta düzeyli bir ilişki olduğu görüldü. Bunun haricindeki değişkenler arasında korelasyon ilişkisi saptanmamıştır (**Tablo 4.6**).

İrisin hormonunun değişkenlerle korelasyon ilişkisi incelendiğinde ise yaş, kilo, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, bel/boy oranı, ve ateroskleroz indeksi ile negatif korelasyon ilişkisi olduğu saptandı. Özellikle bel çevresi ve bel/kalça oranı arasında orta düzeyli negatif bir ilişki görüldü. Bunun haricindeki değişkenler arasında korelasyon ilişkisi saptanmamıştır (**Tablo 4.6**).

Tablo 4.6 Demografik parametreler ile adropin ve irisin arasındaki korelasyon ilişkisi karşılaştırmaları

Parametre	Adropin	İrisin
Yaş		
p	0,038	0
r	-0,243	-0,378
Kilo		
p	0,003	0,001
r	-0,340	-0,347
Boy		
p	0,274	0,078
r	0,130	0,484
BKİ		
p	0,001	0,003
r	-0,375	-0,321
Bel Çevresi		
p	0,002	0
r	-0,357	-0,415
Kalça Çevresi		
p	0,002	0,011
r	-0,364	-0,279
Bel/Kalça Oranı		
p	0,060	0
r	-0,222	-0,434
Bel/Boy Oranı		
p	0,004	0,000
r	-0,342	-0,391

(BKİ: Beden kütle indeksi. p değeri<0,05 olan yerlerde anlamlı ilişki vardır.)

Tablo 4.7 Biyokimyasal parametreler ile adropin ve irisinin korelasyon ilişkisi karşılaştırmaları

Glukoz		
p	0,002	0,456
r	-0,372	-0,091
ALT		
p	0,205	0,077
r	0,142	-0,198
Albumin		
p	0,096	0,704
r	0,207	0,048
ALP		
p	0,871	0,996
r	-0,02	-0,001
AST		
p	0,053	0,109
r	0,219	-0,182
GGT		
p	0,686	0,145
r	0,051	-0,18
LDH		
p	0,54	0,988
r	-0,135	0,04
Kolesterol		
p	0,336	0,382
r	-0,164	-0,142
HDL		
p	0,66	0,194
r	-0,077	0,213
LDL		
p	0,009	0,963
r	-0,469	0,008
TG		
p	0,933	0,082
r	-0,015	-0,282
Aterojenite İndeksi		
p	0,995	0,042
r	0,001	-0,341
Adropin		
p	0,642	0,098
r	0,0558	0,03
İrisin		
p	0,098	0,642
r	0,03	0,0558

ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Glutamil transferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserit)

Grup 1; sağlıklı bireyler, Grup2; preobez ve obez bireyler, Grup 3; hafif steatozlu preobez ve obez bireyler, Grup 4; orta-şiddetli steatoza sahip preobez ve obez bireyler gruplandırılmasında hastalığın seyrinde artış varmış gibi düşünülerek ordinal lojistik regresyon analizi yapıldı. Analiz sonucunda adropin ve irisinin OR değerleri 1' in altında bulundu. BKİ, yaş, ALT VE AST' nin OR değerleri ise 1' in üstündeydi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8 Ordinal lojistik regresyon analizi

	Wald	Sig	OR	Lower	Upper
BKİ	16,278	<0,001	1,622	1,282	2,051
Adropin	9,302	0,002	0,993	0,988	0,997
İrisin	9,4	0,002	0,994	0,991	0,998
Yaş	0,01	0,921	1,004	0,928	1,086
ALT	1,535	0,215	1,031	0,982	1,082
AST	0,637	0,425	1,041	0,944	1,147

(Odds Ratio (OR) ve %95' lik güven aralıkları kullanılarak yorum yapıldı. ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, BKİ: Beden Kütle İndeksi)

5. TARTIŞMA:

NAYKH, tanı koymadaki zorluklar, karmaşık patojenez ve onaylı tedavilerin eksikliği nedeniyle büyük bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır (8). Biyopsi, NAYKH tanısı için altın standarttır fakat bu yöntem invazdir ve klinik uygulamada, özellikle pediatrik popülasyonda, uygulanması zordur. NAYKH tanısı için US ve MR sık kullanılan bir yöntem olmasına rağmen özellikle gelişmekte olan ülkeler için, tarama yöntemi olarak, yüksek maliyet gibi bazı sınırlamalara sahiptir. Bu nedenle NAYKH gelişmeden veya hastalığın şiddeti artmadan, karaciğer biyopsisi gibi invaziv yöntemlere gerek duyulmadan, hastalığı teşhis etmek ve derecelendirmek için noninvaz ve basit yöntemler araştırılmaktadır (10).

Preobez ve obez nondiyabetik bireylerde, antropometrik parametrelerin ve kan biyobelirteçlerinin karaciğer yağ içeriği ve NAYKH' nin potansiyel prediktörleri olarak değerlendirildiği bir çalışmada, karaciğer yağ içeriği ile bel çevresinin güçlü bir pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür. Fallo ve ark. bel çevresinin ölçümünün NAYKH' da arttığını ve hastalık için bir belirleyici olduğunu bildirmiştir (307). Farklı bir çalışmada, artan bel çevresi ve BKİ daha yüksek insülin direnci ve NAYKH riski ile ilişkili bulunmuştur (308). Obez adolesanlarda yapılan bir çalışmada da hem BKİ hem de bel çevresi steatozun bağımsız prediktörleri olarak kabul edilmiştir (309). Bu çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda tüm deney gruplarının bel çevresi ölçümü 1. Gruptan (kontrol) anlamlı şekilde daha yüksekti. Bu sonuçlar bel çevresinin hem abdominal obezitede hem steatozda ön belirteç olabileceği fikrini destekledi. Ek olarak steatozlu Grup 3 ve 4, nonsteatotik Grup 2 ile karşılaştırıldığında karaciğer yağlanması sahip bireylerin sağlıklı preobez ve obezlere göre daha yüksek bel

çevresi ölçümüne sahip olduğu görüldü. Bu sonuçlar ışığında bel çevresi ölçümü obezite faktöründen bağımsız bir şekilde karaciğer yağlanması bir göstergesi olabileceği ve basit bir yöntem olarak kullanılabileceği düşünülebilir fakat daha büyük çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Beklenildiği gibi bel çevresiyle bağlantılı olarak tüm deney gruplarının bel/ kalça oranı ve bel/ boy oranı 1. Gruptan yüksekti ve 4. Grubun bel/ kalça oranı ve bel/ boy oranı 2. Gruba göre artmıştı. Bu ölçümler hepatik steatozun ilk aşamalarında olmasa bile hastalığın şiddeti arttıkça bel/ boy ve bel/ kalça oranının bir gösterge olarak kullanılabileceğini düşündürdü. Çalışmalar bel/ boy oranı ve merkezi obezite arasındaki korelasyonu değerlendirmesine rağmen bildiğimiz kadarıyla NAYKH ile ilişkisini araştıran çalışmalar sınırlıdır. 167' si NAYKH' li 1210 adolesan ile yapılan bir çalışmada NAYKH' li grupta hem bel/ kalça oranı hem de bel/ boy oranı sağlıklı gruptan daha yüksek bulunmuştur (310). Bel/ boy oranının NAYKH için bel/ kalça oranından daha iyi bir tahmin edici olduğu düşünülmektedir. Çünkü bel/ boy oranı daha doğru üst abdominal yağ dağılımını yansıtırken (311) kalça çevresi; yağ, kas ve kemik kütlesi gibi farklı vücut bileşenlerini yansıtmaktadır (312). 5685 Çinli yaşlı birey üzerinde yapılan bir çalışmada BKİ, bel çevresi ve bel/ boy oranının birden fazla metabolik risk faktörünü öngörmede bel/ kalça oranından ve vücut yağ indeksinden daha doğru olduğunu bulmuştur (313). Fakat bu ilişkiyi doğrulamak için ek büyük kohort çalışmaları gereklidir.

İstisnaları olmasına rağmen (264, 266) yapılan pek çok çalışmada hepatosteatoz varlığında serum TK(283), LDL, TG (265, 267, 300) seviyelerinin arttığı, HDL seviyelerinin düştüğü bildirilmiştir (13, 228). Önceki çalışmalarda aterojenite indeksinin ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı riskini öngörmek için

güçlü bir belirteç olduğu gösterilmiştir (314, 315) fakat NAYKH' de rolüyle ilgili mevcut çalışmalar bildiğimiz kadarıyla oldukça az. TG, HDL ve NAYKH arasındaki yakın korelasyona dayanarak aterojenite indeksinin NAYKH için bir belirleyici olabileceği düşünülmektedir. 538 obez üzerinde yapılan bir çalışmada plazmadaki artmış aterojenite indeksi ile BKİ, bel çevresi, ALT, GGT ve lipit profili değerlerinde anlamlı artış arasında uyum bulundu ve plazma aterojenik indeksin NAYKH' nin yardımcı tanısı olarak kullanılabilecek bir ölçüm olduğu bildirildi (316). Bizim çalışmamızda da orta-şiddetli yağlanması olan grupta kontrol grubuna göre TG seviyeleri ve aterojenite indeksi yüksekken HDL seviyesi düşük bulundu. Gruplar arası LDL ve kolesterol seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu.

Yüksek RDW' nin metabolik sendrom ve bileşenleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir (317). Yang ve ark. ultrasonografi tanısı alan hastalarda RDW ile NAYKH arasındaki ilişkiyi araştırdıkları bir çalışmada NAYKH hastalarında RDW' nin arttığı ve artan yaş, BKİ, bel / kalça oranı, RDW, açlık plazma glukoza ve TG' nin NAYKH riski ile önemli ölçüde ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (318). Yapılan farklı bir çalışmada ise yüksek RDW seviyeleri NAYKH' de ilerlemiş fibrozis ile ilişkili bulunmuştur. Her ne kadar çalışmada bu ilişkinin patofizyolojisi belirtilmemiş olsa da enflamasyon ve oksidatif stresle olan ortak etkileşimlerinin bu ilişkiyi açıklayabileceği düşünülmektedir (319). Bu çalışmaların aksine 18' i sağlıklı, 30' u basit steatozlu ve 47' si NASH' li 95 birey üzerinde yapılan bir çalışmada RDW düzeylerinde anlamlı bir fark görülmemiş ve NAYKH' de hastalık şiddetiyle RDW düzeyleri arasında herhangi bir ilişkisi bulunmamıştır (320). Bizim çalışmamızda ise Grup 3' ün RDW seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek

bulundu. Grup 4' ün RDW düzeylerinde anlamlı olmasa da kontrol grubuna göre bir artış görüldü fakat Grup 3 ve Grup 4 arasında RDW düzeyleri benzerdi.

NAYKH ilerleyici ve kronik karaciğer hasarının önde gelen nedenidir. Ortalama trombosit hacmi (MPV) ve nötrofil-lenfosit oranı (NLO) birçok hastalıkta ucuz ve basit inflamasyon belirteçleri olarak düşünülmektedir. Toplam 873 biyopsi ile kanıtlanmış NAYKH hastası ve 150 sağlıklı kontrol dahil edildiği bir çalışmada NAYKH' li bireyler NASH olmayan grup (n = 753) ve NASH grup (n = 120) olarak ayrılmış ve hemogram parametreleri kaydedilmiş ve NLO hesaplanmıştır. Çalışma sonucunda NASH hastalarında NASH olmayan hastalara göre daha yüksek MPV ve NLO görülmüştür. Ayrıca ileri fibrozis durumunda bu artışın daha da belirgin olduğu bildirildi (321). Bizim çalışmamızda ise gruplar arasında NLO değerlerinde anlamlı bir farklılık görülmedi bunun nedeni basit ve orta şiddette yağlanmaya sahip olan hasta gruplarımıza eşlik eden bir enflamasyon durumunun olmaması olabilir.

İrisin, beyaz yağ dokusunun “kahverengileşmesini” indükleyerek egzersizin yararlı etkilerine aracılık eden PGC1 α bağımlı bir miyokin olarak tanımlanmıştır (11). Egzersizin çeşitli metabolik hastalıklar üzerindeki yararlı etkileri iyi bilinmektedir bu nedenle insanlarda egzersizle irisin sekresyonunun arttığı bulgusu tartışmalı olsa da irisinin egzersizin yararlı etkilerinde önemli bir rol oynayabileceğini düşünülmektedir. Çeşitli kanıtlar metabolik hastalıkları olan hastaların serumunda irisin seviyelerinin azaldığını göstermekte (211, 228, 322) bu da irisini potansiyel bir terapötik hedef olarak göstermektedir. İrisinin UCP1' i artırarak, lipid mobilizasyonunu ve glukoz alımını teşvik etmede, beyaz adipositin bej adipositlere farklılaşmasını sağlamada ve adipoz doku kapasitesini iyileştirebilir (211) ve irisin seviyeleri farklı insan gruplarında aşırı kilo veya obezite ile ilişkili olabilir. Yapılan çalışmaların bir kısmı

BKİ ile irisin arasındaki negatif ilişkiyi gösterirken (226, 228) çoğu çalışma obezitenin öngörülmesinde irisinin rolünü ve BKİ ile irisin arasındaki pozitif korelasyonu desteklemektedir (12, 230, 231). Obezitede yükselen irisin seviyesinin, leptin veya insülin için daha önce açıklanmış olan, obez deneklerde glukoz toleransını ve metabolizma kontrolünü eski haline getirmek için glukoz metabolizmasını ve enerji tüketimini düzenlemek için telafi edici bir cevap “irisin direnci” olabileceği tahmin edilmektedir (210). Yapılan hayvan çalışmalarında eksojen irisin uygulaması kan şekeri seviyelerini 60, 90 ve 120. dakikalarda önemli ölçüde düşürmüş, insülin duyarlılığını arttırmış ve İD’ de düzelmeye neden olmuştur (11). İrisinin pankreatik beta hücreleri üzerinde yüksek glukoz (238) veya yüksek doymuş yağ asitleri (239) tarafından indüklenen apoptozu kısıtlayarak beta hücresi proliferasyonunu, insülin biyosentezini ve salgılanmasını uyardığını kanıtlanmıştır. Bu etkisi sayesinde irisin glukoz toleransını artırabilmekte ve insülin direncini azaltabilir (240-242). Aksi bulunmasına (251, 252) rağmen yapılan pek çok çalışmada T2DM’ si olan hastalarda irisin düzeyi sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmuştur (230, 247-249).

Polyzos ve ark. yaptığı çalışmada NAYKH olan hastaları BS ve NASH grubu olarak ayırırken sağlıklı grubu ise normal kilolu ve obez grubu olarak ayırmış ve bu 4 grubun irisin düzeylerini kıyaslamıştır. Çalışma sonunda BS’ li, NASH’ li ve sağlıklı obez grubun irisin düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş fakat ne NAYKH’ li gruplar arasında ne de sağlıklı obez ve non-obez grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (13). Kadınlarda bel çevresi 85 cm’ den erkeklerde ise 90 cm’ den fazla olan 40 yaş üstü preobez ve obez 296 yetişkinin intrahepatik lipit miktarına göre gruplandırıldığı bir çalışmada ise bireylerin intrahepatik lipit miktarı arttıkça irisin seviyesinin kademeli olarak düştüğü gözlemlenmiştir. Aynı çalışmada

intrahepatik lipit miktarı % 30' dan fazla olan bireyler basit yağlanmalı olarak kabul edildiğinde yağlanması olan bireylerin olmayanlara göre daha düşük irisin seviyesine sahip olduğu görülmüştür. Bu da irisinin hepatik steatozda koruyucu olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca düşük irisin seviyeleri yüksek ALT ve AST seviyeleriyle ilişkilendirilmiş fakat irisin ile BKİ, bel çevresi, HDL, LDL ve TK değerleri arasından herhangi bir ilişki görülmemiştir (265). Yakın zamanlı başka bir çalışmada irisin düzeylerinin hem NAYKH' li grupta hem T2DM' li grupta hem de T2DM+NAYKH olması durumunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu, irisin ile NAYKH ve visceral yağlanma arasında negatif korelasyon ilişkisi bildirilmiştir (264). Toplamda 100 yetişkin üzerinde yapılan bir çalışma da NAYKH ile irisin arasındaki negatif korelasyon ilişkisini doğrulamış ve ayrıca karaciğer hasarının irisin düzeyini etkileyebileceğini öne sürdü. Daha önceki çalışma (13) sonucuna rağmen irisin ile portal enflamasyon arasında negatif korelasyon olduğu savunulmuştur (266). Fakat çalışma sonunda irisin ile BKİ arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Yukarıdaki çalışmaları destekler biçimde bizim çalışmamızın sonuçları da göstermiştir ki serum irisin seviyeleri NAYKH' de azalmaktadır. Steatoz şiddeti arttıkça serum irisin seviyeleri kademeli olarak düşse de anlamlı bir farklılık yoktu. Çalışmada şiddetli steatozu olan birey sayısının artması durumunda irisin seviyelerinin anlamlı bir şekilde azalacağı ve steatoz şiddetiyle irisin arasında negatif korelasyon görüleceği düşünülmektedir. Sağlıklı kontrol ve sağlıklı obez grubun irisin seviyeleri benzer olsa da şaşırtıcı bir şekilde irisin düzeylerinin kilo, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/ kalça oranı, bel/ boy oranı ile negatif korele olduğu görüldü bu da irisinin sadece obezitede değil abdominal obezitede de bir belirteç olabileceğini düşündürmüştür. Fakat bizim çalışmamızın aksine Choi ve ark. yaptığı çalışmada

NAYKH varlığında irisin seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuştur. NAYKH' de irisin seviyelerinin koruyucu bir mekanizma olarak ilk başta yükseldiği ve daha sonra steatoz derecesi arttıkça düştüğü bildirilmiştir (228). 30' u NAYKH (15 BS' li ve 15 NASH) 56 birey üzerinde yapılan çalışmada gruplar arası serum irisin düzeylerinde anlamlı bir fark görülmemiştir (267). Ulualan ve ark. çocuklar üzerinde yaptığı bir çalışmada da irisin BKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı, ALT ve AST değerleriyle negatif korelasyon gösterse de NAYKH' li çocuklar ve sağlıklı çocuklar arasında irisin düzeylerinde anlamlı bir fark görülmemiştir (270).

Adropin, insülin direncini, dislipidemi ve bozulmuş glukoz toleransını önlemek ve yağ asidi metabolizmasını kontrol etme gibi metabolik homeostazda önemli rolleri olan yeni tanımlanmış bir peptid hormonudur (323). Adropin eksikliğin farelerde insülin direnci, dislipidemi ve hatta diyetle indüklenmiş obezitede bozulmuş glukoz toleransına neden olduğu (16) ve adropin tedavisinin sıçanlarda glukoz toleransını ve insülin duyarlılığını iyileştirdiği görülmüştür (287). Düşük adropin seviyelerinin İD (290, 293), hepatik steatoz (283), polikistik over sendromu (19), metabolik sendrom (324) ve artmış yağ kütlesi ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Yapılan pek çok çalışmada adropin seviyeleri obezlerde (284) ve T2DM' lu hastalarda (290) daha düşük bulunmuştur ve adropin ile BKİ arasında negatif korelasyon vardır (283, 284, 295). Mevcut bir çalışmada obezite ve diyabetin birlikte bulunduğu vakalarda adropin seviyesi, obez sağlıklı bireylere göre daha düşüktür. Adropin ile HbA1c ve açlık plazma glukozu arasında negatif korelasyon görülmüştür (290). Adropinin glukoz homeostazını olumlu bir şekilde yönlendirmesi ve insülin direncini etkilemesi pcos ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Pcos'lu kadınlar

üzerinde yapılan bir araştımda adropin düzeyleri sağlıklı bireylere göre daha düşüktür. Üstelik pcos' lu hastalarda insülin direnci gelişmeden veya mevcut yöntemlerle tespit edilmeden adropin düzeyinin anlamlı olarak azalması adropinin insülininden bağımsız olarak Pcos gelişimi etkilediğini göstermiştir (325).

11-16 yaş arası 100 çocuk üzerinde yaptığı çalışmada serum adropin düzeyleri obez çocuklarda non-obez gruba daha göre daha düşük, NAYKH' li çocuklarda da sağlıklı obez gruba göre daha düşük adropin düzeyleri görülmüştür (283). Yetişkinler üzerinde yapılan bir araştımda orta-şiddetli hepatosteatoza sahip 51 hastanın adropin seviyesi sağlıklı gruba göre daha düşük bulunmuştur. Çalışma sonunda adropinin GGT, TK ve TG ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (300). Kocaoğlu ve ark. yaptığı çalışmada anlamlı olmasa da NAYKH' li grupta diğer gruplara göre daha düşük adropin seviyeleri görülmüş steatoz şiddeti arttıkça adropin seviyelerinin daha da düşeceği öne sürülmüştür (301). Bu çalışmalara benzer biçimde bizim çalışmamızda serum adropin seviyelerinin NAYKH' de azaldığı görüldü. Adropin seviyesinin anlamlı olmasa da kademeli düşüşü hastalık için indikatör olabileceğini düşündürdü. Diğer çalışmaların aksine (283, 284, 289) obez ve nonobez grup arasında adropin düzeylerinde anlamlı bir farklılık yoktu fakat yine de adropin ile BKİ ve kilo arasında negatif korelasyon ilişkisi görüldü.

Ek olarak adropin ile bel çevresi, kalça çevresi, bel/ kalça oranı, bel/ boy oranı arasında negatif korelasyon ilişkisi saptandı. Tıpkı irisin de olduğu gibi adropinin de obezite ve abdominal obezitede bir belirteç olabileceği düşünülmektedir. Chang ve ark. (326) yaptıkları çalışmada bel/kalça oranıyla serum adropin düzeyi arasında negatif korelasyon ilişkisi gösterirken Kocaoğlu ve ark. yaptığı çalışmada adropin ve bel çevresi ölçümü arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (301).

Hiperlipidemik sıçanlarda adropin uygulamasının lipit profilini iyileştirmiştir (327). Ghasha ve ark. yaptığı çalışmada adropin ve LDL değerlerinin korele olduğunu görülmüştür. Lipit parametreleri ile adropin arasında herhangi bir ilişki bulunmadığını savunan diğer çalışmaların (17, 297, 298) aksine bizim çalışmamızda adropin ile LDL değerleri negatif korelasyon gösterdi.

Yaptığımız çalışma sonucunda hem adropin hem de irisin yaş ile negatif korelasyon göstermiştir. Huh ve ark. yaptığı bir çalışmada yaş ortalamaları yaklaşık 26 olan 38 birey ile yaş ortalamaları yaklaşık 67 olan 40 bireyin irisin düzeyleri karşılaştırılmış ve dolaşımdaki irisin seviyesi yaşlı olan grupta başlangıçta daha düşük bulunmuştur fakat bazal irisin düzeylerindeki farklılıklara rağmen egzersize bağlı irisin sekresyonunun yaş veya kondisyon düzeyinden bağımsız olduğu belirtilmiştir (328). Bu çalışmaların aksine yaşlanma ve cinsiyetin hem beyin omurilik sıvısı (BOS) hem de plazmada irisin düzeylerine etkisini araştıran bir çalışmada sağlıklı insanların beyin omurilik sıvısında irisin düzeylerinde yaşa bağlı bir artış olabileceği gösterilmiştir (329). Adropin ve yaş ilişkisi için yapılan bir çalışmada yaşlı sıçanlarda azalmış plazma adropinine ek olarak yaşlı sıçan beyinlerde gençlere kıyasla azalmış Enho mRNA ve protein ifadesi görülmüştür (330). İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada adropin düzeyleri yaşlılarda daha düşük bulunmuş ve yaş ile adropin düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmışken normal kilolu erkek bireylerde adropin seviyesinin kadınlara göre daha yüksek seyrettiği gözlemlenmiştir (284). Fakat yapılan diğer insan çalışmalarında adropin yaş ve cinsiyet arasında bir korelasyon yoktu (283). Bizim çalışmamızda her ne kadar yaş ve adropin/ irisin düzeyleri arasında negatif korelasyon görülse de deney gruplarımızın yaş dağılımının homojen olmaması

bu düşüşün sebebinin yaş mı yoksa metabolik bir rahatsızlık mı olduğuna karar vermeyi güçleştirmektedir bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Gruplandırılmamız Grup 1; sağlıklı ve normal kilolu bireyler, Grup 2; NAYKH olmayan preobez ve obez grup, Grup 3; hafif hepatosteatozu olan NAYKH' li preobez ve obez bireyler, Grup 4; orta-şiddetli hepatosteatozu olan NAYKH' li preobez ve obez bireyler şeklindeydi. Metabolik hastalık evresinin her grupta biraz daha arttığı varsayılarak yapılan ordinal lojistik regresyon analizine göre adropin ve irisinin metabolik hastalıklara karşı koruyucu etkisi olduğu görüldü. İrisin düzeyindeki artışın daha yüksek metabolik hastalık evresinde olma riskine karşı 1.006 kat, adropinin ise 1.007 kat daha koruyucu olduğu saptandı. Ayrıca BKİ değerlerindeki 2 birimlik artışın obezite ve yağlanma riskini/ şiddetini 1,6 kat arttıracacağı, ALT, AST ve yaş değerlerindeki yaklaşık 1 birimlik artışın da obezite ve yağlanma riski/ şiddetini arttıracığı görüldü.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER:

Sonuç olarak serum adropin ve irisin düzeyi NAYKH' nin varlığında hastalığın şiddetinden bağımsız olarak düşmektedir. Bu azalma, preobez ve obez bireylerde NAYKH gelişiminde ve şiddetlenmesinde rol oynayabilir. Bunların dışında adropin ve irisinin bel çevresi, bel/ kalça oranı ve bel/ boy oranı gibi abdominal yağlanmayı gösteren ölçümlerle negatif korelasyon göstermesi bu proteinlerin visceral yağlanmaya neden olabileceğini düşündürdü.

Tüm bu sonuçlara rağmen çalışmamızdaki bazı kısıtlamalar dikkate alınmalıdır. Çalışmada şiddetli hepatosteatozu olan hasta sayısının az olması ve ayrı bir grup olarak değerlendirilememesi, deney gruplarındaki katılımcı sayısının az olması ve tanı yöntemi olarak US gibi hafif steatozu saptamada düşük doğruluk yöntemi kullanılması çalışmanın başlıca kısıtlılıklarındandır. Ayrıca gruplar arasında yaş ortalamalarının farklı olması (3. ve 4. Grup yaşta eşleşirken 1. Ve 2. Grup diğer gruplara göre daha gençti) adropin ve irisin düzeylerinde yaş faktörünün de değişimlere neden olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmada kullanılan antropometrik ölçümler yerine vücuttaki yağlanma ve vücut kompozisyonu hakkında daha geniş bilgi veren (BIA gibi) ölçüm yöntemlerinin kullanılması adropin ve irisinin bölgesel yağlanma dâhil yağ kütlesi üzerindeki etkisini anlamada daha güvenilir bir yöntem olabilir. Bunların dışında alkol, sigara ve herhangi bir ilaç kullanımında hasta öyküsü alındı bu nedenle, veriler hafife alınmış veya fazla tahmin edilmiş olabilir.

Adropin ve irisinin NAYKH oluşumu ve gelişiminde koruyucu bir görev üstlenebilir. Bu ilişkiyi daha iyi anlayabilmek için bundan sonraki çalışmalarda daha kapsamlı insan çalışmaları yapılmalı ve NAYKH' nin gelişimi ve şiddetiyle ilişkisini anlayabilmek için daha geniş hasta grupları oluşturulmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Horvath TL. Synaptic plasticity in energy balance regulation. *Obesity*. 2006;14(S8):228S-33S.
2. Cui H, López M, Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017;13(6):338.
3. Wimalawansa S. Pathophysiology of obesity: Focused, cause-driven approach to control the epidemic. *Global Advanced Research Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2013;2(1):1-13.
4. Merriam-Webster [Available from: <https://www.merriam-webster.com/dictionary/obesity>.
5. Kopelman P. Causes and consequences of obesity. *Med Int*. 1994;22:385-8.
6. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006;113(6):898-918.
7. Pi-Sunyer FX. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. *Obesity research*. 2002;10(S12):97S-104S.
8. LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, Goh K-L, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2014;48(6):467-73.
9. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012;142(7):1592-609.
10. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *Journal of hepatology*. 2013;58(5):1007-19.
11. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463.
12. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*. 2012;61(12):1725-38.
13. Polyzos SA, Kountouras J, Anastasilakis AD, Geladari EV, Mantzoros CS. Irisin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2014;63(2):207-17.
14. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, Sutton GM, Koza RA, Chouljenko VN, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell metabolism*. 2008;8(6):468-81.
15. Bremer AA, Stanhope KL, Graham JL, Cummings BP, Ampah SB, Saville BR, et al. Fish oil supplementation ameliorates fructose-induced hypertriglyceridemia and

insulin resistance in adult male rhesus macaques. The Journal of nutrition. 2013;144(1):5-11.

16. Ganesh Kumar K, Zhang J, Gao S, Rossi J, McGuinness OP, Halem HH, et al. Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. Obesity (Silver Spring). 2012;20(7):1394-402.

17. Topuz M, Celik A, Aslantas T, Demir AK, Aydin S, Aydin S. Plasma adropin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of Investigative Medicine. 2013;61(8):1161-4.

18. Wu H, Ballantyne CM. Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. The Journal of clinical investigation. 2017;127(1):43-54.

19. Kume T, Calan M, Yilmaz O, Kocabas G, Yesil P, Temur M, et al. A possible connection between tumor necrosis factor alpha and adropin levels in polycystic ovary syndrome. Journal of endocrinological investigation. 2016;39(7):747-54.

20. Organization WH. Obesity: preventing and managing the global epidemic: World Health Organization; 2000.

21. [Available from: http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1095.

22. Özarmağan S, Bozbora A. Obezitenin Tanımı ve Temel Bilgiler. 2008) Obezite Medikal ve Cerrahi Tedavi. 2008;1:289-301.

23. Haslam D. Obesity: a medical history. Obesity reviews. 2007;8:31-6.

24. Schwartz H. Never satisfied: A cultural history of diets, fantasies, and fat: Free Press New York; 1986.

25. Komaroff M. For researchers on obesity: historical review of extra body weight definitions. Journal of obesity. 2016;2016.

26. Company MLI. New weight standards for men and women. Statistical Bulletin. 1959;40:1-4.

27. Actuaries So. Build and blood pressure study: Society of actuaries; 1959.

28. Insurance ML. Metropolitan height and weight tables. Statistical Bulletin. 1983;64:2-9.

29. Status WP. The use and interpretation of anthropometry. WHO technical report series. 1995;854(9).

30. BMI OC. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. NOE Initiative. 1998;6(Suppl 2):51S-209S.

31. Expert W. Committee on Physical Status. The use and interpretation of anthropometry Report of WHO expert committee Geneva: WHO. 1995.

32. Organization WH. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation on obesity, Geneva, 3-5 June 1997. Geneva: World Health Organization; 1998.

33. Obezite T, Grubu HÇ. Obezite tanı ve tedavi kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2017:11-9.

34. Atar A. Obezlerde plazma lipid düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişkinin incelenmesi. Uzmanlık Tezi Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul. 2005.

35. Çıtak Akbulut G, Özmen M, Besler H. Obezite. Tübitak Bilim ve Teknik Dergisi. 2007:11-2.

36. International Textbook of Obesity 2001.

37. Wang Z, Ma J, Si D. Optimal cut-off values and population means of waist circumference in different populations. Nutrition Research Reviews. 2010;23(2):191-9.

38. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjöström L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289(6454):1257-61.
39. Xu Z, Qi X, Dahl A, Xu W. Waist-to-height ratio is the best indicator for undiagnosed Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2013;30(6):e201-e7.
40. Hastuti J, Kagawa M, Byrne NM, Hills AP. Determination of new anthropometric cut-off values for obesity screening in Indonesian adults. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*. 2017;26(4).
41. Scherer PE, Hill JA. Obesity, diabetes, and cardiovascular diseases: a compendium. *Am Heart Assoc*; 2016.
42. Boccellino M, Di Domenico M, Donniacuo M, Bitti G, Gritti G, Ambrosio P, et al. AT1-receptor blockade: Protective effects of irbesartan in cardiomyocytes under hypoxic stress. *PloS one*. 2018;13(10):e0202297.
43. Obesity and overweight [Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
44. Gregg EW, Shaw JE. Global health effects of overweight and obesity. *N Engl J Med*. 2017;377(1):80-1.
45. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes care*. 2002;25(9):1551-6.
46. Satman İ, Grubu TÇ. TURDEP-II Çalışması ilk sonuçlar, 32. TEMH Kongresi. 2010;13:17.
47. Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V. Türkiye obezite ve hipertansiyon taraması sonuçları (TOHTA). *Endokrinolojide Yönelişler Dergisi*. 2002;11(1):1-16.
48. Onat A. Türkiye'de obezitenin kardiyovasküler hastalıklara etkisi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2003;31(5):279-89.
49. Bagriacik N, Onat H, Ilhan B, Tarakci T, Oşar Z, Ozyazar M, et al. Obesity profile in Turkey. *Int J Diabetes Metab*. 2009;17(1):5-8.
50. Wisse BE, Kim F, Schwartz MW. An integrative view of obesity. *Science*. 2007;318(5852):928-9.
51. Goossens GH. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiology & behavior*. 2008;94(2):206-18.
52. Frayn KN. Adipose tissue and the insulin resistance syndrome. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2001;60(3):375-80.
53. Young RA. Fat, energy and mammalian survival. *American Zoologist*. 1976;16(4):699-710.
54. Kiess W, Petzold S, Töpfer M, Garten A, Blüher S, Kapellen T, et al. Adipocytes and adipose tissue. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2008;22(1):135-53.
55. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. The adipose tissue as a regulatory center of the metabolism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2006;50(2):216-29.
56. Jastroch M, Divakaruni AS, Mookerjee S, Treberg JR, Brand MD. Mitochondrial proton and electron leaks. *Essays in biochemistry*. 2010;47:53-67.
57. Affourtit C, Quinlan CL, Brand MD. Measurement of proton leak and electron leak in isolated mitochondria. *Mitochondrial bioenergetics*: Springer; 2012. p. 165-82.

58. Jensen MD. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(11_supplement_1):s57-s63.
59. Rodríguez A, Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Frühbeck G. Visceral and subcutaneous adiposity: are both potential therapeutic targets for tackling the metabolic syndrome? *Current pharmaceutical design*. 2007;13(21):2169-75.
60. Kwok KH, Lam KS, Xu A. Heterogeneity of white adipose tissue: molecular basis and clinical implications. *Experimental & molecular medicine*. 2016;48(3):e215-e.
61. Costa JV, Duarte JS. Adipose tissue and adipokines. *Acta medica portuguesa*. 2006;19(3):251-6.
62. Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS letters*. 2006;580(12):2917-21.
63. Ishibashi J, Seale P. Functions of Prdm16 in thermogenic fat cells. *Temperature*. 2015;2(1):65-72.
64. Petrovic N, Walden TB, Shabalina IG, Timmons JA, Cannon B, Nedergaard J. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(10):7153-64.
65. Montanari T, Pošćić N, Colitti M. Factors involved in white-to-brown adipose tissue conversion and in thermogenesis: a review. *Obesity reviews*. 2017;18(5):495-513.
66. Nedergaard J, Cannon B. The browning of white adipose tissue: some burning issues. *Cell metabolism*. 2014;20(3):396-407.
67. Cinti S. UCP1 protein: The molecular hub of adipose organ plasticity. *Biochimie*. 2017;134:71-6.
68. Giordano A, Smorlesi A, Frontini A, Barbatelli G, Cinti S. Mechanisms in endocrinology: white, brown and pink adipocytes: the extraordinary plasticity of the adipose organ. *European Journal of Endocrinology*. 2014;170(5):R159-R71.
69. Valencak TG, Osterrieder A, Schulz TJ. Sex matters: The effects of biological sex on adipose tissue biology and energy metabolism. *Redox biology*. 2017;12:806-13.
70. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and cellular endocrinology*. 2010;316(2):129-39.
71. Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*. 2006;55(6):1537-45.
72. Cook KS, Min HY, Johnson D, Chaplinsky RJ, Flier JS, Hunt CR, et al. Adipsin: a circulating serine protease homolog secreted by adipose tissue and sciatic nerve. *Science*. 1987;237(4813):402-5.
73. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372(6505):425.
74. 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(5):2273-82.

75. Gray SL, Vidal-Puig AJ. Adipose tissue expandability in the maintenance of metabolic homeostasis. *Nutrition reviews*. 2007;65(suppl_1):S7-S12.
76. Trzeciak-Rydzek A, Tokarz-Deptuła B, Niedźwiedzka-Rystwej P, Deptuła W. Adipose tissue—component of the immune system. *Centr Eur J Immunol*. 2011;36(2):95-9.
77. Lehr S, Hartwig S, Sell H. Adipokines: a treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders. *PROTEOMICS—Clinical Applications*. 2012;6(1-2):91-101.
78. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C. Nonalcoholic fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines. *Current molecular medicine*. 2009;9(3):299-314.
79. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends in pharmacological sciences*. 2015;36(7):461-70.
80. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*. 1995;269(5223):546-9.
81. Vong L, Ye C, Yang Z, Choi B, Chua Jr S, Lowell BB. Leptin action on GABAergic neurons prevents obesity and reduces inhibitory tone to POMC neurons. *Neuron*. 2011;71(1):142-54.
82. Berglund ED, Vianna CR, Donato J, Kim MH, Chuang J-C, Lee CE, et al. Direct leptin action on POMC neurons regulates glucose homeostasis and hepatic insulin sensitivity in mice. *The Journal of clinical investigation*. 2012;122(3):1000-9.
83. Farooqi IS, O'Rahilly S. Monogenic obesity in humans. *Annu Rev Med*. 2005;56:443-58.
84. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *New England journal of medicine*. 1999;341(12):879-84.
85. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *Jama*. 1999;282(16):1568-75.
86. Wang Z, Zhou Y-T, Kakuma T, Lee Y, Kalra SP, Kalra PS, et al. Leptin resistance of adipocytes in obesity: role of suppressors of cytokine signaling. *Biochemical and biophysical research communications*. 2000;277(1):20-6.
87. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *The Journal of clinical investigation*. 2002;110(8):1093-103.
88. Moon H-S, Dalamaga M, Kim S-Y, Polyzos SA, Hamnvik O-P, Magkos F, et al. Leptin's role in lipodystrophic and nonlipodystrophic insulin-resistant and diabetic individuals. *Endocrine reviews*. 2013;34(3):377-412.
89. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *Journal of Biological chemistry*. 1995;270(45):26746-9.
90. Yoda-Murakami M, Taniguchi M, Takahashi K, Kawamata S, Saito K, Choi-Miura N-H, et al. Change in expression of GBP28/adiponectin in carbon tetrachloride-administrated mouse liver. *Biochemical and biophysical research communications*. 2001;285(2):372-7.

91. Schraw T, Wang ZV, Halberg N, Hawkins M, Scherer PE. Plasma adiponectin complexes have distinct biochemical characteristics. *Endocrinology*. 2008;149(5):2270-82.
92. Ye R, Scherer PE. Adiponectin, driver or passenger on the road to insulin sensitivity? *Molecular metabolism*. 2013;2(3):133-41.
93. 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. *Molecular and cellular biology*. 1994;14(2):1431-7.
94. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001;409(6818):307.
95. Milan G, Granzotto M, Scarda A, Calcagno A, Pagano C, Federspil G, et al. Resistin and adiponectin expression in visceral fat of obese rats: effect of weight loss. *Obesity research*. 2002;10(11):1095-103.
96. Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, Murata M, Yamazaki H, Shimada A, et al. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obesity research*. 2003;11(8):997-1001.
97. Schwartz DR, Lazar MA. Human resistin: found in translation from mouse to man. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2011;22(7):259-65.
98. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou M-X, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochemical and biophysical research communications*. 1998;251(2):471-6.
99. Wei L, Hou X, Tatemoto K. Regulation of apelin mRNA expression by insulin and glucocorticoids in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Regulatory peptides*. 2005;132(1-3):27-32.
100. Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buléon M, et al. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell metabolism*. 2008;8(5):437-45.
101. Yue P, Jin H, Aillaud M, Deng AC, Azuma J, Asagami T, et al. Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity. *American journal of physiology-endocrinology and metabolism*. 2009;298(1):E59-E67.
102. Chapman NA, Dupré DJ, Rainey JK. The apelin receptor: physiology, pathology, cell signalling, and ligand modulation of a peptide-activated class A GPCR. *Biochemistry and cell biology*. 2014;92(6):431-40.
103. Castan-Laurell I, Dray C, Attané C, Duparc T, Knauf C, Valet P. Apelin, diabetes, and obesity. *Endocrine*. 2011;40(1):1.
104. Schnyder S, Handschin C. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 α , myokines and exercise. *Bone*. 2015;80:115-25.
105. Olsen RH, Krogh-Madsen R, Thomsen C, Booth FW, Pedersen BK. Metabolic responses to reduced daily steps in healthy nonexercising men. *Jama*. 2008;299(11):1261-3.
106. Krogh-Madsen R, Thyfault JP, Broholm C, Mortensen OH, Olsen RH, Mounier R, et al. A 2-wk reduction of ambulatory activity attenuates peripheral insulin sensitivity. *Journal of applied physiology*. 2009;108(5):1034-40.
107. Pedersen B, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P, et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *Journal of Muscle Research & Cell Motility*. 2003;24(2-3):113.
108. Goldstein M. Humoral nature of the hypoglycemic factor of muscular work. *Am Diabetes Assoc*; 1961.

109. Pedersen BK. Myokines and Metabolism. *Metabolic Syndrome: A Comprehensive Textbook*. 2016:541-54.
110. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012;8(8):457.
111. Eckardt K, Görgens SW, Raschke S, Eckel J. Myokines in insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2014;57(6):1087-99.
112. Rodriguez A, Becerril S, Ezquerro S, Mendez-Gimenez L, Frühbeck G. Crosstalk between adipokines and myokines in fat browning. *Acta physiologica*. 2017;219(2):362-81.
113. Hittel DS, Berggren JR, Shearer J, Boyle K, Houmard JA. Increased secretion and expression of myostatin in skeletal muscle from extremely obese women. *Diabetes*. 2009;58(1):30-8.
114. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiological reviews*. 2008;88(4):1379-406.
115. Carey AL, Steinberg GR, Macaulay SL, Thomas WG, Holmes AG, Ramm G, et al. Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase. *Diabetes*. 2006;55(10):2688-97.
116. Al-Khalili L, Bouzakri K, Glund S, Lönnqvist F, Koistinen HA, Krook A. Signaling specificity of interleukin-6 action on glucose and lipid metabolism in skeletal muscle. *Molecular endocrinology*. 2006;20(12):3364-75.
117. Wolsk E, Mygind H, Grøndahl TS, Pedersen BK, van Hall G. IL-6 selectively stimulates fat metabolism in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2010;299(5):E832-E40.
118. Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio M, Pedersen BK. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF- α production in humans. *The FASEB Journal*. 2003;17(8):884-6.
119. Franckhauser S, Elias I, Sopasakis VR, Ferre T, Nagaev I, Andersson C, et al. Overexpression of Il6 leads to hyperinsulinaemia, liver inflammation and reduced body weight in mice. *Diabetologia*. 2008;51(7):1306.
120. Kim H-J, Higashimori T, Park S-Y, Choi H, Dong J, Kim Y-J, et al. Differential effects of interleukin-6 and -10 on skeletal muscle and liver insulin action in vivo. *Diabetes*. 2004;53(4):1060-7.
121. Green CJ, Pedersen M, Pedersen BK, Scheele C. Elevated NF- κ B activation is conserved in human myocytes cultured from obese type 2 diabetic patients and attenuated by AMP-activated protein kinase. *Diabetes*. 2011;60(11):2810-9.
122. Nielsen AR, Hojman P, Erikstrup C, Fischer CP, Plomgaard P, Mounier R, et al. Association between interleukin-15 and obesity: interleukin-15 as a potential regulator of fat mass. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(11):4486-93.
123. Ciaraldi TP, Ryan AJ, Mudaliar SR, Henry RR. Altered myokine secretion is an intrinsic property of skeletal muscle in type 2 diabetes. *PloS one*. 2016;11(7):e0158209.
124. Fasshauer M, Blüher M, Stumvoll M. Adipokines in gestational diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014;2(6):488-99.
125. Cawthorn WP, Sethi JK. TNF- α and adipocyte biology. *FEBS letters*. 2008;582(1):117-31.

126. Dunmore SJ, Brown J. The role of adipokines in b-cell failure of type 2 diabetes. *J Endocrinol.* 2013;216(1):37-45.
127. Liang H, Yin B, Zhang H, Zhang S, Zeng Q, Wang J, et al. Blockade of tumor necrosis factor (TNF) receptor type 1-mediated TNF- α signaling protected Wistar rats from diet-induced obesity and insulin resistance. *Endocrinology.* 2008;149(6):2943-51.
128. Azimifar SB, Nagaraj N, Cox J, Mann M. Cell-type-resolved quantitative proteomics of murine liver. *Cell metabolism.* 2014;20(6):1076-87.
129. Roden M. Mechanisms of disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes—pathogenesis and clinical relevance. *Nature Reviews Endocrinology.* 2006;2(6):335.
130. Stefan N, Kantartzis K, Häring H-U. Causes and metabolic consequences of fatty liver. *Endocrine reviews.* 2008;29(7):939-60.
131. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology.* 2003;37(5):1202-19.
132. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41(6):1313-21.
133. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh B, editors. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proceedings*; 1980.
134. Adinolfi LE, DURANTE-MANGONI E, Zampino R, Ruggiero G. hepatitis C virus-associated steatosis—pathogenic mechanisms and clinical implications. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2005;22:52-5.
135. Malhi H, Gores GJ, editors. Molecular mechanisms of lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Seminars in liver disease*; 2008: © Thieme Medical Publishers.
136. Bhala N, Ibrahim Kamal Jouness R, Bugianesi E. Epidemiology and natural history of patients with NAFLD. *Current pharmaceutical design.* 2013;19(29):5169-76.
137. Akif A. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığında güncel medikal tedavi. *Kocatepe Tıp Dergisi.* 2015;16(1):67-76.
138. Clemente MG, Mandato C, Poeta M, Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World journal of gastroenterology.* 2016;22(36):8078.
139. Sonsuz A. Nonalkolik karaciğer yağlanması. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri.* 2007;58:91-8.
140. Lee SS, Park SH, Kim HJ, Kim SY, Kim M-Y, Kim DY, et al. Non-invasive assessment of hepatic steatosis: prospective comparison of the accuracy of imaging examinations. *Journal of hepatology.* 2010;52(4):579-85.
141. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002;123(3):745-50.
142. van Werven JR, Marsman HA, Nederveen AJ, Smits NJ, ten Kate FJ, van Gulik TM, et al. Assessment of hepatic steatosis in patients undergoing liver resection: comparison of US, CT, T1-weighted dual-echo MR imaging, and point-resolved 1H MR spectroscopy. *Radiology.* 2010;256(1):159-68.
143. Lee SS, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology: WJG.* 2014;20(23):7392.

144. Oliva MR, Morteale KJ, Segatto E, Glickman JN, Erturk SM, Ros PR, et al. Computed tomography features of nonalcoholic steatohepatitis with histopathologic correlation. *Journal of computer assisted tomography*. 2006;30(1):37-43.
145. Levenson H, Greensite F, Hoefs J, Friloux L, Applegate G, Silva E, et al. Fatty infiltration of the liver: quantification with phase-contrast MR imaging at 1.5 T vs biopsy. *AJR American journal of roentgenology*. 1991;156(2):307-12.
146. Park SH, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology*. 2006;239(1):105-12.
147. Park YS, Park SH, Lee SS, Kim DY, Shin YM, Lee W, et al. Biopsy-proven nonsteatotic liver in adults: estimation of reference range for difference in attenuation between the liver and the spleen at nonenhanced CT. *Radiology*. 2011;258(3):760-6.
148. Lee SW, Park SH, Kim KW, Choi EK, Shin YM, Kim PN, et al. Unenhanced CT for assessment of macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: comparison of visual grading with liver attenuation index. *Radiology*. 2007;244(2):479-85.
149. Liver EAftSot, Diabetes EAftSo. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obesity facts*. 2016;9(2):65-90.
150. Ratzu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2005;128(7):1898-906.
151. Wai CT, Tan LHC, Kaur M, Da Costa M, Quak SH, Tan KC. Pitfalls in interpreting liver biopsy results: the story of the blind men and the elephant. *Liver transplantation*. 2002;8(12):1200-1.
152. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. 2019;69(6):2672-82.
153. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010;52(5):1836-46.
154. McClain CJ, Mokshagundam SPL, Barve SS, Song Z, Hill DB, Chen T, et al. Mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis. *Alcohol*. 2004;34(1):67-79.
155. Groop LC, Bonadonna RC, DelPrato S, Ratheiser K, Zyck K, Ferrannini E, et al. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*. 1989;84(1):205-13.
156. Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, Gambino R, Cassader M, Baldi S, et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia*. 2005;48(4):634-42.
157. Day CP, James OF. *Steatohepatitis: a tale of two "hits"?* : Elsevier; 1998.
158. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *The American journal of medicine*. 1999;107(5):450-5.
159. Chung M, Ma J, Patel K, Berger S, Lau J, Lichtenstein AH. Fructose, high-fructose corn syrup, sucrose, and nonalcoholic fatty liver disease or indexes of liver health: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2014;100(3):833-49.

160. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65(8):1038-48.
161. Polyzos S, Kountouras J, Zavos C. The multi-hit process and the antagonistic roles of tumor necrosis factor-alpha and adiponectin in non alcoholic fatty liver disease. *Hippokratia*. 2009;13(2):127.
162. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Adipokines in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016;65(8):1062-79.
163. Heiker JT, Kosel D, Beck-Sickinger AG. Molecular mechanisms of signal transduction via adiponectin and adiponectin receptors. *Biological chemistry*. 2010;391(9):1005-18.
164. Jung TW, Lee YJ, Lee MW, Kim SM, Jung TW. Full-length adiponectin protects hepatocytes from palmitate-induced apoptosis via inhibition of c-Jun NH2 terminal kinase. *The FEBS journal*. 2009;276(8):2278-84.
165. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Tsiaousi E. The role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2010;12(5):365-83.
166. Polyzos SA, Toulis KA, Goulis DG, Zavos C, Kountouras J. Serum total adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2011;60(3):313-26.
167. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C. Nonlinear distribution of adiponectin in patients with nonalcoholic fatty liver disease limits its use in linear regression analysis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2010;44(3):229-30.
168. Polyzos SA, Aronis KN, Kountouras J, Raptis DD, Vasiloglou MF, Mantzoros CS. Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Springer*; 2016.
169. Ikejima K, Honda H, Yoshikawa M, Hirose M, Kitamura T, Takei Y, et al. Leptin augments inflammatory and profibrogenic responses in the murine liver induced by hepatotoxic chemicals. *Hepatology*. 2001;34(2):288-97.
170. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The potential adverse role of leptin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: a hypothesis based on critical review of the literature. *Journal of clinical gastroenterology*. 2011;45(1):50-4.
171. Rangwala SM, Rich AS, Rhoades B, Shapiro JS, Obici S, Rossetti L, et al. Abnormal glucose homeostasis due to chronic hyperresistinemia. *Diabetes*. 2004;53(8):1937-41.
172. Singhal NS, Patel RT, Qi Y, Lee Y-S, Ahima RS. Loss of resistin ameliorates hyperlipidemia and hepatic steatosis in leptin-deficient mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2008;295(2):E331-E8.
173. Fargnoli JL, Sun Q, Olenczuk D, Qi L, Zhu Y, Hu FB, et al. Resistin is associated with biomarkers of inflammation while total and HMW adiponectin are associated with biomarkers of inflammation, insulin resistance, and endothelial function. *European journal of endocrinology/European Federation of Endocrine Societies*. 2010;162(2):281.
174. Kaser S, Kaser A, Sandhofer A, Ebenbichler C, Tilg H, Patsch J. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochemical and biophysical research communications*. 2003;309(2):286-90.
175. Şenates E, Colak Y, Yeşil A, Coşkunpinar E, Şahin Ö, Kahraman Ö, et al. Circulating resistin is elevated in patients with non-alcoholic fatty liver disease and is

associated with steatosis, portal inflammation, insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis scores. *Minerva medica*. 2012;103(5):369.

176. Argentou M, Tiniakos DG, Karanikolas M, Melachrinou M, Makri MG, Kittas C, et al. Adipokine serum levels are related to liver histology in severely obese patients undergoing bariatric surgery. *Obesity surgery*. 2009;19(9):1313-23.

177. Bekaert M, Verhelst X, Geerts A, Lapauw B, Calders P. Association of recently described adipokines with liver histology in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Obesity Reviews*. 2016;17(1):68-80.

178. Saxena NK, Anania FA. Adipocytokines and hepatic fibrosis. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2015;26(3):153-61.

179. Polyzos SA, Kountouras J, Papatheodorou A, Katsiki E, Patsiaoura K, Zafeiriadou E, et al. Adipocytokines and cytokeratin-18 in patients with nonalcoholic fatty liver disease: introduction of CHA index. *Annals of hepatology*. 2013;12(5):749-57.

180. Genc H, Dogru T, Kara M, Tapan S, Ercin CN, Acikel C, et al. Association of plasma visfatin with hepatic and systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Annals of hepatology*. 2013;12(4):380-7.

181. Kukla M, Ciupińska-Kajor M, Kajor M, Wyleżoł M, Żwirska-Korczala K, Hartleb M, et al. Liver visfatin expression in morbidly obese patients with nonalcoholic fatty liver disease undergoing bariatric surgery. *Polish Journal of Pathology*. 2010;61(3).

182. Aller R, De Luis D, Izaola O, Sagrado MG, Conde R, Velasco M, et al. Influence of visfatin on histopathological changes of non-alcoholic fatty liver disease. *Digestive diseases and sciences*. 2009;54(8):1772-7.

183. Yang S, Hwang S, Choi H, Yoo H-J, Seo JA, Kim SG, et al. Serum selenoprotein P levels in patients with type 2 diabetes and prediabetes: implications for insulin resistance, inflammation, and atherosclerosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(8):E1325-E9.

184. Khan MS, KNOWLES BB, ADEN DP, ROSNE R. Secretion of testosterone-estradiol-binding globulin by a human hepatoma-derived cell line. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1981;53(2):448-9.

185. Denecke B, Gräber S, Schäfer C, Heiss A, Wöltje M, Jahnen-Dechent W. Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of fetuin-B and fetuin-A. *Biochemical Journal*. 2003;376(1):135-45.

186. Lebreton J, Joisel F, Raoult J, Lannuzel B, Rogez J, Humbert G. Serum concentration of human alpha 2 HS glycoprotein during the inflammatory process: evidence that alpha 2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant. *The Journal of clinical investigation*. 1979;64(4):1118-29.

187. Auberger P, Falquerho L, Contreres JO, Pages G, Le Cam G, Rossi B, et al. Characterization of a natural inhibitor of the insulin receptor tyrosine kinase: cDNA cloning, purification, and anti-mitogenic activity. *Cell*. 1989;58(4):631-40.

188. Pal D, Dasgupta S, Kundu R, Maitra S, Das G, Mukhopadhyay S, et al. Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nature medicine*. 2012;18(8):1279.

189. Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(12):1131-41.

190. Stefan N, Hennige AM, Staiger H, Machann J, Schick F, Kröber SM, et al. α 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans. *Diabetes care*. 2006;29(4):853-7.
191. Misu H, Takamura T, Takayama H, Hayashi H, Matsuzawa-Nagata N, Kurita S, et al. A liver-derived secretory protein, selenoprotein P, causes insulin resistance. *Cell metabolism*. 2010;12(5):483-95.
192. Choi HY, Hwang SY, Lee CH, Hong HC, Yang SJ, Yoo HJ, et al. Increased selenoprotein p levels in subjects with visceral obesity and nonalcoholic Fatty liver disease. *Diabetes & metabolism journal*. 2013;37(1):63-71.
193. Sutton-Tyrrell K, Wildman RP, Matthews KA, Chae C, Lasley BL, Brockwell S, et al. Sex hormone-binding globulin and the free androgen index are related to cardiovascular risk factors in multiethnic premenopausal and perimenopausal women enrolled in the Study of Women Across the Nation (SWAN). *Circulation*. 2005;111(10):1242-9.
194. Stefan N, Schick F, Häring H-U. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2009;361(27):2675.
195. Kalme T, Seppälä M, Qiao Q, Koistinen R, Nissinen A, Harrela M, et al. Sex hormone-binding globulin and insulin-like growth factor-binding protein-1 as indicators of metabolic syndrome, cardiovascular risk, and mortality in elderly men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(3):1550-6.
196. Perry JR, Weedon MN, Langenberg C, Jackson AU, Lyssenko V, Sparsø T, et al. Genetic evidence that raised sex hormone binding globulin (SHBG) levels reduce the risk of type 2 diabetes. *Human molecular genetics*. 2009;19(3):535-44.
197. Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides*. 2014;56:94-110.
198. Wrann CD, White JP, Salogiannnis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell metabolism*. 2013;18(5):649-59.
199. Ferrer-Martínez A, Ruiz-Lozano P, Chien KR. Mouse PeP: a novel peroxisomal protein linked to myoblast differentiation and development. *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists*. 2002;224(2):154-67.
200. Teufel A, Malik N, Mukhopadhyay M, Westphal H. Frcp1 and Frcp2, two novel fibronectin type III repeat containing genes. *Gene*. 2002;297(1-2):79-83.
201. Wrann CD. FNDC5/Irisin—their role in the nervous system and as a mediator for beneficial effects of exercise on the brain. *Brain plasticity*. 2015;1(1):55-61.
202. Korta P, Pocheć E, Mazur-Biały A. Irisin as a Multifunctional Protein: Implications for Health and Certain Diseases. *Medicina*. 2019;55(8):485.
203. Panati K, Narala VR, Narasimha VR, Derangula M, Tatireddigari VRA, Yeguvapalli S. Expression, purification and biological characterisation of recombinant human irisin (12.5 kDa). *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*. 2018;16(2):459-66.
204. Mahgoub MO, D'Souza C, Al Darmaki RS, Baniyas MM, Adeghate E. An update on the role of irisin in the regulation of endocrine and metabolic functions. *Peptides*. 2018;104:15-23.
205. Lecker SH, Zavin A, Cao P, Arena R, Allsup K, Daniels KM, et al. Expression of the irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise

- performance in patients with heart failure. *Circulation: Heart Failure*. 2012;5(6):812-8.
206. Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? *Nature*. 2012;488(7413):E9.
 207. Lee P, Linderman JD, Smith S, Brychta RJ, Wang J, Idelson C, et al. Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans. *Cell metabolism*. 2014;19(2):302-9.
 208. Roca-Rivada A, Castelao C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Crujeiras AB, et al. FNDc5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PloS one*. 2013;8(4):e60563.
 209. Ebert T, Focke D, Petroff D, Wurst U, Richter J, Bachmann A, et al. Serum levels of the myokine irisin in relation to metabolic and renal function. *European journal of endocrinology*. 2014;170(4):501-6.
 210. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, Huh JY, Park KH, Seufert J, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nature reviews endocrinology*. 2017;13(6):324.
 211. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(4):E769-E78.
 212. Moreno M, Moreno-Navarrete JM, Serrano M, Ortega F, Delgado E, Sanchez-Ragnarsson C, et al. Circulating irisin levels are positively associated with metabolic risk factors in sedentary subjects. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124100.
 213. Kurdiova T, Balaz M, Mayer A, Maderova D, Belan V, Wolfrum C, et al. Exercise-mimicking treatment fails to increase Fndc5 mRNA & irisin secretion in primary human myotubes. *Peptides*. 2014;56:1-7.
 214. Qiu S, Cai X, Sun Z, Schumann U, Zügel M, Steinacker JM. Chronic exercise training and circulating irisin in adults: a meta-analysis. *Sports medicine*. 2015;45(11):1577-88.
 215. Huh JY, Siopi A, Mougios V, Park KH, Mantzoros CS. Irisin in response to exercise in humans with and without metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(3):E453-E7.
 216. Tsuchiya Y, Ando D, Goto K, Kiuchi M, Yamakita M, Koyama K. High-intensity exercise causes greater irisin response compared with low-intensity exercise under similar energy consumption. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2014;233(2):135-40.
 217. Tsuchiya Y, Ando D, Takamatsu K, Goto K. Resistance exercise induces a greater irisin response than endurance exercise. *Metabolism*. 2015;64(9):1042-50.
 218. Aydin S, Aydin S, Kuloglu T, Yilmaz M, Kalayci M, Sahin İ, et al. Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45 min of a Turkish bath or running. *Peptides*. 2013;50:13-8.
 219. Grygiel-Górniak B, Puszczewicz M. A review on irisin, a new protagonist that mediates muscle-adipose-bone-neuron connectivity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(20):4687-93.
 220. Pérez-Sotelo D, Roca-Rivada A, Baamonde I, Baltar J, Castro A, Domínguez E, et al. Lack of adipocyte-Fndc5/irisin expression and secretion reduces thermogenesis and enhances adipogenesis. *Scientific reports*. 2017;7(1):16289.

221. Chen N, Li Q, Liu J, Jia S. Irisin, an exercise-induced myokine as a metabolic regulator: an updated narrative review. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2016;32(1):51-9.
222. Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao Y, et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes*. 2014;63(2):514-25.
223. Rizk FH, Elshweikh SA, Abd El-Naby AY. Irisin levels in relation to metabolic and liver functions in Egyptian patients with metabolic syndrome. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2015;94(4):359-62.
224. Qiu S, Cai X, Yin H, Zügel M, Sun Z, Steinacker JM, et al. Association between circulating irisin and insulin resistance in non-diabetic adults: a meta-analysis. *Metabolism*. 2016;65(6):825-34.
225. Varela-Rodríguez B, Pena-Bello L, Juiz-Valiña P, Vidal-Bretal B, Cordido F, Sangiao-Alvarellos S. FNDC5 expression and circulating irisin levels are modified by diet and hormonal conditions in hypothalamus, adipose tissue and muscle. *Scientific reports*. 2016;6:29898.
226. Hou N, Han F, Sun X. The relationship between circulating irisin levels and endothelial function in lean and obese subjects. *Clinical endocrinology*. 2015;83(3):339-43.
227. Liu B-W, Yin F-Z, Qi X-M, Fan D-M, Zhang Y. The Levels of Serum Irisin as a Predictor of Insulin Resistance in Han Chinese Adults with Metabolically Healthy Obesity. *Clinical laboratory*. 2017;63(5):881-6.
228. Choi ES, Kim MK, Song MK, Kim JM, Kim ES, Chung WJ, et al. Association between serum irisin levels and non-alcoholic fatty liver disease in health screen examinees. *PLoS One*. 2014;9(10):e110680.
229. Gouda W, Mageed L, Shaker Y, Hamimy W, Afify M. Assessment of Serum Vitamin D and Irisin Levels in Obese Patients. *Clinical laboratory*. 2018;64(11).
230. Liu J-J, Wong MD, Toy WC, Tan CS, Liu S, Ng XW, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2013;27(4):365-9.
231. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity—correlation with body mass index. *Peptides*. 2013;39:125-30.
232. Crujeiras AB, Pardo M, Arturo RR, Santiago NC, Zulet MA, Martínez JA, et al. Longitudinal variation of circulating irisin after an energy restriction-induced weight loss and following weight regain in obese men and women. *American Journal of Human Biology*. 2014;26(2):198-207.
233. Hee Park K, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-Efe A, Joung KE, et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(12):4899-907.
234. Tibana R, da Cunha Nascimento D, De Souza NF, de Souza V, de Sousa Neto I, Voltarelli F, et al. Irisin levels are not associated to resistance training-induced alterations in body mass composition in older untrained women with and without obesity. *The journal of nutrition, health & aging*. 2017;21(3):241-6.
235. Chen J, Fang L, Song K, Wang X, Huang Y, Chai S, et al. Serum irisin level is higher and related with insulin in acanthosis nigricans-related obesity. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2016;124(03):203-7.

236. Jia J, Yu F, Wei W-P, Yang P, Zhang R, Sheng Y, et al. Relationship between circulating irisin levels and overweight/obesity: A meta-analysis. *World Journal of Clinical Cases*. 2019;7(12):1444-55.
237. Park M-J, Kim D-I, Choi J-H, Heo Y-R, Park S-H. New role of irisin in hepatocytes: The protective effect of hepatic steatosis in vitro. *Cellular signalling*. 2015;27(9):1831-9.
238. Liu S, Du F, Li X, Wang M, Duan R, Zhang J, et al. Effects and underlying mechanisms of irisin on the proliferation and apoptosis of pancreatic β cells. *PloS one*. 2017;12(4):e0175498.
239. Natalicchio A, Marrano N, Biondi G, Spagnuolo R, Labarbuta R, Porreca I, et al. The myokine irisin is released in response to saturated fatty acids and promotes pancreatic β -cell survival and insulin secretion. *Diabetes*. 2017;66(11):2849-56.
240. Lu J, Xiang G, Liu M, Mei W, Xiang L, Dong J. Irisin protects against endothelial injury and ameliorates atherosclerosis in apolipoprotein E-Null diabetic mice. *Atherosclerosis*. 2015;243(2):438-48.
241. Qiao X, Nie Y, Ma Y, Chen Y, Cheng R, Yin W, et al. Irisin promotes osteoblast proliferation and differentiation via activating the MAP kinase signaling pathways. *Scientific reports*. 2016;6:18732.
242. Zhu D, Wang H, Zhang J, Zhang X, Xin C, Zhang F, et al. Irisin improves endothelial function in type 2 diabetes through reducing oxidative/nitrative stresses. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2015;87:138-47.
243. Ates I, Arikan M, Erdogan K, Kaplan M, Yuksel M, Topcuoglu C, et al. Factors associated with increased irisin levels in the type 1 diabetes mellitus. *Endocrine regulations*. 2017;51(1):1-7.
244. Espes D, Lau J, Carlsson P-O. Increased levels of irisin in people with long-standing Type 1 diabetes. *Diabetic medicine*. 2015;32(9):1172-6.
245. Du X-L, Jiang W-X. Lower circulating irisin level in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Hormone and Metabolic Research*. 2016;48(10):644-52.
246. Zhang C, Ding Z, Lv G, Li J, Zhou P, Zhang J. Lower irisin level in patients with type 2 diabetes mellitus: A case-control study and meta-analysis: 2 型糖尿病患者的低鸢尾素水平: 一项病例对照研究和 meta 分析. *Journal of diabetes*. 2016;8(1):56-62.
247. Shoukry A, Shalaby SM, Bdeer SEA, Mahmoud AA, Mousa MM, Khalifa A. Circulating serum irisin levels in obesity and type 2 diabetes mellitus. *IUBMB life*. 2016;68(7):544-56.
248. Shelbaya S, Abu Shady MM, Nasr MS, Bekhet MM, Mageed YA-A, Abbas M. Study of irisin hormone level in type 2 diabetic patients and patients with diabetic nephropathy. *Current diabetes reviews*. 2018;14(5):481-6.
249. Assyov Y, Gateva A, Tsakova A, Kamenov Z. Irisin in the glucose continuum. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2016;124(01):22-7.
250. Tentolouris A, Eleftheriadou I, Tsilingiris D, Anastasiou IA, Kosta OA, Mourouzis I, et al. Plasma Irisin Levels in Subjects with Type 1 Diabetes: Comparison with Healthy Controls. *Hormone and Metabolic Research*. 2018;50(11):803-10.
251. García-Fontana B, Reyes-García R, Morales-Santana S, Ávila-Rubio V, Muñoz-Garach A, Rozas-Moreno P, et al. Relationship between myostatin and irisin in type 2 diabetes mellitus: a compensatory mechanism to an unfavourable metabolic state? *Endocrine*. 2016;52(1):54-62.

252. Huh JH, Ahn SV, Choi JH, Koh SB, Chung CH. High serum irisin level as an independent predictor of diabetes mellitus: a longitudinal population-based study. *Medicine*. 2016;95(23).
253. Kuzmicki M, Telejko B, Lipinska D, Pliszka J, Szamatowicz M, Wilk J, et al. Serum irisin concentration in women with gestational diabetes. *Gynecological Endocrinology*. 2014;30(9):636-9.
254. Garcés MF, Peralta JJ, Ruiz-Linares CE, Lozano AR, Poveda NE, Torres-Sierra AL, et al. Irisin levels during pregnancy and changes associated with the development of preeclampsia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(6):2113-9.
255. Ebert T, Stepan H, Schrey S, Kralisch S, Hindricks J, Hopf L, et al. Serum levels of irisin in gestational diabetes mellitus during pregnancy and after delivery. *Cytokine*. 2014;65(2):153-8.
256. Erol O, Erkal N, Ellidağ HY, İsenlik BS, Aydın Ö, Derbent AU, et al. Irisin as an early marker for predicting gestational diabetes mellitus: a prospective study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016;29(22):3590-5.
257. Cui L, Qiao T, Xu F, Li Z, Chen T, Su H, et al. Circulating irisin levels of prenatal and postnatal patients with gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 2020;126:154924.
258. Piya MK, Harte AL, Sivakumar K, Tripathi G, Voyias PD, James S, et al. The identification of irisin in human cerebrospinal fluid: influence of adiposity, metabolic markers, and gestational diabetes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2014;306(5):E512-E8.
259. Tang S, Zhang R, Jiang F, Wang J, Chen M, Peng D, et al. Circulating irisin levels are associated with lipid and uric acid metabolism in a Chinese population. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2015;42(9):896-901.
260. Jang HB, Kim H-J, Kang JH, Park SI, Park KH, Lee H-J. Association of circulating irisin levels with metabolic and metabolite profiles of Korean adolescents. *Metabolism*. 2017;73:100-8.
261. Oelmann S, Nauck M, Völzke H, Bahls M, Friedrich N. Circulating irisin concentrations are associated with a favourable lipid profile in the general population. *PloS one*. 2016;11(4):e0154319.
262. Komolka K, Albrecht E, Schering L, Brenmoehl J, Hoefflich A, Maak S. Locus characterization and gene expression of bovine FNDC5: is the myokine irisin relevant in cattle? *PloS one*. 2014;9(1):e88060.
263. So WY, Leung PS. Irisin ameliorates hepatic glucose/lipid metabolism and enhances cell survival in insulin-resistant human HepG2 cells through adenosine monophosphate-activated protein kinase signaling. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2016;78:237-47.
264. Shanaki M, Moradi N, Emamgholipour S, Fadaei R, Poustchi H. Lower circulating irisin is associated with nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11 Suppl 1:S467-S72.
265. Zhang H-J, Zhang X-F, Ma Z-M, Pan L-L, Chen Z, Han H-W, et al. Irisin is inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults. *Journal of hepatology*. 2013;59(3):557-62.
266. Waluga M, Kukla M, Kotulski R, Zorniak M, Boryczka G, Kajor M, et al. Omentin, vaspin and irisin in chronic liver diseases. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2019;70(2):277-85.

267. Polyzos SA, Kountouras J, Anastasilakis AD, Margouta A, Mantzoros CS. Association between circulating irisin and homocysteine in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrine*. 2015;49(2):560-2.
268. Petta S, Valenti L, Svegliati-Baroni G, Ruscica M, Pipitone RM, Dongiovanni P, et al. Fibronectin Type III Domain-Containing Protein 5 rs3480 A> G Polymorphism, Irisin, and Liver Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;102(8):2660-9.
269. Gaggini M, Cabiati M, Del Turco S, Navarra T, De Simone P, Filipponi F, et al. Increased FND5/Irisin expression in human hepatocellular carcinoma. *Peptides*. 2017;88:62-6.
270. Ulualan G, Kuskü-Kiraz Z, Kirel B, editors. Relation of serum irisin levels, non-alcoholic fatty liver disease, glucose and lipid metabolism parameters in obese children. 20th European Congress of Endocrinology; 2018: BioScientifica.
271. Gao S, McMillan RP, Jacas J, Zhu Q, Li X, Kumar GK, et al. Regulation of substrate oxidation preferences in muscle by the peptide hormone adropin. *Diabetes*. 2014;63(10):3242-52.
272. Kuhla A, Hahn S, Butschkau A, Lange S, Wree A, Vollmar B. Lifelong caloric restriction reprograms hepatic fat metabolism in mice. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2013;69(8):915-22.
273. Partridge CG, Fawcett GL, Wang B, Semenkovich CF, Cheverud JM. The effect of dietary fat intake on hepatic gene expression in LG/J AND SM/J mice. *BMC genomics*. 2014;15(1):99.
274. Gao S, McMillan RP, Zhu Q, Lopaschuk GD, Hulver MW, Butler AA. Therapeutic effects of adropin on glucose tolerance and substrate utilization in diet-induced obese mice with insulin resistance. *Molecular metabolism*. 2015;4(4):310-24.
275. Li L, Xie W, Zheng XL, Yin WD, Tang CK. A novel peptide adropin in cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta*. 2016;453:107-13.
276. Wong C-M, Wang Y, Lee JTH, Huang Z, Wu D, Xu A, et al. Adropin is a brain membrane-bound protein regulating physical activity via the NB-3/Notch signaling pathway in mice. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(37):25976-86.
277. Butler AA, St-Onge MP, Siebert EA, Medici V, Stanhope KL, Havel PJ. Differential Responses of Plasma Adropin Concentrations To Dietary Glucose or Fructose Consumption In Humans. *Sci Rep*. 2015;5:14691.
278. St-Onge MP, Shechter A, Shlisky J, Tam CS, Gao S, Ravussin E, et al. Fasting plasma adropin concentrations correlate with fat consumption in human females. *Obesity*. 2014;22(4):1056-63.
279. Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta M, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation*. 2010;122(11_suppl_1):S185-S92.
280. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Yilmaz M, Kalayci M, et al. Expression of adropin in rat brain, cerebellum, kidneys, heart, liver, and pancreas in streptozotocin-induced diabetes. *Molecular and cellular biochemistry*. 2013;380(1-2):73-81.
281. Aydin S. Presence of adropin, nesfatin-1, apelin-12, ghrelins and salusins peptides in the milk, cheese whey and plasma of dairy cows. *Peptides*. 2013;43:83-7.
282. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S. Copeptin, adropin and irisin concentrations in breast milk and plasma of healthy women and those with gestational diabetes mellitus. *Peptides*. 2013;47:66-70.

283. Sayin O, Tokgoz Y, Arslan N. Investigation of adropin and leptin levels in pediatric obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27(5-6):479-84.
284. Butler AA, Tam CS, Stanhope KL, Wolfe BM, Ali MR, O'Keeffe M, et al. Low circulating adropin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2012;97(10):3783-91.
285. Yang C, DeMars KM, Candelario-Jalil E. Age-Dependent Decrease in Adropin is Associated with Reduced Levels of Endothelial Nitric Oxide Synthase and Increased Oxidative Stress in the Rat Brain. *Aging Dis.* 2018;9(2):322-30.
286. de Lange P, Moreno M, Silvestri E, Lombardi A, Goglia F, Lanni A. Fuel economy in food-deprived skeletal muscle: signaling pathways and regulatory mechanisms. *The FASEB Journal.* 2007;21(13):3431-41.
287. Gao S, McMillan RP, Zhu Q, Lopaschuk GD, Hulver MW, Butler AA. Therapeutic effects of adropin on glucose tolerance and substrate utilization in diet-induced obese mice with insulin resistance. *Mol Metab.* 2015;4(4):310-24.
288. Lian A, Wu K, Liu T, Jiang N, Jiang Q. Adropin induction of lipoprotein lipase expression in tilapia hepatocytes. *J Mol Endocrinol.* 2016;56(1):11-22.
289. Chen R-M, Yuan X, Ouyang Q, Lin X-Q, Ai Z-Z, Zhang Y, et al. Adropin and glucagon-like peptide-2 are associated with glucose metabolism in obese children. *World Journal of Pediatrics.* 2019;15(6):565-71.
290. Zang H, Jiang F, Cheng X, Xu H, Hu X. Serum adropin levels are decreased in Chinese type 2 diabetic patients and negatively correlated with body mass index. *Endocrine journal.* 2018;65(7):685-91.
291. Kałużna M, Hoppe K, Schwermer K, Ibrahim AY, Pawlaczyk K, Ziemnicka K. Adropin and irisin levels in relation to nutrition, body composition, and insulin resistance in patients with end-stage renal disease on chronic hemodialysis and peritoneal dialysis. *Pol Arch Med Wewn.* 2016;126(7-8):474-82.
292. Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Molero-Ramirez H, Tan H-L, Bandla HP. Circulating adropin concentrations in pediatric obstructive sleep apnea: potential relevance to endothelial function. *The Journal of pediatrics.* 2013;163(4):1122-6.
293. Wu L, Fang J, Chen L, Zhao Z, Luo Y, Lin C, et al. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clinical chemistry and laboratory medicine.* 2014;52(5):751-8.
294. Hu W, Chen L. Association of serum adropin concentrations with diabetic nephropathy. *Mediators of inflammation.* 2016;2016.
295. Celik E, Yilmaz E, Celik O, Ulas M, Turkcuoglu I, Karaer A, et al. Maternal and fetal adropin levels in gestational diabetes mellitus. *Journal of perinatal medicine.* 2013;41(4):375-80.
296. Yildirim B, Celik O, Aydin S. Adropin: a key component and potential gatekeeper of metabolic disturbances in polycystic ovarian syndrome. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2014;41(3):310-2.
297. Beigi A, Shirzad N, Nikpour F, Nasli Esfahani E, Emamgholipour S, Bandarian F. Association between serum adropin levels and gestational diabetes mellitus; a case-control study. *Gynecological Endocrinology.* 2015;31(12):939-41.

298. Palizban A-A, Yazdani A-H, Jahanbani-Ardakani H. Role of rs7903146 polymorphism and adropin serum level in patients with diabetes mellitus; a case-control study from Isfahan, Iran. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2019;1-4.
299. Hosseini A, Shanaki M, Emamgholipour S, Nakhjavani M, Razi F, Golmohammadi T. Elevated serum levels of adropin in patients with type 2 diabetes mellitus and its association with insulin resistance. *Journal of Biology and Today's World*. 2016;5(3):44-9.
300. Kutlu O, Altun O, Dikker O, Aktas S, Ozsoy N, Arman Y, et al. Serum Adropin Levels Are Reduced in Adult Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Med Princ Pract*. 2019;28(5):463-9.
301. Kocaoglu C, Buyukinan M, Erdem SS, Ozel A. Are obesity and metabolic syndrome associated with plasma adropin levels in children? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(11-12):1293-7.
302. Chen X, Xue H, Fang W, Chen K, Chen S, Yang W, et al. Adropin protects against liver injury in nonalcoholic steatohepatitis via the Nrf2 mediated antioxidant capacity. *Redox biology*. 2019;21:101068.
303. Gibbons GH. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: a new therapeutic target. *The American journal of cardiology*. 1997;79(5):3-8.
304. Cohn JN. Arterial compliance to stratify cardiovascular risk: more precision in therapeutic decision making. Oxford University Press; 2001.
305. Yosae S, Soltani S, Sekhavati E, Jazayeri S. Adropin-a novel biomarker of heart disease: a systematic review article. *Iranian journal of public health*. 2016;45(12):1568.
306. Mather KJ, Lteif A, Steinberg HO, Baron AD. Interactions between endothelin and nitric oxide in the regulation of vascular tone in obesity and diabetes. *Diabetes*. 2004;53(8):2060-6.
307. Fallo F, Dalla Pozza A, Sonino N, Lupia M, Tona F, Federspil G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2009;19(9):646-53.
308. Ju DY, Choe YG, Cho YK, Shin DS, Yoo SH, Yim SH, et al. The influence of waist circumference on insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in apparently healthy Korean adults. *Clinical and molecular hepatology*. 2013;19(2):140.
309. Sanches PL, de Piano A, Campos RM, Carnier J, de Mello MT, Elias N, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with cardiovascular risk factors in obese adolescents: the role of interdisciplinary therapy. *Journal of clinical lipidology*. 2014;8(3):265-72.
310. Clemente APG, Dal Molin Netto B, Carvalho-Ferreira JPd, Campos RMdS, Ganen AdP, Tock L, et al. Waist circumference as a marker for screening nonalcoholic fatty liver disease in obese adolescents. *Revista Paulista de Pediatria*. 2016;34(1):47-55.
311. Nobili V, Bedogni G, Berni Canani R, Brambilla P, Cianfarani S, Pietrobelli A, et al. The potential role of fatty liver in paediatric metabolic syndrome: a distinct phenotype with high metabolic risk? *Pediatric obesity*. 2012;7(6):e75-e80.
312. Manco M, Marcellini M, Devito R, Comparcola D, Sartorelli M, Nobili V. Metabolic syndrome and liver histology in paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *International journal of obesity*. 2008;32(2):381-7.

313. Gu Z, Li D, He H, Wang J, Hu X, Zhang P, et al. Body mass index, waist circumference, and waist-to-height ratio for prediction of multiple metabolic risk factors in Chinese elderly population. *Scientific reports*. 2018;8(1):1-6.
314. Nwagha U, Ikekpeazu E, Ejezie F, Neboh E, Maduka I. Atherogenic index of plasma as useful predictor of cardiovascular risk among postmenopausal women in Enugu, Nigeria. *African health sciences*. 2010;10(3).
315. Chang Y, Li Y, Guo X, Dai D, Sun Y. The Association of Ideal Cardiovascular Health and Atherogenic Index of plasma in rural population: a cross-sectional study from Northeast China. *International journal of environmental research and public health*. 2016;13(10):1027.
316. Qian W, Zheng D, Liu J, Li F, Li Q. Atherogenic index of plasma is a novel predictor of non-alcoholic fatty liver disease in obese participants: a cross-sectional study. *Lipids in health and disease*. 2018;17(1):1-6.
317. Sánchez-Chaparro MA, Calvo-Bonacho E, González-Quintela A, Cabrera M, Sáinz JC, Fernández-Labandera C, et al. Higher red blood cell distribution width is associated with the metabolic syndrome: results of the Ibermutuamur CARDiovascular RIsk assessment study. *Diabetes Care*. 2010;33(3):e40-e.
318. Yang W, Huang H, Wang Y, Yu X, Yang Z. High red blood cell distribution width is closely associated with nonalcoholic fatty liver disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2014;26(2):174-8.
319. Kim HM, Kim BS, Cho YK, Kim BI, Sohn CI, Jeon WK, et al. Elevated red cell distribution width is associated with advanced fibrosis in NAFLD. *Clinical and molecular hepatology*. 2013;19(3):258.
320. Issa D, Albeldawi M, Lopez R, Alkhouri N. Hematocrit levels and red blood cell indices in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2014;26(3):363-4.
321. Abdel-Razik A, Mousa N, Shabana W, Refaey M, ElMahdy Y, Elhelaly R, et al. A novel model using mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio as a marker of nonalcoholic steatohepatitis in NAFLD patients: multicentric study. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2016;28(1):e1-e9.
322. Kurdiova T, Balaz M, Vician M, Maderova D, Vlcek M, Valkovic L, et al. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *The Journal of physiology*. 2014;592(5):1091-107.
323. Mierzwicka A, Bolanowski M. New peptides players in metabolic disorders. *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online)*. 2016;70:881-6.
324. Yosae S, Khodadost M, Esteghamati A, Speakman JR, Shidfar F, Nazari MN, et al. Metabolic Syndrome Patients Have Lower Levels of Adropin When Compared With Healthy Overweight/Obese and Lean Subjects. *Am J Mens Health*. 2017;11(2):426-34.
325. Inal ZO, Erdem S, Gederet Y, Duran C, Kucukaydin Z, Kurku H, et al. The impact of serum adropin and ischemia modified albumin levels based on BMI in PCOS. *Endokrynologia Polska*. 2018;69(2):135-41.
326. Chang JB, Chu NF, Lin FH, Hsu JT, Chen PY. Relationship between plasma adropin levels and body composition and lipid characteristics amongst young adolescents in Taiwan. *Obes Res Clin Pract*. 2018;12(Suppl 2):101-7.

327. Akcılar R, Koçak FE, Şimşek H, Akcılar A, Bayat Z, Ece E, et al. The effect of adropin on lipid and glucose metabolism in rats with hyperlipidemia. *Iranian journal of basic medical sciences*. 2016;19(3):245.
328. Huh JY, Mougios V, Kabasakalis A, Fatouros I, Siopi A, Douroudos II, et al. Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(11):E2154-E61.
329. Ruan Q, Huang Y, Yang L, Ruan J, Gu W, Zhang X, et al. The effects of both age and sex on irisin levels in paired plasma and cerebrospinal fluid in healthy humans. *Peptides*. 2019;113:41-51.
330. Yang C, DeMars KM, Candelario-Jalil E. Age-dependent decrease in adropin is associated with reduced levels of endothelial nitric oxide synthase and increased oxidative stress in the rat brain. *Aging and disease*. 2018;9(2):322.



ÖZGEÇMİŞ

Araştırmacı Yaprak Şule ÖREK 1995 yılında Erzurum’ da doğdu. İlköğretim ve lise eğitimini burada tamamladı. 2013 yılında Atatürk Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik bölümünde lisans eğitimine başlayarak buradaki eğitimini 2017 yılında tamamladı. 2017 yılında Erzincan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında yüksek lisans öğrenimine başlayan araştırmacı Sağlık Bakanlığı bünyesindeki Erzurum ili Yakutiye İlçe Sağlık Müdürlüğünde diyetisyen olarak görev yapmaktadır.